



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Psiquiatria e Psicologia Médica

A Influência da Contraceção Hormonal na Incidência de Depressão Pós-Parto

João Filipe Dionísio Matoso

Orientado por:

Professor Doutor Carlos Góis

Co-Orientado por:

Doutora Licínia Ganança

JULHO'2022

Resumo

Introdução: A depressão pós-parto é uma patologia frequente associada a grande sofrimento materno e infantil, comumente diagnosticada nas primeiras 4 semanas pós-parto. Trata-se de um período de grande instabilidade que exige um acompanhamento cuidado, sendo que um dos pilares deste apoio clínico se baseia na implementação de um esquema contraceutivo seguro e eficaz. A contraceção hormonal representa uma opção viável neste contexto; no entanto, pela sua possível associação com sintomatologia depressiva, torna-se de extrema importância explorar o seu papel no risco de desenvolvimento de depressão no período pós-natal.

Objetivo: Este trabalho pretende explorar a influência que a contraceção hormonal possa ter no desenvolvimento de depressão pós-parto, constituindo um fator de risco para esta patologia.

Métodos: Revisão da literatura pertinente publicamente e integralmente disponível nas bases de dados apropriadas.

Resultados: Dos *papers* analisados ao longo desta revisão, dois estudos avaliaram os efeitos da injeção de DMPA, não tendo identificado uma associação com a incidência de depressão pós-parto; um estudo obteve uma conclusão semelhante relativamente ao implante de etonogestrel; um estudo identificou um risco para depressão pós-parto 2 a 3 vezes superior associado à injeção de enantato de noretisterona; e outro não identificou qualquer associação entre os vários métodos que visou e depressão pós-parto, à exceção de um efeito protetor associado ao contraceutivo oral de noretindrona e ao DIU de levonorgestrel.

Discussão e Conclusão: Apesar da escassa informação e de resultados parcialmente contraditórios, não parece existir uma associação entre a realização de contraceção hormonal no período pós-parto e o desenvolvimento de depressão neste espaço de tempo.

Palavras-chave: Depressão Pós-Parto; Contraceção Hormonal; Métodos Contraceuticos.

O Trabalho Final é da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à FMUL pelos conteúdos nele apresentados.

Abstract

Introduction: Postpartum depression is a frequent condition associated with a great deal of maternal and infant suffering, commonly diagnosed during the first 4 weeks post labour. This is a period of great instability that requires a careful follow up and one of the pillars of this medical support is based on the implementation of a safe and effective contraceptive plan. Hormonal contraception is one of the viable options in this context; however, because of its possible association with depressive symptoms, it is essential to explore its role on the risk of developing depression in the postnatal period.

Objective: This paper intends to explore the influence that hormonal contraception might have on the diagnostic rate of postpartum depression, constituting a risk factor for this condition.

Methods: Review of pertinent literature publicly and integrally available on the appropriate databases.

Results: Of the selected papers, analysed throughout this review, two studies assessed the effects of DMPA injection, not having identified an association with the incidence of postpartum depression; one study reached a similar conclusion while analysing the etonogestrel implant; one study found a risk of postpartum depression 2 to 3 times higher with the norethisterone enanthate injection; and one other study did not identify any association between all the methods it included and postpartum depression, with the exception of a protective effect associated with the use of progestin-only pills containing norethindrone and the levonorgestrel IUD.

Discussion and Conclusion: Although there exists little information on the subject and the results we have seemed partially contradictory, there doesn't appear to exist any association between the use of hormonal contraception on the postpartum period and the development of depression during this period of time.

Keywords: Postpartum Depression; Hormonal Contraception; Contraceptive Methods.

The Final Work is the sole responsibility of its author, and the FMUL is not responsible for the contents presented therein.

Índice

Lista de abreviaturas	6
Introdução	7
Objetivos	10
Métodos	11
Resultados	12
Métodos Combinados	13
Contraceção Oral com Progestagénio (POC)	14
Injetáveis	14
Implantes	15
DIU Hormonal	16
Discussão	21
Conclusão	24
Agradecimentos	25
Referências Bibliográficas	26

Lista de Abreviaturas

<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>	ACOG
<i>American Psychiatric Association</i>	APA
Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito	DMPA
<i>Beck Depression Inventory II</i>	BDI-II
Contraceção Hormonal	CH
Contraceção Injetável à base de Progestagénio	IPC
Contraceção Oral Combinada	COC
Contraceptivo Oral com Progestagénio	POC
Depressão Perinatal	DPN
Depressão Pós-Parto	DPP
Dispositivo Intrauterino	DIU
<i>Edinburgh Postnatal Depression Scale</i>	EPDS
Enantato de Noretisterona	EN-NET
Ensaio Clínico Controlado e Aleatorizado	RCT
Etonogestrel	ENG
<i>Hazard Ratio</i> ajustado	aHR
Intervalo de Confiança	CI
Levonorgestrel	LNG
<i>Montgomery-Asberg Depression Rating Scale</i>	MADRS
<i>National Collaborating Centre for Primary Care</i>	NCC-PC
<i>Patient Health Questionnaire-9</i>	PHQ-9
Risco Relativo	RR
Síndrome Depressivo Major	SDM
<i>World Health Organization</i>	WHO

Introdução

Considera-se Depressão Perinatal (DPN) quando estamos na presença de um episódio depressivo major cujos sintomas têm início ou durante a gravidez ou nas primeiras 4 semanas que se seguem à data do parto (*American Psychiatric Association [APA], 2013*). Tendo isto em conta, a Depressão Pós-Parto (DPP) define-se de forma semelhante, mas o seu diagnóstico é feito apenas durante este período pós-natal; no entanto, é importante denotar que esta síndrome pode surgir tão tarde quanto 12 meses após o parto (*American College of Obstetricians and Gynecologists [ACOG], 2018*). Trata-se de uma patologia comum, subdiagnosticada, que se estima afetar, aproximadamente, 10 a 15% das mulheres a nível mundial, com picos de incidência aos 2 e aos 6 meses pós-parto (Gavin et al., 2005; Gaynes et al., 2005; Woody et al., 2017).

Quando não tratada, a DPP tem a capacidade de impactar de forma negativa tanto a vida da mãe como a da criança e, muitas vezes, da família como um todo. Está associada a um ligação mãe-filho pobre (o que pode influenciar o relacionamento que os dois tendem a desenvolver no período pós-parto), desenvolvimento infantil débil – com especial enfoque nas componentes emocional e cognitiva – e, mais raramente, suicídio ou infanticídio (Beck C. T., 1995; Beck C. T., 1998; Parsons et al., 2012; Pearlstein et al., 2009).

