

INTRODUÇÃO E OBJECTIVOS

A depressão pós-parto (DPP) é uma patologia largamente subdiagnosticada em todo o mundo, que afecta criticamente a saúde mental e física das mulheres que a desenvolvem, bem como o desenvolvimento biopsicossocial das suas crianças. Embora seja já matéria de consenso que a DPP é uma depressão que se instala, em mulheres predispostas, numa altura do ciclo hormonal propiciadora de maior vulnerabilidade, os mecanismos fisiopatológicos que subjazem a esta entidade clínica são ainda em grande parte desconhecidos. Este trabalho propõe-se fazer uma breve resenha dos dados epidemiológicos, dos factores de risco e das abordagens clínicas relativos à depressão pós-parto presentes nos estudos usados, seguida de uma abordagem simples das várias áreas de pesquisa no âmbito da neuropatofisiologia desta patologia.

PRÓLOGO: DIFERENÇAS CEREBRAIS GÉNERO-ESPECÍFICAS

Homens e mulheres parecem perceber e responder à realidade de formas género-específicas, o que se pensa reflectir um processamento neuronal diferente. Estas diferenças relacionadas com o género - que têm sido atribuídas ao genoma, às condicionantes sociais para cada género e a influências hormonais (Marcus, 2009) - parecem começar muito cedo, no período perinatal, quando se inicia a formação de um dimorfismo na formação morfológica e funcional cerebral devido à acção dos esteróides sexuais (Spinnelli, 2005; Marcus, 2009). Os processos pelos quais se dá esta diferenciação ainda não estão totalmente esclarecidos, mas várias evidências no campo da psicologia e da neuropsiquiatria convergem para a atribuição de um papel relevante das hormonas sexuais neste âmbito. Alguns estudos feitos no âmbito da doença de Alzheimer demonstram que a prevalência desta doença é superior em mulheres do que em homens, o que, para além de estar possivelmente relacionado com o facto da maior

esperança média de vida nas mulheres aumentar a prevalência desta patologia (uma vez que a sua incidência é maior com o avançar da idade), poderá ter também relação com o declínio da acção estrogénica e a sua associação à perda de memória verbal em mulheres pós-menopáusicas (Stahl, 2002). Também no abuso/dependência de substâncias (Lynch et al., 2002) e nos padrões de sintomas relacionados com o ciclo menstrual nas doenças convulsivas (Reddy, 2004), é provável que a sensibilidade às mudanças nas funções dos neurotransmissores resultantes das flutuações hormonais desempenhe um papel na etiologia da exacerbação destas doenças (Backstrom et al., 2003; Steiner et al., 2003).

No que toca à depressão, é indubitável que diferenças específicas na prevalência e curso clínico desta doença derivam de uma variedade de factores, incluindo as influências hormonais género-dependentes. No caso da mulher, há uma associação estabelecida entre as doenças do humor e o ciclo hormonal da mulher: antes da puberdade existe uma prevalência igual de doenças afectivas em rapazes e raparigas (Paykoff et al., 1991, *cit. in* Spinelli, 2005), prevalência essa que passa de 1 para 2 após a menarca (Spinelli, 2005); o uso de hormonas esteróides exógenas, como contraceptivos orais, agonistas da GnRH e terapia de substituição hormonal tem sido associado com variações de estado humoral (Spinelli, 2005); e várias doenças afectivas estão associadas a flutuações hormonais que ocorrem durante alturas específicas do ciclo reprodutivo das mulheres, como o *'perimenstruum'*, o puerpério, e a transição menopáusica, períodos nos quais algumas mulheres experienciam exacerbações de doenças previamente estabelecidas (O'Hara et al., 1990; Roca et al., 1996; Sherwin, 1998; *cit. in* Spinelli, 2005).

DEPRESSÃO PÓS-PARTO

Definição e diagnóstico

Segundo os manuais de psiquiatria considera-se DPP a depressão major com início quatro (DSM-IV) ou seis semanas (ICD-10) após o parto. Alguns investigadores, porém, sustentam que o início da DPP se pode dar seis ou até mais meses após o parto (Zonana and Gorman, 2005; Lee and Chung, 2007; Marcus, 2009) e alguns grupos, como a Marce Society (Sadock and Sadock, 2000), consideram ainda DPP a depressão que tem início até um ano após o nascimento do bebé.

DSM-IV: Critérios para Episódio Depressivo Major

A. Estão presentes cinco ou mais dos seguintes sintomas durante um período superior a duas semanas, representando uma clara alteração relativamente ao funcionamento anterior; pelo menos um dos sintomas é (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer nas actividades diárias.

Nota: Não incluir sintomas que são claramente devidos a doença de foro não psiquiátrico ou delírios ou alucinações incongruentes com o humor.

(1) Humor depressivo durante a maior parte do dia, quase todos os dias, indicado pelo relato subjectivo ou observação de outras pessoas. Nota: em crianças e adolescentes pode ser humor irritável.

(2) Diminuição marcada do interesse e prazer em todas ou quase todas as actividades durante a maior parte dos dias (referida pelo próprio ou por terceiros).

(3) Perda de peso (sem fazer dieta) ou aumento de peso (aumento de 5% do peso corporal num mês), ou então perda ou aumento do apetite quase todos os dias.

(4) Insónia ou hipersónia quase todos os dias.

(5) Agitação ou inibição psicomotora quase todos os dias, observável por outros.

(6) Fadiga ou perda de energia quase todos os dias.

(7) Sentimentos exagerados de desvalorização ou culpa excessiva, que podem ser delirantes (não considerar auto-recriminação ou culpa por estar doente).

(8) Diminuição da capacidade de se concentrar e pensar, ou indecisão, quase todos os dias (referida pelo próprio ou por terceiros).

(9) Pensamentos recorrentes acerca da morte, ideação suicida sem plano, tentativa de suicídio ou plano para tentativa de suicídio.

B. Os sintomas não preenchem os critérios de episódio misto.

C. Os sintomas causam mal-estar clinicamente significativo ou disfunção social, profissional ou familiar.

D. Os sintomas não são explicados pelo efeito fisiológico directo de uma substância (drogas, medicamentos) ou estado físico geral (p. ex. hipotireoidismo).

E. Os sintomas não são explicados pelo luto que se segue à perda de um ente querido.

Episódio único
A. Presença de um episódio depressivo major
B. O episódio depressivo major não é melhor integrado na Doença Esquizoafectiva e

não está sobreposto a Esquizofrenia, Doença Esquizofreniforme, Delírio, ou Psicose Sem Outra Especificação.

C. Nunca houve um episódio maníaco, um episódio misto, um episódio hipomaníaco. Recorrente

A. Presença de dois ou mais Episódios Depressivos Major. Nota: para serem considerados episódios separados deve existir um intervalo de pelo menos dois meses consecutivos nos quais os critérios de Depressão Major não são preenchidos.

B. Os episódios depressivos major não melhor integrados na Doença Esquizoafectiva e não estão sobrepostos a Esquizofrenia, Doença Esquizofreniforme, Delírio, ou Psicose Sem Outra Especificação.

C. Nunca houve um episódio maníaco, um episódio misto, um episódio hipomaníaco

Especificidade (para o episódio actual ou o episódio mais recente):

Especificadores de gravidade/psicóticos/de remissão

Crónica

Com características catatónicas

Com características atípicas

Com início no pós-parto

Especificidade

Especificadores de Curso Longitudinal (Com e Sem Recobro Interepisódico)

Com Padrão Sazonal

Tabela 1 – Critérios para Depressão Major segundo a DSM-IV.

Factor de risco	Associação
Sexo	Depressão major é duas vezes mais provável em mulheres
Idade	Pico de idades de aparecimento do primeiro episódio é entre os 20 e os 40 anos
História Familiar	1,5 a 3 vezes maior o risco de ocorrência em pessoas com história familiar positiva
Estado civil	Maiores taxas em indivíduos separados e divorciados Menor taxa de risco em homens casados Maior taxa de risco em mulheres casadas
Pós-parto	Risco acrescido nos primeiros seis meses após o parto
Experiências traumáticas	Possível associação

Morte de progenitor na infância ou adolescência do indivíduo Possível associação

Tabela 2 – Factores de risco para depressão major (retirado de Stahl, Essential Psychopharmacology, Página 152)

No diagnóstico da DPP é importante notar que alguns sintomas depressivos descritos nos livros de psiquiatria e de critérios de diagnóstico são difíceis de aplicar no pós-parto: não é fácil perceber se a perda de peso pós-natal é razoável ou excessiva, se as dificuldades de memorização e de concentração são diferentes dos observados em mulheres no pós-parto que não estão deprimidas, e se sinais como cansaço, perturbações do sono e redução da libido, comuns no período perinatal, são na verdade manifestações de uma depressão que começa a surgir. Desta forma, é especialmente importante a pesquisa de sinais como sentimento de culpa, inutilidade, desesperança, desinteresse ou dificuldade/incapacidade de ligação emocional com o bebé e/ou outros membros da família, bem como insónia, ideação suicida com ou sem plano e sinais de negligência nos cuidados para com o bebé. Relativamente a este último, é importante na prática clínica pesquisar não só intenção de maltratar a criança, mas também episódios de descontrolo da mãe em que tenha existido violência, física ou verbal, para com o bebé. Sintomas físicos, como lombalgias, cefaleias ou dores referidas ao útero, são igualmente prevalentes e devem ser tidos em conta no diagnóstico de DPP, se bem que com algum grau de relativização e discernimento clínico, pois são em grande medida inespecíficos (Lee and Chung, 2007).

Existem poucos instrumentos de rastreio e avaliação da depressão pós-natal. A maior parte das escalas usadas na prática clínica de muitos países são escalas de avaliação da depressão que, com o conhecimento das mudanças fisiológicas do parto e pós-parto, são

adaptadas individualmente por cada médico. São exemplos o Brief Psychiatric Rating Scale, o Inventário da Depressão de Beck (Beck Depression Inventory – BDI), a Escala de Rastreamento da Depressão Pós-Parto (Postpartum Depression Screening Scale), a Entrevista Clínica Estruturada para as Doenças do Eixo I da DSM-IV (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders – SCID I), a Escala para a Depressão do Centro de Estudos Epidemiológicos (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D) e a Escala da Depressão Pós-natal de Edinburgo (Edinburg Postnatal Depression Scale, EPDS) (Spitzer et al., 1992; Williams et al., 1992; Marcus, 2009). Destas, a EPDS é a única escala que se aplica especificamente ao pós-parto, e tem sido estudada a sua sensibilidade e especificidade como instrumento de rastreio em diferentes países (Okano et al., 1992; O’Hara, 1994; Webster et al., 1994; Jadresic et al., 1995; Zelkowitz and Milet, 1995; Areias et al., 1996; Ghubash et al., 1996; Matthey and Barnett, 1996; Wickberg and Hwang, 1996; Carpiniello et al., 1997; Yoshida et al., 1997; Guedeney and Fermanian, 1998; Lee et al., 1998; *cit. in* Guedeney et al., 2000). Apesar de alguns investigadores considerarem que a EPDS dá maior ênfase a sintomas como anedonia e ansiedade em mulheres no pós-parto, em detrimento de sintomatologia psicomotora (Guedeney et al., 2000), é considerada na prática a escala de avaliação da depressão no pós-parto mais específica, sensível e com menor taxa de falsos positivos devido a sobrevalorização de sintomas físicos (como insónia ou desregulação do apetite) comuns na gravidez (Beck et al., 1961).

1. I have been able to laugh and see the funny side of things:
 - o As much as I always could
 - o Not quite so much now
 - o Definitely not so much now
 - o Not at all
2. I have looked forward with enjoyment to things:
 - o As much as I ever did
 - o Rather less than I used to
 - o Definitely less than I used to
 - o Hardly at all
3. I have blamed myself unnecessarily when things went wrong:
 - o Yes, most of the time
 - o Yes, some of the time
 - o Not very often
 - o No, never
4. I have been anxious or worried for no good reason:
 - o No, not at all
 - o Hardly ever
 - o Yes, sometimes
 - o Yes, very often
5. I have felt scared or panicky for no very good reason:
 - o Yes, quite a lot
 - o Yes, sometimes
 - o No, not much
 - o No, not at all
6. Things have been getting on top of me:
 - o Yes, most of the time I have not been able to cope at all
 - o Yes, sometimes I have not been coping as well as usual
 - o No, most of the time I have coped quite well
 - o No, I have been coping as well as ever
7. I have been so unhappy that I have had difficulty sleeping:
 - o Yes, most of the time
 - o Yes, sometimes
 - o Not very often
 - o No, not at all
8. I have felt sad or miserable:
 - o Yes, most of the time
 - o Yes, quite often
 - o Not very often
 - o No, not at all
9. I have been so unhappy that I have been crying:
 - o Yes, most of the time
 - o Yes, quite often
 - o Only occasionally
 - o No, never
10. The thought of harming myself has occurred to me:
 - o Yes, quite often
 - o Sometimes
 - o Hardly ever
 - o Never

Response categories are scored 0, 1, 2, and 3 according to increased severity of the symptom. Items marked with an asterisk (*) are reverse scored (i.e., 3, 2, 1, and 0). The total score is calculated by adding together the scores for each of the 10 items. Women with scores above 12 likely have depression.

