

Efeitos da utilização de antidepressivos durante período gestacional: uma revisão sistemática

Effects of antidepressant use during pregnancy: a systematic review

Efectos del uso de antidepresivos durante el embarazo: revisión sistemática

Recebido: 10/08/2022 | Revisado: 23/08/2022 | Aceito: 25/08/2022 | Publicado: 02/09/2022

Juliana Larissa Gomes do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1494-0461>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: l.gomeezz00@gmail.com

Marília Sá de Arruda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2254-8275>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: mariliaarrudasa@gmail.com

Heloisa Marques

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1340-0463>
Universidade Federal do Delta do Parnaíba, Brasil
E-mail: hmarques@ufpi.edu.br

Resumo

Objetivo: Apresentar e discutir pesquisas que analisaram o uso dos antidepressivos no período gestacional e os efeitos encontrados no desenvolvimento do bebê como consequência à sua exposição aos princípios farmacológicos. *Metodologia:* Realizou-se levantamento bibliográfico de 82 publicações originais, utilizando descritores: Gravidez; Antidepressivos; Desenvolvimento Embrionário e Fetal, nas bases de dados BVS, Lilacs, Medline, Pubmed, Scielo, Science Direct, Scopus e Web of Science. Após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão propostos no delineamento de busca, totalizaram 9 publicações aceitas para utilização nesta revisão. *Resultados e Discussão:* Os resultados obtidos apontam que existem evidências clínicas de que o uso de antidepressivos durante a gravidez acarreta diversos efeitos que irão comprometer o desenvolvimento do bebê, desde o período intrauterino até seu processo de aquisição de novas habilidades no período inicial de vida. Contudo, o quadro clínico de depressão não tratada (DPNT) em grávidas vem sendo associado a riscos elevados para abortos espontâneos, partos prematuros e baixo peso no nascimento dos bebês. Pesquisas revelam ainda, presença significativa nos níveis elevados de cortisol nas gestantes, refletindo diretamente no desenvolvimento fetal e aumento da irritabilidade materna durante o processo. *Considerações finais:* Foi possível evidenciar que utilizar antidepressivos no período gestacional é associado a riscos tanto para mãe e quanto para o feto, gerando comprometimento do desenvolvimento fetal como: hipoglicemia, malformações relacionadas com o sistema cardiovascular, propensão ao desenvolvimento TEA, ou outras alterações cognitivas, comportamentais e emocionais em longo prazo, comprometendo diretamente a qualidade de vida de ambos.

Palavras-chave: Gravidez; Antidepressivos; Desenvolvimento embrionário e fetal.

Abstract

Objective: To present and discuss research that analyzed the use of antidepressants in the gestational period and the effects found on the baby's development as a consequence of its exposure to pharmacological principles. *Methodology:* A bibliographic survey of 82 original publications was carried out, using descriptors: Pregnancy; Antidepressants; Embryonic and Fetal Development, in the VHL, Lilacs, Medline, Pubmed, Scielo, Science Direct, Scopus and Web of Science databases. After applying the inclusion and exclusion criteria proposed in the search design, a total of 9 publications accepted for use in this review. *Results and Discussion:* The results obtained indicate that there is clinical evidence that the use of antidepressants during pregnancy causes several effects that will compromise the baby's development, from the intrauterine period to the process of acquiring new skills in the initial period of life. However, the clinical picture of untreated depression (PDNT) in pregnant women has been associated with increased risks for miscarriages, premature births and low birth weight of babies. Research also reveals a significant presence in the high levels of cortisol in pregnant women, directly reflecting on fetal development and increased maternal irritability during the process. *Final considerations:* It was possible to show that using antidepressants in the gestational period is associated with risks for both the mother and the fetus, generating fetal development impairment such as: hypoglycemia, malformations related to the cardiovascular system, propensity to develop ASD, or other cognitive, behavioral and long-term, directly compromising the quality of life for both.

Keywords: Pregnancy; Antidepressants; Embryonic and fetal development.

