



The use of SSRI during pregnancy and the incidence of psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood: an integrative review

O uso de ISRS na gestação e a incidência de transtornos psiquiátricos e do neurodesenvolvimento na infância: uma revisão integrativa

El uso de ISRS durante el embarazo y la incidencia de transtornos psiquiátricos y del neurodesarrollo em la infância: una revisión integradora.

Isabella Lima Ibiapina¹, Morgana Leandro do Amaral¹, Renan Remaeh Rocca¹

¹ Centro Universitário Tiradentes, Maceió, Alagoas, Brasil.

Corresponding author:

Isabella Lima Ibiapina
isabellaibiapina@gmail.com

How to cite: Ibiapina, I. L., do Amaral, M. L., & Rocca, R. R. (2022). The use of SSRI during pregnancy and the incidence of psychiatric and neurodevelopmental disorders in childhood: an integrative review. *Journal of Research and Knowledge Spreading*, 4(1), e13708. <http://dx.doi.org/10.20952/jrks4113708>

ABSTRACT

It is known that depression and anxiety are frequent complications during pregnancy and that such diseases, as well as the use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SRIs) such as fluoxetine, sertraline, paroxetine, citalopram and escitalopram can result in harm to both mother and child. The present study aims to discuss the risks and benefits of the need to use these psychotropic drugs during pregnancy and the consequences of psychiatric disorders and neurodevelopmental disorders in offspring. This is an integrative review based on scientific papers with original data. In the results, 13 articles were found in total, and it was observed that the main psychiatric consequences found for the fetus were ASD, ADHD, Maladaptation syndrome and increased possibility of developing future depression and/or anxiety. It was discussed, however, that both maternal psychopathology and the use of SRIS during pregnancy can have negative effects on offspring. In view of this reality, it is necessary to know how to manage the treatment of such pregnant women and the most important when making the decision to start or maintain the use of SRIs is to take into account the severity of the disease, including the risk of suicide, other associated clinical conditions, availability of non-pharmacological therapeutic options and the possible consequences of maternal psychiatric disease for the newborn and the family.

Keywords: SSRI during pregnancy; Fetal psychiatric disorders; Maternal Antidepressants.

RESUMO

Sabe-se que a depressão e a ansiedade são complicações frequentes durante a gravidez e que tais enfermidades, assim como o uso dos Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina (ISRS) como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram podem acarretar danos tanto para mãe quanto para o filho. O presente estudo tem como objetivo discutir os riscos e benefícios da necessidade de usar esses psicofármacos durante a gestação e as consequências de transtornos psiquiátricos e transtornos do neurodesenvolvimento na prole. Trata-se de uma revisão integrativa baseada em trabalhos científicos com dados originais. Nos resultados, foram encontrados 13 artigos no total, sendo que se observou que as principais consequências psiquiátricas encontradas para o feto foram TEA, TDAH, Síndrome da má adaptação e aumento na possibilidade de desenvolver depressão e/ou ansiedade futuras. Discutiu-se, todavia, que tanto a psicopatologia materna quanto o uso de ISRS na gestação podem ter efeitos negativos na prole. Diante de tal realidade, faz-se preciso saber manejar o tratamento de tais gestantes e o mais importante ao se tomar a decisão de iniciar ou manter o uso de ISRS é levar em consideração a gravidade da doença, incluindo o risco de suicídio, outras condições clínicas associadas, disponibilidade de opções terapêuticas não farmacológicas e as possíveis consequências da doença psiquiátrica materna para o recém-nascido e a família.

Palavras-chave: ISRS durante a gravidez; Distúrbios psiquiátricos fetais; Antidepressivos maternos.

RESUMEN

Se sabe que la depresión y la ansiedad son complicaciones frecuentes durante el embarazo y que tales enfermedades, así como el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISR) como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram y escitalopram pueden resultar en daño tanto para la madre como para el niño. El presente estudio tiene como objetivo discutir los riesgos y beneficios de la necesidad de usar estos psicofármacos durante el embarazo y las consecuencias de los trastornos psiquiátricos y los trastornos del neurodesarrollo en la descendencia. Esta es una revisión integradora basada en artículos científicos con datos originales. En los resultados se encontraron 13 artículos en total, y se observó que las principales consecuencias psiquiátricas encontradas para el feto fueron TEA, TDAH, síndrome de inadaptación y mayor posibilidad de desarrollar depresión y/o ansiedad en el futuro. Se discutió, sin embargo, que tanto la psicopatología materna como el uso de SRIS durante el embarazo pueden tener efectos negativos en la descendencia. Ante esta realidad, es necesario saber gestionar el tratamiento de este tipo de gestantes y lo más importante a la hora de tomar la decisión de iniciar o mantener el uso de IRS es tener en cuenta la gravedad de la enfermedad, incluyendo el riesgo de suicidio, otras afecciones clínicas asociadas, disponibilidad de opciones terapéuticas no farmacológicas y las posibles consecuencias de la enfermedad psiquiátrica materna para el recién nacido y la familia.

Palabras clave: ISRS durante el embarazo; Trastornos psiquiátricos fetales; Antidepressivos maternos.

INTRODUÇÃO

Sabe-se que a gestação é um momento de muitas mudanças na vida da mulher, desde mudanças hormonais, físicas, psíquicas e sociais, que podem influenciar na saúde física e na saúde mental das grávidas, além de poder acarretar danos psíquicos para os filhos (Liu et al., 2017).

Para a maioria das mulheres com quadros depressivos leves e moderados, a psicoterapia, em muitos casos, é suficiente para o controle dos sintomas (Hagberg et al., 2018). Outra medida é o tratamento medicamentoso com o uso de fluoxetina, paroxetina, sertralina ou citalopram que são os antidepressivos cujo mecanismo envolve a inibição seletiva da recaptação de serotonina (ISRS), mais comumente prescritos dentro do arsenal terapêutico (Amarante, 2020). Vale mencionar que de acordo com a Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (Ministério da Saúde, 2022) apenas a fluoxetina está disponível pelo SUS.

Sintomas depressivos são comuns durante a gravidez e o tratamento com ISRS é justificado devido aos riscos de depressão não tratada. Além de serem a primeira linha de tratamento, essa classe medicamentosa parece oferecer o melhor equilíbrio entre segurança e eficácia (Ames et al., 2021). No entanto, por atravessarem a placenta, uma série de preocupações com a segurança foram levantadas, como resultados obstétricos e perinatais adversos, defeitos congênitos, e defeitos sobre o desenvolvimento cognitivo e comportamental na infância (Kassada, 2017).

Atualmente até 13% das mulheres grávidas recebem prescrição de um ou mais antidepressivos, mais comumente ISRS (Kassada, 2017). Esses fármacos têm como mecanismo de ação a inibição da recaptação de serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) nas células neuronais, bloqueando seus transportadores específicos na membrana pré-sináptica, aumentando assim as concentrações de 5-HT extra-neuronais no cérebro. No entanto, os ISRS também podem atravessar a barreira placentária e afetar a homeostase da 5-HT na unidade fetoplacentária, comprometendo, assim, as funções placentárias e o desenvolvimento fetal (Kassada, 2017).

As gestantes que não são orientadas adequadamente não fazem uso da medicação quando diagnosticadas com transtornos psicológicos ou suspendem o uso de antidepressivos no primeiro trimestre pelo receio de causar malformações, todavia a literatura converge para o potencial de baixa teratogenicidade dos ISRS e ainda não justifica a suspensão do uso, exceto para a paroxetina, sendo o risco de agravamento maior em mulheres que interrompem o uso abruptamente (Kassada, 2017).

