



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE D
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA RITA ROCHA PESSOA

***Relação entre Perturbação Disfórica Pré-Menstrual e Depressão
Perinatal: Revisão Sistemática***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE PSICOLOGIA MÉDICA

Trabalho realizado sob a orientação de:
INVESTIGADORA DOUTORA ANA TELMA PEREIRA
DRA. DANIELA PEREIRA

01/2021

RELAÇÃO ENTRE PERTURBAÇÃO DISFÓRICA PRÉ-MESTRUAL E DEPRESSÃO PERINATAL: REVISÃO SISTEMÁTICA

A.R. PESSOA¹; D. PEREIRA^{2,3}; A.T. PEREIRA²

1. Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Portugal;
2. Instituto de Psicologia Médica, Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra;
3. Centro de Responsabilidade Integrada de Psiquiatria, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra;

ÍNDICE

RESUMO.....	5
ABSTRACT	6
INTRODUÇÃO.....	7
METODOLOGIA	10
RESULTADOS	11
DISCUSSÃO	14
REFERÊNCIAS	19

LISTA DE ABREVIATURAS

DPN- Depressão perinatal

DPP- Depressão pós-parto

EPDS- *Edinburgh Postnatal Depression Scale*

FSH- Hormona Folículo-Estimulante

GnRH- Hormona de Libertação das Gonadotrofinas

LH- Hormona Luteinizante

PDPM- Perturbação Disfórica Pré-Menstrual

PDSS- *Postpartum Depression Screening Scale*

PP- Pós-parto

PRISMA- *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

SCID IV- *Structured Clinical Interview for DSM IV*

SPM- Síndrome pré-menstrual

RESUMO

Cerca de 80-90% das mulheres em idade reprodutiva experienciam sintomas físicos e psicopatológicos na fase lútea do ciclo menstrual. Destas, 1.2 a 5% cumprem critérios de diagnóstico para Perturbação Disfórica Pré-Menstrual (PDPM). Além de gerar sofrimento significativo e interferência com o funcionamento social, ocupacional e interpessoal, esta síndrome surge num continuum de vulnerabilidade, associando-se a outras perturbações afetivas, noutras fases reprodutivas como a gravidez ou o período pós-parto (PP). No entanto, a literatura relativa a esta associação é escassa e apresenta grande variabilidade quer ao nível da metodologia adotada, quer dos resultados e conclusões, nem sempre confirmados por outros estudos e até inconsistentes.

Partindo da pesquisa dos termos (*premenstrual dysphoric disorder AND (postpartum depression OR pregnancy depression OR postnatal depression OR perinatal depression OR antenatal depression)*), nas bases de dados *PubMed, EMBASE, CINAHL, PsycINFO* foram incluídos sete estudos originais, sendo seis observacionais retrospectivos e um prospetivo, publicados no período de 1999 a 2020. Todos apresentavam definição clara e operacional de PDPM e análise da relação desta com a depressão perinatal (DPN)(gravidez e até aos 12 meses pós-parto). Este estudo seguiu a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)*.

Apenas um estudo relacionou a PDPM com a depressão durante a gravidez, entre as 32 e as 42 semanas de gestação, com evidência de associação positiva entre PDPM e DPN. Este e outros cinco estudos, evidenciam uma relação positiva entre PDPM e depressão no PP, avaliada em períodos variáveis desde 2-4 dias até um ano após o nascimento. Apenas num estudo não se verificou associação significativa entre PDPM e DPP, esta avaliada às quatro semanas PP.

Concluiu-se que a história de PDPM é fator predisponente para o desenvolvimento de depressão, pela associação positiva e significativa entre PDPM e DPN, principalmente no pós-parto. A presente revisão fundamenta a relevância de avaliar sistematicamente a história de Perturbação Disfórica Pré-Menstrual, pelos profissionais de saúde, no seguimento das mulheres ao longo do período perinatal.

PALAVRAS-CHAVE/ KEYWORDS: *Perturbação Disfórica Pré-menstrual, Depressão Perinatal, Revisão sistemática*

ABSTRACT

Around 80-90% of women in reproductive age experiences physical and psychological symptoms during the luteal fase of menstrual cycle. Premenstrual dysphoric disorder (PMDD) affects 1.2 to 5% of those. Besides significant suffering and social, ocupacional and interpersonal impairment, this syndrome appears in a continuum of vulnerability being associated with other affetive disorders, in different reproductive phases, such as pregnancy and post partum period. However, the literature on this association is scarce and presents great variability in terms of the methodology adopted, the results and research, which are not always confirmed by other studies and even inconsistent.

In accordance with *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* Guidelines, we conducted a comprehensive literature search with data-specific search terms (*premenstrual dysphoric disorder AND (postpartum depression OR pregnancy depression OR postnatal depression OR perinatal depression OR antenatal depression)*) in *PubMed, EMBASE, CINAHL, PsycINFO* databases. We included seven original studies, six with a retrospective study design and one prospetive study, published in 1999 to 2020, that collected history of PMDS and perinatal depression status (during pregnancy and twelve months after delivery) and association between these two.

Only one study related PMDD with depression during pregnancy, evaluated between 32 and 42 weeks of gestation, with evidence of a positive association between PDPM and PND. This and five other studies show a positive relationship between PMDD and postpartum depression (PPD), assessed in periods ranging from 2-4 days to one year after birth. Only in one study there was no significant association between PDPM and PPD, which was assessed at four weeks PP.

There appers to be a positive and significant association between history of PMDD and development of perinatal depression, particularly postpartum depression. This review supports the relevance of systematically assessing the history of Premenstrual Dysphoric Disorder, by health professionals, in monitoring women throughout the perinatal period.