Resumen

Objetivo: Presentar y discutir investigaciones que analizaron el uso de antidepresivos en el período gestacional y los efectos encontrados en el desarrollo del bebé como consecuencia de su exposición a principios farmacológicos.

Metodología: Se realizó un levantamiento bibliográfico de 82 publicaciones originales, utilizando los descriptores: Embarazo; antidepresivos; Desarrollo Embrionario y Fetal, en las bases de datos BVS, Lilacs, Medline, Pubmed, Scielo, Science Direct, Scopus y Web of Science. Tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión propuestos en el diseño de búsqueda, se aceptaron un total de 9 publicaciones para su uso en esta revisión. *Resultados y Discusión:* Los resultados obtenidos indican que existe evidencia clínica de que el uso de antidepresivos durante el embarazo provoca diversos efectos que comprometerán el desarrollo del bebé, desde el período intrauterino hasta el proceso de adquisición de nuevas habilidades en el período inicial de vida. Sin embargo, el cuadro clínico de depresión no tratada (PDNT) en mujeres embarazadas se ha asociado con un mayor riesgo de abortos espontáneos, nacimientos prematuros y bebés con bajo peso al nacer. Las investigaciones también revelan una presencia significativa en los altos niveles de cortisol en mujeres embarazadas, lo que se refleja directamente en el desarrollo fetal y aumenta la irritabilidad materna durante el proceso. *Consideraciones finales:* Se pudo evidenciar que el uso de antidepresivos en el período gestacional está asociado con riesgos tanto para la madre como para el feto, generando alteraciones en el desarrollo fetal tales como: hipoglucemia, malformaciones relacionadas con el sistema cardiovascular, propensión a desarrollar TEA, u otras alteraciones cognitivas, conductuales. ya largo plazo, comprometiendo directamente la calidad de vida de ambos.

Palabras clave: Embarazo; Antidepresivos; Desarrollo embrionario y fetal.

1. Introdução

A gestação é um momento no qual ocorrem mudanças fisiológicas intensas envolvendo também significativas alterações nos níveis hormonais na mulher, podendo ocasionar efeitos adversos sobre a saúde materna e fetal. Segundo Teixeira (2001) a gravidez além de representar o período gestacional do desenvolvimento do embrião/feto, corresponde igualmente ao período de desenvolvimento do papel materno, no qual a mulher experimenta uma nova realidade, preparando-se para tornar-se mãe. Nesse âmbito, evidenciam-se as alterações físicas, fisiológicas, sociais e psicológicas que são típicas da gravidez e que tornam as gestantes um grupo susceptível ao desenvolvimento de transtornos depressivos.

O pré-natal é considerado peça fundamental para o diagnóstico precoce e tratamento adequado da depressão (DP) na gestação. Pereira e colaboradores (2009) afirmam que devem ser parte integrante do atendimento pré-natal a investigação dos fatores de risco, bem como a identificação precoce dos sinais e sintomas depressivos e o tratamento imediato do mesmo. O cenário mundial e nacional têm apresentado a depressão como uma das doenças de maior incidência na atualidade, sendo o risco de desenvolvimento desta maior entre mulheres com manifestação frequente durante a gestação (OMS, 2018).

Na literatura, a segurança do uso dos antidepressivos durante a gestação ainda não foi completamente estabelecida (Fernandes, 2013), sendo que o uso de medicamentos na gravidez e puerpério são comuns e consiste em uma problemática, principalmente relacionada à segurança e eficácia da droga. Atualmente, alguns estudos descrevem e qualificam os riscos ao desenvolvimento fetal em relação à utilização dos antidepressivos para o tratamento em mulheres grávidas.

Neste contexto, o intuito deste estudo é apresentar e discutir os achados em pesquisas que buscaram analisar o uso dos antidepressivos no período gestacional e os efeitos encontrados no desenvolvimento do bebê pela presença do fármaco.

2. Metodologia

2.1 Desenho de estudo

Trata-se de uma Revisão Sistemática (RS) a partir do fluxograma do “Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses” (PRISMA), (Page *et al.*, 2021) incluindo estudos qualitativos primários.