Em termos de fatores de risco para o aparecimento de DPP, estes incluem diagnóstico de depressão durante ou previamente à gravidez (ou história prévia de outros distúrbios de humor), experiências traumáticas associadas ao parto ou mesmo dificuldades no que toca à amamentação (ACOG, 2018). Adicionalmente o baixo rendimento familiar/baixo estatuto socioeconómico e a ausência de suporte social são também reconhecidos como contextos sociais que colocam a mulher numa posição de maior risco para o desenvolvimento de DPP (Gavin et al., 2005; Milgrom et al., 2008).

Pelo que foi referido anteriormente, torna-se crucial assegurar que a mãe tem direito a um acompanhamento cuidado e bem estruturado, não só durante a gravidez, como também ao longo do período que se segue à mesma. É, por isso, recomendado por diversas organizações profissionais, tais como a *World Health Organization (WHO)* e a ACOG, que todas as mulheres deverão efetuar rastreio para depressão através de

ferramentas validadas para esse efeito durante as visitas que tomam lugar no período pós-parto. Estão preconizados pelo menos três contactos adicionais neste período: às 48-72h, entre os 7 e 14 dias e às 6 semanas pós-parto (ACOG, 2018; National Collaborating Centre for Primary Care [NCC-PC], 2006; WHO, 2013).

Uma das medidas a tomar nesse mesmo período pós-natal é a escolha do método contraceptivo mais adequado à mulher e ao contexto em que esta se insere – a ovulação pode voltar a ocorrer tão cedo quanto 28 dias após a data do parto (especialmente em mulheres que não estejam a amamentar) (WHO, 2015). O planeamento familiar permite o espaçamento das gravidezes e a retoma da vida sexual de uma forma segura, sendo que intervalos curtos entre gravidezes estão associados a *outcomes* negativos tanto para a mãe como para o bebé: risco de parto pré-termo, de baixo peso à nascença e de rutura uterina em mulheres com história de parto por cesariana (Sridhar & Salcedo, 2017).

Deste modo, existem recomendações em vigor para a implementação de métodos contraceptivos (hormonais ou não) seguros e eficazes neste período. A contraceção oral combinada (COC) só deverá ser implementada dependendo do estado da amamentação e da presença de fatores de risco para tromboembolismo venoso, enquanto a contraceção oral com progestagénio (POC) pode ser iniciada com segurança em qualquer altura do período pós-natal, sendo o método de eleição para as mulheres a amamentar (WHO, 2015). Da mesma forma, o implante subcutâneo de Etonogestrel (ENG) confere uma proteção muito eficaz, podendo ser iniciado pouco depois do parto (Brito et al., 2009; Mommers et al., 2012). Assim, existem várias opções contraceptivas à disposição da puérpera.

No entanto, para além do que tem sido referido até agora, este período é também uma altura de grande instabilidade em termos de flutuações a nível hormonal – as quais já foram implicadas no desenvolvimento de sintomas depressivos no pós-parto (Brumelte & Galea, 2016) – e a Contraceção Hormonal (CH), como seria de esperar, é responsável por um desequilíbrio a nível de hormonas sexuais circulantes. Como tal, torna-se importante estudar a relação entre estes dois conceitos.

Não é clara a influência, a existir, que as alterações hormonais causadas pela CH possam ter no risco de DPP. A maioria dos estudos incide nos efeitos da CH fora do período pós-

parto e, ainda assim, os resultados têm sido algo contraditórios, sem conclusões inequívocas (Schaffir et al., 2016; Worly et al., 2018). Um estudo avaliou o efeito de COC contendo Levonorgestrel (LNG) para o tratamento de dismenorreia em adolescentes, tendo-se observado não existir uma associação entre o composto e o aparecimento de sintomas relacionados com o humor quando comparado com placebo (O'Connell et al., 2007). Já outro, ao comparar uma fórmula de COC contendo Estradiol/Nomegestrolacetato com placebo, denotou um aumento de sintomas associados ao humor na fase intermenstrual, em contraste com uma melhoria da sintomatologia na fase pré-menstrual (Lundin et al., 2017). Em 2016, um estudo retrospectivo procurou também explorar esta possível associação, acabando por obter resultados diferentes dependendo do método contraceutivo utilizado e do próprio composto que o constitui: a título de exemplo, COC contendo Noretindrona não apresentou uma associação com o desenvolvimento de sintomas depressivos, ao passo que se denotou um risco 1.5 vezes superior para diagnóstico de depressão e toma de medicação antidepressiva com a administração de ENG sob a forma de anel vaginal (Skovlund et al., 2016).

Poucos estudos procuraram avaliar os efeitos da CH na sintomatologia depressiva durante o pós-parto. Num estudo de 2000, onde se testaram os efeitos do implante de ENG em adolescentes no período pós-natal imediato, acabou por se concluir que atrasar a inserção do mesmo estava associado a um aumento dos sintomas depressivos (Stevens-Simon et al., 2000). Pelo contrário, a WHO não recomenda a implementação de contraceção injetável à base de progestagénio (IPC) antes das 6 semanas pós-parto, a não ser que outros métodos sejam contraindicados ou não estejam disponíveis (WHO, 2015), pelo potencial para efeitos desconhecidos que possa ter na criança a longo prazo. Continua incerto se a IPC provoca um aumento do risco para DPP (Civic et al., 2000).

Tendo em conta o que foi referido até agora, permanece a questão: no período pós-parto, as mulheres a fazer CH apresentam um maior risco para o aparecimento de DPP comparadas àquelas não expostas a CH?

Objetivos

Esta revisão narrativa surge numa tentativa de explorar a influência que a CH possa ter no desenvolvimento de DPP e, por isso, se acaba por constituir um fator de risco para o aparecimento desta síndrome.

Como tal, o objetivo primário deste trabalho é rever a literatura atualmente disponível que aborde esta possível associação.

Para além disso, como objetivo secundário, pretendemos perceber se, dentro dos vários tipos de contraceção, existem métodos específicos que possam oferecer um maior risco para o diagnóstico desta patologia.

Métodos

De modo a responder às questões supracitadas, comprometemo-nos a levar a cabo um trabalho de investigação que visa explorar a literatura pertinente publicada até à data.