Nos últimos anos tem-se dado uma importância menor ao tema. É possível encontrar trabalhos relevantes, entretanto, em pouca quantidade. Com a utilização crescente de psicofármacos, tornou-se prudente pesquisar quais serão as consequências para o desenvolvimento fetal, já que esses medicamentos atravessam a barreira placentária (BP) (Sujan et al., 2018). Em torno desse contexto, é imprescindível estabelecer uma aliança terapêutica com interação constante entre paciente, família, obstetra e psiquiatra (Amarante, 2020).

Apesar do uso constante de ISRS na gestação, ainda é controverso se há necessidade de restringir sua utilização devido às consequências de transtornos psiquiátricos na prole (de Araújo, 2019). Alguns trabalhos afirmam encontrar a prevalência desses transtornos, mas não conseguem inferir alguma correlação direta com as medicações, sendo assim, o presente estudo de revisão tem como objetivo alertar quais as consequências para o desenvolvimento mental e psíquico após o uso constante desses antidepressivos em grávidas além de mencionar a importância de avaliar o risco/benefício do tratamento.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão integrativa que teve como objetivo sintetizar o conhecimento a partir de leituras de estudos experimentais e não-experimentais, os quais relatassem as manifestações do uso de ISRS em gestantes e a incidência de transtornos psiquiátricos na infância, permitindo uma combinação de seus dados. Sendo possível a

contribuição para reflexões referentes ao tema e para a realização de estudos futuros, visando a melhoria do manejo dessas medicações.

Foi realizado um levantamento no período de setembro de 2021 a abril de 2022 dos artigos na literatura. A partir de uma busca nas seguintes bases de dados: PubMed e Google Scholar, sendo utilizados os seguintes descritores e suas combinações nas línguas portuguesa, espanhola e inglesa: “SSRI during pregnancy”, “Fetal psychiatric disorders” e “Maternal antidepressants”, foram encontrados 40.107 artigos para revisão, sendo escolhidos 10 na plataforma PubMed, todos estudos de coorte, e 7 no Google Scholar, sendo 3 estudos de coorte e 4 revisões e meta-análises, estes excluídos da figura 1, para posterior comparação de resultados.

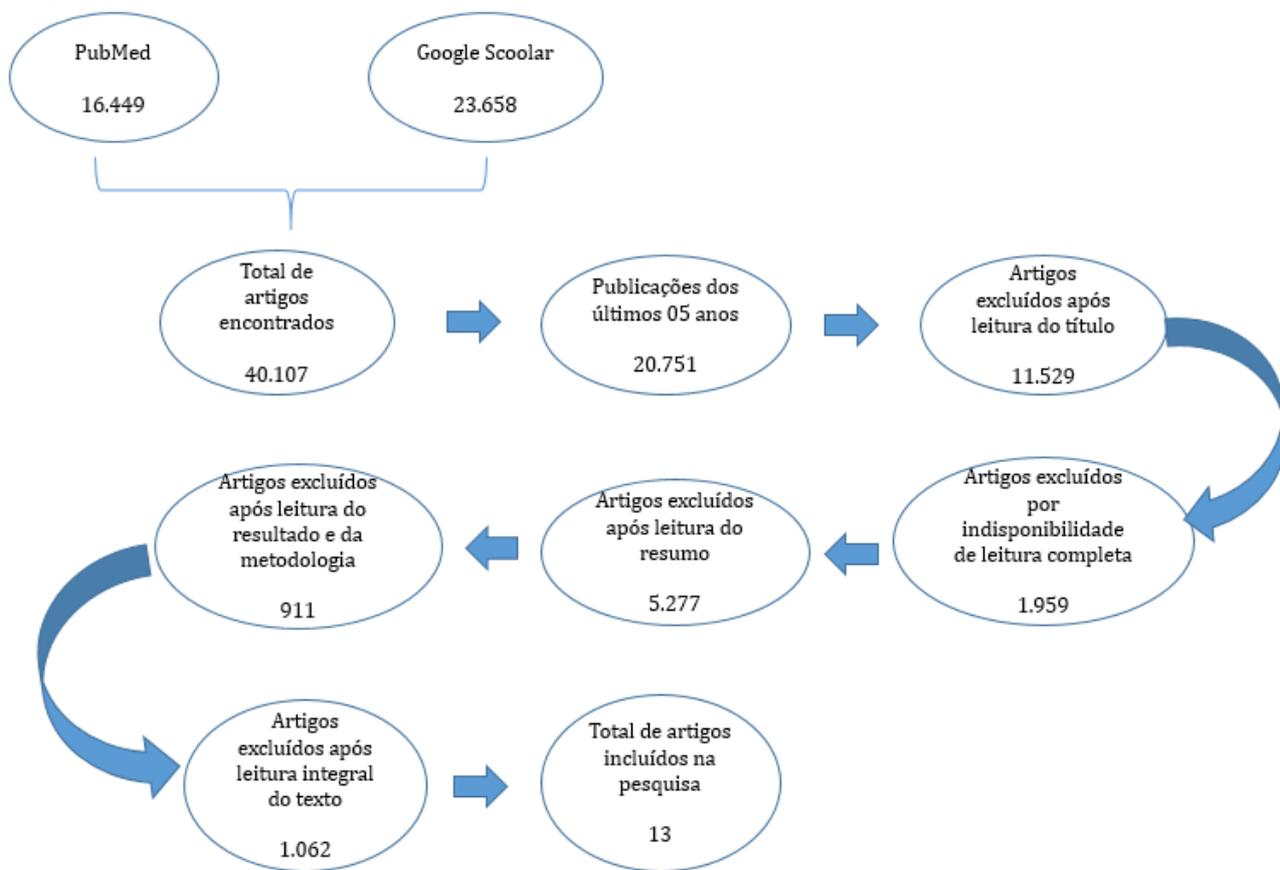
Os critérios de inclusão e exclusão dos artigos encontrados se deu em sete etapas:

- a) Publicações entre 2017 – 2022;
- b) Idiomas português, espanhol e inglês;
- c) A partir da leitura dos títulos foram excluídos os artigos cujo título apresentou divergência com a temática deste estudo;
- d) Após as inclusões por título foram excluídos os trabalhos que se encontravam indisponíveis para a leitura completa;
- e) Com a leitura dos resumos foram excluídos os trabalhos que não evidenciavam seus resultados;
- f) A seguinte etapa caracterizou-se pela leitura das metodologias e dos resultados, excluindo-se artigos que não especificaram o antidepressivo utilizado como sendo ISRS e as consequências para o desenvolvimento cognitivo do bebê;
- g) Os artigos que não foram excluídos nas seis primeiras etapas foram lidos por completo para posterior seleção, excluindo-se aqueles que não apresentaram contribuição teórica para a discussão.

Houve limitação do estudo pela heterogeneidade dos artigos, suas metodologias e pelo baixo número de artigos relevantes encontrados, visto que esse tema vem perdendo visibilidade nos últimos anos. Os dados obtidos foram organizados em forma de tabela (quadro 1) a fim de resumir os principais achados dos artigos e posterior comparativo no quadro 2 sobre as principais perguntas que os autores deste artigo tiveram ao pensar no tema.

Elaborou-se um fluxograma com o esquema de seleção de artigos, que se encontra disposto na figura 1 da tabela a seguir.

Figura 1. Fluxograma esquematizando a seleção dos artigos para a pesquisa. Criado em abril de 2022.



Fonte: Dados da pesquisa (2022).

RESULTADOS

A amostra final desta revisão foi constituída por 13 artigos científicos, selecionados pelos critérios de inclusão previamente estabelecidos. Destes, 10 foram encontrados na base de dados PubMed e 3 no Google Scholar. O quadro 1 representa as especificações de cada um dos artigos, junto à sua enumeração para comparativo com o quadro 2.

Quadro 1. Análise dos artigos incluídos nesta revisão integrativa. Criada em abril de 2022 (Fonte: autores).