2.2 Critérios de inclusão

A pesquisa foi realizada com artigos publicados nos últimos 5 anos, com o intuito de abordar as atualizações recentes sobre a temática, artigos de livre acesso e independentes do idioma. Foram incluídas pesquisas em que o título apresentava os termos “antidepressivos” e/ou “gestação” e/ou seus sinônimos. Foram encontrados 87 artigos durante o mês de novembro de 2021, por meio das bases de dados BVS, Lilacs, Medline, Pubmed, Scielo, Science Direct, Scopus e Web of Science.

2.3 Critérios de exclusão

Foram excluídos artigos duplicados entre bases de dados, artigos não originais de revisão bibliográfica e estudos de coorte, textos com título e/ou resumo incompletos, estudos que utilizaram animais e que combinaram qualquer outro tipo de procedimento sem ser a utilização dos antidepressivos.

2.4 Protocolo do estudo

2.4.1 Estratégia de busca

A estratégia PICO (Santos, 2007), (P – population; I – intervention; C –comparison e O – outcomes guiou a elaboração da pergunta norteadora da RS e serviu de base para o desenvolvimento das estratégias de busca utilizando-se os Descritores em Ciências da Saúde (DECS), com os operadores booleanos OR e AND, conforme apresentado no Quadro 1. Ressalta-se que o elemento C da estratégia PICO não foi abordado, por não se tratar de um estudo comparativo.

Quadro 1: Elementos da estratégia PICO, descritores e palavras-chave, Brasil, 2020.

| COMPONENTE | DEFINIÇÃO | DESCRITORES | PALAVRAS-CHAVE |
|---------------------------|---|--|---------------------------------|
| P: população de interesse | Pacientes grávidas | Gravidez Gestantes | Pregnancy Pregnant Women |
| I: intervenção | Antidepressivos | Antidepressivos | Antidepressive Agents |
| C: comparação | - | - | - |
| O: resultado/ desfecho | Evidenciar os riscos e desfechos da utilização dos antidepressivos pelas pacientes durante o período gestacional. | Desenvolvimento Embrionário e Fetal | Embryonic and Fetal Development |

Fonte: Autores.

Deste modo, a questão de pesquisa delimitada foi: “Será que existem evidências científicas que mostram quais os efeitos que surgem devido à utilização de antidepressivos durante a gestação?” Nela, o primeiro componente da estratégia (P) equivale à pacientes grávidas; o segundo (I), antidepressivos; o quarto elemento (O), quanto à análise dos riscos e desfechos da utilização dos antidepressivos pelas pacientes durante o período gestacional.

As pesquisas foram realizadas utilizando-se das estratégias de busca do Quadro 2, utilizando os filtros: tipo de documento (artigo) e limitação no tempo (últimos 5 anos), conforme apresentado abaixo.

Quadro 2: Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados, Brasil, 2022.

| BASE CIENTÍFICA BIBLIOTECA ONLINE | ESTRATÉGIAS DE BUSCA |
|--|---|
| BVS | (Pregnancy) AND (Antidepressive Agents) AND (Embryonic and Fetal Development) |
| Medline | (Pregnancy) AND (Antidepressive Agents) AND (Embryonic and Fetal Development) |
| Pubmed | (Pregnancy) AND (Antidepressive Agents) AND (Embryonic and Fetal Development) |
| Lilacs | (Pregnancy) AND (Antidepressive Agents) |
| Scielo | (Pregnancy) AND (Antidepressive Agents) |
| Scopus | (Pregnancy) AND (Antidepressive Agents) AND (Embryonic and Fetal Development) |
| Web of Science | (Pregnancy) AND (Antidepressive Agents) |
| Science Direct | (Pregnancy) AND (Antidepressive Agents) AND (Embryonic and Fetal Development) |

Fonte: Autores.

Importante frisar que, a estratégia de busca em cada base de dados foi específica, devido ao número de artigos encontrado; Como é o caso das bases Web of Science, Lilacs e Scielo, uma vez que foi utilizada apenas dois dos três descritores, pois o número de artigos encontrados foram maiores em relação a utilização dos três descritores.