KEY WORDS: *Premenstrual Dysforic Disorder, Perinatal Depression, Systematic Review*

INTRODUÇÃO

O ciclo menstrual é um dos ritmos biológicos mais complexos e importante. O seu controlo é operado essencialmente pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal e requer a secreção pulsátil da Hormona de Libertação das Gonadotrofinas (GnRH), no núcleo arqueado, em frequência e amplitude. Esta secreção é controlada pelo sistema catecolaminérgico, estimulada pela noradrenalina e inibida pela dopamina, envolvendo outros neurotransmissores como a serotonina, melatonina e endorfinas. Por sua vez, a GnRH estimula a secreção da Hormona Folículo-Estimulante (FSH) e da Hormona Luteinizante (LH), pela hipófise anterior, moldando o ciclo. Numa primeira fase e sob ação da FSH, designada por fase folicular, ocorre a maturação dos folículos com secreção de estrogénios, pelos ovários. Dura aproximadamente 14 dias até ao pico de LH capaz de induzir a ovulação [1]. Na segunda fase do ciclo, pós ovulatória ou fase lútea, predomina a progesterona, por ação do corpo lúteo. Na ausência de fecundação, verifica-se um decréscimo da concentração dos estrogénios, culminando na menstruação com conseqüente aumento da FSH e transição lútea-folicular [1].

Cerca de 80-90% das mulheres em idade reprodutiva experienciam sintomas [2] físicos e psicopatológicos na fase lútea do ciclo menstrual: 20 a 25% das mulheres apresentam síndrome pré-menstrual e 1.2 a 5% das mulheres cumprem critérios de diagnóstico para Perturbação Disfórica Pré-Menstrual (PDPM) [3].

A síndrome pré-menstrual é uma condição crónica e recorrente, constituída por um conjunto de sintomas cognitivo-afetivos, comportamentais e somáticos que ocorrem de forma previsível, na fase lútea do ciclo menstrual e que desaparecem poucos dias após a menstruação [4]. A coleção específica de sintomas é menos importante do que a sua natureza cíclica e relação temporal com a menstruação [1]. Já a PDPM representa uma condição mais grave e incapacitante desta síndrome, num contínuo de vulnerabilidade e etiopatogenia partilhada. Esta é classificada pelo DSM-V no grupo nosológico das Perturbações Depressivas e para o seu diagnóstico é necessário verificar-se a existência de pelo menos cinco sintomas, de uma lista de onze possíveis (tabela1) [5], que engloba sintomas cognitivo-afetivos, comportamentais e somáticos, presentes na semana anterior ao início da menstruação. Adicionalmente, os sintomas pré-menstruais devem estar associados a um sofrimento significativo ou interferir negativamente com o funcionamento social, ocupacional e interpessoal. Estes devem melhorar durante a menstruação e estar minimizados ou ausentes após o seu término.

Estes dados podem ser obtidos por entrevista clínica e/ou através de ferramentas como o *Daily Record of Severity of Problems* [6][7], *The Calendar of Premenstrual Experiences* ou o *Premenstrual Assessment Form* [8]. A utilização dos

critérios do DSM-5, em associação com o preenchimento de diários prospetivos por, pelo menos, dois ciclos menstruais consecutivos, é atualmente reconhecido como o modo prático de confirmação diagnóstica[9]. Tais observações são válidas na presença de ciclos espontâneos, ovulatórios, na ausência de intervenção farmacológica hormonal, drogas ou álcool [3] e estes registos permitem excluir exacerbações pré-menstruais de outras patologias psiquiátricas que estão também presentes ao longo de todo o ciclo menstrual. Existe ainda uma ferramenta retrospectiva, o *Premenstrual Symptoms Screening Tool* [10].

Tabela 1. Critérios de diagnóstico da PDPM segundo o DSM-5.	
A	Na maioria dos ciclos menstruais, presença de ≥ 5 sintomas na semana anterior ao início da menstruação, com melhorias após o início da menstruação e ausência de sintomas na semana pós-menstruação
B	Presença de ≥ 1 dos sintomas 1. Labilidade afetiva marcada 2. Raiva/irritabilidade acentuada ou aumento dos conflitos interpessoais 3. Humor deprimido, sentimentos de desesperança ou ideias de auto desaprovação acentuados. 4. Ansiedade, tensão, e/ou sensação de estar excitada ou enervada.
C	Adicionalmente, ≥ 1 sintoma (com B+C a perfazer um total de 5 sintomas) 1. Diminuição do interesse pelas atividades habituais 2. Dificuldades subjetivas de concentração. 3. Letargia, fadiga fácil ou marcada falta de energia 4. Alterações significativas de apetite, ingestão alimentar excessiva ou <i>craving</i> por alimentos específicos. 5. Hipersónia ou insónia. 6. Sensação de ser oprimida ou de estar de fora de controlo. 7. Sintomas físicos como tensão mamária.
D	Os sintomas estão associados a mal-estar clinicamente significativo ou interferem com o trabalho, escola, atividades sociais e relações pessoais.
E	A alteração não é uma simples exacerbação de sintomas de outra perturbação.

As teorias etiológicas mais aceites para PDPM abrangem uma resposta anormal à flutuação hormonal normal durante o ciclo, particularmente ao estrogénio e progesterona. As flutuações destes esteróides podem modular a transmissão serotoninérgica e adrenérgica, com efeito estimulante no fator neurotrófico derivado do cérebro, no eixo hipotálamo-pituitário-adrenal e na função imune [11]. Mulheres com PDPM exibem irregularidades no sistema serotoninérgico, na fase lútea tardia [12], quando ocorre o declínio da concentração de estrogénios. Também a sensibilidade

alterada às flutuações hormonais condiciona variações nos níveis de alopregnanolona, um metabolito da progesterona. Alterações na sensibilidade do sistema GABAérgico à alopregnanolona, que atua aqui como modulador alostérico positivo do receptor GABAA [13][14], seja por tolerância aos efeitos do recetor GABAA seja pela diminuição da biossíntese da alopregnanolona [15] são hipotizadas.

Alterações nos circuitos cerebrais relacionadas com funções cognitivas e emocionais, nomeadamente na amígdala, no córtex pré-frontal dorsolateral [16][17], no córtex cingulado anterior [18][19], córtex orbitofrontal e ínsula [20] e estriado ventral [21] com relação e diferenças evidentes face às fases do ciclo menstrual e sintomatologia expressa.