Para isso, foram executadas múltiplas pesquisas nas várias bases de dados disponíveis, nomeadamente: *PubMed*, *ISI*, *mRCT*, *Cochrane*, *Clinicaltrial.gov*, *Scopus*, *GHL*, *Popline* e *VHL*. Estas buscas foram efetuadas com o intuito de isolar os trabalhos que abordassem qualquer tipo de contraceção hormonal (fosse ela oral, injetável, por implante ou outra), depressão pós-parto e/ou a relação entre estes dois conceitos. Com isto em mente, para a pesquisa, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: “*hormonal contraception*”, “*oral contraception*”, “*postpartum depression*” e “*postnatal depression*”. Aquando da pesquisa inicial, foram incluídos todos os textos integralmente disponíveis em inglês, não tendo sido impostas restrições relativamente à data de publicação.

Primeiramente, a seleção foi feita tendo em conta a apreciação dos títulos e dos *abstracts* dos diversos artigos de modo a avaliar a pertinência da revisão dos textos integrais – leitura essa que permitiria isolar a bibliografia apropriada. De entre os artigos encontrados, foram selecionados aqueles que incidissem diretamente sobre a temática, sendo que foi dada primazia a trabalhos originais cujo formato se enquadrasse na categorias de ensaio clínico controlado e aleatorizado (RCT), estudo de coorte (prospetivo ou retrospectivo) ou estudo caso-controlo. Dentro destes, procurámos identificar aqueles que comparassem especificamente mulheres no período pós-parto a realizar determinado esquema de CH com mulheres que não estivessem a utilizar CH (usassem métodos contraceptivos não hormonais – tais como esterilização, dispositivo intrauterino (DIU) de cobre ou métodos barreira – ou nenhum tipo de contraceção). O *outcome* primário foi então estabelecido como sendo o aparecimento de depressão, identificada por diagnóstico clínico nos primeiros 12 meses pós-parto por um profissional de saúde através de uma escala validada para o efeito (excluindo-se assim *papers* que incluíssem mulheres com historial de depressão ou a fazer terapêutica para essa condição durante ou previamente à gravidez).

A restante bibliografia considerada pertinente por oferecer informação relativamente aos temas abordados acabou por servir de suporte à elaboração deste trabalho.

Resultados

Aquando da pesquisa inicial, foi feita a apreciação de uma vasta seleção de artigos, tendo-se procedido à leitura integral de 25 *papers* dedicados à temática em questão. Tendo em conta os critérios de inclusão definidos, foram isolados cinco textos originais: dois RCT's, dois estudos retrospectivos de coorte e um estudo prospetivo de coorte (Lawrie et al., 1998; Singata-Madiki et al., 2016; Roberts & Hansen, 2017; Ross et al., 2020; Tsai & Schaffir, 2010). Aqueles excluídos tê-lo-ão sido maioritariamente por não abordarem a questão em estudo, sendo que, nalguns casos excecionais, foram excluídos por outras razões mais específicas como não ter um controlo constituído somente por mulheres a realizar contraceção não-hormonal/sem contraceção implementada (Stevens-Simon et al., 2000) ou não se ter avaliado o bem-estar das participantes através de ferramentas validadas para esse propósito (Nilsson et al., 1968).

Relativamente à estrutura de cada um destes, é de salientar que apenas um dos estudos selecionados procurou observar a influência de vários tipos de CH na taxa de rastreios positivos para DPP, num total de seis: contraceção oral contendo Noretindrona, Etinilestradiol/Norgestimato ou Etinilestradiol/Noretindrona, DIU de LNG, implante subcutâneo de ENG e anel vaginal de Etinilestradiol/ENG (Roberts & Hansen, 2017). Os restantes focaram-se em apenas um método contracetivo para efeitos de comparação com o controlo – um focou-se num injetável de Enantato de Noretisterona (EN-NET) (Lawrie et al., 1998), dois num injetável de Acetato de Medroxiprogesterona de Depósito (DMPA) (Tsai & Schaffir, 2010; Singata-Madiki et al., 2016) e um num implante de ENG (Ross et al., 2020). Os grupos de controlo eram essencialmente constituídos por mulheres no período pós-parto sujeitas a contraceção não-hormonal ou, por outro lado, não sujeitas a qualquer tipo esquema contracetivo.

Todos estes trabalhos avaliaram, no entanto, a incidência de depressão durante o período pós-parto, o que vai ao encontro do objetivo desta revisão. Para esse efeito, um dos estudos utilizou códigos de diagnóstico para identificar os casos (Roberts & Hansen, 2017), enquanto os outros quatro se basearam em escalas de diagnóstico validadas: um estudo utilizou apenas a *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) (Tsai & Schaffir, 2010); um outro utilizou, não só a EPDS, como também o *Beck Depression Inventory II*

(BDI-II) (Singata-Madiki et al., 2016); outro, para além da EPDS, usou também a *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) (Lawrie et al., 1998); e o último restringiu-se à utilização do *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) (Ross et al., 2020).

De salientar ter sido identificada também uma revisão sistemática, sem meta-análise (Ti & Curtis, 2019), a qual examinou parte dos estudos isolados para o presente trabalho. Por terem sido identificados artigos mais recentes não abrangidos por esta revisão, torna-se pertinente reavaliar os achados obtidos pelos autores dos textos originais à luz da informação mais recentemente disponibilizada e, posteriormente, comparar as nossas observações às detalhadas por Ti & Curtis, 2019.

De seguida, serão descritos os resultados obtidos pelos autores selecionados. Uma vez que os trabalhos em questão utilizaram diferentes métodos contraceptivos nos seus estudos, iremos abordar separadamente os achados relativos à possível associação entre a toma de cada método contraceptivo implementado e o aparecimento de DPP.

Métodos Combinados

Daqueles selecionados, apenas um estudo explorou a possível associação entre a implementação de métodos hormonais combinados no período pós-parto e a incidência de DPP (e, adicionalmente, com a toma de medicação antidepressiva).

Trata-se de um estudo retrospectivo de Roberts & Hansen, publicado em 2017, e levado a cabo nos Estados Unidos da América que se focou em recolher dados dentro do programa de seguros de saúde do exército americano de modo a estabelecer uma comparação entre mulheres a fazer CH e mulheres que não tivessem usado um método hormonal nos primeiros 12 meses que se seguiram à data do parto.

Foram incluídas 75 528 mulheres neste estudo, com uma idade média de 28.5 anos aquando do parto e um período médio de *follow up* de 8.9 meses.