Tabela 3 – Escala de Depressão Pós-natal de Edinburgo (retirado do site da Academia Americana de Médicos de Família, www.aafp.org)

Diagnósticos diferenciais

Os diagnósticos diferenciais primordiais da depressão pós-parto são o ‘*postpartum blues*’, também conhecido por “*baby blues*”, e a psicose pós-parto.

O ‘*postpartum blues*’ é uma forma moderada de depressão transitória que afecta 28% a 80% das mulheres no pós-parto (Harris et al., 1994; Swaab et al., 2005; Payne, 2003; Stahl, 2002; Lee and Chung, 2007). É um fenómeno auto-limitado e geralmente não requiere tratamento médico. O *postpartum blues* cursa fundamentalmente com labilidade emocional transitória durante a primeira semana após o parto. A capacidade de cuidar

do bebê está geralmente mantida, os sentimentos de inutilidade e desesperança não são proeminentes e as mulheres não apresentam ideação suicida. Apesar de não ser frequente e geralmente ter bom prognóstico, o *postpartum blues* deve ser vigiado, pelo risco de evolução para uma DPP.

A psicose puerperal é a patologia psiquiátrica de maior gravidade do pós-parto e caracteriza-se pelo aparecimento súbito de sintomas psicóticos no pós-parto, com ou sem concomitância de sintomas depressivos ou maníacos, embora esta seja frequente. Têm uma incidência de cerca de 1 em 1000 partos (Affonso and Domino, 1984; Stahl, 2002; Payne, 2003; Boyd et al., 2005), mas o risco é maior em mulheres com história de doença bipolar ou psicose puerperal (Musters et al., 2008; Payne, 2003). É considerada uma emergência psiquiátrica.

Epidemiologia

Apesar de a maioria dos estudos sobre DPP estimarem que esta afecte entre 10 a 20% das mulheres que deram à luz recentemente (Cox et al., 1993; O'Hara and Swain, 1996; Steiner, 1998; Lee et al., 2001; Benette et al., 2004; Howard, 2004; Marcus, 2009), uma revisão mais detalhada da literatura mostra que os dados apresentados variam de país para país, e mesmo dentro do mesmo país, de 0,5% a cerca de 60% (Lee and Chung, 2007). A diversidade de resultados apresentados na literatura científica dever-se-á a factores dependentes do paciente (cultura, estado socioeconómico, genética), a variedade de instrumentos de rastreio usados, o método (colheita por um investigador com experiência ou por um profissional de saúde indiscriminado? Escalas de avaliação baseadas na auto-avaliação feita pela mulher ou na observação por um investigador experiente?) e a altura de colheita dos dados, bem como a forma de apresentação dos dados usada em cada estudo (Halbreich, 2005; Marcus, 2009).

Apesar de todas as considerações acima, a existência de um risco aumentado para doenças de natureza psiquiátrica no pós-parto é consensual e documentado por todo o mundo. Um estudo feito na Finlândia demonstrou que, comparativamente a mães que tinham dado luz há onze ou doze meses atrás, as mulheres que tinham sido mães recentemente apresentavam um risco acrescido de admissão hospitalar por razões de ordem psiquiátrica três vezes superior nos primeiros vinte dias após o parto e sete vezes superior nos dez dias subsequentes (Burt and Quezada, 2009). Segundo este estudo, o aumento do risco para admissão hospitalar varia consoante a doença psiquiátrica em causa, situando-se, na depressão unipolar nos primeiros cinco meses pós-parto, com pico de risco relativo no segundo mês.

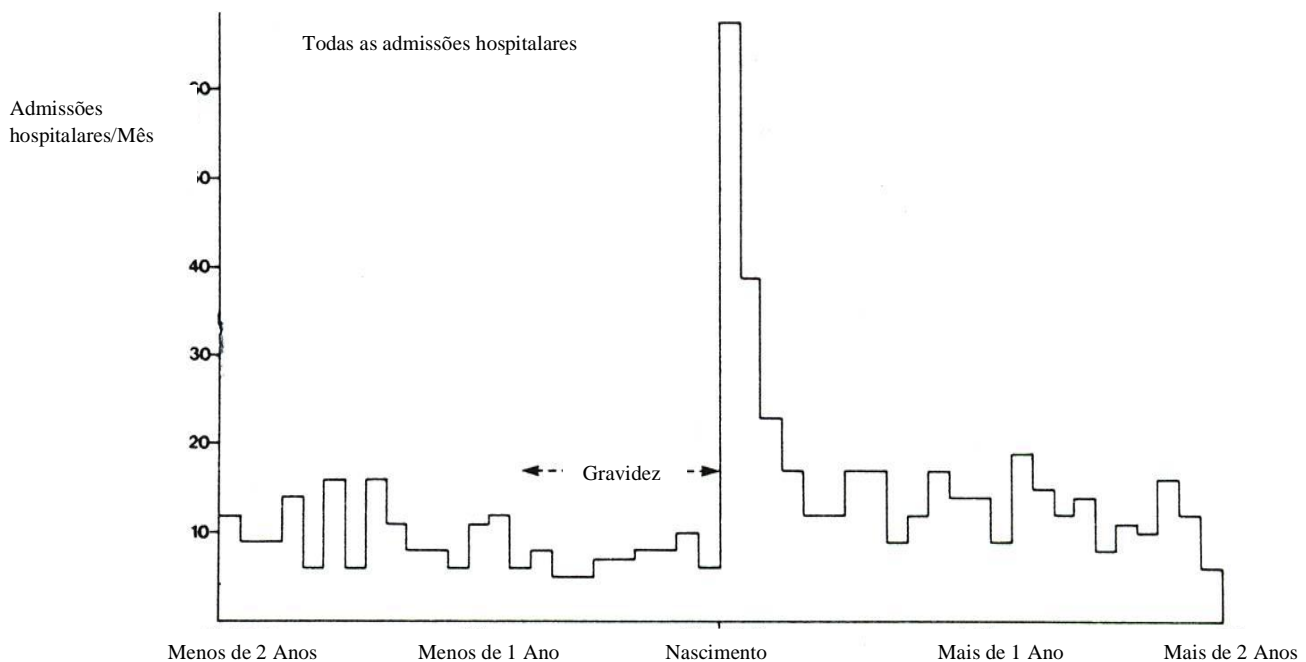


Figura 1 – Risco elevado de admissão hospitalar no pós-parto (adaptado de Kendell et al (1987) British Journal of Psychiatry).

Outro dado que é objecto de consenso relativamente à prevalência da depressão pós-parto é a crescente percepção de que é uma entidade clínica globalmente subdiagnosticada. Segundo os dados do Departamento dos Estados Unidos de Serviços Humanos e Saúde relativos ao ano de 2000, cerca de 50% dos casos de DPP não são detectados (US Department of Health and Human Services, 2000, *cit. in* Lee and Chung, 2007), e estudos em países desenvolvidos mostram que, na ausência de rastreio sistemático, apenas 10% das mulheres deprimidas recebem tratamento (Lee and Chung, 2005). Estes e outros dados epidemiológicos alertam para a necessidade da introdução de programas de rastreio sistemático nas consultas pós-parto, e vários estudos têm já sido feitos no sentido de avaliar a aplicabilidade no puerpério das escalas usadas no rastreio da depressão, com resultados a ter em conta na necessária criação de esquemas de rastreio aplicáveis na prática clínica corrente.

Consequências da DPP na mãe e na criança

O diagnóstico e tratamento da DPP é de extrema importância, uma vez que depressões não tratadas ou sub-tratadas são um pesado factor de risco para futuras sequelas, na mãe e no recém-nascido.

Na mãe, estas sequelas incluem descuido na própria nutrição, com conseqüente ganho ou perda excessivos de peso, subutilização dos cuidados de saúde pós-natais, aumento do abuso de substâncias, incluindo álcool ou drogas (Marcus, 2009), e, segundo alguns investigadores, perda de potencial fértil (Burt and Quezada, 2009).

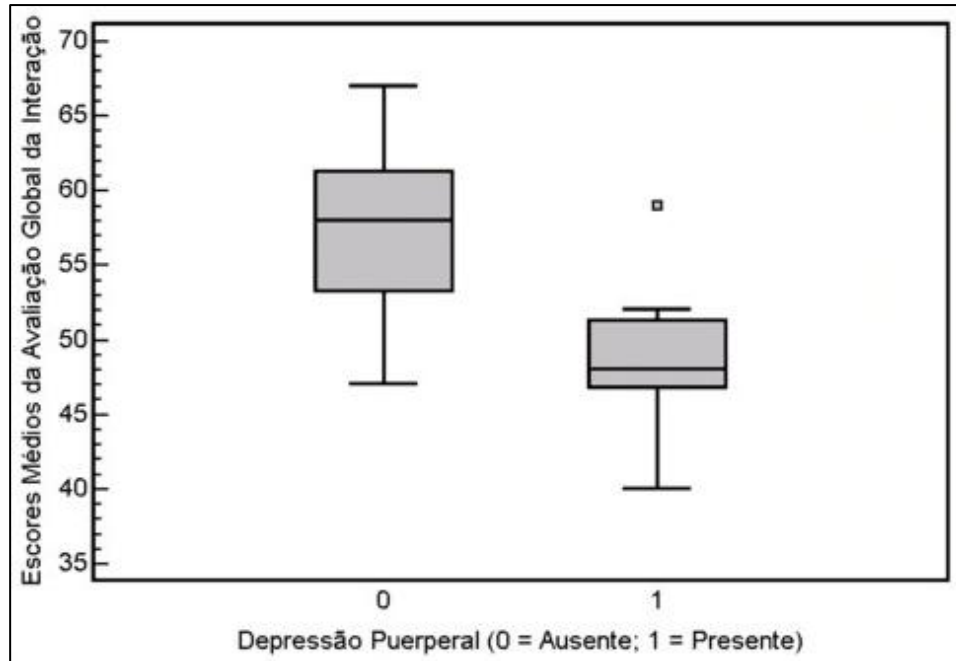


Figura 2 – Comparação entre grávidas deprimidas e não deprimidas relativamente aos resultados totais na Escala de Avaliação Interação Mãe-Bebé (retirado de Ramos, S. H. A., e Furtado, E. F., Puerperal depression and mother-infant interactions: a pilot study, 2007).

Relativamente ao bebé, há um crescendo de evidência do impacto negativo da DPP no desenvolvimento emocional, comportamental e cognitivo do recém-nascido. Estudos que avaliaram os padrões de sono no primeiro mês de vida de bebés de mulheres com e sem sintomas depressivos demonstraram que os bebés de mulheres que apresentam sintomas depressivos no pós-parto experienciam sono com maior latência e menor eficiência, apresentando um período total de tempo a dormir superior ao de bebés cujas mães não apresentam sintomatologia depressiva (Heringhausen et al., 2008). Estudos feitos em momentos posteriores do desenvolvimento da criança demonstraram que mães com sintomas depressivos são menos responsáveis e menos sensíveis no cuidado com as suas crianças e têm maior prevalência de comportamentos intrusivos relativamente ao

bebé, sendo estas crianças mais predispostas a desenvolver laços afectivos inseguros com a mãe. Da mesma forma, crianças de mães com depressão tendem a apresentar pior desenvolvimento afectivo, pior cooperação e piores capacidades cognitivas e de linguagem (Marcus, 2009).

O impacto profundo da depressão materna na saúde e bem-estar das suas crianças foi documentada recentemente num estudo feito em crianças de mães que foram tratadas com medicação como parte de um estudo de Alternativas de Tratamento Sequenciadas para Aliviar a Depressão (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression, STAR-D) (Weisman et al., 2006). Os resultados deste estudo demonstraram que crianças de mães com depressão não tratada têm, em idade escolar, uma maior predisposição para sofrer de depressão, ansiedade ou distúrbios do comportamento, e, na idade adulta, de ansiedade, abuso de substâncias, disfunção laboral e familiar e doenças físicas (em especial patologia cardiovascular).

Factores de risco para o desenvolvimento de DPP

Várias meta-análises foram feitas na década passada com intuito de averiguar os factores de risco que predispõem para o aparecimento de DPP, as quais apontaram para um risco aumentado determinado por uma combinação de factores biológicos e psicossociais. São factores de risco para depressão major no pós-parto: história prévia de depressão (entre 17% e 50% das mulheres com DPP terão novo episódio em gravidez subsequente (Oates, 1995), ansiedade ou outra patologia do foro psiquiátrico (Burt and Quezada, 2009), incluindo abuso de substâncias, com ou sem relação com a gravidez; privação de sono severa durante e após a gravidez; história recente de experiências traumáticas ou geradoras de stress (perda de progenitor, divórcio, separação ou litígio conjugal, doença grave, perda de emprego, morte ou doença grave

de parente próximo); dificuldades financeiras, falta de apoio social e/ou conjugal (Lee and Chung, 2007; Musters et al., 2008; Burt and Quezada, 2009; Marcus, 2009).