Além do sofrimento e prejuízos decorrentes desta síndrome, a maior sensibilidade às flutuações hormonais experienciada durante o ciclo, conduz a uma associação potencial e risco acrescido para PDPM e para outras perturbações afetivas, noutras fases reprodutivas como a gravidez, período pós parto (PP) [22][23] e perimenopausico [24][25]. A sobreposição de comorbidades entre PDPM e a depressão pós parto (DPP) indica que estas perturbações podem representar um continuum de vulnerabilidade com fisiopatologia partilhada [26]. Por isso, e porque o período perinatal está, de facto, associado a um aumento de morbilidade psiquiátrica [27], temos assistido, nas últimas décadas, a um interesse crescente pela saúde mental da mulher na idade reprodutiva da vida. Entre 10 a 20% das mulheres tem uma perturbação psiquiátrica no período perinatal [28]. Relativamente à depressão perinatal (DPN), morbilidade mais comum no período perinatal [29], estima-se que 5 a 16% das mulheres têm uma depressão major durante a gravidez e de 4 a 16% têm uma depressão major entre o nascimento e os três meses após o parto. Se os doze meses PP forem considerados, estas percentagens podem ultrapassar os 25% [30][31][32].

Relativamente às escalas utilizadas para rastrear a DPN no PP, existem duas que se destacam pela sua larga utilização e eficácia – a *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) [33] e a *Postpartum Depression Screening Scale* (PDSS) [34], ambas validadas para as mulheres portuguesas, não apenas no pós-parto [34], mas também na gravidez [35][36].

Um estudo recente do Instituto de Psicologia Médica da Faculdade de Medicina de Coimbra evidenciou o papel dos fatores hormonais na etiologia da depressão perinatal, sugerindo uma associação entre história de sintomas (pré-)menstruais e perinatais [37]. No entanto, a literatura relativa a esta associação é escassa e apresenta grande variabilidade quer ao nível da metodologia adotada, quer dos resultados e conclusões, nem sempre confirmados por outros estudos e até inconsistentes [38]. Não

existindo nenhuma revisão sistemática publicada até ao momento, do nosso conhecimento, o objetivo deste trabalho é proceder a uma revisão sistemática dos estudos observacionais correlacionais, retrospectivos e prospetivos, que analisaram a relação entre a PDPM e a DPN (na gravidez e/ou no PP). Assim, este estudo poderá contribuir para esclarecer se a PDPM pode ou não ser considerada um fator de risco para a DPN. A ser, esta revisão pode fundamentar a relevância de avaliar sistematicamente a história de PDPM no seguimento das mulheres ao longo do período perinatal.

MÉTODOS

Para a realização desta revisão sistemática e de acordo com a metodologia *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis (PRISMA)* guidelines [38], procedeu-se à pesquisa em plataformas online de pesquisa *PsycINFO*, *PubMed*, *EMBASE*, *Web of Science*, *CINAHL* com os termos (*premenstrual dysphoric disorder AND (postpartum depression OR pregnancy depression OR postnatal depression OR perinatal depression OR antenatal depression)*) de Outubro a Dezembro de 2020. Foram analisados os títulos e *abstracts* dos artigos e averiguada a sua potencial elegibilidade. As três autoras procederam à pesquisa separadamente, tendo chegado à mesma lista de quinze estudos potencialmente relevantes e a incluir na revisão; foram eliminados os artigos duplicados. As listas das referências bibliográficas dos estudos relevantes foram examinadas, não sendo identificadas outras publicações potencialmente elegíveis.

Finalmente procedeu-se à leitura integral dos artigos capazes de cumprir os seguintes critérios de inclusão e exclusão: estudos observacionais retrospectivos ou prospetivos originais, publicados no período de 1999 a 2020, nas línguas inglesa, espanhola e portuguesa; com definição clara e operacionalizável de PDPM e DPP; uso de instrumentos validados na avaliação da PDPM e DPP; análise da relação entre PDPM e DPP. Complementou-se a pesquisa de literatura *cinzenta* com normas ou recomendações de organizações.

Nos estudos incluídos, a PDPM foi definida como o conjunto de sintomas cognitivo-afetivos, comportamentais e somáticos, que ocorrem de forma previsível, na fase lútea do ciclo menstrual e que desaparecem poucos dias após a menstruação, com sofrimento significativo associado e avaliado através de entrevista clínica [26][42] ou questionários em formato de papel [23][41][42][43][44] ou online [40].

DPN como depressão que ocorre desde a concepção até 12 meses após o parto e foi avaliada retrospectivamente com entrevista SCID DSM IV [23][26][42][44] ou instrumentos físicos [41][43] e prospectivamente com instrumentos enviados online [40].

Na Figura 1 apresenta-se o diagrama *PRISMA* com detalhes do processo de seleção. Dos 322 artigos encontrados pelas autoras nas plataformas online, foram selecionados 23 como potencialmente relevantes para a presente revisão. Destes, nove foram excluídos por estarem duplicados e outros três por serem *Abstracts* de conferências, com dados incompletos. Dos 11 artigos analisados integralmente, um foi excluído por não apresentar clara definição de DPP, dois por não apresentarem clara distinção entre PDPM e Síndrome pré-menstrual e um por avaliar a mesma população com 1286 mulheres que um dos estudos incluídos [23].