2.5 Seleção dos artigos

Para auxiliar na condução deste estudo foi utilizado o software “Escritha”, que é um recurso online desenvolvido por Silva (2020) para auxiliar os pesquisadores na administração das revisões sistemáticas. Primeiramente os artigos foram selecionados pela análise de títulos, seguindo da leitura dos resumos para a identificação daqueles que seriam avaliados na íntegra, de forma independente, por duas pesquisadoras de maneira independente. Substanciaram-se as informações necessárias finais por meio de um instrumento contendo dados de identificação (autores e ano), desenho do estudo, característica da população (média de idade, sexo), resultados e conclusão.

2.6 Avaliação da qualidade metodológica e risco de vieses dos estudos

A fim de avaliar a qualidade dos estudos, utilizou-se o Checklist de Downs and Black, que foi desenvolvido e validado para avaliação da qualidade metodológica de estudos randomizados e observacionais. A ferramenta é composta por 27 questões que avaliam a qualidade metodológica nos seguintes domínios: 1) Relato: composto por nove questões que avaliam se a informação reportada na publicação foi suficiente para permitir que o leitor faça uma avaliação livre de viés sobre os resultados do estudo; 2) Validade externa: três questões que avaliam o quão os achados são generalizáveis para a população com as mesmas condições daquela incluída no estudo; 3) Viés: sete questões que avaliam a presença de viés de aferição diferencial que ocorre quando os métodos de mensuração da exposição e desfecho são sistematicamente diferentes entre os grupos; 4) Variável de confusão/ viés de seleção: seis questões que avaliam a presença de viés de seleção dos participantes do estudo, que pode levar à introdução desbalanceada de variáveis de confusão; 5) Poder: uma questão que avalia a probabilidade dos achados do estudo ser atribuída ao acaso. As respostas são pontuadas com o valor “1” (quando o critério que caracteriza

qualidade estiver presente) ou “0” (quando o critério que caracteriza qualidade estiver ausente), exceto em uma questão referente ao domínio “relato” na qual são permitidas três respostas (pontuação de 0 a 2). Assim, estudos de melhor qualidade metodológica atingem maior pontuação. (Downs & Black, 1998)

3. Resultados

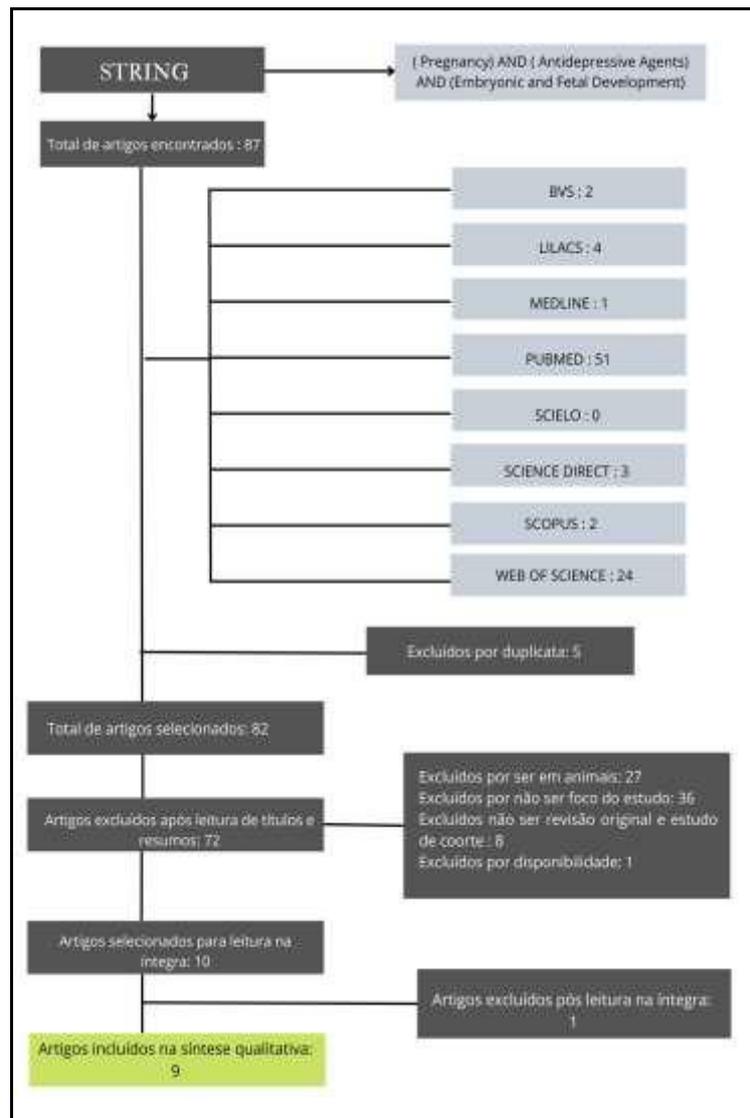
Os dados dos estudos incluídos nesta revisão foram classificados a partir de seus desfechos/complicações e apresentados de forma descritiva.