De entre os métodos avaliados, destacam-se duas formulações de COC (uma contendo Etinilestradiol/Norgestimato, outra contendo Etinilestradiol/Noretindrona) e um anel vaginal (contendo uma associação de Etinilestradiol/ENG). Do número total de

participantes, 5 797 iniciaram métodos combinados (n=2 718, n=1 675 e n=1 404, respetivamente) enquanto 44 022 não iniciaram CH. Após ter sido feito o ajuste para as diferentes variáveis demográficas apresentadas pela amostra (incluindo idade, categoria de beneficiário do seguro e estatuto militar do mesmo), denotou-se não haver associação significativa entre o uso de métodos combinados e o diagnóstico de depressão (Etinilestradiol/Norgestimato – *Hazard Ratio* ajustado [aHR] 0.89, Intervalo de Confiança [CI] 95% 0.70-1.14, p 0.355; Etinilestradiol/Noretindrona – aHR 0.82, CI 95% 0.59-1.12, p 0.212; Etinilestradiol/ENG – aHR 1.09, CI 95% 0.80-1.50, p 0.578). De referir que, ainda assim, se denotou um risco aumentado para a toma de medicação antidepressiva com a utilização do anel vaginal à base de Etinilestradiol/ENG (aHR 1.45, CI 95% 1.16-1.80, p 0.001).

Contraceção Oral com Progestagénio (POC)

Novamente, apenas um dos trabalhos selecionados avaliou os efeitos deste tipo de CH oral, o qual se trata do estudo retrospectivo de Roberts & Hansen, referido anteriormente. Para além das formulações de COC já referidas, também se observaram mulheres a realizar um esquema de contraceção oral apenas à base do progestagénio Noretindrona (n=19 883).

De igual forma, feito o ajuste perante as variáveis demográficas acima descritas, não foi encontrada uma associação entre a toma deste composto e o diagnóstico de DPP. Na verdade, detetou-se um efeito protetor para ambos os *outcomes* do estudo, ou seja, tanto para o diagnóstico de depressão como para a toma de medicação antidepressiva (aHR 0.56, CI 95% 0.49-0.64, p<0.001 e aHR 0.58, CI 95% 0.52-0.64, p<0.001 respetivamente).

Injetáveis

Foram encontrados três estudos dedicados unicamente a observar os efeitos de diferentes compostos injetáveis na taxa de diagnósticos de DPP.

Um RCT de Lawrie *et al.*, datado de 1998, avaliou o efeito da administração pós-natal de um método contraceptivo à base de EN-NET, um progestagénio sintético, na incidência de DPP. Este estudo foi levado a cabo num hospital de cuidados terciários em Joanesburgo, na África do Sul, onde participou um total de 180 mulheres. A amostra foi dividida aleatoriamente entre dois grupos de 90 participantes, sendo que, nas primeiras 48h pós-parto, um dos grupos recebeu uma dose única de 200mg de EN-NET, enquanto o grupo de controlo foi sujeito a placebo. Durante o *follow up*, foram realizadas entrevistas aquando do primeiro contacto e, posteriormente, a 1 semana, 6 semanas e 3 meses pós-parto, recorrendo-se a escalas validadas para avaliação subjetiva e objetiva do bem-estar da mulher – EPDS e MADRS, respetivamente.

Tendo isto em conta, no grupo em estudo, foi identificada uma associação significativa entre a administração de EN-NET e o risco de desenvolver depressão major/minor às 6 semanas pós-parto, segundo os *scores* médios na EPDS (Risco Relativo [RR] 3.04, p 0.002) e na MADRS (RR 2.56, p 0.008), mas não de depressão major baseado unicamente na MADRS (RR 2.13, p 0.158). Pelo contrário, não foi observada qualquer associação entre estes dois conceitos aos 3 meses pós-parto (risco de depressão major/minor na EDPS, RR 1.20, p 0.573; risco de depressão major/minor na MADRS, RR 1.03, p 0.930; risco de depressão major na MADRS, RR 1.09, p 0.895).

Noutra perspetiva, um estudo retrospectivo de Tsai & Schaffir, publicado em 2010, procurou aferir a influência da injeção de DMPA, administrado no pós-parto imediato, na taxa de diagnóstico de DPP. Com uma amostra de 257 registos médicos de mulheres que frequentaram uma clínica universitária do estado de Ohio, nos Estados Unidos da América, obteve-se um grupo de estudo com 55 participantes, às quais foi feita a administração do composto em estudo, e um grupo de controlo constituído por 192 mulheres sem esquema contraceptivo instaurado ou que tivessem efetuado uma laqueação das trompas.

Novamente, foi elaborada uma avaliação com base na EPDS, neste caso apenas às 6 semanas pós-parto, na qual o grupo em estudo obteve um *score* médio de 5.02, ao passo que o grupo de comparação revelou um *score* médio de 6.17; no entanto, esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa (p 0.16). Adicionalmente, no grupo

que recebeu DMPA, apenas 6 (10.9%) mulheres desenvolveram DPP com base nos valores supracitados sendo que, em contrapartida, terão surgido 27 (14.1%) casos no grupo de controlo; mais uma vez, esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa (p 0.88).

Por fim, um outro RCT, publicado em 2016 e conduzido por Singata-Madiki *et al.* em dois hospitais universitários da África do Sul, explorou novamente a influência da administração de DMPA neste *outcome*, quando administrado nas primeiras 48h pós-parto. Neste estudo, foram recrutadas 242 mulheres que foram distribuídas aleatoriamente por dois grupos: 119 receberam CH à base da injeção de DMPA referida e 123 colocaram um DIU de cobre. As participantes foram avaliadas aquando do primeiro contacto e, mais tarde, a 1 mês e aos 3 meses pós-parto com recurso não só à EPDS, mas também ao BDI-II.

De acordo com os dados recolhidos, os *scores* obtidos a 1 mês pós-parto foram significativamente mais elevados no grupo em estudo quando comparados com os obtidos no grupo de controlo segundo a EPDS. Por outro lado, aos 3 meses pós-parto, foram também observados *scores* mais elevados no braço que havia recebido DMPA, desta vez segundo o BDI-II. Ainda assim, nenhuma destas diferenças se revelou estatisticamente significativa:

- A 1 mês pós-parto – EPDS>9, p 0.27; EPDS>12, p 0.55; BDI-II>14, p 0.25; BDI-II>14, p 0.39;
- Aos 3 meses pós-parto – EPDS>9, p 0.63; EPDS>12, p 0.93; BDI-II>14, p 0.13; BDI-II>14, p 0.05.

Implantes

Dos estudos isolados, dois procuraram avaliar a associação entre o uso de implantes à base de progestagénios e a incidência de DPP.