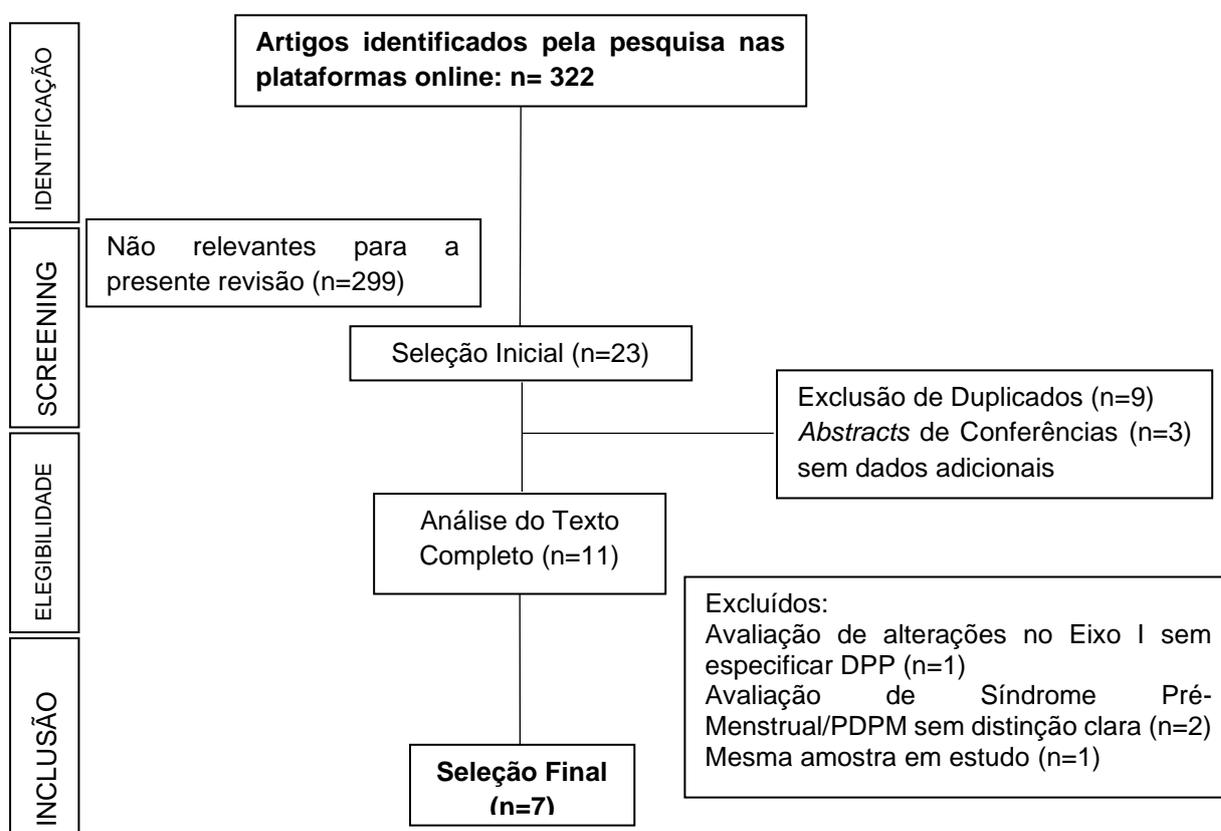


Figura 1: Diagrama PRISMA e processo de seleção.

RESULTADOS

Após o processo de seleção sumariado, a presente revisão sistemática incluiu sete artigos conduzidos nos seguintes países: Coreia, EUA, Inglaterra, Israel, Perú, Suécia e Suíça. A validade destes foi avaliada pelas três autoras de forma independente em termos de desenho do estudo, seleção da amostra, metodologia e análise

estatística. Seis dos estudos com desenho retrospectivo e um com desenho prospectivo [40]. As principais características encontram-se sumariadas na Tabela 2.

As participantes incluídas nos estudos têm idades compreendidas entre 18 e 44 anos, sendo a maioria casadas e a viver com o companheiro, com heterogeneidade quanto à escolaridade.

Foram incluídas amostras de base populacional [23][40][41][43], amostra clínica de DPP [42] e amostras clínicas de PDPM [26][44].

O diagnóstico de PDPM foi estabelecido retrospectivamente na maioria dos estudos [23][41][42][43], prospectivamente num dos estudos [40] e prospectiva e retrospectivamente numa só amostra por momentos de inclusão no estudo distintos [26][44], sendo que a percentagem de PDPM nas amostras de base populacional variou entre 2.9% [41] e 9% [43]. Na amostra clínica de DPP, a prevalência de PDPM foi de 16,3% [42].

Vários instrumentos foram usados nos estudos incluídos para determinar o diagnóstico de PDPM e DPP. Para a avaliação da presença de PDPM, dois estudos basearam-se apenas na entrevista clínica retrospectiva presencial segundo os critérios da *DSM IV* [26][42]. Cinco estudos recorreram à avaliação retrospectiva da presença dos mesmos critérios de diagnóstico, não através de entrevista mas do auto-preenchimento de um questionário em maternidades [23][41], hospital pediátrico [42][43] ou *online* [40]. Também os Critérios da *American College of Obstetricians and Gynecologists* [41][43] cujas diferenças diagnósticas, face aos primeiros são expostas na Tabela 3 e instrumentos como *Daily Rating Scale* [44], *Premenstrual Tension Syndrome Observer Scale* [44], *Premenstrual Tension Syndrome Self Rating Scale* [44], *Daily Rating Form* [26], *Menstrual Screening Questionnaire* e *Menstrual Assessment Form* [26], *Premenstrual Symptoms Screening Tool* [40], foram usados.

A presença de DPP foi frequentemente avaliada com recurso à *EPDS* [23][40][41][43] utilizando pontos de corte entre 10 e 12, em momentos de avaliação distintos desde as 32 semanas de gestação [40], passando pelo 2º [23] ao 5º dia PP [41] e até aos 6 meses PP [41]. Quatro estudos usaram a *Structured Clinical Interview for DSM IV Clinical Version* [23][26][42][44] e um a *Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia- Lifetime Version* [26] para avaliar a presença do diagnóstico de depressão PP. Em momentos distintos, um estudo recorreu à *EDPS* 2 a 4 dias PP, estratificando 1800 mulheres em dois grupos: Alto Risco (n=209) vs. Baixo Risco de desenvolver DPP [23]. Aquelas incluídas no grupo de Alto Risco foram posteriormente avaliadas, via contato telefónico, 6 a 8 semanas PP, com recurso à *SCID I Clinical Version*. Os restantes estudos recorreram à *SCID I Clinical Version* num único momento

de avaliação, no período PP [26][42][44]. Outros instrumentos também empregues nos estudos incluídos foram: o *Beck Depression Inventory* [43], com o ponto de corte de 10 (depressão provável) e o *General Health Questionnaire-12* [40].