	TÍTULO	AUTORES	LOCAL DE PUBLICAÇÃO/PAÍS/ANO	METODOLOGIA	RESULTADOS
1	Efeito do inibidor seletivo de recaptção de serotonina dependente do tempo dos antidepressivos durante a gravidez em desenvolvimento comportamental, emocional e social em crianças em idade pré-escolar.	Lupattelli, A., Wood, M., Ystrom, E., Skurtveit, S., Handal, M., & Nordeng, H.	J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. Noruega. 2018.	O futuro Estudo de Coorte de Mães e Filhos noruegueses foi vinculado ao Registro de Nascimento Médico da Noruega. Foram incluídas mulheres que relataram transtornos depressivos/de ansiedade antes e/ou durante a gravidez. Crianças nascidas de mulheres que usaram ISRSs no início (semanas 0-16), meados (semanas 17-28) ou tardias (> semana 29) foram comparadas às que não foram expostas.	Foram incluídas 8.359 díades materno-infantis e 4.128 crianças tiveram dados completos de desfecho aos 5 anos de idade. As crianças expostas às ISRS no final da gravidez apresentaram risco aumentado de comportamentos ansiosos/deprimidos aos 5 anos em comparação com crianças não expostas.
2	Exposição intrauterina a inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRSs), psicopatologia materna e neurodesenvolvimento aos 2,5 anos — Resultados do estudo SMOK de coorte prospectiva	van der Veere, C. N., de Vries, N., van Braeckel, K., & Bos, A. F.	Elsevier. Groningen, Países Baixos. 2020	Em um estudo prospectivo e longitudinal, foi incluído 111 gestantes. Foram examinados o desenvolvimento cognitivo e motor de seus filhos aos 2,5 anos, utilizando a Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil e Infantil, 3ª Edição, e medimos problemas emocionais e comportamentais usando a Lista de Verificação de Comportamento Infantil (CBCL) avaliada pelos	Foram examinadas 102 crianças. As crianças expostas ao ISRS apresentaram escores de escala menor na cognição e no desenvolvimento motor bruto do que as crianças não expostas ao ISRS: $9,0 \pm 1,4$ (média \pm SD) contra $9,9 \pm 1,7$ [$P = 0,004$], e $7,9 \pm 2,2$ contra $9,0 \pm 2,5$ [$P = 0,01$], respectivamente. As diferenças permaneceram significativas após o ajuste para a depressão materna e ansiedade e outros confundimentos em vários modelos

				<p>pais. A depressão materna e a ansiedade foram determinadas durante a gravidez e na avaliação das crianças. As diferenças dos escores cognitivos, motores e comportamentais normizados entre crianças expostas ao ISRS e não expostas ao ISRS foram testadas por meio de múltiplas análises de regressão linear.</p>	<p>(diferença média para cognição de 0,8 a 0,9 pontos, para motor bruto de 1,1 a 1,2 pontos). Somente após ajuste para <i>gravidade</i> da ansiedade materna, as diferenças nos escores motores brutos perderam significância.</p>
3	<p>Antidepressivos durante a gravidez e o autismo na prole: estudo de coorte de base populacional</p>	<p>Rai, D., Lee, B. K., Dalman, C., Newschaffer, C., Lewis, G., & Magnusson, C.</p>	<p>The BMJ. Suécia. 2017.</p>	<p>Foram analisados dados da coorte de jovens de Estocolmo, um estudo de ligação de registro intergeracional que compreende todos os indivíduos de 0 a 17 anos que vivem no Condado de Estocolmo em 2001-11 (n=735 096). Conforme determina a permissão ética, não foram feitas tentativas de contato com nenhum membro da coorte para qualquer aspecto deste estudo de vinculação de registros. Derivamos informações sobre o uso materno de antidepressivos na gravidez a partir do registro de nascimento médico (desde 1997) e</p>	<p>Os principais achados foram que as crianças expostas a antidepressivos durante a gravidez pareciam estar em maior risco de autismo, particularmente autismo sem deficiência intelectual, do que filhos de mães com transtornos psiquiátricos que não foram tratadas com antidepressivos durante a gravidez.</p>

				<p>complementamos com o registro de medicamentos prescritos (disponível a partir de julho de 2005). Ainda foi utilizada a apuração do autismo com e sem deficiência intelectual, outros diagnósticos maternos e paternos de outras indicações psiquiátricas para antidepressivos, Utilizou-se R-3.1.3 (R Foundation for Statistical Computing) para análise, análise sensibilidade e de dados faltantes.</p>	
4	<p>Uso de antidepressivos pré-natais e risco de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na prole: estudo de coorte de base populacional</p>	<p>Man, K., Chan, E. W., Ip, P., Coghill, D., Simonoff, E., Chan, P., Lau, W., Schuemi, M. J., Sturkenboom, M., & Wong, I.</p>	<p>The BMJ. China. 2017</p>	<p>Foi realizado um estudo de coorte aninhado no registro eletrônico de saúde do Clinical Data Analysis and Reporting System (CDARS), um banco de dados de todo o território em Hong Kong. A população de origem incluiu todas as crianças nascidas em hospitais públicos em Hong Kong entre 1 de janeiro de 2001 e 31 de dezembro de 2009. Portanto, até 31 de dezembro de 2015, quando foi coletado os dados do desfecho da criança, todas as crianças teriam pelo menos seis anos de</p>	<p>Entre 190.618 crianças, 1.252 tiveram uma mãe que usou antidepressivos pré-natais. 5659 crianças (3,0%) receberam diagnóstico de TDAH ou receberam tratamento para TDAH. A razão de risco bruto do uso de antidepressivos maternos durante a gravidez foi de 2,26 (P<0,01) em comparação com o não uso. Após ajuste para potenciais fatores de confusão, incluindo transtornos psiquiátricos maternos e uso de outras drogas psiquiátricas, a razão de risco ajustada foi reduzida para 1,39 (intervalo de confiança de 95% 1,07 para 1,82, P=0,01). Da mesma forma, foram observados</p>

				acompanhamento	resultados semelhantes ao comparar filhos de mães que haviam usado antidepressivos antes da gravidez com aqueles que nunca foram usuárias (1,76, 1,36 a 2,30, P<0,01). O risco de TDAH nos filhos de mães com transtornos psiquiátricos foi maior em comparação com os filhos de mães sem transtornos psiquiátricos, mesmo que as mães nunca tivessem usado antidepressivos (1,84, 1,54 a 2,18, P<0,01). Todas as análises de sensibilidade produziram resultados semelhantes. A análise combinada com irmãos não identificou diferença significativa no risco de TDAH em irmãos expostos a antidepressivos durante a gestação e aqueles não expostos durante a gestação (0,54, 0,17 a 1,74, P=0,30).
5	Associação entre uso de antidepressivos durante a gravidez e transtorno do espectro autista em crianças: um estudo de coorte retrospectivo baseado em dados de reivindicações japonesas.	Yamamoto -Sasaki, M., Yoshida, S., Takeuchi, M., Tanaka-Mizuno, S., Ogawa, Y., Furukawa, T. A., & Kawakami, K.	Revista Matern Health Neonatol Perinatol. Japão. 2019	Este estudo retrospectivo de coorte foi baseado em dados de sinistros de mães e seus filhos de janeiro de 2005 a julho de 2014, obtidos no Japan Medical Data Center. As informações de mães e filhos foram vinculadas utilizando o código de identificação da família. Foram extraídas informações	Dos 53.864 pares mãe-filho elegíveis, 26.925 preencheram os critérios do estudo. A análise bruta mostrou que a prevalência de TEA em crianças foi significativamente maior com qualquer uso de antidepressivo do que com o não uso. No entanto, quando a análise foi ajustada para o efeito de confusão da depressão materna durante a gravidez, a significância