O primeiro trabalho a ser mencionado diz respeito ao estudo retrospectivo publicado em 2017 por Roberts & Hansen que recorreu aos dados recolhidos pelo seguro militar

americano para obter a sua amostra. Estes incluíam 2 730 mulheres a realizar CH com implante subcutâneo de ENG e, como referido acima, 44 022 não associadas a CH.

Uma vez feito o ajuste para as variáveis demográficas, denotou-se não existir uma associação entre a utilização deste método e a taxa de diagnóstico de DPP (aHR 1.01, CI 95% 0.83-1.22, p 0.957). Por outro lado, observou-se que o seu uso estaria associado a um *hazard* superior no que toca à toma de medicação antidepressiva (aHR 1.22, CI 95% 1.06-1.41, p 0.006).

Mais recentemente, um estudo prospetivo de Ross *et al.*, publicado em 2020, também se focou nos possíveis efeitos do implante de ENG no *outcome* primário definido pelo presente estudo. Com esse intuito, foi formada uma amostra de 80 mulheres, igualmente dividida entre dois grupos: num destes, foi instituída CH com implante de ENG no pós-parto imediato, enquanto o outro grupo serviu de controlo (não associado a CH). A avaliação do bem-estar das participantes foi feita aquando do primeiro contacto, às 6 semanas e aos 3 meses pós-parto através do PHQ-9.

Após a análise dos dados obtidos, observou-se não existir uma diferença significativa na proporção de mulheres dentro de cada grupo a desenvolver *scores* positivos no PHQ-9, tanto às 6 semanas, como aos 3 meses pós-parto:

- Às 6 semanas – 2 (6.5%) casos positivos no grupo de estudo e outros 2 (5.9%) no grupo de controlo (p 0.999);
- Aos 3 meses – 3 (11.1%) casos positivos no grupo de estudo e outros 3 (9.4%) no grupo de controlo (p 0.999).

DIU Hormonal

Dentro dos trabalhos selecionados, apenas um abordou o uso de DIU hormonal concomitantemente à incidência de DPP.

Este estudo retrospectivo de Roberts & Hansen, o qual se baseou nos dados recolhidos pelo seguro militar americano, identificou 3 096 mulheres a realizar CH com DIU de LNG que comparou a 44 022 participantes sem esquema de CH implementado.

Realizado o ajuste para as variáveis demográficas da amostra, aferiu-se que este método contraceptivo estaria associado a um risco reduzido para o desenvolvimento de DPP tendo sido observado um efeito protetor para o mesmo (aHR 0.65, CI 95% 0.52-0.82, $p < 0.001$).

As principais características dos trabalhos acima descritos encontram-se sumarizadas na Tabela 1.

AUTOR E ANO DE PUBLICAÇÃO	TIPOLOGIA DE ESTUDO	DESCRIÇÃO DA AMOSTRA	FERRAMENTAS DE DIAGNÓSTICO	PRINCIPAIS ACHADOS
ROBERTS & HANSEN, 2017	Estudo retrospectivo de coorte	75.528 mulheres associadas ao seguro militar americano: - Sem CH (n=44 022); - Noretindrona, oral (n=19 883); - LNG, DIU (n=3 096); - ENG, implante (n=2 730); - Etinilestradiol/Norgestimato, COC (n=2 718); - Etinilestradiol/Noretindrona, COC (n=1 675); - Etinilestradiol/ENG, anel vaginal (n=1 404)	Utilizados códigos de diagnóstico	<ul style="list-style-type: none"> - Nenhum dos métodos demonstrou uma associação estatisticamente significativa com o risco de diagnóstico de depressão; - Noretindrona oral associada a efeito protetor contra o diagnóstico de depressão e a toma de antidepressivos; - DIU de LNG associado a efeito protetor contra o diagnóstico de depressão; - Anel vaginal de Etinilestradiol/ENG e implante de ENG associados a um maior <i>hazard</i> para a toma de antidepressivos.
LAWRIE ET AL., 1998	RCT	180 mulheres: - Estudo (90) – EN-NET (injetável), nas primeiras 48h pós-parto - Controlo (90) – Placebo	Avaliação a 1 semana, 6 semanas e 3 meses pós-parto através da EPDS e da MADRS	<ul style="list-style-type: none"> - Identificada associação de EN-NET injetável com risco de depressão major/minor às 6 semanas pós-parto; - Não foi observada qualquer associação entre estes dois conceitos aos 3 meses pós-parto.

 TSAI & SCHAFFIR, 2010	Estudo retrospectivo de coorte	257 registos médicos: - Estudo (55) – DMPA (injetável), no pós-parto imediato - Controlo (192) – Sem contraceção ou sujeitadas a laqueação de trompas	Avaliação às 6 semanas pós-parto através da EPDS	- A diferença na proporção de mulheres a obter <i>scores</i> positivos para depressão em cada grupo não foi estatisticamente significativa.
 SINGATA-MADIKI ET AL., 2016	RCT	242 mulheres: - Estudo (119) – DMPA (injetável), nas primeiras 48h pós-parto - Controlo (123) – DIU de Cobre, colocado nas primeiras 48h pós-parto	Avaliação a 1 mês e 3 meses pós-parto através da EPDS e do BDI-II	- Apesar do grupo de estudo ter obtido <i>scores</i> mais elevados nas escalas utilizadas, tanto a 1 mês como a 3 meses pós-parto, esta diferença não foi considerada estatisticamente significativa.
 ROSS ET AL., 2020	Estudo prospetivo de coorte	80 mulheres: - Estudo (40) – ENG (implante), no pós-parto imediato - Controlo (40) – Sem CH (abstinência, método barreira, outro tipo de contraceção não-hormonal ou esterilização)	Avaliação às 6 semanas e 3 meses pós-parto através do PHQ-9	- A diferença na proporção de mulheres a obter <i>scores</i> positivos para depressão em cada grupo não foi estatisticamente significativa, tanto às 6 semanas como aos 3 meses pós-parto.

Tabela 1. Resumo das principais características dos estudos abordados na secção “Resultados”.

Discussão

Foi efetuada a análise de cinco estudos dedicados a explorar a hipótese da existência de uma associação entre a utilização de métodos contraceptivos hormonais e o desenvolvimento de depressão no período pós-parto. Um destes avaliou o efeito de diversos tipos de CH (Roberts & Hansen, 2017), ao passo que os restantes quatro se dedicaram a analisar as possíveis interações de um único método (Lawrie et al., 1998; Ross et al., 2020; Singata-Madiki et al., 2016; Tsai & Schaffir, 2010).