Com o intuito de avaliar em que medida uma história psiquiátrica prévia têm influência na prevalência da DPP, investigadores suecos desenvolveram um estudo em mulheres no pós-parto com e sem antecedentes de internamento por razões psiquiátricas. Os resultados deste estudo indicam que o risco de incidência durante os primeiros três meses pós-parto de um episódio psicótico ou bipolar em mulheres sem hospitalizações psiquiátricas prévias era inferior a 0,05%, enquanto em mulheres com história de hospitalizações psiquiátricas chegava aos 9% (Burt and Quezada, 2009). Os factores que aumentavam o risco de incidência de um episódio bipolar ou psicótico no pós-parto incluíam a duração, a proximidade e o número das hospitalizações pré-natais. Contribuindo para um ênfase acrescido no alerta para a importância da manutenção da estabilidade emocional durante a gravidez em mulheres com doença psiquiátrica crónica está a percentagem, neste estudo, de mulheres com história de hospitalizações no período pré-natal que tiveram de ser novamente hospitalizadas no pós-parto, 40%. Também deste estudo se releva que o período mais vulnerável para as novas mães é o primeiro mês pós-parto, pelos desafios acrescidos que comporta: a aprendizagem dos cuidados ao bebé, a privação de sono, a tentativa de criação de uma rotina para a amamentação à criança, o ajuste às dinâmicas diferentes de uma família em crescimento.

Há evidência preliminar de que factores genéticos que predis põem para uma vulnerabilidade à depressão em períodos de maior stress podem contribuir até cerca de um terço da variância etiológica da DPP (Treloar et al., 1999). Esta predisposição genética para a DPP foi apoiada por alguns estudos que demonstraram existir uma prevalência aumentada de risco para DPP em familiares de mulheres que sofreram dessa

patologia (Forty et al., 2006; Murphy-Eberenz et al., 2006). Dados que convergem para sustentar esta hipótese são os obtidos em estudos experimentais duplamente cegos que simularam as alterações hormonais da gravidez e do puerpério em mulheres múltiparas com e sem história de depressão major. A simulação precipitou sintomas apenas em mulheres com história de depressão pós-parto, sugerindo que as mulheres que desenvolvem depressão logo após o pós-parto podem ter uma sensibilidade anormal às mudanças fisiológicas da gravidez. (Bloch et al., 2000).

Similarmente ao que acontece no Distúrbio Disfórico Pré-Menstrual (DDPM), não foram encontradas anormalidades hormonais consistentes em mulheres com depressão pós-parto, o que sugere que as mulheres que sofrem desta doença podem ter uma vulnerabilidade a flutuações normais de esteróides gonadais (Nott et al., 1976; Harris et al., 1989; O'Hara et al., 1991b; Bloch et al., 2000; cit. in Payne, 2003).

Várias associações se têm investigado, com o intuito de esclarecer o substrato causal e/ou propiciador do desenvolvimento de DPP. No caso da associação entre DPP e patologia tiroideia, os estudos feitos sugerem que esta última será responsável por um pequeno número de casos de DPP (Harris, 1996).

NEUROBIOLOGIA, PSIQUIATRIA BIOLÓGICA E PSICOFARMACOLOGIA – CONCEITOS

A neurobiologia é o estudo do cérebro e do funcionamento neuronal, que estuda o funcionamento neuronal normal com base em modelos animais. Foi através da neurobiologia que se descobriram os neurotransmissores, as suas enzimas e receptores, os princípios da neurotransmissão, a regulação genética e molecular da função neuronal e a regulação neurobiológica dos comportamentos animais. A neurobiologia usa fármacos como instrumentos de interacção selectiva com enzimas e receptores – e com

os sistemas de ADN e ARN que controlam a síntese de enzimas e receptores – de forma a elucidar as suas funções no cérebro normal.

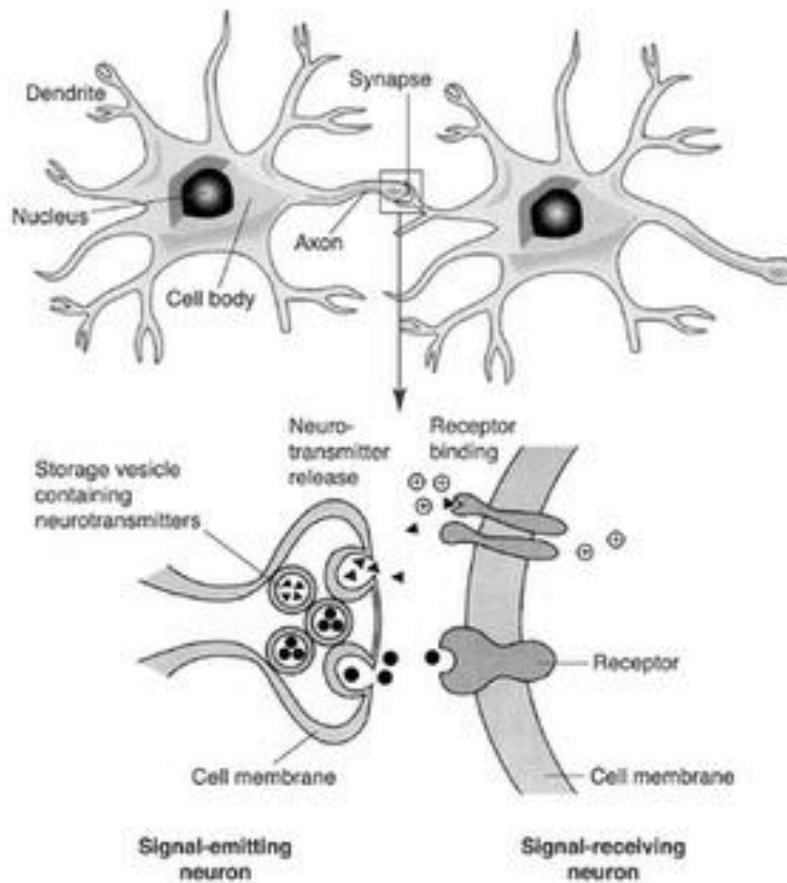


Figura 3 – Neurobiologia: neurónios e seus neurotransmissores como via de transmissão sináptica.

A neurobiologia é, no fundo, o substrato de conhecimento essencial sobre o funcionamento normal do cérebro que precede qualquer abordagem ao estudo das alterações neuronais existentes nas doenças mentais, tema que é objecto de estudo quer da psiquiatria biológica quer da psicofarmacologia.

A psiquiatria biológica usa os resultados de estudos neurobiológicos feitos em pessoas com função neuronal normal como base de procura do substrato do funcionamento cerebral anormal nas doenças psiquiátricas. Esta ciência usa os instrumentos disponíveis para estudo da função cerebral humana, que incluem actualmente: o estudo de enzimas, receptores e genes em tecidos do SNC e SNP em doentes *postmortem*; amostras de tecido neuronal periférico que tenham sido colhidas em doentes vivos; plaquetas e linfócitos do sangue cujas enzimas, receptores e genes sejam similares aos encontrados no SNC; metabolitos dos neurotransmissores que podem ser encontrados no LCR, plasma sanguíneo e urina; os resultados relativos a padrões de disparo neuronal obtidos por PET, anomalias estruturais detectadas por TAC e RMN; anomalias funcionais detectadas por RMN; anomalias na actividade eléctrica cerebral que podem ser detectadas por EEG, potenciais evocados e encefalografia magnética; estudo das influências hormonais na libertação de neurotransmissores através de provas farmacológicas selectivas.

A psiquiatria biológica está em directa relação com a psicofarmacologia, sendo os estudos feitos nesta área em grande parte direccionados pelas deduções feitas na psicofarmacologia. A psicofarmacologia é a ciência orientada, por um lado, para a descoberta de novos fármacos e das suas acções no SNC, e, por outro, para a compreensão dos mecanismos das doenças mentais através do estudo dos efeitos nas mesmas de fármacos cujos mecanismos de acção são já conhecidos. Grande parte do conhecimento contemporâneo dos mecanismos neurobiológicos subjacentes às doenças mentais deriva da psicofarmacologia, uma vez que é um conhecimento em larga medida baseado na inferência da patofisiologia das doenças mentais a partir da forma de actuação dos fármacos nos sintomas das mesmas. São as descobertas na psicofarmacologia que têm dirigido os investigadores da psiquiatria biológica para os

locais onde procurar provas da existência de alterações ou lesões neurobiológicas e a sua ligação a doença mental.

Uma nova área que vai tomando cada vez mais lugar na psicofarmacologia é a farmacogenética. Esta área de estudos visa fazer a correspondência entre a probabilidade de uma resposta clínica positiva ou negativa a um determinado fármaco e a base genética específica de cada paciente, de forma a poder ser feita previamente à prescrição para cada doente uma previsão de uma melhor resposta terapêutica e melhor tolerabilidade de um fármaco em detrimento de outro e tornar a escolha do fármaco para cada doente cada vez menos empírica e menos baseada no método ‘tentativa-erro’ usado actualmente. Até à data, não são ainda conhecidos factores genéticos que possam ajudar na escolha do fármaco a prescrever para cada caso.

Apesar da exacta patofisiologia da maioria das doenças psiquiátricas ser em grande parte ainda desconhecida, um grande progresso foi já feito no âmbito da compreensão da neurobiologia e patoneurobiologia cerebral. Actualmente sabe-se que na abordagem às doenças psiquiátricas têm de estar integrados pelo menos quatro elementos-chave: vulnerabilidade genética (herdada) à expressão da doença; experiências de vida traumáticas e/ou geradoras de stress (divórcio, problemas financeiros, etc); a personalidade do indivíduo, as suas capacidades de coping e o apoio social disponibilizado por terceiros; e outras influências ambientais no indivíduo e no seu genoma (vulnerabilidade adquirida), incluindo vírus, toxinas e várias doenças.

Outro factor que se pensa poder interferir com o desenvolvimento de doenças neuropsiquiátricas é a plasticidade neuronal e os mecanismos neurodegenerativos dos neurónios. Embora as doenças tipicamente associadas com neurodegenerescência sejam as doenças de Alzheimer e de Parkinson, há actualmente dados que sugerem que uma

forma subtil de neurodegenerescência pode ter implicações no progresso evolutivo da esquizofrenia ou no desenvolvimento de resistência ao tratamento da depressão, distúrbio de pânico e outras doenças psiquiátricas. O fenómeno neurodegenerativo pode também estar envolvido no risco aumentado de recorrência na depressão que ocorre durante uma mudança nos níveis de hormonas reprodutivas em mulheres com história prévia de doença afectiva associada a alterações hormonais.

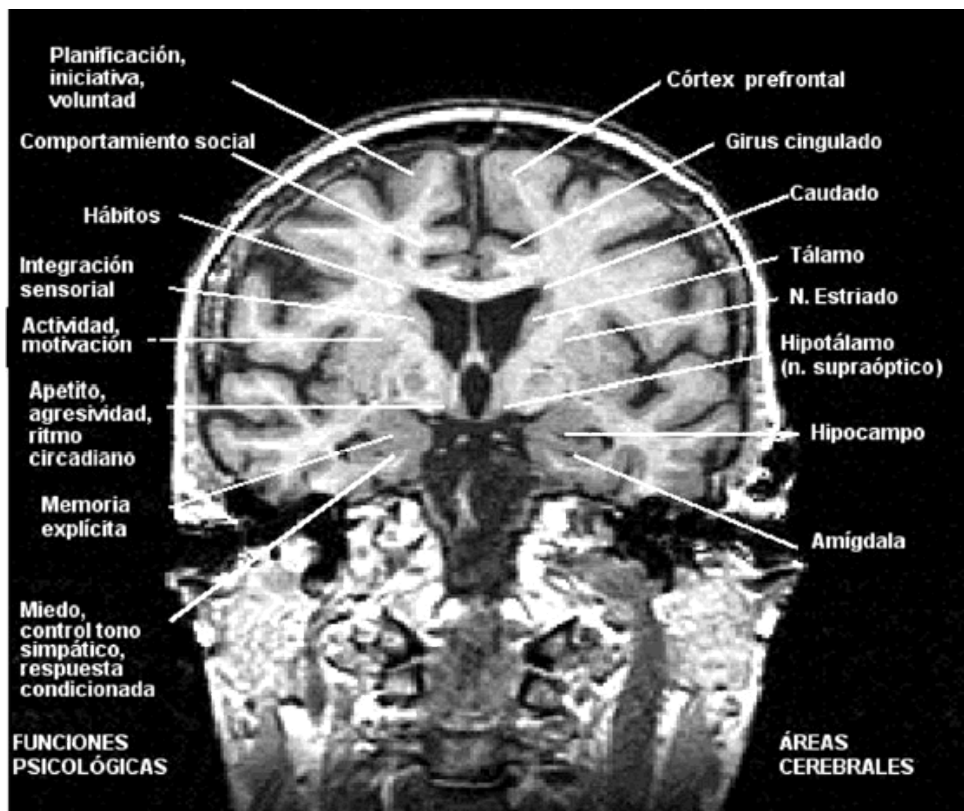


Figura 4 – Neuroanatomia da afectividade (retirado de Zandio et al., Neurobiologia da Depressão, 2000).

NEUROBIOLOGIA DA DEPRESSÃO, ACÇÃO DOS NEUROESTERÓIDES NOS SISTEMAS NEUROBIOLÓGICOS MAIS ESTUDADOS E DEPRESSÃO PÓS-PARTO

Depressão

Nos últimos anos os estudos nas áreas da Neurobiologia, Psiquiatria Biológica e Psicofarmacologia têm trazido uma maior compreensão dos processos neurobiológicos que estão na base da depressão, levando à formulação de teorias para a causa biológica desta doença.