				<p>sobre prescrições antidepressivos durante a gravidez. Para coletar informações sobre TEA, as crianças para as quais os dados estavam disponíveis 24 meses ou mais após o nascimento foram acompanhadas desde o nascimento até julho de 2014 ou até sua retirada do banco de dados. Para garantir o diagnóstico adequado do TEA, os pares mãe-filho onde os dados das crianças não cobriam os 24 meses após o nascimento ou pares em que as crianças tinham um diagnóstico de TEA dentro de apenas 23 meses após o nascimento foram excluídos da coorte do estudo. Utilizou-se análises de regressão logística para avaliar a associação entre o uso de antidepressivos durante a gravidez e o diagnóstico de TEA das crianças. Todas as análises estatísticas foram realizadas utilizando-se as Estatísticas do IBM SPSS (Statistical Package for the Social Sciences).</p>	<p>estatística foi perdida.</p>
--	--	--	--	--	---------------------------------

6	Uso de antidepressivos durante a gravidez e distúrbios psiquiátricos na prole: estudo de coorte baseado em registro nacional dinamarquês.	Liu, X., Agerbo, E., Ingstrup, K. G., Musliner, K., Meltzer-Brody, S., Bergink, V., & Munk-Olsen, T.	The BMJ. Dinamarca. 2017	Participantes 905.383 nascidos vivos únicos nascidos durante 1998-2012 na Dinamarca e acompanhados desde o nascimento até julho de 2014, morte, emigração ou data do primeiro diagnóstico psiquiátrico, o que ocorrer primeiro. As crianças foram acompanhadas por no máximo 16,5 anos e contribuíram com $8,1 \times 10^6$ pessoas-ano em risco. Medida de desfecho principal Primeiro diagnóstico psiquiátrico em crianças, definido como primeiro dia de internação ou tratamento ambulatorial para transtornos psiquiátricos. As razões de risco de transtornos psiquiátricos foram estimadas usando modelos de regressão de Cox.	Em geral, os transtornos psiquiátricos foram diagnosticados em 32.400 crianças. A incidência cumulativa ajustada de 15 anos de transtornos psiquiátricos foi de 8,0% (intervalo de confiança de 95% 7,9% a 8,2%) no grupo não exposto, 11,5% (10,3% a 12,9%) no grupo de descontinuação do antidepressivo, 13,6% (11,3% a 16,3%) no grupo de continuação e 14,5% (10,5% a 19,8%) no novo grupo de usuários. O grupo de continuação do antidepressivo teve um risco aumentado de transtornos psiquiátricos (taxa de risco 1,27, 1,17 a 1,38), em comparação com o grupo de descontinuação.
7	Associação do uso de medicamentos antidepressivos durante a gravidez com deficiência intelectual em filhos	Viktorin, A., Uher, R., Kolevzon, A., Reichenberg, A., Levine, S. Z., & Sandin, S.	Psiquiatria JAMA. Suécia. 2017	Um coorte de nascimento com base em todas as crianças nascidas vivas concebidas a partir de julho de 2005 e nascidas de janeiro de 2006 a dezembro de 2007 foi estabelecida pela vinculação de registros nacionais suecos	Das 180 444 crianças do Registro de Nascimento Médico concebidas desde julho de 2005 e nascidas até dezembro de 2007, um total de 179 007 (99,3%) tiveram dados completos e foram incluídas nas análises. A deficiência intelectual foi diagnosticada em 873 crianças (0,5%).

				usando o número de registro nacional sueco individual único. as medicações foram descritas conforme O Registro Sueco de Medicamentos Prescritos contém informações sobre todos os medicamentos prescritos dispensados na Suécia desde julho de 2005, juntamente com o nome do medicamento, as datas de prescrição e dispensação e o código Anatomical Therapeutic Chemical	Observamos um maior RR de DI entre filhos nascidos de mães tratadas com antidepressivos durante a gravidez em comparação com filhos de mães não tratadas com antidepressivos durante a gravidez antes do ajuste para fatores de confusão.
8	Padrões de uso de antidepressivos durante a gravidez: um estudo nacional de coorte baseado em população	Bénard-Larivière, A., Pambrun, E., Sutter-Dallay, A. L., Gautier, S., Hurault-Delarue, C., Damase-Michel, C., Lacroix, I., Bégaud, B., & Pariente, A.	Frei Clin Pharmacol.França 2018	Um coorte de mulheres que iniciaram uma gravidez em 2014 identificou usando dados do sistema de saúde de reembolso francês (cobrindo aproximadamente 99% da população). O uso de antidepressivos (iniciado antes ou durante a gravidez) foi avaliado. As mudanças exploradas no tratamento antidepressivo foram: associações, interruptores, descontinuação e retomada de antidepressivos durante a gravidez.	A coorte incluiu 766 508 gestações (755 519 mulheres). A maioria das mudanças foi observada antes da gravidez e durante o primeiro trimestre: 63% dos tratamentos em andamento no ano anterior à gravidez foram descontinuados antes da concepção; 68% dos tratamentos mantidos após a concepção foram descontinuados durante o primeiro trimestre; trocas ou associações antidepressivas ocorreram principalmente durante o período periconcepcional ou durante o primeiro trimestre. Independentemente do antidepressivo inicial, as trocas para sertralina foram as

					mais frequentes. As associações consistiam principalmente na prescrição de tri-/tetracíclico ou mirtazapina/mianserina, além de um ISRS. A interrupção durante a gravidez levou à retomada do tratamento em 22% das gestações.
9	Depressão materna e uso de antidepressivos durante a gravidez e o risco de transtorno do espectro do autismo na prole.	Hagberg, K. W., Robijn, A. L., & Jick, S.	Revista Clinical Epidemiology. Reino Unido. 2018	Foi realizado um estudo de coorte com análise de caso-controle de irmãos aninhados. Usando o UK Clinical Practice Research Datalink (CPRD), foi identificado pares mãe-bebê em que a mãe tinha ≥ 12 meses de história antes da data do parto e a criança tinha ≥ 3 anos de acompanhamento. As exposições durante a gravidez foram classificadas como 1) depressão tratada com antidepressivos, 2) depressão não tratada, 3) outras indicações para uso de antidepressivos e 4) correspondência 4:1 de mulheres não expostas sem histórico de depressão ou uso de antidepressivos. Calculamos a prevalência de TEA e risco relativo (RR) com IC 95%. Na análise de irmãos, comparamos a	Foram identificados 2.154 descendentes com TEA entre 194.494 pares mãe-bebê. Comparado aos não expostos, o RR de TEA foi de 1,72 para depressão tratada e 1,50 para depressão não tratada, enquanto o RR não foi elevado em mulheres que receberam antidepressivos para outras indicações. RR = 0,73, IC 95% 0,41-1,29). Análises adicionais para avaliar os efeitos da gravidade da depressão sugerem que o risco de TEA na prole aumenta com o aumento da gravidade, não com o tratamento antidepressivo. Os resultados da análise de irmãos foram semelhantes à análise principal.