Tabela 3: Diferenças e semelhanças entre os critérios diagnósticos utilizados segundo as entidades ACOG e DSM IV.		
Critérios diagnósticos	A.C.O.G.	DSM IV
Nº de sintomas exigidos	Um de seis sintomas afetivos e um de quatro sintomas somático possíveis, durante 3 meses.	Cinco de onze sintomas durante 12 meses
Nº de dias com sintomas	Cinco dias pré-menstruais e terminam 4 após o início da menstruação.	Sete dias pré-menstruais. Melhoria após o início da menstruação e ausência de sintomas na semana pós-menstruação
Disfunção funcional	Exigida	Exigida
Sintomas	Depressão Inchaço abdominal Sensibilidade mamária Edemas das extremidades Confusão Cefaleias “Acessos de raiva” Irritabilidade Exclusão social Ansiedade	

Apenas um estudo relacionou a PDPM com a depressão durante a gravidez [40], entre as 32 e as 42 semanas de gestação (T1). Neste foram avaliadas 687 mulheres, ante e PP, nas 1^a-2^a semanas (T2) e nas 4^a-6^a semanas PP (T3) com evidência de associação positiva entre PDPM e DPN em T1: $OR= 2.828$, IC 95% [1.337–5.983] e T3: $OR= 3.027$, IC95% [1.416–6.473]. Os restantes estudos, apenas avaliaram a associação entre PDPM e depressão no período PP, entre o 2^o-4^o dias [23] e um ano PP [42]. Apenas um estudo, realizado com uma amostra clínica de PDPM, com idades entre os 19 e os 51 anos ($n=215$), não encontrou evidência de associação no subgrupo de 137 mulheres no puerpério (4^a semana PP), entre PDPM e DPP [26]. Os autores deste estudo concluíram que apesar da PDPM poder aumentar o risco para DPP em algumas mulheres, neste a DPP havia sido experienciada apenas por uma minoria das mulheres com PDPM.

Os restantes aferiram uma associação positiva e significativa entre PDPP e DPP, retrospectivamente. Num estudo com 425 mulheres entrevistadas no PP, a história de PDPM (ter vs não ter) foi avaliada retrospectivamente e surgiu como um fator que

aumentou a probabilidade de a mulher ter perturbação depressiva major até aos 12 meses PP (Beta=1.1666, EP=.6079, OR=3.211, IC 95% [1.75-5.9], p=.007)[42]. Num estudo longitudinal, com amostra clínica com PDPM e grupo de controlo sem PDPM, a frequência de sintomas depressivos no PP foi significativamente superior no primeiro grupo ($\chi^2=7.7$, p=.01)[44]. Num estudo com amostra clínica de mulheres com DPP, foi reportada uma prevalência de 43% de PDPM prévia e uma associação significativa entre história de PDPM e presença de diagnóstico de DPP ($\chi^2=6.05$, p =.048)[23]. Outro estudo com o mesmo tipo de desenho, refere uma prevalência de 34.8% de PDPM numa amostra de mulheres com DPP e correlação significativa (p<0.01)[43].

DISCUSSÃO

Nesta revisão sistemática, almejámos sintetizar a evidência publicada da associação entre PDPM e DPN. Os nossos achados sugerem uma associação positiva e significativa entre PDPM como fator de risco para o desenvolvimento de depressão DPN. Apesar desta relação ser amplamente assumida, do nosso conhecimento, esta é a primeira revisão sistemática conduzida sobre o tema.

Uma limitação transversal à maioria dos estudos é a não uniformização dos instrumentos ou critérios segundo a DSM V. O recurso a dados retrospectivos na identificação dos casos de PDPM e também as enormes alterações hormonais dos primeiros dias após o parto, os designados blues PP [45], podem condicionar a viabilidade dos dados recolhidos neste momento já que, durante a gravidez os níveis de estrogénio e de progesterona são mais elevados do que em qualquer outro período da vida da mulher e diminuem abruptamente assim que a placenta é expulsa [46].

O recurso à *EPDS* para avaliação da DPP na maioria dos estudos, compreende-se, já que esta é uma escala curta (composta por 10 itens) e com validações um pouco por todo o mundo [47][48], mas pode ser entendido como uma limitação da evidência publicada já que este questionário de rastreio apresenta uma série de problemas ou desvantagens: nenhum dos seus itens (sintomas) é específico para o contexto perinatal (os itens foram retirados de instrumentos de avaliação do bem-estar emocional na população geral), o que é incorreto, já que o contexto da maternidade pode moldar o modo como os sintomas são vivenciados; a escala temporal remete para os últimos sete dias, o que pode levar a sinalizar mulheres que simplesmente estavam a experienciar um certo nível de stresse transitório no momento do preenchimento; oito em dez itens são invertidos, o que pode gerar enviesamentos e/ou dificuldades nas respostas e o

elevado número de falsos positivos que emergem quando é aplicada na população geral[49].

Também a *Structured Clinical Interview for DSM IV Clinical Version* apresentou-se como escolha preferencial em quatro estudos. De notar que, do ponto de vista de diagnóstico, o DSM-IV (1994) e o DSM-IV-R (2002) não distinguem as perturbações de humor que ocorrem no período PP das perturbações de humor que ocorrem noutros períodos. Segundo o DSM-IV-R (2002), quando a sintomatologia depressiva ocorria nas primeiras quatro semanas após o parto, era utilizado o especificador “com início no pós-parto”. Na DSM-5, foi incluído o especificador “com início no periparto”, para abarcar as perturbações depressivas que se iniciam durante a gravidez ou nas primeiras quatro semanas pós-parto. Contudo, tendo em conta a prevalência de episódios depressivos no período PP que podem surgir após o primeiro mês [30][31][50], este especificador não parece constituir o limite temporal adequado para determinar a ocorrência de DPP.

Um estudo incluído na revisão refere uma prevalência de sintomas depressivos estável ao longo do período perinatal [40] em contraste com estudos anteriores que referem uma diminuição dos sintomas durante a gravidez para o PP [51] e outros com prevalência acrescida durante o PP face à gravidez [52]. Comum a todos os estudos, é a referência ao período perinatal como um momento particularmente vulnerável para a manifestação de sintomas depressivos. No entanto, a comparação de prevalências de DPP é particularmente desafiante devido às diferentes escalas, pontos de corte, momentos de avaliação e natureza distinta das amostras (clínica de PDPM, clínica de DPP, base populacional). Também a PDPM prévia à gravidez surge como fator de risco para a DPN [40].