A primeira grande hipótese acerca da base etiológica da depressão nasceu por volta de 1960 e adveio, por um lado, da observação de que determinados fármacos indutores de depleção de monoaminas na fenda sináptica causavam sintomatologia depressiva e, por outro, pelo conhecimento de que os anti-depressivos tricíclicos e os IMAO, os fármacos anti-depressivos usados na altura, tinham como base mecanismos de acção que criavam um aumento na fenda sináptica de noradrenalina, serotonina e dopamina, em particular. Despontava, assim, a teoria de que a depressão poderia ter como mecanismo etiológico uma depleção destes neurotransmissores monoaminérgicos, causada pelo efeito do stress, medicamentos ou doença prévia. Com o passar dos anos e a evolução das ciências neuro-psiquiátrico-biológicas, começou a perceber-se que apesar de alguns estudos sugerirem que haveria um défice de metabolitos de norepinefrina em alguns doentes com depressão, este défice não existia na realidade em todos os doentes com sintomatologia depressiva; da mesma forma, foi surgindo a evidência de que a existência de baixos níveis de serotonina no líquido céfalo-raquídeo de doentes com depressão major, que inicialmente se pensava estarem directamente relacionados com a ocorrência de sintomatologia depressiva, estariam na verdade relacionados com

problemas de impulsividade em doentes com e sem patologia depressiva, e que nos primeiros estariam directamente implicados no comportamento suicidário; a par do referido, foi-se observando na prática que, apesar de os anti-depressivos causarem um aumento imediato de neurotransmissores na fenda sináptica, a melhoria clínica dos sintomas depressivos só ocorre dias ou semanas depois da instituição da terapêutica anti-depressiva. Todos estes factores levaram à formulação progressiva de uma nova hipótese explicativa das bases etiológicas da depressão, a qual propôs que a depleção dos neurotransmissores causaria um aumento compensatório dos receptores nos neurónios pós-sinápticos, o que poderia gerar um aumento das necessidades de transmissão e dessa forma explicar o atraso na resposta clínica à administração da terapêutica anti-depressiva. Esta teoria estaria especialmente ligada ao sistema serotoninérgico, pensando-se que um aumento dos receptores deste sistema estaria na origem de necessidades aumentadas de transmissão que, por não serem satisfeitas, desencadeariam a sintomatologia depressiva. A favor desta nova hipótese foram apresentados os resultados de estudos *postmortem*, que mostravam um aumento de receptores de serotonina em doentes que cometeram suicídio; estudos indirectos em testes de função neuroendócrina e tecidos periféricos (como plaquetas e linfócitos) em doentes com depressão major que revelaram irregularidades em vários receptores de neurotransmissores; e um mais recente desenvolvimento de estudos no âmbito da biologia molecular com o intuito de encontrar, em famílias com história de depressão, anormalidades na expressão génica de receptores de neurotransmissores e enzimas, que até à actualidade não apresentaram resultados de relevo.

Actualmente esta hipótese não passa de uma nota histórica, uma vez que, segundo a comunidade científica, não há evidência clara, concreta e generalizada, de que um aumento dos receptores serotoninérgicos esteja na base etiológica da depressão e os

dados que confirmam a existência de deformidades nos receptores dos neurotransmissores são escassas e débeis.

Segundo Stahl (2002), a hipótese mais promissora para a neurobiologia da depressão prende-se com um défice na transdução do sinal entre o neurotransmissor monoaminérgico e o seu receptor no neurónio pós-sináptico, na presença de quantidades normais de neurotransmissores e seus receptores. Como factos comprovativos desta hipótese estão as provas de estimulação farmacológica feitas em receptores monoaminérgicos, que têm demonstrado que esta estimulação pode levar a uma resposta deficiente por parte destes receptores, bem como a mudanças deficitárias nas taxas de emissão de sinal, demonstradas por PET, e o facto de este tipo de deficiência no funcionamento molecular ter já sido descrita para doenças endócrinas como o pseudo-pseudo-hipoparatiroidismo, no qual, apesar de (ao contrário do hipoparatiroidismo) as quantidades de hormonas estarem normais e (ao contrário do pseudohipoparatiroidismo) as quantidades de receptores serem também normais, há uma deficiência de transdução de sinal que leva a um hipoparatiroidismo clínico.

Actualmente, uma grande parte dos investigadores sustenta que um défice na actividade serotoninérgica será um dos principais causadores de vulnerabilidade propiciadora para o desenvolvimento de depressão. Maes e Meltzer (2000) sumariaram as interacções mais importantes relativas à díade depressão vs sistema serotoninérgico, sustentando que alterações na actividade pré-sináptica 5-HT e nos receptores pós-sinápticos 5-HT₂ e 5-HT_{1a} podem ser especialmente importantes na predisposição biológica de um indivíduo para a depressão. Os argumentos que sustentam o défice de actividade pré-sináptica da serotonina prendem-se com baixa disponibilidade de L-triptofano no plasma cerebral de doentes deprimidos, indução de sintomatologia depressiva por técnicas de depleção de L-triptofano, a relação entre baixos níveis de L-triptofano e

resposta positiva aos tratamentos com anti-depressivos serotoninérgicos, baixos níveis de triptofano, 5-HT e 5-HIAA em tecidos *postmortem* de algumas doentes deprimidas vítimas de suicídio, e aumento da actividade pré-sináptica 5-HT como resposta ao tratamento com antidepressivos.

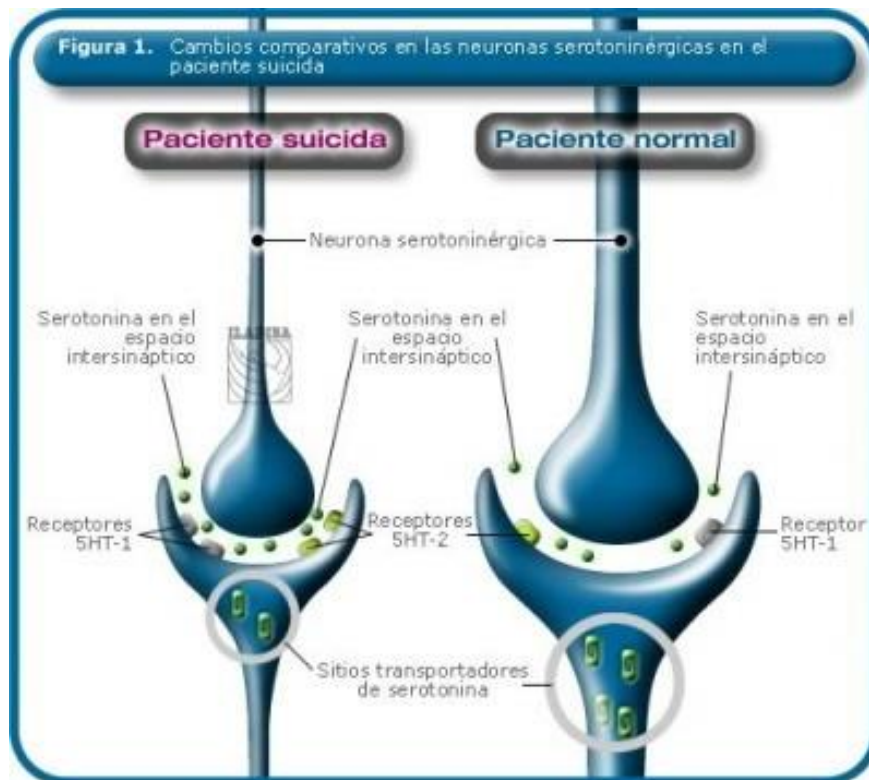


Figura 5 – Mudanças comparativas nos neurónios serotoninérgicos em pacientes suicidas (retirado *online* de Foros Salud Natural, www.casapia.com/foro).

A depressão major é caracterizada por um aumento do número, afinidade e resposta dos receptores pós-sinápticos centrais 5-HT₂ e uma subregulação ou dessensibilização dos receptores pós-sinápticos 5HT_{1A}. Actualmente, é difícil concluir se a hipo-actividade 5-HT pré-sináptica e as alterações na função dos receptores 5-HT₂ ou 5-HT_{1A} pós-sinápticos estão relacionadas. Em primeiro lugar, tem sido descrito que a lesão de neurónios serotoninérgicos aumenta (e não diminui, como anteriormente se pensava),

determinadas respostas dos receptores 5-HT_{1A}. Em segundo lugar, existem actualmente vários dados que sugerem que um aumento da ligação de 5-HT₂ não representa uma compensação da sobre-regulação dos elementos pós-sinápticos em resposta a deficiências nos neurónios pré-sinápticos que inervam alvos corticais.

Distúrbios no metabolismo periférico e central dos 5-HT e hiperactividade do eixo HPA podem ser fenómenos interligados, que participam na fisiopatologia da depressão major. Actividade serotoninérgica central diminuída no hipocampo pode resultar em elevada actividade central e periférica do eixo HPA devido ao reduzido feedback negativo dos glucocorticóides ou mineralocorticóides na hormona libertadora da corticotrofina (CRH) do hipotálamo. O aumento da secreção de CRH pode estimular a actividade do eixo HPA e o aumento nos níveis de glucocorticóides pode estar envolvido na subregulação dos mineralocorticóides, vias de sinalização dos receptores 5-HT_{1A} pós-sinápticos defeituosas e provavelmente na sobre-regulação dos receptores 5-HT₂. Receptores 5-HT₂ supersensitivos presentes na estrutura límbica ou no hipotálamo podem determinar hiperactividade dos receptores 5-HT relacionada com o eixo HPA, por meio de efeito estimulatórios sobre a secreção de CRH e AVP e um aumento no feedback negativo da secreção de ACTH hipofisária. Outros efeitos das hormonas do eixo HPA podem ser vistos como mecanismos compensatórios que tentam restaurar uma actividade central pré-sináptica 5-HT diminuída, como por exemplo, o aumento do *turnover* dos 5-HT. Esta última hipótese poderia também explicar os resultados contraditórios relativos à actividade pré-sináptica central 5-HT na depressão major.

Relativamente ao eixo Hipotálamo-Hipófise-Suprarrenal (Hypothalamus-Pituitary-Adrenal, HPA), este é considerado um sistema-chave no controlo da resposta ao stress, aparentando ser uma via final comum para a maior parte da sintomatologia depressiva,

tendo, como já abordado, interações importantes, nomeadamente com o sistema serotoninérgico. Apesar de o nível base de actividade do eixo HPA e de outros sistemas centrais ser programado pelo genótipo, este pode ser alterado por influências no desenvolvimento e eventos traumáticos em idade precoce. É frequente a observação em indivíduos deprimidos de uma hiper-reactividade dos neurónios da hormona libertadora da corticotrofina (CRH) que desencadeia uma resposta ao stress aumentada e é reflexo de uma resistência aos glucocorticóides (Kloet et al., 1997; Heim and Nemeroff, 2001). Quase todos factores de risco ambientais e genéticos para a depressão estão relacionados com um aumento da actividade do eixo HPA na idade adulta e verifica-se em estudos animais e humanos que o tratamento com anti-depressivos, a electroconvulsivoterapia ou a remissão espontânea se correlaciona com um retorno à normalidade da função do eixo HPA (Swaab et al., 2005). A juntar a estes dados estão observações clínicas que relatam a existência em doentes deprimidos de alterações nos centros cerebrais de controlo e resposta ao stress, como o hipotálamo. No núcleo paraventricular de doentes com depressão major há uma sobre-regulação dos neurónios de vasopressina e oxitocina, o que, dado que a vasopressina tem efeito potenciador da CRH, leva a uma resposta hipofisária aumentada (Newport et al, 2003, Dinan et al., 1999). Pensa-se também que o aumento da vasopressina terá influências negativas no núcleo supraquiasmático, o relógio biológico do organismo, o que poderá estar na base dos distúrbios dos ritmos circadianos e circanuais e do sono na depressão (Hofman e Swaab, 1992b, 1993a; Van Londen et al., 2001). Os distúrbios de sobre-regulação da oxitocina estarão relacionados com os distúrbios alimentares da depressão (Purba et al, 2001). Outras alterações encontradas em pacientes deprimidos dão-se ao nível dos valores basais de TSH e tiroxina, que fazem pressupor que há também uma desregulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Tiróide na depressão (Swaab et al., 2005).