O trabalho de Roberts & Hansen publicado em 2017 observou duas formulações de COC, um anel vaginal combinado, uma formulação de POC, um implante de ENG e um DIU de LNG. Tendo em conta os resultados obtidos por este estudo retrospectivo, não se identificou qualquer tipo de associação entre a toma de CH e a taxa de diagnósticos de DPP – à exceção de um possível efeito protetor em relação ao diagnóstico de DPP associado à utilização do DIU de LNG e de POC com Noretindrona (que também pareceu surtir um efeito protetor contra a toma de antidepressivos). Por outro lado, foi denotado que o uso de métodos contendo ENG (neste caso, implante de ENG e COC de Etinilestradiol/ENG) poderia estar associado a um aumento da toma de medicação antidepressiva. Isto é consistente com achados anteriores, onde se observou que a administração de ENG – neste caso sob a forma de anel vaginal – estaria associada a um risco superior para o diagnóstico de depressão e para a toma de antidepressivos (Skovlund et al., 2016).

Contrariamente a isto, o estudo prospetivo levado a cabo por Ross *et al.* em 2020, que também avaliou os efeitos do implante de ENG no risco de DPP, observou não existir uma diferença estatisticamente significativa entre o grupo em estudo e o grupo de controlo (onde foi administrado placebo) na proporção de diagnósticos de depressão ao serem avaliados através do PHQ-9. Este achado não consta da revisão sistemática publicada por Ti & Curtis em 2019, mas constitui uma informação importante na avaliação das consequências associadas ao uso de implantes de ENG no pós-parto.

Estes resultados aparentemente contraditórios devem ser analisados com atenção, tendo em conta as diferenças na estrutura destes dois trabalhos. A taxa de mulheres a realizar de terapêutica antidepressiva é um substituto questionável e dificilmente

equiparável à taxa de diagnósticos de DPP, uma vez que muitas outras patologias são tratadas recorrendo a este tipo de medicação (tendo em conta o facto de a amostra de Roberts & Hansen ter sido recolhida a partir do serviço militar americano, patologias como perturbações de ansiedade generalizada e de stress pós-traumático seriam outros diagnósticos possíveis associados à toma de antidepressivos [Stahlman & Oetting, 2018]). Para além disso, a amostra obtida por Ross *et al.* é substancialmente mais pequena. Adicionalmente, este estudo sofreu uma quantidade significativa de desistências por parte das participantes (principalmente no grupo a realizar CH com o implante de ENG). Uma hipótese possível para esse facto poderá ser o de mulheres com DPP terem uma maior tendência para abandonar o estudo, o que enviesaria os resultados obtidos.

Quanto aos métodos contraceptivos injetáveis, dois estudos analisaram os efeitos da utilização de DMPA (Singata-Madiki *et al.*, 2016; Tsai & Schaffir, 2010), enquanto um outro se focou nas possíveis consequências da administração de EN-NET (Lawrie *et al.*, 1998).

Relativamente ao uso de DMPA, o estudo retrospectivo de Tsai & Schaffir não identificou qualquer tipo de associação entre a toma deste composto e o aparecimento de sintomas do foro depressivo. Os autores afirmam não ter sido observada uma diferença significativa entre as taxas de diagnóstico para depressão em cada grupo, avaliação esta baseada na EPDS.

De forma semelhante, no RCT de Singata-Madiki *et al.*, apesar de se terem obtido resultados muito sugestivos da toma de DMPA estar associada a um risco aumentado para DPP, estes não se podem considerar conclusivos. A verdade é que se alcançaram *scores* diagnósticos superiores no grupo a receber DMPA, mas estes foram obtidos em momentos diferentes (6 semanas vs 3 meses) com o apoio de escalas diferentes (EPDS vs BDI-II). Isto pode ter sido resultado das modalidades distintas destas duas ferramentas (a título de exemplo, o BDI-II utiliza a perda de libido como critério e esta pode ser produto da própria IPC ou efeito secundário da toma de DMPA, e não DPP [FSRH, 2020]). Desta forma, os *scores* alcançados podem não ser representativos das verdadeiras taxas de diagnóstico.

Por outro lado, o RCT de Lawrie *et al.* publicado em 1998 focou-se nos potenciais efeitos da toma de EN-NET no risco de DPP. Este estudo sugere que a implementação de CH através da injeção de EN-NET pode estar associada a um risco 2 a 3 vezes superior de desenvolver DPP. No entanto, este achado, denotado com o apoio da EPDS e da MADRS, só se observou às 6 semanas pós-parto; pelos 3 meses, esta associação havia desaparecido. Os autores colocam a hipótese de este resultado estar relacionado com o facto de as participantes terem recebido uma dose única do injetável nas primeiras 48h após o parto – caso a CH tivesse sido renovada com outra(s) dose(s), é possível que os sintomas tivessem persistido.

Estes achados demonstram a dificuldade que existe em definir claramente a existência de uma associação entre a CH administrada no período pós-parto e a incidência de DPP. Para além de não ser possível obter dados conclusivos, dada a escassa informação existente acerca desta temática, os estudos seleccionados para esta revisão também se encontram restringidos por várias limitações.

O período de *follow up* apresentado por quatro dos estudos analisados não ultrapassou os 3 meses pós-parto (Lawrie et al., 1998; Ross et al., 2020; Singata-Madiki et al., 2016; Tsai & Schaffir, 2010) e, uma vez que os sintomas de DPP podem surgir tão tarde quanto 12 meses após a data do parto (ACOG, 2018), este espaço de tempo poderá ser insuficiente para o *outcome* definido. Caso se tivesse preconizado um acompanhamento mais prolongado, talvez tivessem sido detetadas taxas de diagnóstico de DPP diferentes, o que afetaria, conseqüentemente, os resultados obtidos.

Existiu também uma grande heterogeneidade no que toca às ferramentas de diagnóstico utilizadas na avaliação das puérperas durante as visitas pós-parto, tendo-se utilizado: apenas a EPDS (Tsai & Schaffir, 2010), tanto a EPDS como a MADRS (Lawrie et al., 1998), a EPDS em conjunto com o BDI-II (Singata-Madiki et al., 2016) ou apenas o PHQ-9 (Ross et al., 2020). Isto poderá ser, em parte, responsável pela heterogeneidade denotada a nível dos resultados obtidos pelos diferentes autores.