Apesar de podermos concluir que se verifica uma associação positiva e significativa entre PDPM e DPP, surgindo a história de PDPM como predisponente para o desenvolvimento de depressão neste período, continuam a ser necessários mais estudos rigorosos, nomeadamente estudos prospetivos, nomeadamente com amostras clínicas de mulheres com PDPM, com recurso a instrumentos validados, fidedignos e económicos, para confirmar o aumento do risco individual de desenvolver depressão na gravidez e no pós-parto, que são condições preveníveis, tratáveis e com consequências negativas para toda a família, com especial gravidade para o desenvolvimento dos filhos[48]. Também a relação com potenciais variáveis de confundimento nomeadamente os principais e mais consistentes fatores de risco para DPP nomeadamente uma história de depressão ao longo da vida, história de outra perturbação psiquiátrica, depressão e ansiedade na gravidez, acontecimento de stresse

no último ano, qualidade da relação com o companheiro, percepção de apoio, afeto negativo, traços como neuroticismo, perfeccionismo e pensamento repetitivo negativo [53][54] deverão ser considerados em futuros estudos.

Os resultados desta revisão sistemática coadunam-se com a hipótese lançada pela investigação biológica da depressão na mulher, que tem defendido a relação entre eventos relacionados com a reprodução (menstruação, gravidez, aborto, parto, infertilidade e menopausa) que provocam variações e flutuações nos níveis das hormonas sexuais e as maiores taxas de depressão no sexo feminino [55].

A evidência de associação positiva entre a PDPM com a depressão durante o terceiro trimestre da gravidez e com a depressão no PP tem importantes implicações clínicas na conduta dos médicos de mulheres com o diagnóstico de PDPM e reforça a necessidade de rastreio desta condição, por profissionais de saúde, ao longo do ciclo reprodutivo e particularmente a deteção destes fatores individuais no início ou planeamento da gravidez, uma vez que intervenções precoces podem ser eficazes na redução da incidência de DPN [56]. Recomenda-se pois o rastreio de PDPM nas consultas de planeamento familiar e/ou na primeira consulta da gravidez.

TABELA 2. Características gerais dos estudos incluídos.

PRIMEIRO AUTOR, ANO DA PUBLICAÇÃO	DESENHO DO ESTUDO	N	AMOSTRA	IDADE	AVALIAÇÃO PDPM	AVALIAÇÃO DPP	ASSOCIAÇÃO PDPM E DPP
Vega-Dienstmaier, 1999 (Perú)	C Retrospectivo	425 (321)	Amostra clínica de DPP	25,05 ±5,44	Entrevista (Critérios DSM IV)	Entrevista SCID I (DSM IV)	ASSOCIAÇÃO POSITIVA Beta= 1.1666 p=.0550 OR=3.211 IC95% [1,75-5,9] p=.007
Critchlow, 2001 (Inglaterra)	CC Retrospectivo	56	Amostra clínica de PDPM	PDPM 35.0 ±6.0 CONTROLO 32.2 ±5.8	Questionário (DSM IV) DRS PMTS-SR PMTS-O	Perturbações do Eixo I: SCID I (DSM IV) II: IPDE	ASSOCIAÇÃO POSITIVA $\chi^2=7.7$ p=.01
Bloch, 2005 (Israel)	CC Retrospectivo	1286	De base pop.	30.4±5.6	Questionário (DSM-IV) 2-4 Dias PP	EPDS ≥10 2-4 Dias PP. SCID I 6-8 S. PP.	ASSOCIAÇÃO POSITIVA $\chi^2=6.05$ p=.048
Sylvén, 2013 (Suécia)	CC Retrospectivo	1308	De base pop.	30.8±4.6	Questionário (DSM-IV + Critérios ACOG) 5 Dias PP	EPDS ≥12 5 Dias (T1), 6S.(T2) e 6M. (T3) PP.	ASSOCIAÇÃO POSITIVA T1: OR 8.08 95%IC [4.45–14.65] T2: OR 4.42 95%IC [2.23–8.76] T3: OR 4.14 95%IC [1.95–8.78] p<.001

Lee, 2015 (Coreia)	CC Retrospectivo	166	De base pop.	$\overline{DPP} = 30.86$ $\overline{N\tilde{A}O-DPP} = 32.52$	Questionário (DSM IV + Critérios ACOG) 10-14 Dias PP	EPDS ≥ 10 BDI ≥ 10 10-14 Dias PP.	ASSOCIAÇÃO POSITIVA $p < 0.01$
Kepple, 2016 (EUA)	CC Retrospectivo	215	Amostra clínica de PDPM	38.0 ± 6.0	Entrevista (DSM III ou IV) Daily Rating Form ≥ 8 MSQ MAF	SADS-L SCID (DSM III R e IV) 4 S. PP.	SEM ASSOCIAÇÃO
Pataky, 2019 (Suíça)	CC Prospectivo	687	De base pop.	31.11	PSST (DSM V)	EPDS ≥ 10 ANTENATAL ≥ 32 S. IG: (T1), 1-2 S. PP (T2) e 4-6 S. PP. (T3) GHQ-12 T1 e T3	ASSOCIAÇÃO POSITIVA PMS/PDPP E DPP T1: $OR = 2.828$ IC 95% [1.337– 5.983]; T3: $OR = 3.027$ IC 95% [1.416– 6.473]

CC: caso-controlo; C: de coorte

ACOG: American College of Obstetricians and Gynecologists'