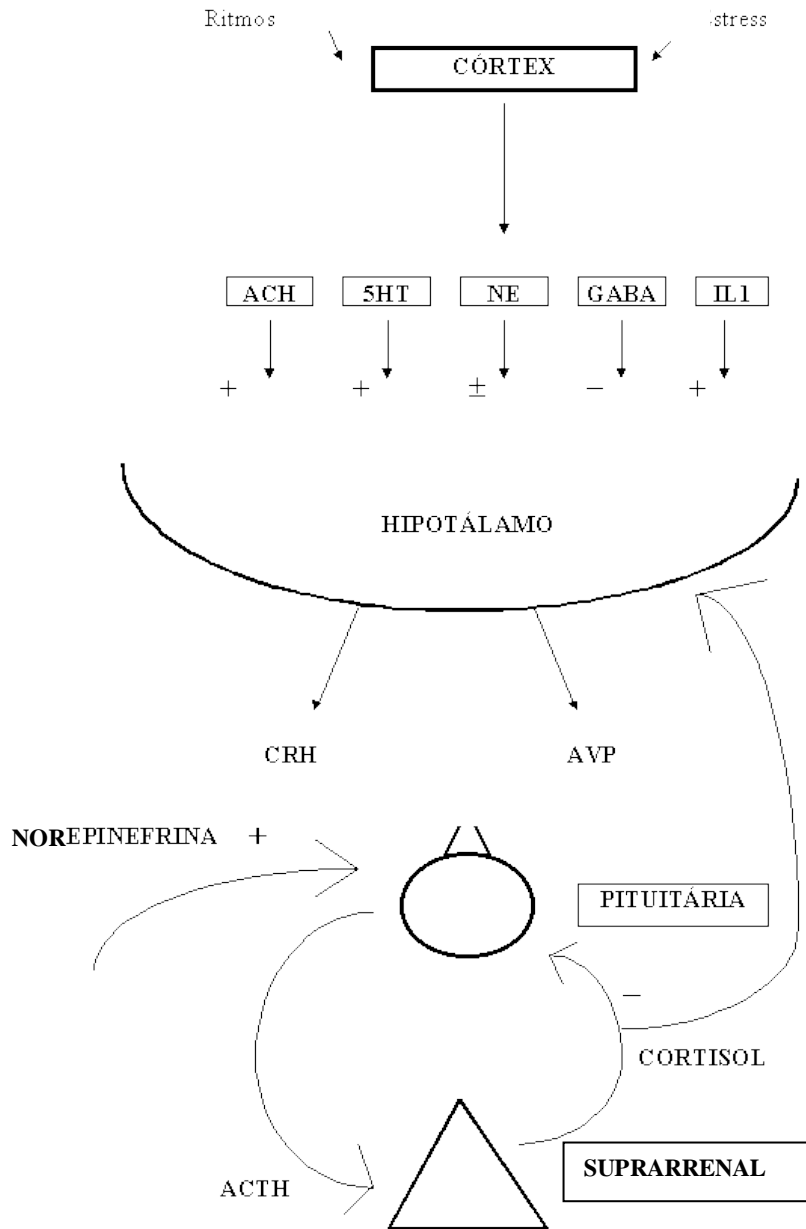


Figura 6 – Interrelação entre neurotransmissores cerebrais e eixo HPA.

Factores neurotróficos cerebrais e depressão

Uma outra via de abordagem da etiologia da depressão incide no estudo dos factores neurotróficos cerebrais, nomeadamente o factor neurotrófico BDNF (sigla anglo-saxónica de Factor Neurotrófico Cérebro-Derivado – Brain Derived Neurotrophic Factor). O BDNF é um membro importante das família das neurotrofinas e afecta o

crescimento, diferenciação, conectividade sináptica e mecanismos de reparação neuronal num largo grupo de tipos de células neuronais, incluindo os neurónios serotoninérgicos. Uma das propostas para os mecanismos patofisiológicos da depressão seria que, em indivíduos vulneráveis, uma deficiência de BDNF conduziria à depressão e às consequências de episódios depressivos repetidos, nomeadamente à maior frequência de episódios concomitante com o progressivo aumento da resistência ao tratamento (Duman et al., 1997; Altar, 1999; Shelton, 2000; cit. in Payne, 2003; Stahl, 2002). Siuciak et al. (1996, cit. in Payne, 2003) mostrou que a infusão de BDNF no cérebro de ratos adultos induzia a proliferação de terminais nervosos 5-HT e produzia efeitos anti-depressivos. É o BDNF que em condições normais sustém a viabilidade neuronal mas, em condições de stress, a sua expressão génica é reprimida, o que conduz à atrofia e possivelmente à apoptose dos neurónios vulneráveis no hipocampo quando o seu factor neurotrófico lhes é retirado. A depressão estaria, assim, etiologicamente fundada numa vulnerabilidade induzida pelo stress que levaria à diminuição da expressão dos genes que regulam a produção de factores neurotróficos necessários à sobrevivência e funcionamento de neurónios importantes para a regulação normal dos processos afectivos, nomeadamente os neurónios situados no hipocampo. Dados provenientes de estudos imagiológicos cerebrais em pessoas deprimidas, que correlacionam as variações no volume do hipocampo com a ocorrência e frequência dos episódios depressivos, têm trazido resultados que dão solidez a esta formulação hipotética: segundo Sheline et al. (2003), a duração da depressão está inversamente relacionada com o volume do hipocampo, com períodos mais longos de depressão não tratada correlacionados com volume do hipocampo total menor. Por outro lado, Nibuya et al. (1995, cit. in Payne, 2003) demonstraram que os anti-depressivos e a electroconvulsivo-terapia corrigia pelo menos alguns dos deficits comportamentais

observados em ratos sem expressão de BDNF. Em humanos, os estudos feitos comprovaram a associação entre o BDNF e depressão uni e bipolar (Payne, 2003).

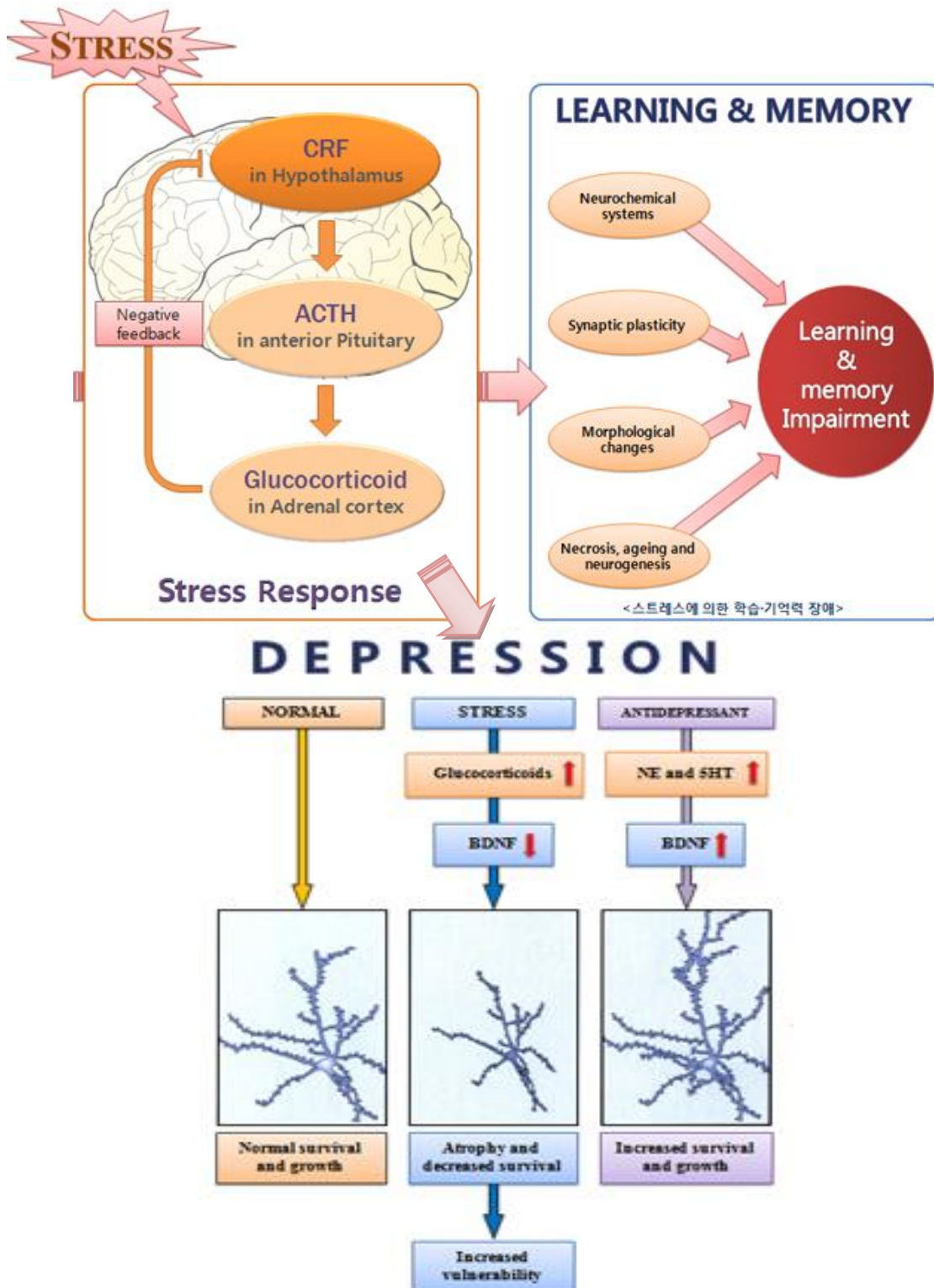


Figura 7 – Eixo HPA e BDNF: mecanismos fisiopatológicos da depressão (retirado de <http://web.skku.edu>).

Substância P e depressão

Uma das substâncias que mais recentemente se pensa poder estar envolvida na neurobiologia da depressão é a substância P, um antagonista das neurocininas. Sabe-se que a substância P e restantes neurocininas estão presentes em áreas do cérebro, como a amígdala, que se pensa serem essenciais na regulação das emoções, e em locais onde há grande quantidade de monoaminas, o que leva a crer que poderão estar envolvidas na regulação destes neurotransmissores, os quais, como previamente falado, está já comprovado estarem envolvidos nos mecanismos fisiopatológicos de várias doenças neuropsiquiátricas e nos mecanismos de acção de muitos fármacos psicoactivos. A hipótese de que os antagonistas da substância P interfeririam nos mecanismos de modulação não da dor, como previamente se pensava, mas do humor, levaram a um crescendo de estudos sobre as acções desses antagonistas em doentes com depressão, e a um aumento dos estudos que visam a descoberta de antagonistas para os três tipos de neurocininas conhecidas (Stahl, 2002; Payne, 2003). Os efeitos destes antagonistas em doenças como a depressão, ansiedade e esquizofrenia estão actualmente a ser estudados em ensaios clínicos.

Neuroesteróides sexuais

- Estrogêneos ao longo do ciclo de vida da mulher

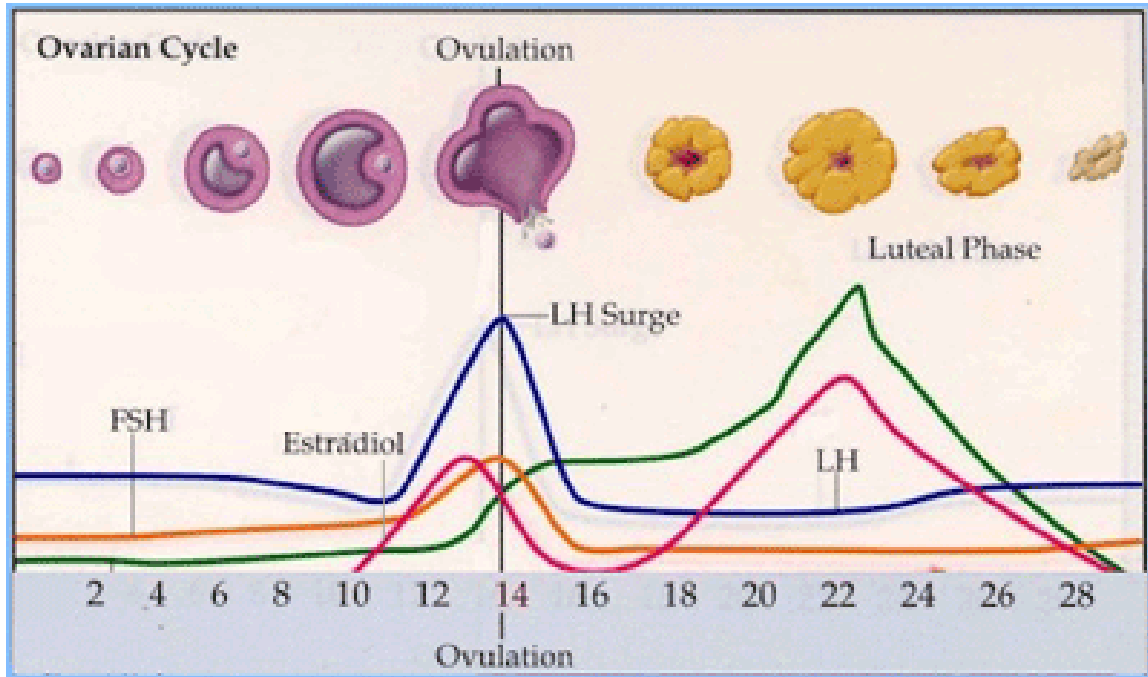


Figura 8 – Ciclo hormonal mensal da mulher (retirado de Carlson, Neil R., *NeuroScience Animations For Foundations of Physiological*, Fifth Edition).

Os níveis de estrogênio variam grandemente ao longo do ciclo de vida da mulher, em ligação com vários eventos reprodutivos. Desta forma, os níveis começam a aumentar na infância e depois aumentam e diminuem ciclicamente durante a puberdade. Esta oscilação cíclica continua durante os anos de idade fértil, excepto durante a gravidez, onde, devido a produção placentar e fetal maciças, os níveis de hormonas esteróides sobem de forma exponencial e atingem elevados valores, comparativamente a todo o restante ciclo. Os níveis de estrogênio depois descem de forma súbita no pós-parto, e os ciclos menstruais regulares, acompanhados das variações cíclicas dos níveis estrogénicos, começam novamente assim que a mãe deixa de amamentar. Apesar de a

menopausa, período em que deixa de ser produzido estrogéneo e como tal a mulher deixa de menstruar, se dar geralmente por volta dos 51 anos, há um período de 5 a 7 anos prévio no qual os níveis de estrogéneo vão diminuindo progressivamente, até desaparecerem. É característico deste período uma grande variação hormonal, muitas vezes caótica, a qual pode ser controlada por terapêutica de substituição hormonal.