				exposição entre os casos de TEA com a de irmãos sem TEA nascidos da mesma mãe. Calculamos ORs e ICs de 95% para mulheres com depressão tratada e não tratada, em comparação com não expostas.	
10	As concentrações de sertralina em gestantes são constantes e a transferência de medicamentos para seus bebês é baixa.	Heinonen, E., Blennow, M., Blomdahl-Wetterholm, M., Hovstadius, M., Nasiell, J., Pohanka, A., Gustafsson, L. L., & Wide, K.	Revista europeia de farmacologia clínica. Suécia. 2021	Gestantes com depressão moderada não tratada foram recrutadas em 2016-2019 na Região de Estocolmo e randomizadas para tratamento com sertralina ou placebo. Todos receberam terapia de comportamento cognitivo baseada na Internet como tratamento não médico. As concentrações de plasma sertralina foram medidas em torno das semanas de gravidez 21 e 30, no parto, 1 mês pós-parto, no sangue do cordão umbilical e aos 48h de idade no bebê. O curso clínico dos bebês foi seguido.	Na análise, foram incluídas nove mães e 7 bebês. A concentração média de sertralina ajustada por dose no segundo trimestre foi de 0,15 (ng/mL) / (mg/dia), no terceiro trimestre e no parto 0,19 e 1 mês pós-parto 0,25, com diferença relativa de 67% entre o segundo trimestre e o pós-parto. A variação interindividual foi de 10 vezes. As concentrações medianas nos bebês foram de 33% e 25% de suas mães, medidas no sangue do cordão umbilical e no plasma infantil, respectivamente. Apenas efeitos adversos leves e transitórios foram observados nos bebês.
11	Condições Psiquiátricas Maternas, Tratamento com Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina e Distúrbios Neurodesenvolvimentos	Ames, J. L., Ladd-Acosta, C., Fallin, M. D., Qian, Y., Schieve, L. A., DiGuseppi, C., Lee, L. C., Kasten, E. P., Zhou, G., Pinto-Martin, J., Howerton,	Biological Psychiatry (a journal of psychiatry neuroscience and therapeutics). EUA. 2021.	Foram utilizados dados do Study to Explore Early Development, um estudo multisite de caso-controle realizado nos Estados Unidos entre crianças nascidas entre 2003 e 2011. As classificações finais do grupo de estudo do	As condições psiquiátricas e o uso de ISRS durante a gravidez foram significativamente mais comuns entre as mães de crianças com TEA ou DNs do que entre os controles populacionais. As chances de TEA foram igualmente elevadas entre as mães com condições

		E. M., Eaton, C. L., & Croen, L. A.		<p>transtorno do espectro autista (TEA) ($n = 1367$), atrasos ou transtornos do desenvolvimento (DNs) ($n = 1750$) e controles populacionais gerais ($n = 1671$) foram determinadas por uma avaliação padronizada do desenvolvimento presencial. As condições psiquiátricas maternas e o uso de ISRS durante a gravidez foram verificados tanto a partir do autorrelato quanto dos prontuários. Utilizou-se regressão logística para avaliar associações de TEA e DNs (vs. controles populacionais) com condições psiquiátricas maternas e tratamento de ISRS na gravidez. Para reduzir a confusão por indicação, também foram examinadas associações de ISRS em análises restritas a mães com condições psiquiátricas durante a gravidez.</p>	<p>psiquiátricas que não usaram ISRS durante a gravidez (razão de odds ajustada 1,81, intervalo de confiança de 95% 1,44-2,27) como em mães que usaram ISRS (razão de odds ajustada 2,05, intervalo de confiança de 95% 1,50-2,80). Entre as mães com condições psiquiátricas, o uso de ISRS não foi significativamente associado ao TEA na prole (razão de chances ajustada 1,14, intervalo de confiança de 95% 0,80-1,62). Os achados primários dos DNs apresentaram relações semelhantes às observadas com TEA.</p>
12	Associações de uso de antidepressivos maternos durante o primeiro trimestre da gravidez com parto prematuro, pequeno para idade gestacional, transtorno do	Sujan, A. C., Rickert, M. E., Öberg, A. S., Quinn, P. D., Hernández-Díaz, S., Almqvist,	JAMA. SUÉCIA. 2018	Foi obtido um conjunto de dados de base populacional ligando informações dos seguintes registros suecos: (1) o Registro	Entre os 1.580.629 filhotes (idade gestacional média de 279 dias; 48,6% do sexo feminino; 1,4% [$n = 22.544$] com uso de antidepressivos auto decretados pelo primeiro trimestre

	<p>espectro autista e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade na prole</p>	<p>C., Lichtenstein, P., Larsson, H., & D'Onofrio, B. M.</p>		<p>multigeracional, que incluiu relações biológicas para todos os indivíduos residentes na Suécia desde 1961, (2) o Registro de Medicamentos Prescritos, que incluiu registros de dispensa de medicamentos prescritos desde 2006, (3) o Registro de Nascimento Médico, que incluiu informações sobre 96-99% dos nascimentos desde 1973, (4) o Registro Nacional do Paciente, que incluiu diagnósticos de todas as internações hospitalares desde 1987 e atendimento ambulatorial especializado desde 2001, (5) o Registro Nacional de Crimes, que incluiu condenações criminais desde 1973, e (6) o Cadastro de Educação, que incluiu o maior nível de ensino formal completo até 2013.</p>	<p>materno) nascidos de 943.776 mães (idade média no parto 30 anos), 7,0% das expostas versus. 4,8% dos descendentes não expostos eram prematuros, 2,5% dos expostos contra 2,2% dos não expostos eram pequenos para a idade gestacional, 5,3% dos expostos contra 2,1% dos não expostos foram diagnosticados com transtorno do espectro autista aos 15 anos, e 12,6% dos expostos contra 5,5% dos não expostos foram diagnosticados pelo transtorno de déficit de atenção/hiperatividade de aos 15 anos. No nível populacional, a exposição ao primeiro trimestre esteve associada a todos os desfechos, em comparação com a prole não exposta (nascimento prematuro: transtorno do espectro autista: RH = 2,0, IC95%, [1,8, 2,3]; transtorno de déficit de atenção/hiperatividade: HR = 2,2, 95% IC, [2,0, 2,4]). No entanto, em modelos que comparavam irmãos ao ajustar para traços de gravidez, materna e paterna, a exposição antidepressivo no primeiro trimestre foi associado ao transtorno do espectro autista (HR = 0,8, IC 95% [0,6, 1,1]), ou transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (HR = 1,0, IC 95% [0,8, 1,3]). Os resultados das análises que avaliam</p>
--	--	--	--	---	--

					associações com dispensas maternas antes da gravidez e dispensas paternas do primeiro trimestre foram consistentes com os achados das comparações entre irmãos.
13	Correlação entre farmacocinética e farmacogenética de Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina e Recapeamento Seletivo de Serotonina e Noradrenalina e desfechos maternos e neonatais: Resultados de um estudo naturalista em pacientes com transtornos afetivos	Colombo, A., Giordano, F., Giorgetti, F., Di Bernardo, I., Bosi, M. F., Varinelli, A., Cafaro, R., Pileri, P., Cetin, I., Clementi, E., Viganò, C. A., & Dell'Osso, B.	Human psychopharmacology. 2020	Para o estudo naturalista foram recrutadas 55 gestantes com diagnóstico de transtornos afetivos, de acordo com o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição (DSM-5), tratadas com ISS/SNRIs, e, durante o terceiro trimestre, foram coletadas amostras de sangue para análises farmacocinéticas e farmacogenéticas. Os níveis de plasma e fenótipos metabólicos foram então relacionados a diferentes desfechos obstétricos e maternos.	Os dados farmacocinéticos foram mais estáveis para Sertralina, Citalopram e Escitalopram em comparação com outras moléculas (p = 0,009). A ocorrência de início da síndrome de adaptação pós-natal foi associada a níveis mais elevados de plasma para Sertralina (mediana no parto: 16,7 vs. 10,5 ng/ml), mas não para fluoxetina e venlafaxina. Finalmente, o subgrupo dentro das concentrações plasmáticas de alcance apresentou menor perda de sangue do que o subgrupo de faixa inferior (p = 0,030).

Para elucidar os resultados encontrados, dispôs-se do quadro 2, com especificações sobre os achados em cada artigo.

Quadro 2. Análise dos resultados encontrados nesta revisão integrativa. Criada em maio de 2022 (Fonte: autores).