Outra limitação está associada à amostra seleccionada pelos *papers* analisados. O estudo retrospectivo de Roberts & Hansen baseou-se numa amostragem feita a partir da população relacionada com o serviço militar que, como já referido anteriormente,

poderá traduzir resultados não generalizáveis à população geral. Por outro lado, o RCT de Singata-Madiki *et al.*, que tinha inicialmente 575 participantes a ser alocadas de forma aleatória aos grupos de estudo e de controlo, acabou por avaliar apenas um total de 234 mulheres, o que pode ser interpretado como estando a incorrer num viés de seleção. Adicionalmente, esta amostra continha uma grande percentagem de gravidezes não planeadas (cerca de 77%), o que pode novamente fazer com que esta amostra não seja representativa da população geral. Por fim, o RCT mais recente de Ross *et al.* recorreu a uma amostra bastante pequena com um total de 40 participantes em cada braço do ensaio, sendo que, no grupo de estudo, apenas 29 mulheres compareceram à consulta dos 3 meses. Com esta dimensão, a amostra utilizada torna-se pouco viável no que toca à sua generalização.

Relativamente às limitações inerentes a esta revisão, estas prendem-se essencialmente com o facto de a informação existente, e disponível publicamente, ser também ela limitada, seja em quantidade, seja em qualidade. A grande maioria dos dados advém de um único estudo (Roberts & Hansen, 2017), tendo em conta que os restantes se focaram em analisar métodos contraceptivos em específico. Existem poucos avanços anuais dentro desta área, pelo que este trabalho se torna algo redundante. Uma vantagem desta perceção é a de servir como alerta para a necessidade de investir em novos estudos no âmbito desta temática.

Ainda assim, com base na escassa evidência oferecida pelos artigos selecionados, não parece existir uma clara associação entre a implementação de CH (de qualquer tipo) no período pós-parto e o desenvolvimento de DPP. Contudo, estes achados devem ser interpretados cautelosamente e utilizados para potenciar a discussão relativa a este tópico. Nova investigação aliada a estudos com períodos de *follow up* adequados (6 a 12 meses); amostras diversas e representativas; e baseados em avaliações consolidadas com o apoio de ferramentas validadas para o efeito seria um passo na direção certa e uma mais-valia para um aconselhamento e acompanhamento seguros das mulheres no período pós-parto.

Conclusão

A DPP continua a ser uma patologia comum e causadora de grande sofrimento para a mulher e para a família como um todo, com consequências graves quando não detetada e tratada precocemente. Por ser um período de grande instabilidade, o pós-parto exige um acompanhamento cuidado e bem estruturado, que zele pelo bem-estar da nova mãe e da criança.

Dito isto, a implementação de um esquema contraceptivo nesta altura continua a ser uma medida muito importante a instituir o mais cedo possível. No entanto, isto deve ser feito com segurança, atentando aos possíveis efeitos secundários da terapêutica hormonal, quando esta é a escolha de eleição.

Tendo em conta a informação disponível, a CH não parece estar associada a um risco aumentado para o diagnóstico de DPP. Ainda assim, isto deve ser interpretado criticamente dada a fraca evidência existente nesta área.

A contraceção no período pós-parto deve ser discutida com a puérpera, atentando à sua vontade e de modo a oferecer educação médica relativamente à temática. Atualmente, existem recomendações baseadas na evidência que permitem desenvolver um esquema terapêutico cuidado, que tenha em vista os melhores interesses e o bem-estar da mulher.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer ao Professor Carlos Góis e à Doutora Licínia Ganança pela disponibilidade, orientação e apoio durante a elaboração deste trabalho.

De seguida, quero agradecer aos amigos que riram e pensaram comigo. Ao Nardo e ao Luís, detentores de uma paciência santa. À Carolina, companheira de inúmeras horas. À minha família que muito ouviu e aturou – em especial, à miúda mais gira do baile e ao seu strogonoff sem igual. À Nini, à Esponja e à Tremoço. Às noites sem fim, às pausas intermináveis e às histórias que nunca acabam. Ao Circle, aos Cateteres e ao Cláudio. À Camponesa, ao Hó Caldas e ao TrazVinho. Ao teatro, ao Sarau e à Loucura. Ao Barroso, ao Paulo Seixo e ao João. À Praxe, à Queima e aos Sassentae. Às madrinhas e padrinhos, afilhadas e afilhados, emprestadas e emprestados. À CONM, à COVA e à Noite da Medicina. Aos que não se enquadram em nenhuma destas categorias, embora o façam sem o saber.

A todos os que me acompanharam ao longo deste percurso.

Aos novos e aos de sempre.

A 6 anos de tudo isto.

Obrigado.

Referências Bibliográficas

- American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Committee Opinion No. 757: Screening for Perinatal Depression. (2018). In *Obstetrics and gynecology*, 132(5), e208–e212. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000002927>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*.
<https://doi-org.ezproxy.frederick.edu/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Beck C. T. (1995). The effects of postpartum depression on maternal-infant interaction: a meta-analysis. In *Nursing research*, 44(5), 298–304.
- Beck C. T. (1998). The effects of postpartum depression on child development: a meta-analysis. In *Archives of psychiatric nursing*, 12(1), 12–20.
[https://doi.org/10.1016/s0883-9417\(98\)80004-6](https://doi.org/10.1016/s0883-9417(98)80004-6)
- Brito, M. B., Ferriani, R. A., Quintana, S. M., Yazlle, M. E., Silva de Sá, M. F., & Vieira, C. S. (2009). Safety of the etonogestrel-releasing implant during the immediate postpartum period: a pilot study. In *Contraception*, 80(6), 519–526.
<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2009.05.124>
- Brummelte, S., & Galea, L. A. (2016). Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. In *Hormones and behavior*, 77, 153–166.
<https://doi.org/10.1016/j.yhbeh.2015.08.008>
- Civic, D., Scholes, D., Ichikawa, L., LaCroix, A. Z., Yoshida, C. K., Ott, S. M., & Barlow, W. E. (2000). Depressive symptoms in users and non-users of depot medroxyprogesterone acetate. In *Contraception*, 61(6), 385–390.
[https://doi.org/10.1016/s0010-7824\(00\)00122-0](https://doi.org/10.1016/s0010-7824(00)00122-0)
- Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Effectiveness Unit (2020). Progestogen-Only Injectable Contraception. Available from:
<https://www.fsrh.org/standards-and-guidance/documents/cec-ceu-guidance-injectables-dec-2014/>