Há ligações potenciais entre as variações nos níveis de estrogéneo durante o ciclo de vida da mulher e a observação de que a depressão é muito mais comum em mulheres do que em homens em determinados momentos do ciclo de vida: nos homens a incidência de depressão sobe na puberdade e mantém-se depois constante ao longo do seu ciclo de vida, enquanto nas mulheres a incidência de depressão é um espelho das variações estrogénicas ao longo do seu ciclo de vida. Como os níveis de estrogéneos aumentam após a puberdade e diminuem após a menopausa, a incidência de depressão aumenta grandemente entre estes dois períodos, sendo duas ou três vezes superior à dos homens durante o período de vida fértil, e a incidência antes da puberdade e depois da menopausa igual à incidência de depressão nos homens.

Os dois períodos de maior risco para uma mulher para desenvolver depressão ou para reincidir nessa patologia se já a teve previamente são o período pós-parto e a perimenopausa: no primeiro há uma queda brusca e muito acentuada dos níveis de estrogéneos e no segundo há um estado hormonal caótico que caracteriza a transição dos ciclos menstruais regulares para menopausa com a ausência de ciclos menstruais (Payne, 2003).

Para as mulheres que tenham história prévia de episódios de depressão, sobretudo se associados com mudanças nos níveis de estrogéneo, há um risco aumentado de novos episódios depressivos, relativamente a mulheres sem história prévia de depressão. Os investigadores propõem que talvez as mudanças nos níveis de estrogénios que ocorrem ao longo do ciclo de vida da mulher desencadeiem excitotoxicidade, como parecem fazer em cada ciclo menstrual, mas grandes variações possam desencadear episódios de depressão em mulheres que não só causam sofrimento durante o episódio de depressão em si, mas também causam lesões cerebrais, o que determinaria um risco aumentado, no recobro, de episódios subsequentes, associado a uma diminuição da resposta à medicação.

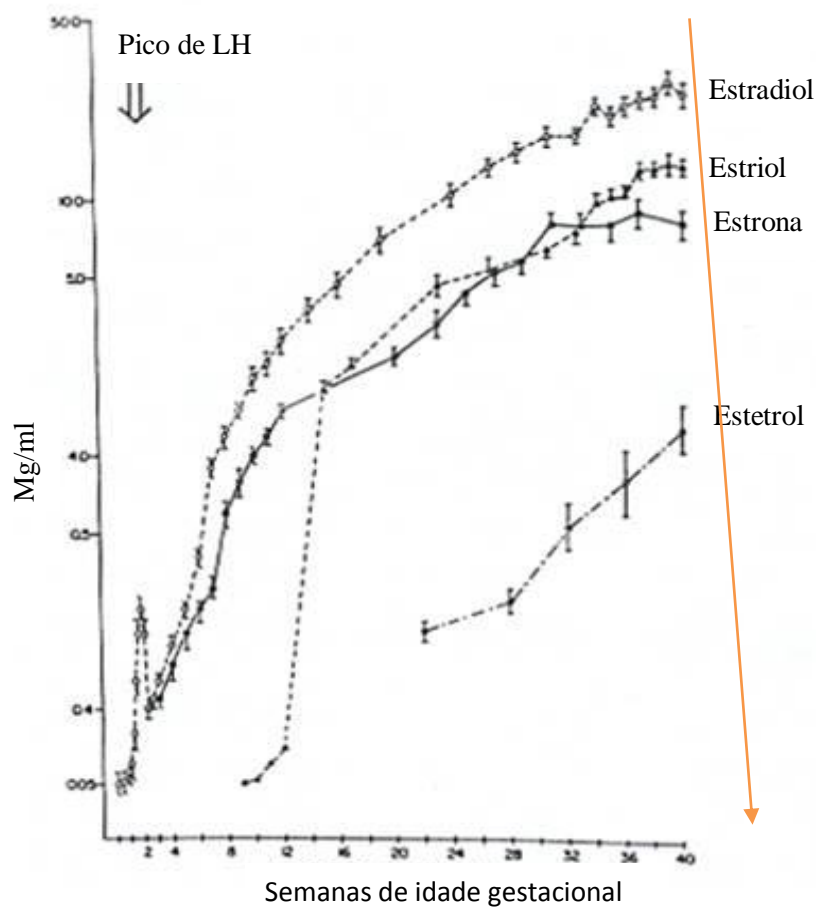


Figura 9 – Queda brusca dos esteróides sexuais no pós-parto (Kendell et al., 1987).

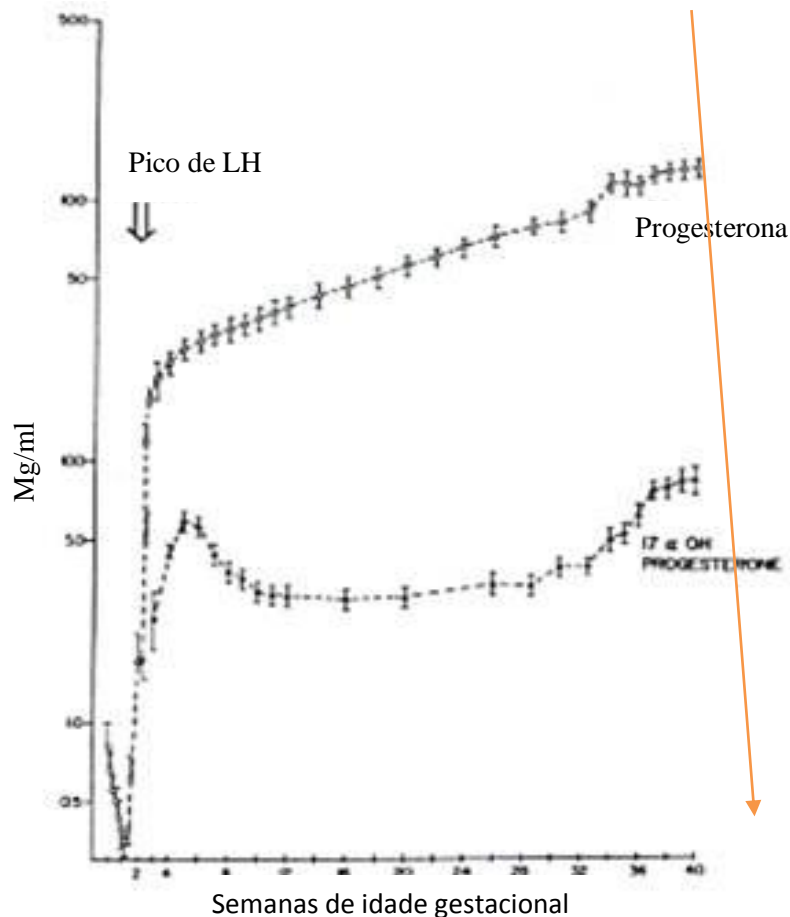


Figura 10 - Queda brusca da progesterona no pós-parto (retirado de Kendell et al., 1987).

- Estrogêneos e suas influências nos sistemas cerebrais

Estudos feitos nas últimas décadas têm demonstrado que os esteróides neuroativos como o estradiol, a progesterona e o metabolito da progesterona, alopregmolona, modulam a função dos neurotransmissores implicados na regulação do afecto, cognição e comportamento (Amin et al., 2006).

Segundo Stahl (2002) e Payne (2003), os estrogêneos têm efeitos tróficos não só no útero e na mama, mas também no cérebro, órgão no qual actuam na formação de sinapses. O estradiol actua em receptores intracelulares perinucleares, que exercem a sua acção através da modulação de genes específicos chamados elementos de resposta

estrogénica, levando-os a produzir moléculas tróficas como o factor de crescimento neuronal (Nerve Growth Factor, NGF) e o factor neurotrófico cérebro-derivado (Brain Derived Neurotrophic Factor, BDNF) – os quais facilitam a sinaptogénese e previnem a apoptose e a neurodegenerescência - e enzimas sintetizadoras de neurotransmissores para os sistemas monoaminérgicos que regulam o humor e a memória. O estradiol é, assim, essencial para o funcionamento adequado dos sistemas serotoninérgicos e norepinefrinérgicos, mas, dado interessante, apenas nas mulheres, visto que os homens adultos não respondem ao estrogénio desta forma.

As propriedades tróficas do estradiol no ciclo menstrual foram demonstradas em estudos feitos em ratos fêmea adultos. No início do ciclo, a subida dramática dos níveis de estrogéneo é acompanhada de uma grande proliferação de espinhas dendríticas, especificamente no hipotálamo ventromedial e no hipocampo dos ratos fêmea adultos. A subida dos níveis de progesterona potencia isto rapidamente, e logo a seguir à primeira metade do ciclo, quando o estrogéneo e a progesterona estão no seu pico, a velocidade de formação de espinhas dendríticas está também no seu expoente máximo. Contudo, quando os níveis de estrogéneo começam a decair, os níveis de progesterona continuam a aumentar, e a presença de progesterona isolada leva a um decréscimo na formação de espinhas dendríticas e a uma remoção, no final do ciclo, das sinapses formadas.

Outras evidências para as influências tróficas do estrogéneo vêm do uso de antagonistas dos receptores do estrogéneo, como o uso de tamoxifeno em tumores da mama que expressam receptores de estrogéneos – através do bloqueio dos receptores de estrogéneos nas células tumorais dá-se um bloqueio dos efeitos tróficos do estrogéneo, o que leva à apoptose destas células. Os efeitos antagonistas estrogénicos do tamoxifeno

já foram também comprovados a nível cerebral, já que este fármaco pode induzir depressão grave de difícil tratamento com anti-depressivos.

Uma hipótese para explicar o ciclo de formação e remoção de espinhas dendríticas que acontece no ciclo menstrual baseia-se na tese de que o estrogéneo poderá exercer a sua acção através de baixos níveis de activação de glutamato e efeito antagonista do GABA A, levando à formação de espinhas dendríticas e sinaptogénese; este efeito é seguido de demasiada activação glutamatérgica na ausência de estrogéneo, quando a progesterona sozinha leva a excitotoxicidade e destruição destas mesmas espinhas e sinapses (Joels et al., 1997; Smith et al, 1988; Foy et al, 1999; 22: Payne, 2003).

Os efeitos específicos do estrogéneo estão melhor caracterizados no sistema dopaminérgico, onde o efeito estrogénico aumenta a conversão de dopamina através da regulação da enzima tirosina hidroxilase (que limita a taxa de síntese da dopamina), da monoamina oxidase (que degrada a norepinefrina), tendo também efeitos na conversão dos receptores dopaminérgicos.

O estrogéneo tem efeitos similares nos sistemas serotoninérgicos e GABAérgicos, aumentando a sensibilidade dos neurónios à norepinefrina e regulando a transcrição do ácido ribonucleico mensageiro dos opióides endógenos, como a proencefalina. Os efeitos do estrogéneo no sistema serotoninérgico vão desde o aumento da síntese de serotonina à diminuição da actividade dos receptores 5-hidroxitriptamina (5-HT1A) e da actividade da monoamina oxidase (Dickinson e Curzon, 1986; Clarke e Maayani, 1990; Chakravorty e Halbreich, 1997; cit. in Payne, 2003). Estes achados sugerem que o estrogéneo é um agonista do sistema serotoninérgico e produz muito dos mesmos efeitos dos anti-depressivos neste sistema (Halbreich e Kahn, 2001; Schmidt e Rubinow, 2002; cit. in Payne, 2003). Adicionalmente, o tratamento com estrogéneos

parece facilitar a subregulação dos receptores 5-HT₂ durante o tratamento com anti-depressivos (Payne, 2003, Zonana e Gorman, 2005, Gentile, 2005; Dennis et al., 2009).

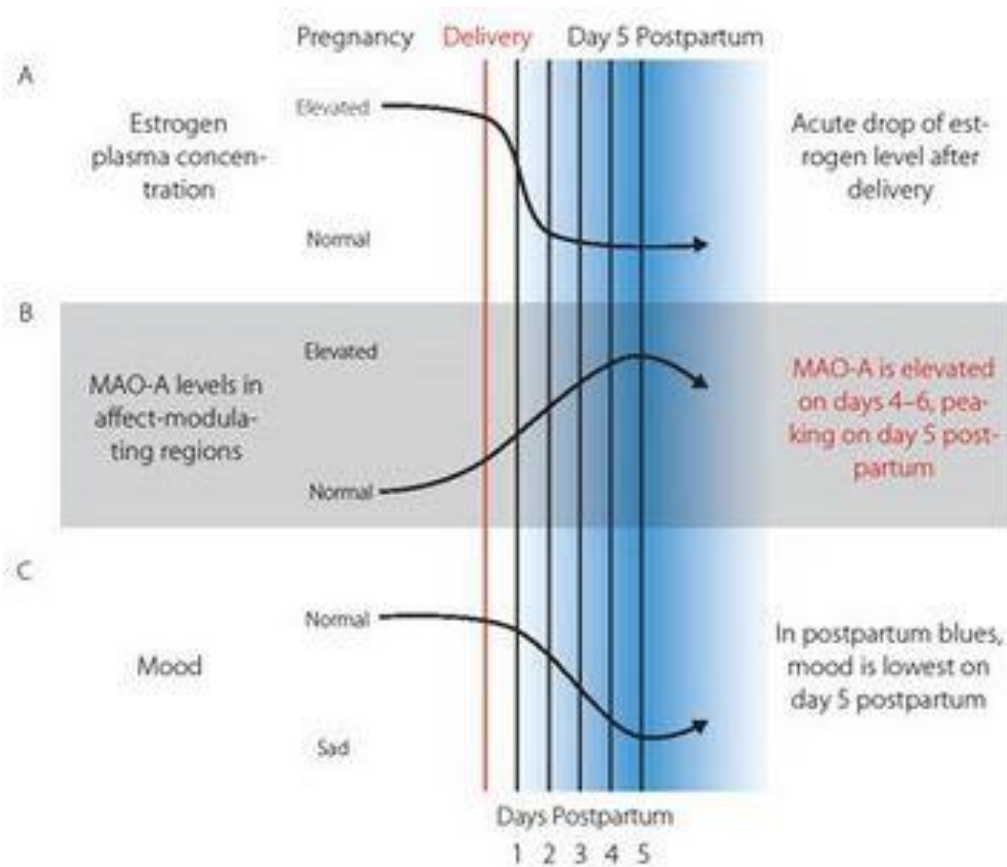


Figura 11 – Níveis de MAO-A no pós-parto (retirado de Blog Online Doctor, www.blogonlinedoctor.com.br).