QUESTIONAMENTOS	RESULTADOS ENCONTRADOS	ARTIGOS RELACIONADOS COM BASE NA NUMERAÇÃO DA TABELA 1
Quantos trabalhos são de campo e quantos são meta-análise?	13 trabalhos de campo e 4 de meta-análise	Todos acima são de campo. Os artigos em meta-análise serão discutidos posteriormente.
Entrevista ou prontuário	Dos 13 trabalhos de campo, 05 artigos de entrevista e 08 artigos prontuário	Artigos 1, 2, 10, 11, 13 foram a partir de entrevistas e artigos 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12 foram sobre prontuários
Tamanho das amostras	300 a 40.000 mães	Encontrado em todos os artigos
Margem de idade	13-54 anos, com predomínio entre 25-34 anos	Encontrado em todos os artigos
Quais são as mulheres com mais uso de antidepressivos?	Maioria com parceiros, cor não branca, católicas, desempregadas e renda familiar menor que 2 salários mínimos.	Não especificado nos artigos de coorte.
Quais os principais fármacos utilizados?	Sertralina (mais utilizada), citalopram, fluoxetina, paroxetina.	Encontrado em todos os artigos
Em qual trimestre elas mais usam?	Primeiro trimestre, terceiro, segundo (em ordem decrescente de prevalência do uso)	Encontrado em todos os artigos
Por que elas tomam o medicamento?	Falta de apoio familiar, problemas financeiros, problemas em casa, medo do conceito, desemprego	Não especificado nos artigos de coorte.
Quais os sintomas que essas mulheres sentem ao usar os medicamentos?	Não foram relatados os sintomas específicos, apenas foram relatados os sintomas depressivos e ansiosos	Não encontrado em nenhum dos artigos
A gestante já fazia uso de ISRS antes da gestação?	Os estudos mostram que havia mulheres que usavam ISRS previamente a gestação e outras que não usavam.	Encontrado em todos os artigos
Qual o acompanhamento dessa gestante?	Não foram registrados em todos os artigos qual profissional prescrevia os ISRS	Não encontrado em nenhum dos artigos
Quais consequências para o feto?	TEA, TDAH, síndrome da abstinência e aumento na possibilidade de depressão/ansiedade futuras	Encontrado em todos os artigos, exceto 8 e 10

O tamanho das amostras dos artigos sofreu uma variação de 300 a 40 mil mães, sem divergências dos resultados. Priorizamos os trabalhos de campo que, em sua maioria, tiveram como metodologia a entrevista, porém não foi possível encontrar os sintomas específicos sentidos pelas gestantes ao usarem os medicamentos, apenas relataram os sintomas depressivos e ansiosos prévios ao uso das medicações.

Estudos anteriores a 2017, tornaram-se tendenciosos examinando a associação entre o uso de antidepressivos durante a gravidez e doenças psiquiátricas em crianças e produziram resultados conflitantes devido a diferenças no desenho do estudo e/ou nas condições do estudo, como diferenças nos fatores de confusão, não ajustados para transtornos maternos anteriores à gestação, portanto não foram incluídos no trabalho.

Os artigos estudados afirmaram que as crianças expostas ao antidepressivo apenas durante o primeiro trimestre tiveram o menor risco de transtornos psiquiátricos em comparação com às expostas apenas no segundo ou terceiro trimestre ou expostas durante

mais de um trimestre. Observou-se também, que os trimestres com maior uso de inibidores da receptação de serotonina foram em ordem decrescente o primeiro, terceiro e segundo.

O estudo de coorte 2 inferiu que as crianças, além de desenvolverem TEA e TDAH, apresentaram risco aumentado de comportamentos ansiosos/deprimidos, escores de escala menor na cognição e no desenvolvimento motor bruto do que as crianças não expostas ao ISRS. Além disso, os neonatos expostos a ISRS durante o terceiro trimestre também apresentaram risco aumentado de desconforto respiratório, cianose, apneia, convulsões, instabilidade de temperatura, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicemia, tremores, ansiedade, além de maior irritabilidade.

No entanto, após a avaliação dos demais estudos de coorte e de metodologia transversal, pode-se perceber que, não apenas o uso de ISRS durante a gestação, como a própria psicopatologia materna durante a gravidez, mesmo sem o uso da medicação, estão associados negativamente ao desenvolvimento cognitivo da criança e a uma maior chance de transtornos psiquiátricos na prole, escores dimensionados de habilidades motoras brutas menores, além do risco aumentado de comportamentos ansiosos e depressivos.

DISCUSSÃO

Sabe-se que a prevalência de depressão durante a gravidez é elevada, com uma variação de 7% a 20%. Sendo assim, a depressão pré-natal é considerada um dos principais fatores de risco para o desequilíbrio do desenvolvimento fetal, bem como para a depressão pós-natal e prejuízo de fatores sociais maternos (Bénard-Larivière et al., 2018).

Um estudo brasileiro descritivo, quantitativo, de corte transversal, mostrou que a maior parte das mulheres que mais utilizam medicamentos antidepressivos são em sua maioria com parceiros, de cor não branca, possuem religião católica, são desempregadas, cuja renda familiar é menor que dois salários mínimos e que têm idade média de 25 anos. Todavia, apesar de ser um perfil estigmatizado e prevalente na sociedade brasileira, o artigo mostrou que tais características demonstraram pouca evidência de correlação com transtornos mentais na infância (Kassada, 2017).

A ansiedade também é um dos principais transtornos mentais que podem surgir durante a gestação e, mesmo não sendo possível observar a motivação dessas mulheres a aderirem aos antidepressivos pelos estudos de coorte, uma recente revisão de literatura traz uma nova visão ao apontar para a falta de apoio familiar, problemas financeiros, problemas em casa, medo do conceito e o desemprego como principais fatores de estresse e causas do aparecimento da ansiedade, com posterior adesão ao tratamento (Alves, 2019).

Os ISRS são prescritos em 2% a 8% durante a gravidez, mas diante das opções encontradas nos artigos, como fluoxetina, sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram, somente o primeiro é disponibilizado pelo SUS (Sistema Único de Saúde), restringindo o arsenal terapêutico e a avaliação do risco-benefício do profissional de saúde para a díade mãe-feto dentro da realidade mais prevalente para a maioria das mulheres tratadas pelo SUS (Ministério da Saúde, 2022).

Nos estudos de coorte, a sertralina foi um dos antidepressivos mais usados na gravidez, deixando o segundo lugar para o citalopram ou vice-versa (Viktorin et al., 2017; Heinonen et al., 2021; Rai et al., 2017; Ames et al., 2021; Colombo et al., 2021; van der Veere et al., 2020) Essas duas medicações foram as mais recomendadas para a primeira escolha no início do tratamento em gestantes, com menos efeitos adversos para as mal-formações fetais. Somente um estudo francês demonstrou o uso do escitalopram como primeira escolha, sem consequências adversas (Bénard-Larivière et al., 2018).

Soma-se a isso o fato de que mudar para outro antidepressivo foi mais frequente do que associações entre eles, sendo a sertralina, citalopram e escitalopram as escolhas mais aceitas,

principalmente se a amamentação estiver planejada (Bénard-Larivière et al., 2018). Contudo, estes são ISRS não fornecidos pelo SUS, o que prejudica sua adesão para a maior parte das gestantes brasileiras (Ministério da Saúde, 2022).

Além disso, com o uso dessas medicações acima, foi encontrado um maior risco de transtornos mentais entre crianças cujas mães usaram antidepressivos apenas no segundo ou terceiro trimestre e quando essas medicações foram prescritas em mais de um trimestre (Liu et al., 2017). Um estudo de corte transversal acrescenta que, devido a sintomas psiquiátricos mais graves ou recaídas, as mães reiniciam os antidepressivos nos trimestres finais da gestação, justificando assim a reintrodução do medicamento e o potencial de maiores riscos para o feto (Kassada, 2017).