BDI: Beck Depression Inventory

DRS: Daily Rating Scale

GHQ-12: General Health Questionnaire 12 itens

IPDE: International Personality Disorders Examination

MSQ: Menstrual Screening Questionnaire

MAF: Menstrual Assessment Form

PMTS-O: Premenstrual Tension Syndrome Observer Scale

PMTS-SR: Premenstrual Tension Syndrome Self Rating Scale

PSST: Premenstrual Symptoms Screening Tool

SADS-L: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia- Lifetime Version

REFERÊNCIAS

1. Speroff's Clinical Gynecologic Endocrinology And Infertility. Ninth Edition Hugh S. Taylor, Lubna Pal, Emre Seli. 2020 Wolters Kluwer
2. Reid R, Soares C. Premenstrual Dysphoric Disorder: Contemporary Diagnosis and Management. *J. Obstet Gynaecol Can.* 2018; 40(2):215-223
3. Phillips N. The Diagnosis of Premenstrual mood disorders: Do we have it backwards? *Case Reports in Women's Health.* 2019; 23: e00126.
4. Mattina GF, Steiner M. Premenstrual Dysphoric Disorder. *Women's Mental Health A Clinical and Evidence-Based Guide.* Springer Nature Switzerland AG 2020: 73-74
5. Arlington VA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition.: American Psychiatric Association; 2013
6. Endicott J, Nee, J, Harrison W. Daily Record of Severity of Problems (DRSP): reliability and validity. *Arch Womens Ment Health.* 2006; 9: 41–49
7. Borenstein J, Dean B, Yonkers K, Endicott J. Using the Daily Record of Severity of Problems as a Screening Instrument for Premenstrual Syndrome. *Obstetrics & Gynecology.* 2007; 109:1068–75
8. Hantsoo L, Epperson CN. Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2015; 17(11):87.
9. Freeman E, Sondheimer S. Premenstrual Dysphoric Disorder: Recognition and Treatment. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry.* 2003; 5(1): 30–39.
10. Steiner M, MacDougall M, Brown E. The Premenstrual Symptoms Screening Tool (PSST) for clinicians, *Arch. Womens Ment. Health.* 2003; 6: 203–209
11. Pearlstein, T. Treatment of Premenstrual Dysphoric Disorder: Therapeutic Challenges. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016; 6:1-4
12. Jovanovic H, Cerin A, Karlsson P. PET study of 5-HT_{1A} Receptors at Different phases of the Menstrual Cycle in women with Premenstrual Dysphoria. *Psychiatry Res.* 2006; 148:185-93
13. Schüle C, Nothdurfter C, Rupprecht R. The role of Allopreg-nanolone in Depression and Anxiety. *Prog Neurobiol.* 2014; 113:79-87
14. Bixo M, Johansson M, Timby E, Michalski L, Bäckström T. Effects of GABA active steroids in the female brain with a focus on the Premenstrual Dysphoric Disorder. *J Neuroendocrinol;* 2018; 30(2).
15. Hantsoo L, Epperson C. Premenstrual Dysphoric Disorder: Epidemiology and Treatment. *Curr Psychiatry Rep.* 2015; 17(11):87

16. Gingnell M, Bannbers E, Wikström J, Fredrikson M, Sundström-Poromaa I. Premenstrual Dysphoric Disorder and Prefrontal Reactivity during Anticipation of Emotional Stimuli. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013; 23: 1474–1483.
17. Petersen N, Ghahremani D, Rapkin A, Berman S, Liang L. Brain Activation during emotion regulation in women with Premenstrual Dysphoric Disorder. *Psychol Med.* 2018; 48(11):1795-1802
18. Comasco E, Hahn A, Ganger S, Gingnell M, Bannbers E, Orelund L,; Wikström J, Epperson N, Lanzenberger R, Sundström-Poromaa I. Emotional fronto-cingulate cortex activation and brain derived neurotrophic factor polymorphism in Premenstrual Dysphoric Disorder. *Hum. Brain Mapp.* 2014; 35: 4450–4458
19. Henningsson S, Madsen K, Pinborg A, Heede M, Knudsen G, Siebner H, Frokjaer V. Role of emotional processing in depressive responses to sex-hormone manipulation: a pharmacological fMRI study. *Transl. Psychiatry.* 2015; 5, e688
20. Bannbers E, Gingnell M, Engman J, Morell A, Comasco E, Kask K, Garavan H, Wikström J, Sundström Poromaa I. The Effect of Premenstrual Dysphoric Disorder and Menstrual Cycle Phase on brain activity during response inhibition. *J. Affect. Disord.* 2012; 142, 347–350
21. Protopopescu X, Tuescher O, Pan H, Epstein J, Root J, Chang L, Altemus M, Polanecsky M, McEwen B, Stern E, Silbersweig D. Toward a Functional Neuroanatomy of premenstrual dysphoric disorder. *J. Affect. Disord.* 2008; 108, 87–94
22. Buttner M, Mott S, Pearlstein T. Examination of Premenstrual Symptoms as a risk factor for Depression in Postpartum Women. *Arch Women Ment Health.* 2013; 16(3):219–225
23. Bloch M, Rotenberg N, Koren D Risk Factors associated with the development of Postpartum Mood Disorders. *J Affect Disord.* 2005; 88(1):9–18
24. Soares C, Zitek B. Reproductive Hormone Sensitivity and risk for Depression across the female life cycle: a Continuum of Vulnerability? *J Psychiatry Neurosci.* 2008; 33(4):331–343
25. Payne J, Palmer J, Joffe H. A reproductive subtype of depression: conceptualizing models and moving toward etiology. *Harv Rev Psychiatry.* 2009; 17(2):72–86.
26. Kepple AL, Lee EE, Haq N, Rubinow DR, Schmidt PJ. History of postpartum depression in a clinic-based sample of women with premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry* 2016; 77(4): e415-420