No âmbito da correlação entre estrogêneos e BDNF, apesar de não se dispor ainda de mais do que sugestões e não existirem estudos em humanos, os resultados dos estudos animais sugerem que o tratamento com estrogêneos parece sobre-regular a expressão de BDNF em áreas específicas do cérebro, nomeadamente o hipocampo, e os níveis de BDNF aparentam flutuar em resposta a mudanças hormonais associadas ao ciclo estrogénico. Quando se consideram estes dados em conjunto com as evidências de que o stress parece deprimir a expressão de BDNF e os anti-depressivos aparentam aumentar a

sua expressão, as descobertas relativas ao efeito regulador positivo exercido pelos estrogéneos sobre o BDNF podem representar uma associação crítica para mulheres com sintomas depressivos relacionados com o ciclo hormonal. Uma possibilidade que permanece ainda por explorar será a de que, em momentos em que os níveis de estrogéneos decaem (como o período pré-menstrual, o pós-parto e a perimenopausa), mulheres vulneráveis podem sofrer descidas tão acentuadas dos níveis de BDNF que se crie o ambiente propício para o aparecimento de sintomas depressivos. A exacta natureza desta vulnerabilidade presente em determinadas mulheres está ainda por determinar, mas pode ir desde anormalidades nas variações de BDNF a outros efeitos cerebrais do BDNF que predisponham para esta susceptibilidade (Payne, 2003).

Depressão Pós-Parto

Historicamente, a correlação entre o parto, pós-parto e doença psiquiátrica foi sempre reconhecida. Em 460 a.C., Hipócrates descrevia a “febre puerperal”, teorizando que a ‘descarga uterina’ suprimida durante o puerpério era transportada para o cérebro, produzindo “agitação, delírio e ataques de mania”. No século XI, textos do ginecologista Trotula de Salerno especulavam: “se o útero está demasiado húmido, o cérebro enche-se de água, e a humidade empurrada contra os olhos leva-os a derramarem lágrimas involuntariamente.”. Tentativas de descrever e classificar a doença mental no pós-parto tornaram-se mais sistemáticas em meados dos séculos XVIII, quando dados acerca da psicose puerperal e depressão são especificamente delineados por Marce no seu Tratado de Insanidade em Mulheres Grávidas e a Amamentar.”, e no século XIX, quando Esquirol escreveu acerca da “alienação mental das mulheres que recentemente deram à luz e que estão a amamentar”. (Johnson and Apgar, 1997).

Muitas investigações no âmbito da etiologia neurobiológica da DPP têm sido feitas, mas nenhuma conclusão consensual foi ainda estabelecida.

Tal como no âmbito do estudo da depressão, o papel dos neurotransmissores serotonina e outras aminas biogénicas como a norepinefrina, epinefrina e dopamina foi investigado na depressão pós-parto. Apesar da existência de vários estudos que demonstram níveis de triptofano diminuídos em mulheres que sofrem de depressão pós-parto, um estudo, duplamente cego e com controlo com placebo que substituíu o triptofano, não teve resultados clarificadores (O'Hara, 1995, *cit. in* Timothy and Apgar, 1997). As catecolaminas não foram estudadas de forma extensiva, mas foi estabelecida uma correlação entre baixos níveis de norepinefrina e graus mais severos de depressão pós-parto. Outros factores biológicos examinados na etiologia da depressão pós-parto incluíram factores hormonais que são alterados no puerpério. Patologia da tiróide, nomeadamente tiroidite e hipotiroidismo, ocorrem num pequeno número de mulheres no pós-parto. Mulheres com hipoparatiroidismo prévio sofrem um aumento moderado nos sintomas depressivos, mas estudos em doentes com depressão pós-parto mostraram dados conflituosos relativamente à função tiroideia.

O eixo HPA também parece estar implicado: os níveis de cortisol aumentam durante a gravidez, sofrem um pico no parto, e depois descem a pique no final do parto, após o qual sofrem um declínio menos pronunciado até atingirem níveis normais. Uma relação forte entre os níveis de cortisol e a incidência de depressão não é, contudo, aparente, uma vez que níveis altos e baixos de cortisol foram relatados no período pós-parto em mulheres com depressão pós-parto.

Os níveis de prolactina, que também sobem durante a gravidez e descem mais paulatinamente após o parto, também foram considerados como um potencial factor

causal da depressão pós-parto, mas mais uma vez os resultados dos vários estudos não são concordantes.

A dequitação da placenta, com a qual ocorre uma rápida descida da progesterona - cujo metabolito, hidroxí-5-dihidroprogesterona, é um ligando potente dos receptores do GABA – foi colocada como um potencial factor causal. A magnitude do declínio da progesterona das 38 semanas de gestação para o primeiro dia após o parto foi associado a humor deprimido na primeira semana, mas estudos mais recentes não mostraram associação entre os níveis de progesterona e os sintomas depressivos de algumas mulheres no pós-parto. Um dado interessante foi a descoberta de níveis mais baixos de progesterona em mulheres deprimidas que estão a amamentar, comparativamente a mulheres não deprimidas a amamentar, o que sugere uma possível interacção entre a prolactina e a progesterona.

ESTUDOS NEUROIMAGIOLÓGICOS E DEPRESSÃO PÓS-PARTO

Os avanços nas técnicas de imagiologia têm permitido aos investigadores estudar mudanças neuroquímicas, função neuronal, estrutura cerebral, e padrões de activação neuronal de forma cada vez mais específica e complexa. A imagiologia funcional ainda não foi aplicada extensivamente a mulheres no pós-parto, mas para a compreensão desta entidade são relevantes outros estudos imagiológicos que correlacionam função cerebral com gravidez, doenças afectivas e mudanças neuro-hormonais. Também úteis são os estudos feitos na neuroimagiologia da depressão e dos efeitos das hormonas sexuais na função cerebral de mulheres pós-menopáusicas com e sem instituição de terapêutica hormonal de substituição.

No campo da neuroimagem funcional do ciclo menstrual, estudos têm comprovado que há alterações cerebrais relacionadas com os níveis de hormonas sexuais. Fernandez et al. relataram um maior recrutamento de áreas cerebrais simétricas no giro temporal superior e no giro frontal superior associado com níveis aumentados de estrogéneo e progesterona durante o ciclo menstrual. Estudos feitos por Smith et al. sugerem que níveis mais elevados de estrogéneos aumentam a libertação e ligação de opióides, e dessa forma diminuem a disponibilidade dos seus receptores em determinadas regiões cerebrais.

Estudos de imagiologia funcional têm também sido feitos em mulheres com Distúrbio Disfórico Pré-Menstrual (DDPM). Um estudo feito por Rasgon et al. revelou um decréscimo dos níveis do ratio de N-acetil-aspartato vs creatina (um marcador fosfolipídico) no córtex medial pré-frontal e no giro cingulado na fase luteal, o que correlaciona estas moléculas com as mudanças hormonais e desperta curiosidade sobre o seu papel nas mudanças cerebrais relacionadas com o ciclo menstrual. Um outro estudo feito por Epperson et al. mostrou que os níveis de GABA occipitais diminuíaam ao longo do ciclo menstrual em mulheres saudáveis, enquanto em mulheres com DDPM aumentavam; adicionalmente, enquanto os esteróides gonadais se correlacionavam negativamente com os níveis de GABA em mulheres saudáveis, faziam-no positivamente em mulheres com DDPM (Fernandez et al., Smith et al., Rasgon et al., Epperson et al., cit. in Zonana e Gorman, 2005).

O estudo dos dados imagiológicos que existem na depressão e nas doenças do humor associadas ao ciclo hormonal feminino é um importante primeiro passo na compreensão das mudanças neuronais que podem ocorrer na depressão pós-parto, embora estudos de imagiologia estrutural e funcional feitos directamente nesta área sejam ainda necessários.

TRATAMENTO E GESTÃO DA DPP: UMA BREVE ABORDAGEM

A depressão pós-natal geralmente responde bem ao tratamento. A depressão moderada pode ser tratada com aconselhamento psicológico, intervenção psicossocial e junto da família para que esta passe a proporcionar maior apoio e assistência à nova mãe. As depressões mais graves geralmente requerem também tratamento com anti-depressivos. Em todos os graus de gravidade da depressão deve ser considerado aconselhamento cognitivo-comportamental e terapia interpessoal (Lee and Chung, 2007).

No caso de opção por tratamento farmacológico nas mães que estão a amamentar deve ter-se em conta na escolha do tratamento que os riscos neuro-comportamentais dos anti-depressivos em mães que estão a amamentar devem ser cuidadosamente pesados, sobretudo tendo em conta a presente evidência de que o tratamento psicológico intenso é tão efectivo como a toma de anti-depressivos, embora consuma muito mais tempo e recursos (Lee and Chung, 2007).

Foi recentemente desenvolvida uma nova *guideline* para o tratamento de quatro condições depressivas específicas das mulheres, incluindo a depressão durante a gravidez e a depressão pós-natal em mulheres que escolhem amamentar (Altshuler et al., 2001). Esta *guideline* irá ajudar os clínicos e os pacientes na compreensão dos méritos relativos de uma variedade de intervenções terapêuticas (Lee and Chung, 2007).

O benefício da terapêutica com estrogéneo para mulheres com depressão ainda é controverso. As mulheres perimenopáusicas com depressão major não parecem beneficiar desta terapêutica mas sim de anti-depressivos; nas restantes mulheres com PMS e DPP a terapêutica com estrogéneos parece funcionar como alternativa em mulheres que respondem mal aos anti-depressivos.

CONCLUSÕES

Apesar dos avanços feitos nos últimos cinquenta anos no âmbito da neurobiologia, psiquiatria biológica e psicofarmacologia da depressão pós-parto, ainda muito há para pesquisar no que toca aos mecanismos patofisiológicos e processos intervenientes nesta doença. Ainda permanece incerto se um subgrupo particular de mulheres é susceptível a alterações do humor relacionadas com variações hormonais, o que determina a necessidade de mais estudos clínicos nesta área. Da mesma forma, se um subgrupo de mulheres com doenças do humor parece ser especialmente vulnerável a flutuações hormonais normais, então a identificação dessas mulheres pode levar a um tratamento mais direccionado que envolva terapêutica hormonal. Finalmente, a identificação do subgrupo de mulheres vulneráveis com doenças do humor pode levar a uma maior compreensão da patofisiologia destas doenças através da identificação de mediadores celulares e moleculares dos sintomas do humor desencadeados pelas variações hormonais.

Para expandir o conhecimento na área da depressão pós-parto, é de extrema relevância a aposta, enquanto não houver descobertas mais promissoras relativas à prevenção primária, na prevenção secundária e na intervenção precoce da DPP. Dada a ubiquidade e a gravidade, para a mãe e para a criança, da DPP, deveria ser instituída nas consultas de planeamento familiar de mulheres que pretendem engravidar a realização de uma história psiquiátrica cuidada, de forma a estabelecer um nível de risco de desenvolvimento de patologia psiquiátrica peri e pós-parto; da mesma forma, deveria ser integrado nos cuidados de saúde materna de rotina pós-natais um 'exame psicológico rápido do pós-parto' e deveria ser instituído acompanhamento psicológico às mães que desenvolvem *postpartum blues* e depressão pós-parto. Estudos para averiguar a utilidade da implementação do rastreio precoce da DPP estão já a ser feitos

nos Estados Unidos e devem também ser implementados em Portugal, na medida em que poderão vir a demonstrar que um exame psicológico proactivo de rotina será um bom investimento no âmbito dos cuidados de saúde.

Da mesma forma, qualquer que seja a causa da recorrência da depressão nas mulheres ao longo do seu ciclo de vida e as associações com as variações nos níveis de estrogéneos, a importância do reconhecimento e tratamento dos episódios de depressão na mulher, bem como o uso de medicação para prevenir futuros episódios, é extremamente importante já que a recorrência é previsível, tratável e potencialmente prevenível. Outra questão importante na abordagem à depressão no ciclo de vida da mulher é o grande número de casos de depressão que acontecem durante a puberdade que não são diagnosticados nem tratados, e que são responsáveis por uma maior vulnerabilidade à depressão em outras alturas do ciclo de vida subsequentes. Desta forma, um alto risco de suspeição para primeiros episódios de depressão deveria acompanhar as consultas a jovens adolescentes. Como já foi visto anteriormente neste trabalho, alguns investigadores sustentam que o uso de psicoterapia é eficaz em depressões ligeiras a moderadas, e em depressões graves é possível o uso dos novos anti-depressivos, mais seguros e eficazes. Da mesma forma, o uso de contraceptivos orais pode afectar raparigas adolescentes da mesma forma que mulheres adultas, e isto deve ser tido em consideração, uma vez que os contraceptivos orais, sobretudo os contraceptivos compostos só por progestinas, podem muitas vezes desencadear depressão ou piorar uma depressão pré-existente.