A fluoxetina e a paroxetina, foram medicações menos utilizadas pelos estudos, pois demonstraram efeitos adversos orgânicos e mal-formações para a prole. O uso da fluoxetina mostrou-se controverso, já que esta possui ação protetora contra o estresse materno, entretanto pode diminuir o crescimento neonatal e atrasar o crescimento de órgãos vitais, além de suprimir os níveis de cortisol. Já a paroxetina está associada à síndrome de má adaptação neonatal, cursando com problemas gastrointestinais como náuseas, vômitos e dificuldade na digestão, sintomas neurológicos e depressão respiratória, além do risco de malformações (Amarante, 2020). A paroxetina ainda é utilizada mesmo em pouquíssima escala por gestantes desavisadas que não passaram por consulta médica, contudo atualmente possui categoria D de alto risco para gestantes, segundo a agência nacional de vigilância sanitária (Brasil, 2020).

Em concordância com uma revisão sistemática, as principais consequências psiquiátricas encontradas para o feto nos artigos de coorte foram TEA (Transtorno do Espectro Autista), TDAH (Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade), Síndrome da má adaptação e aumento na possibilidade de desenvolver depressão e/ou ansiedade futuras. A associação entre essas consequências e doenças psiquiátricas maternas anteriores ou durante a gravidez são comumente relatados na literatura (de Araújo, 2019). Isso pode trazer dúvida com relação à real associação entre o uso de ISRS e a incidência de efeitos adversos para a prole, uma vez que o próprio adoecimento mental materno também tem associação com estes efeitos.

Essa dúvida pôde ser sanada com os estudos de coorte dos últimos 3 anos, os quais afirmam que os riscos de transtornos psiquiátricos fetais, como TEA e TDAH, de mães que usaram antidepressivos antes e durante a gravidez, em comparação com mães sem condição psiquiátrica, foram duas vezes maiores, concordantemente com a revisão sistemática encontrada (de Araújo, 2019). E, para entender-se o real efeito dos ISRS, Lupattelli et al. (2018) afirmou que as crianças nascidas de mães com transtornos depressivos ou ansiosos e tratadas com essa classe medicamentosa no final da gravidez, apresentaram risco aumentado de problemas comportamentais deprimidos ou ansiosos na idade pré-escolar, em comparação com filhos de mulheres com os mesmos transtornos, mas não usavam o ISRS.

Além disso, observou-se que as mães que continuaram o uso de antidepressivos durante a gravidez, em comparação com as mães que descontinuaram e as que utilizaram ISRS no final da gravidez, aumentam o risco dos filhos para problemas comportamentais ansiosos ou deprimidos aos 5 anos de idade em comparação com crianças não expostas (Lupattelli et al., 2018).

Sobre o risco de TDAH também se observou, em pesquisas mais recentes, que o risco foi maior para filhos de mães com transtornos psiquiátricos, independentemente da presença de antidepressivos. Em relação ao uso de ISRS no primeiro trimestre foi associado a um pequeno aumento do risco de nascimento prematuro, mas sem aumento do risco de transtorno do espectro autista ou transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (Man et al., 2017).

A literatura japonesa, em um dos estudos de coorte, confirma que o risco de TEA e TDAH foi semelhante entre filhos de mães que usaram antidepressivos durante a gravidez e aqueles que usaram apenas antes da gravidez, enquanto o risco foi maior para filhos de mães com

transtornos psiquiátricos comparados aos filhos de mães que sem esses transtornos, independentemente do uso de antidepressivos. (Yamamoto-Sasaki et al., 2019). Já a literatura do Reino Unido afirma que 97% das mulheres estudadas, que usaram antidepressivos durante a gravidez, não tiveram um filho com TEA. Esse fato mostra que esses transtornos mentais podem estar ligados ao próprio adoecimento materno em vez do uso de ISRS (Hagberg et al., 2018).

Outro estudo de coorte demonstrou que as crianças que foram expostas a um ISRS durante a gravidez mostram atraso no desenvolvimento cognitivo e motor bruto aos 2,5 anos e o efeito permaneceu após ajuste para fatores de confusão em quase todos os modelos. Os escores dimensionados de habilidades motoras brutas foram menores em crianças expostas ao ISRS do que em crianças não expostas (van der Veere et al., 2020).

Diante desses fatores, é possível associar tais riscos de atraso no neurodesenvolvimento à exposição prolongada dos antidepressivos, porém ajustando o fator de confusão, o risco foi maior para os filhos de mães que já possuíam transtornos psiquiátricos, fortalecendo o fato recém-estudado de que a quantidade de injúrias mentais evitadas com o uso de ISRS seria ínfima, em torno de 2%, independente dos antidepressivos terem sido utilizados (Rai et al., 2017; Colombo et al., 2020).

Neste trabalho não foi possível identificar se as gestantes possuíam algum tipo de acompanhamento psiquiátrico, todavia alguns estudos de coorte puderam afirmar que a farmacoterapia e a terapia cognitiva comportamental (TCC) são igualmente eficazes no tratamento de depressão, sendo uma alternativa melhor para a criança durante a gravidez, dependendo do estágio da doença psiquiátrica a qual a gestante se encontra. (van der Veere et al., 2020).

Por outro lado, o desenvolvimento cognitivo da criança está associado à psicopatologia materna, de forma negativa, durante a gravidez. Pode ser necessário que a mãe use medicamentos para evitar que o desenvolvimento cognitivo da criança seja perturbado. Portanto, apesar do tratamento com ISRS, mais de 40% das mulheres permanecem deprimidas e/ou sofreram ansiedade, levantando questões sobre a eficácia do tratamento médico e quais alternativas poderiam ser feitas (van der Veere et al., 2020; Yamamoto-Sasaki et al., 2019).

É importante, ao se tomar a decisão de iniciar ou manter o uso de ISRS, levar em consideração a gravidade da doença, incluindo o risco de suicídio, outras condições clínicas associadas, disponibilidade de opções terapêuticas não farmacológicas e as possíveis consequências da doença psiquiátrica materna para o recém-nascido e a família, sem esquecer da aliança da equipe multidisciplinar (de Araújo, 2019).

CONCLUSÃO

Com a crescente demanda do uso de psicofármacos durante a gestação, faz-se preciso que condutas eficazes e seguras sejam tomadas tanto para a saúde e bem-estar da gestante quanto para a prole. Discutiu-se que tanto a psicopatologia materna quanto o uso de ISRS na gestação podem ter efeitos negativos na prole. Levando-se em consideração que a taxa de ansiedade e depressão em gestantes permanece elevada, mesmo com o uso de antidepressivos, e o fato de que a TCC tem eficácia semelhante a farmacoterapia para a depressão e, a depender da gravidade, a TCC pode ser uma alternativa melhor para a díade mãe-feto. Dada a alta taxa atual de ISRS prescritos às gestantes, essa sugestão pode ter consequências consideráveis para a saúde pública. A sertralina e o citalopram se mostraram como as drogas mais seguras de usar para depressão moderada durante a gravidez quando indicado, ainda que não disponíveis pelo SUS.

Os estudos de coorte dos últimos 3 anos confirmaram que o risco de desenvolver TEA e TDAH é duas vezes maior em filhos de mães que fizeram uso de antidepressivos antes e durante a gravidez em comparação com mães sem condição psiquiátrica. De acordo com uma revisão sistemática, as principais consequências psiquiátricas encontradas para o feto nos artigos de coorte foram TEA, TDAH, Síndrome da má adaptação e aumento na possibilidade de desenvolver depressão e/ou ansiedade futuras. Entretanto, faz-se necessário contar com medicamentos baseados em evidências com risco e benefício claros ou tratamentos não farmacológicos que sejam eficazes como a TCC, afinal muitos estudos ainda são inconclusivos e foram realizados apenas em crianças pequenas, em uma época em que os efeitos no tempo de atenção, nas habilidades de aprendizado e no comportamento não podem ser totalmente avaliados.