- Gavin, N. I., Gaynes, B. N., Lohr, K. N., Meltzer-Brody, S., Gartlehner, G., & Swinson, T. (2005). Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. In *Obstetrics and gynecology*, 106(5 Pt 1), 1071–1083.
<https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000183597.31630.db>
- Gaynes, B. N., Gavin, N., Meltzer-Brody, S., Lohr, K. N., Swinson, T., Gartlehner, G., Brody, S., & Miller, W. C. (2005). Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. In *Evidence report/technology assessment (Summary)*, 119, 1–8.
<https://doi.org/10.1037/e439372005-001>
- Lawrie, T. A., Justus Hofmeyr, G., de Jager, M., Midwife, R., Beck, M., Paiker, J., Consultant, S., Esther, S., & Statistician, V. (1998). A double-blind randomised placebo controlled trial of postnatal norethisterone enanthate: the effect on postnatal depression and serum hormones. In *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 105, 1082-1090.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.1998.tb09940.x>
- Lundin, C., Danielsson, K. G., Bixo, M., Moby, L., Bengtsdotter, H., Jawad, I., Marions, L., Brynhildsen, J., Malmborg, A., Lindh, I., & Sundström Poromaa, I. (2017). Combined oral contraceptive use is associated with both improvement and worsening of mood in the different phases of the treatment cycle-A double-blind, placebo-controlled randomized trial. In *Psychoneuroendocrinology*, 76, 135–143.
<https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2016.11.033>
- Madisa Singata-Madiki, G Justus Hofmeyr, & Theresa A Lawrie. (2016). The effect of depot medroxyprogesterone acetate on postnatal depression: A randomised clinical trial. In *Journal of Family Planning and Reproductive Health Care*, 42(3), 177–178.
<https://doi.org/10.1136/jfprhc-2016-101529>
- Milgrom, J., Gemmill, A. W., Bilszta, J. L., Hayes, B., Barnett, B., Brooks, J., Ericksen, J., Ellwood, D., & Buist, A. (2008). Antenatal risk factors for postnatal depression: a large prospective study. In *Journal of affective disorders*, 108(1-2), 147–157.
<https://doi.org/10.1016/j.jad.2007.10.014>
- Mommers, E., Blum, G. F., Gent, T. G., Peters, K. P., Sørđal, T. S., & Marintcheva-Petrova, M. (2012). Nexplanon, a radiopaque etonogestrel implant in combination with a next-

generation applicator: 3-year results of a noncomparative multicenter trial. In *American journal of obstetrics and gynecology*, 207(5), 388.e1–388.e3886.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2012.08.002>

National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Postnatal Care: Routine Postnatal Care of Women and Their Babies [Internet]. London: Royal College of General Practitioners (UK); 2006 Jul. (NICE Clinical Guidelines, No. 37.) Available from:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK55925/>

Nilsson, A., Almgren, P.E. (1968). Psychiatric Symptoms During the Post-partum Period as Related to Use of Oral Contraceptives. In *British medical journal*, 2(5603), 453–455.

<https://doi.org/10.1136/bmj.2.5603.453>

O'Connell, K., Davis, A. R., & Kerns, J. (2007). Oral contraceptives: side effects and depression in adolescent girls. In *Contraception*, 75(4), 299–304.

<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2006.09.008>

Parsons, C. E., Young, K. S., Rochat, T. J., Kringelbach, M. L., & Stein, A. (2012). Postnatal depression and its effects on child development: a review of evidence from low- and middle-income countries. In *British medical bulletin*, 101, 57–79.

<https://doi.org/10.1093/bmb/ldr047>

Pearlstein, T., Howard, M., Salisbury, A., & Zlotnick, C. (2009). Postpartum depression. In *American journal of obstetrics and gynecology*, 200(4), 357–364.

<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2008.11.033>

Roberts, T. A., & Hansen, S. (2017). Association of Hormonal Contraception with depression in the postpartum period. In *Contraception*, 96(6), 446–452.

<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2017.08.010>

Ross, C. M., Hammond, C., Ralph, J. A., Balmert, L. C., Wisner, K. L., & Kiley, J. W. (2021). A prospective pilot study to assess the impact of the etonogestrel implant on postpartum depression. In *European Journal of Contraception and Reproductive Health Care*, 26(2), 98–104.

<https://doi.org/10.1080/13625187.2020.1837363>

- Schaffir, J., Worly, B. L., & Gur, T. L. (2016). Combined hormonal contraception and its effects on mood: a critical review. In *The European journal of contraception & reproductive health care : the official journal of the European Society of Contraception*, 21(5), 347–355. <https://doi.org/10.1080/13625187.2016.1217327>
- Skovlund, C. W., Mørch, L. S., Kessing, L. V., & Lidegaard, Ø. (2016). Association of Hormonal Contraception With Depression. In *JAMA psychiatry*, 73(11), 1154–1162. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>
- Sridhar, A., & Salcedo, J. (2017). Optimizing maternal and neonatal outcomes with postpartum contraception: impact on breastfeeding and birth spacing. In *Maternal health, neonatology and perinatology*, 3, 1. <https://doi.org/10.1186/s40748-016-0040-y>
- Stahlman, S., & Oetting, A. A. (2018). Mental health disorders and mental health problems, active component, U.S. Armed Forces, 2007-2016. In *MSMR*, 25(3), 2–11.
- Stevens-Simon, C., Kelly, L., & Wallis, J. (2000). The Timing of Norplant Insertion and Postpartum Depression in Teenagers. In *Journal of Adolescent Health*, 26(6), 408-413. [https://doi.org/10.1016/S1054-139X\(99\)00091-9](https://doi.org/10.1016/S1054-139X(99)00091-9)
- Tsai, R., & Schaffir, J. (2010). Effect of depot medroxyprogesterone acetate on postpartum depression. In *Contraception*, 82(2), 174–177. <https://doi.org/10.1016/j.contraception.2010.03.004>
- WHO Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 5th edition. Geneva: World Health Organization; 2015. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK321151/>
- WHO Recommendations on Postnatal Care of the Mother and Newborn. Geneva: World Health Organization; 2013 Oct. Executive summary. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK190090/>
- Woody, C. A., Ferrari, A. J., Siskind, D. J., Whiteford, H. A., & Harris, M. G. (2017). A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. In

Journal of Affective Disorders, 219, 86–92.

<https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.05.003>

Worly, B. L., Gur, T. L., & Schaffir, J. (2018). The relationship between progestin hormonal contraception and depression: a systematic review. In *Contraception*, 97(6), 478–489.

<https://doi.org/10.1016/j.contraception.2018.01.010>