No âmbito da neurobiologia da depressão pós-parto, mais estudos no âmbito dos efeitos dos neuroesteróides sexuais, das doenças do humor relacionadas com o ciclo sexual feminino, da neuroimagem cerebral, e dos efeitos dos fármacos anti-depressivos e ansiolíticos no período peri e pós-natal são necessários.

BIBLIOGRAFIA

Affonso DD, Domino D (1984) Postpartum depression: a review. *Birth* 11:231-235.

Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML et al. (2001) The expert consensus guideline series: treatment of depression in women 109:1-107.

Amin Z, Mason GF, Cavus I, Krystal JH, Rothman DL, Epperson (2006) The interaction of neuroactive steroids and GABA in the development of neuropsychiatric disorders in women. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 84:635-643.

Anderson GM (2004) Peripheral and central neurochemical effects of the selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in human and nonhuman primates: assessing bioeffect and mechanisms of action. *Int J Devl Neuroscience* 22: 397-404.

Arples JC (1996) The female brain hypoestrogenic continuum from the premenstrual syndrome to menopause: a hypothesis and review of supporting data. *J Reprod Med* 41:633-639.

Backstrom T, Andersson A, Andree L, Bierzniece V, Bixo M, Bjorn I, et al. (2003) Pathogenesis in menstrual cycle-linked CNS disorders. *Ann NY Acad Sci* 1007:42-53.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry* 4:11.

Benette HA, Einarson A, Taddio A et al. (2004) Prevalence of depression during pregnancy: systematic review. *Obstetrics Gynecology* 103:698-709.

Bloch M, Daly RC, Rubinow DR (2003) Endocrine factors in the etiology of postpartum depression. *Comprehensive Psychiatry* 44:234-246.

Bloch M, Schimdt P, Danaceau M, Murphy J, Nieman L, Rubinow D (2000) Effects of gonadal steroids in women with a history of postpartum depression. *Am J Psychiatry* 157:924-930.

Boyd RC, Le HN, Somberg R (2005) Review of screening instruments for postnatal depression. *Arch Womens Ment Health* 8:141-153.

Burt VK, Quezada V (2009) Mood disorders in women: focus on reproductive psychiatry in the 21st century. *Can J Clin Pharmacol* 16:e6-e14.

Charney D. S., Nestler E. J. (2004). *Neurobiology of Mental Illness*. Second Edition. Oxford University Press. Parts IV, V and IX.

- Cox JL, Murray D, Chapman G (1993) A controlled study of the onset, duration and prevalence of postnatal depression. *British Journal of Psychiatry* 163:27-31.
- Dinan TG, Lavelle E, Scott LV, Newell-Price J, Medbak S, Grossman AB (1999) Desmopressin normalizes the blunted adrenocorticotropin response to corticotrophin-releasing hormone in melancholic depression: evidence of enhanced vasopressinergic responsivity. *J Clin Endocrinol Metabol* 84:2238-2240.
- Dosset EC (2008) Perinatal depression. *Obstet Gynecol Clin N Am* 35:419-434.
- Feksi A, Harris B, Walker RF, Riad-Fahmy D, Newcombe RG (1984) 'Maternity blues' and hormone levels in saliva. *J Affect Disord* 6:351-355.
- Forty L, Jones L, Macgregor S et al. (2006) Familiality of postnatal depression in unipolar disorder: results of a family study. *American Journal of Psychiatry* 163:1549-1553.
- Foy MR, Xu J, Xie X, Brinton RD, Thompson RF, Berger TW (1999) 17beta-estradiol enhances NMDA receptor-mediated EPSPs and long-term potentiation. *J Neurophysiol* 81:925-929.
- Gjerdingen DK, Yawn BP (2007) Postpartum depression screening: importance, methods, barriers and recommendations for practice. *J Am Board Fam Med* 20:280-288.
- Gruber CJ, Huber JC (2003) Differential effects of progestins on the brain. *Maturitas* 46:s71-s75.
- Guedeney N, Fermanian J, Guelfi JD, Kumar RC (2000) The edinburg postnatal depression scale (EPDS) and the detection of major depressive disorders in early postpartum: some concerns about false negatives. *J Affect Disord* 61:107-112.
- Halbreich U (2005) Guest editorial: postnatal disorders: multiple interacting underlying mechanisms and risks factors. *Journal of Affective Disorders* 88:1-7.
- Harris B, Lovett L, Newcombe R, Read F, Walkler R, Riad-Fahmy D (1994) Maternity blues and major endocrine changes: Cardiff puerperal mood and hormone study II. *BMJ* 308:949-953.
- Harris B (1996) Hormonal aspects of postnatal depression. *International Review of Psychiatry* 8:27-36.

- Hendrick V, Altshuler L, Suri R (1998) Hormonal changes in the postpartum and implications for postpartum depression. *Psychosomatics* 39(2):93-101.
- Henshaw C (2003) Mood disturbance in early puerperium: a review. *Arch Womens Ment Health* 6(suppl.2):s33-s42.
- Heringhausen J, Marcus SM, Muzik M, McDonough SC, Flynn HA, Hoffman R, Hoffman MA, Swaab DF (1992b) Seasonal changes in the suprachiasmatic nucleus of man. *Neurosci Lett* 139:257-260.
- Hoffman MA, Swaab DF (1993b) Diurnal and seasonal rhythms of neuronal activity in the suprachiasmatic nucleus of humans. *J Biol Rhythms* 8:283-295.
- Howard LM (2004) Postnatal depression. *Clinical Evidence* 11:1872-1885.
- Joels M (1997) Steroid hormones and excitability in the mammalian brain. *Front Neuroendocrinol* 18:2-48.
- Johnson T. R. B., and Apgar B. (1997) *Women's Primary Health Grand Rounds at the University of Michigan, Series Editors*
- Kammerer M, Taylor A, Glover V (2006) The HPA axis and perinatal depression: a hypothesis. *Arch Womens Ment Health* 9:187-196.
- Kendler KS, Myers J, Prescott CA (2005) Sex differences in the relationship between social supports and risk for major depression: a longitudinal study of opposite-sex twin pairs. *Am J Psychiatry* 162:250-256.
- Lambert JJ, Belelli D, Peden DR, Vardy AW, Peters JA (2003) Neurosteroid modulation of GABA A receptors. *Prog Neurobiol* 71:67-80.
- Lee DTS, Yip ASK, Chiu HFK et al. (2001) A psychiatric epidemiological study of postnatal Chinese women. *American Journal of Psychiatry* 158:220-226.
- Lee DTS, Chung TKH (2005) Screening in developing countries. In: *Screening for perinatal depression* (Henshaw C, Elliot S (ed). London: Jessica Kingsley.
- Lee DTS, Chung TKH (2007) Postnatal depression: an update. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* 21:183-191.
- Lynch WJ, Roth ME, Carroll ME (2002) Biological basis of sex differences in drug abuse: preclinical and clinical studies. *Psychopharmacology* 164:121-137.

Maes M. and Meltzer H. Y., (2000) The Serotonin Hypotheses for Major Depression, *Psychopharmacology*.

Manji HK, Duman RS (2001) Impairment of neuroplasticity and cellular resilience in severe mood disorders: implications for the development of novel therapeutics. *Psychopharmacol Bull* 35:5-49.

Marcus SM (2009) Depression during pregnancy: rates, risks and consequences. *Can J Clin Pharmacol* 16(1):e15-e22.

McClure EB, Munk CS, Nelson EE (2004) A developmental examination of gender differences in brain engagement during evaluation of threat. *Biol Psychiatr* 55:1047-1055.

McCoy SJ, Beal JM, Watson GH (2003) Endocrine factors and postpartum depression: a selective review. *J Reprod Med* 48:402-408.

Murphy-Eberenz K, Zandi PP, March D et al. (2006) Is perinatal depression familial? *Journal of Affective Disorders* 90:49-55.

Musters C, McDonald E, Jones I (2008) Clinical review: management of postnatal depression 337.

Newport DJ, Heim C, Owens MJ, Ritchie JC, Ramsey CH, Bonsall R, Miller AH, Nemeroff CB (2003) Cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor (CRF) and vasopressin concentrations predict pituitary response in the CRF stimulation test: a multiple regression analysis. *Neuropsychopharmacology* 28:569-576.

Oates M (1995) Psychiatric disorder and childbirth. *Current Obstetrics and Gynaecology* 5:64-69.

O'Hara M, Zekosky EM, Philipps LH, Wright EJ (1990) Controlled prospective study of postpartum mood disorders: comparison of childbearing and nonchildbearing women. *J Abnorm Psycho* 99:3-15.

O'Hara MW, Schlechte JA, Lewis DA, Varner MW (1991) Controlled prospective study of postpartum mood disorders: psychological, environmental and hormonal variables. *J Abnorm Psychol* 100:63-73.

O'Hara MW (1994) Post partum depression: identification and measurement in a cross-cultural context. In Perinatal psychiatry: use and misuse of EPDS (Cox J, Holden J, eds), pp145-169. London: Elsevier Science.

O'Hara MW, Swain AM (1996) Rates and risk of postnatal depression: meta-analysis. *International Review of Psychiatry* 8:37-54.

Paykoff RL, Brooks-Gunn J, Warren MP (1991) Effects of girls' hormonal status on depressive and aggressive symptoms over the course of one year. *Journal of Youth and Adolescence* 20:191-212.

Payne JL (2003) The role of estrogen in mood disorders in women. *International Review of Psychiatry* 15:280-290.

Reddy DS (2004) Role of neurosteroids in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res* 62:99-118.

Reid V, Meadows-Oliver M (2007) Postpartum depression in adolescent mothers: an integrative review of the literature. *J Pediatr Health Care* 21:289-298.

Roca CA, Schmidt PJ, Bloch M (1996) Implications of endocrine studies of premenstrual syndrome. *Psychiatric Annals* 26:577-580.

Sadock BJ, Sadock VA (2000) Kaplan and sadock's comprehensive textbook of psychiatry. 7th ed. New York, NY: Lippincott Williams & Williams:1276-1283.

Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC (2003) Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 160:1516-1518.

Sherwin BB (1998) Affective changes with estrogen and androgen replacement therapy in surgically menopausal women. *Journal of Affective Disorders* 14:177-187.

Smith SS, Waterhouse BD, Woodward DJ (1988) Locally applied estrogens potentiate glutamate-evoked excitation of cerebellar Purkinje cells. *Brain Res* 475:272-282.

Spinelli MG (2005) Neuroendocrine effects on mood. *Reviews in Endocrine & Metabolic Disorders* 6:109-115.

Spitzer RL, Williams JB, Gibbon M, et al. (1992) The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID). I: history, rationale and description. *Arch Gen Psychiatry* 49:624-629.

- Stahl S. M. (2002) *Essential Psychopharmacology. Neuroscientific Basis and Practical Applications*. Second Edition. Cambridge University Press. Capítulos 4, 5, 8 e 14.
- Steiner M (1998) Perinatal mood disorders: position paper. *Psychopharmacology Bulletin* 34:301-306.
- Steiner M, Dunn E, Born L (2003) Hormones and mood: from menarche to menopause and beyond. *J Affect Disord* 74:67-83.
- Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ (2005) The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Research Review* 4:141-194.
- Treloar SA, Martin NG, Bucholz KK et al. (1999) Genetic influences on post-natal depressive symptoms: findings from an Australian twin sample. *Psychological Medicine* 29:645-654.
- Tsigos C, Chrousos GP (2002) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress. *J Psychosomatic Research* 53:865-871.
- Van Londen L, Goekoop JG, Kerkhof GA, Zwinderman KH, Wiegant VM, De Wied D (2001) Weak 24-h periodicity of body temperature and increased plasma vasopressin in melancholic depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 11:7-14.
- Webster ML, Thompson JM, Mitchell EA, Werry JS (1994) Postnatal depression in a community cohort. *Aust New Zealand J Psychiatry* 28:42-49.
- Weisman MM, Wickramaratne P, Nomura Y, et al. (2006) Offspring of depressed parents: 20 years later. *Am J Psychiatr* 163:1001.
- Williams JB, Gibbon M, First MB, et al. (1992) The structured clinical interview for DSM-III-R (SCID). II. Multisite test-retest reliability. *Arch Gen Psychiatry* 49(8):630-636.
- Wisner KL, Perel JM, Findling RL (1996) Antidepressant treatment during breastfeeding. *Am J Psychiatry* 153:1132-1137.
- Yoshida K, Marks MN, Kibe N, Kumar R, Nakano H, Tashiro N (1997) Postnatal depression in Japanese women who have given birth in England. *J Affect Disord* 43:69-77.
- Young E, Korszun A (1998) Psychoneuroendocrinology of depression: hypothalamic-pituitary-gonadal axis. *Psychiatr Clin of North Am* 21:310-323.

Zelkowitz P, Milet TJI (1995) Screening for post partum depression in a community sample. Can J Psychiatry 1:80-86.

Zonana J, Gorman JM (2005) The neurobiology of postpartum depression. CNS Spectrums 10:792-799,805.