AGRADECIMENTOS: Agradecemos primeiramente à Deus pelo dom da vida e por nos presentear com pais maravilhosos que nos apoiam, nos incentivam e acreditam nas nossas escolhas. Nossa eterna gratidão aos nossos professores e em especial ao nosso orientador Dr. Renan Remaeh Rocca por todo o ensinamento compartilhado, pela sua disponibilidade e pela sua paciência. Por fim, agradecemos umas às outras pelo companheirismo, amizade e parceria.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES: Isabella Lima Ibiapina: concepção e desenho, aquisição de dados, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, revisão crítica de conteúdo intelectual. Morgana Leandro do Amaral: concepção e desenho, aquisição de dados, análise e interpretação dos dados, redação do artigo, revisão crítica de conteúdo intelectual. Renan Remaeh Rocca: análise e interpretação de dados, redação do artigo, revisão crítica de conteúdo. Todos os autores leram e aprovaram a versão final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE: Os autores declaram que não há conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

Alves, P. C. (2019). O Impacto do Uso de Ansiolíticos Durante a Gravidez. [Trabalho de conclusão de curso, Fundação Centro Universitário Estadual da Zona Oeste]. <http://www.uezo.rj.gov.br/tcc/farmacia/Priscila-Carvalho-Alves.pdf>

Amarante, J. F. (2020). Efeitos da Utilização de Antidepressivos no Desenvolvimento Fetal. [Trabalho de conclusão de curso, Universidade Federal de Minas Gerais]. <https://repositorio.ufmg.br/bitstream/1843/34305/1/Monografia.pdf>

Ames, J. L., Ladd-Acosta, C., Fallin, M. D., Qian, Y., Schieve, L. A., DiGuseppi, C., Lee, L. C., Kasten, E. P., Zhou, G., Pinto-Martin, J., Howerton, E. M., Eaton, C. L., & Croen, L. A. (2021). Maternal Psychiatric Conditions, Treatment With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, and Neurodevelopmental Disorders. *Biological psychiatry*, 90(4), 253–262. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.04.002>

Bénard-Larivière, A., Pambrun, E., Sutter-Dallay, A. L., Gautier, S., Hurault-Delarue, C., Damase-Michel, C., Lacroix, I., Bégau, B., & Pariente, A. (2018). Patterns of antidepressant use during pregnancy: a nationwide population-based cohort study. *British journal of clinical pharmacology*, 84(8), 1764–1775. <https://doi.org/10.1111/bcp.13608>

Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Diário Oficial da União. (2020). Resolução nº 337, de 11 de fevereiro de 2020. Atualização do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas, Precursoras e outras sob Controle Especial) da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da União. <http://www.as.saude.ms.gov.br/wp-content/uploads/2020/03/Anexo-6-do-BI-n%C2%BA-05-Atualiza%C3%A7%C3%A3o-da-Pt-n%C2%BA-344.1998-RDC-n%C2%BA-337.2020-miltefosina.pdf>

Colombo, A., Giordano, F., Giorgetti, F., Di Bernardo, I., Bosi, M. F., Varinelli, A., Cafaro, R., Pileri, P., Cetin, I., Clementi, E., Viganò, C. A., & Dell'Osso, B. (2021). Correlation between pharmacokinetics and pharmacogenetics of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Selective Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors and

maternal and neonatal outcomes: Results from a naturalistic study in patients with affective disorders. *Human psychopharmacology*, 36(3), e2772. <https://doi.org/10.1002/hup.2772>

de Araújo, J. S. A. (2019). Exposição pré-natal a antidepressivos e risco de transtornos psiquiátricos e do neurodesenvolvimento em crianças/adolescentes: uma revisão sistemática. [Tese de doutorado, Fundação Oswaldo Cruz]. https://www.arca.fiocruz.br/bitstream/icict/40067/2/Tese_JESSICA_SALVADOR_AREIAS_ARAUJO.pdf

Hagberg, K. W., Robijn, A. L., & Jick, S. (2018). Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring. *Clinical epidemiology*, 10, 1599–1612. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S180618>

Heinonen, E., Blennow, M., Blomdahl-Wetterholm, M., Hovstadius, M., Nasiell, J., Pohanka, A., Gustafsson, L. L., & Wide, K. (2021). Sertraline concentrations in pregnant women are steady and the drug transfer to their infants is low. *European journal of clinical pharmacology*, 77(9), 1323–1331. <https://doi.org/10.1007/s00228-021-03122-z>

Kassada, D. S. (2017). Gestantes na atenção primária à saúde: Transtornos Mentais Comuns, Qualidade de Vida e uso de Drogas. [Tese de doutorado, Universidade de São Paulo]. <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/22/22131/tde-25012018-112411/publico/DANIELLESATIEKASSADA.pdf>

Liu, X., Agerbo, E., Ingstrup, K. G., Musliner, K., Meltzer-Brody, S., Bergink, V., & Munk-Olsen, T. (2017). Antidepressant use during pregnancy and psychiatric disorders in offspring: Danish nationwide register based cohort study *BMJ (Clinical research ed.)*, 358, j3668. <https://doi.org/10.1136/bmj.j3668>

Lupattelli, A., Wood, M., Ystrom, E., Skurtveit, S., Handal, M., & Nordeng, H. (2018). Effect of Time-Dependent Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants During Pregnancy on Behavioral, Emotional, and Social Development in Preschool-Aged Children. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 57(3), 200–208. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.12.010>

Man, K., Chan, E. W., Ip, P., Coghill, D., Simonoff, E., Chan, P., Lau, W., Schuemie, M. J., Sturkenboom, M., & Wong, I. (2017). Prenatal antidepressant use and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 357, j2350. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2350>

Ministério da Saúde. (2022). Relação Nacional de Medicamentos Essenciais. MS – OS 2021/0367. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/relacao_nacional_medicamentos_2022.pdf

Rai, D., Lee, B. K., Dalman, C., Newschaffer, C., Lewis, G., & Magnusson, C. (2017). Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 358, j2811. <https://doi.org/10.1136/bmj.j2811>

Sujan, A. C., Rickert, M. E., Öberg, A. S., Quinn, P. D., Hernández-Díaz, S., Almqvist, C., Lichtenstein, P., Larsson, H., & D'Onofrio, B. M. (2017). Associations of Maternal Antidepressant Use During the First Trimester of Pregnancy With Preterm Birth, Small for Gestational Age, Autism Spectrum Disorder, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA*, 317(15), 1553–1562. <https://doi.org/10.1001/jama.2017.341>

van der Veere, C. N., de Vries, N., van Braeckel, K., & Bos, A. F. (2020). Intra-uterine exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), maternal psychopathology, and neurodevelopment at age 2.5 years - Results from the prospective cohort SMOK study. *Early human development*, 147, 105075. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2020.105075>

Viktorin, A., Uher, R., Kolevzon, A., Reichenberg, A., Levine, S. Z., & Sandin, S. (2017). Association of Antidepressant Medication Use During Pregnancy With Intellectual Disability in Offspring. *JAMA psychiatry*, 74(10), 1031–1038. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.1727>

Yamamoto-Sasaki, M., Yoshida, S., Takeuchi, M., Tanaka-Mizuno, S., Ogawa, Y., Furukawa, T. A., & Kawakami, K. (2019). Association between antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children: a retrospective cohort study based on Japanese claims data. *Maternal health, neonatology and perinatology*, 5, 1. <https://doi.org/10.1186/s40748-018-0096-y>

Received: 31 January 2023 | **Accepted:** 2 September 2023 | **Published:** 20 December 2023



This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.