27. Macedo A, Pereira AT. Saúde mental perinatal – Introdução. In A Macedo e AT Pereira (Coords.) Saúde Mental Perinatal. Maternidade nem sempre rima com felicidade. Lisboa, Lidel, 2014.
28. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. NICE, 2014 (<https://www.nice.org.uk/terms-and-conditions#notice-of-rights>). Last updated 11 February 2020
29. Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *The Lancet*. 2014; 384: 1775-1788
30. Bennett HA, Einarson A, Taddio A, Koren G, Einarson T. Prevalence of depression during pregnancy: Systematic review. *Obstetrics & Gynecology* 2004; 103(4): 698-709.
31. Fairbrother N, Young AH, Janssen P, Antony M, Tucker E. Depression and anxiety during the perinatal period. *BMC psychiatry* 2015; 15: 206.
32. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, Whiteford H, Harris M. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *Journal of Affective Disorders*, 2017; 219: 86-92
33. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of postnatal depression: development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression. Scale. *Br J Psychiatry* 1987 Jun; 150: 782-6
34. Pereira AT, Bos SC, Marques M, Maia B, Soares MJ, Macedo A *et al*. The Postpartum Depression Screening Scale: Is it valid to screen for antenatal depression? *Archives of Women's Mental Health* 2011; 14: 227-238
35. Pereira AT, Bos SC, Marques M, Maia B, Soares MJ, Macedo A *et al*. The Portuguese version of the postpartum depression screening scale. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology* 2010; 31: 90-100
36. Pereira AT, Bos SC, Marques M, Maia B, Soares MJ, Macedo A *et al*. Short forms of the Postpartum Depression Screening Scale: As accurate as the original form. *Archives of Women's Mental Health* 2013; 16: 67-77
37. Pereira AT, Marques M, Pereira D, Pessoa AR, Maia B, Soares MJ, Bos S, Macedo A. Sensibilidade aumentada às flutuações Hormonais no Período Pré-Menstrual e Sintomatologia Depressiva Perinatal – contributo para a compreensão desta relação. Poster apresentado no XXXIII Encontro de Psiquiatria Conciliar/Ligação e Psicossomática. 5 e 6 Março 2020
38. Riecher-Rossler A. Sex and Gender Differences in Mental Disorders. *The Lancet Psychiatry*. 2017 4(1): 8-9

39. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Prisma Group - PLoS med* 2009
40. Pataky EA, Ehlert U. Longitudinal assessment of symptoms of postpartum mood disorder in women with and without a history of depression. *Arch Womens Ment Health* 2019; 23(3): 391-399
41. Sylvén SM, Ekselius L, Sundstrom-Poromaa I, Skalkidou A. Premenstrual syndrome and dysphoric disorder as risk factors for postpartum depression. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013; 92(2): 178-84
42. Vega-Dienstmaier M, Mazzotti G, Stucchi-Portocarrero S, Campos M. Prevalence and risk factors for depression in postpartum women. *J Actas Esp Psiquiatr.* 1999; 27(5): 299-303
43. Lee TJ, Ju DH, Lee SS, Sohn WS, Lim IJ. Correlation between postpartum depression and premenstrual dysphoric disorder: Single center study. *Obstet Gynecol Sci* 2015; 58(5): 178-184
44. Critchlow DG, Bond AJ, Wingrove J. Mood disorder history and personality assessment in premenstrual dysphoric disorder. *J Clin Psychiatry.* 2001; 62(9): 688-93
45. Marques M, Pereira AT, Bos S. Depressão perinatal – aspectos clínicos e factores de risco psicossociais. In A Macedo e AT Pereira (Coords.) *Saúde Mental Perinatal. Maternidade nem sempre rima com felicidade.* Lisboa, Lidel, 2014. ISBN: 978-989-752-028-0
46. Skalkidou A, Hellgren C, Comasco E, Sylvén S, Poromaa I. Biological aspects of postpartum depression. *Women's health* 2012; 8: 659-672
47. Gibson J, McKenzie-McHarg K, Shakespeare J, Price J, Gray R. A systematic review of studies validating the Edinburgh Postnatal Depression Scale in antepartum and postpartum women. *Acta Psychiatrica Scandinavica,* 2009; 119(5), 350-364
48. Pereira AT, Soares MJ, Bos S, Marques M, Maia B, Valente J, Macedo A. Why should we screen for perinatal depression? Ten reasons to do it. *International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health* 2014; 1: 10
49. Pereira AT, Nogueira V, Marques M, Macedo A. *Psiquiatria perinatal.* In, *Psiquiatria Básica em Medicina Familiar.* Firmino H, Santiago LM, Andrade J, Nogueira V (Coordenadores) Lidel, 2019: 289-306
50. Pereira AT, Marques C, Xavier S, Azevedo J, Soares MJ, Bento E, Marques M, Nogueira V, Macedo A. Prevalence and incidence of postpartum Major Depression (DSM-5) in portuguese women. In, *Postpartum Depression:*

- Prevalence, Risk Factors and Outcomes. Gary Anderson (Ed). Nova Science Publishers. New York, USA, 2017
51. Pampaka D, Papatheodorou SI, AlSeaidan M, AlWotayan R, Wright RJ, Buring JE, Dockery DW, Christophi CA. Postnatal depressive symptoms in women with and without antenatal depressive symptoms: results from a prospective cohort study. *Arch Womens Ment Health* 2019; 22:93–103
 52. Dietz PM, Williams SB, Callaghan WM, Bachman DJ, Whitlock EP, Hornbrook MC (2007) Clinically identified maternal depression before, during, and after pregnancies ending in live births. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1515–1520
 53. Marques C, Martins MJ, Marques M, Azevedo J, Bento E, Xavier S, Soares MJ, Macedo A, Pereira AT. Self-compassion and perinatal depression In *Postpartum Depression: Prevalence, Risk Factors and Outcomes*. Gary Anderson (Ed). Nova Science Publishers. New York, USA, 2017
 54. Pereira AT, Araújo A, Xavier S, Azevedo J, Soares M, Marques M, Macedo A. Depressão e ansiedade perinatais. Comunicação apresentada no Simpósio Depressão, ansiedade e perturbação obsessivo-compulsiva no período perinatal: Da avaliação à intervenção. XIV Congresso Nacional de Psiquiatria 2020
 55. Albert P. Why is depression more prevalent in women? *J Psychiatry Neurosci*. 2015; 40(4): 219–221
 56. Pereira AT, Marques M, Marques C, Bento E, Azevedo J, Xavier S, Soares MJ, Macedo A. Perinatal depression screening, prevention and early intervention - Recent advances in Portugal. *International Journal of Clinical Neurosciences and Mental Health*; 2016 (3): 2