3.1 Resultados da pesquisa e características do estudo

Os resultados da pesquisa identificaram 87 citações, sendo encontrados na BVS 2 artigos, LILACS 4 artigos, MEDLINE 1 artigo, PUBMED 51 artigos, SCIELO nenhum artigo, SCIENCE DIRECT 3 artigos, SCOPUS 2 artigos e na WEB OF SCIENCE 24 artigos. Foram excluídos 5 artigos por serem duplicados nas bases de dados. Sendo então 82 artigos avaliados por título e resumo, no qual foram excluídos 27 por serem realizados em animais, 36 por fugirem do foco do estudo, 8 por não serem artigos originais de revisão bibliográfica e estudos de coorte e apenas 1 artigo por falta de disponibilidade. Resultou-se então em 10 artigos, para serem analisados na íntegra. Por fim, 9 estudos foram elegíveis para comporem o estudo qualitativo da literatura.

Abaixo na Figura 1, é apresentado um fluxograma ilustrando o processo de seleção, onde consta quantidade de artigos encontrados em cada base de dados, quantidade de artigos excluídos por duplicata, números de artigos para leitura na íntegra e número de artigos aceitos para este estudo em questão.

Figura 1: Fluxograma de busca e seleção dos artigos.



Fonte: Autores.

Pode-se notar que o número de artigos encontrados foi baixo, uma vez que foi realizadas buscas em uma variedade de bases de dados, bem como por se tratar de um tema relevante para a sociedade. Além disso, conforme mostra na Figura 1, foram excluídos 72 artigos, cerca de 82% dos artigos encontrados, caracterizando uma quantidade baixa de amostra de artigos relevantes sobre o tema.

Os resultados da avaliação de qualidade dos estudos pelo Checklist de Downs and Black, estão apresentados no Quadro 3, onde, no domínio “R” e “VC/VS” os todos os artigos apresentaram avaliação positiva. De maneira oposta, no que se refere ao domínio “VE”, todos os critérios avaliados obtiveram pontuação 0. No domínio “VI” apenas os estudos de Uguz, 2021; Yusuf *et al*, 2016 e Danielsen *et al* 2019 alcançaram avaliação positiva. No que tange ao critério “P”, apenas 2 estudos tiveram pontuação 1 (Daud *et al*, 2016 e Bandoli *et al*, 2018).

Quadro 3: Avaliação de viés pelo Checklist de Downs and Black.

| ESTUDO/ ANO | R | VE | VI | VC/VS | P | TOTAL |
|-----------------------------|---|----|----|-------|---|-------|
| Aliaga <i>et al</i> , 2017 | 6 | 0 | 0 | 2 | 0 | 8/27 |
| Uguz, 2021 | 5 | 0 | 2 | 2 | 0 | 9/27 |
| Yusuf <i>et al</i> , 2016 | 6 | 0 | 3 | 1 | 0 | 10/27 |
| Danielsen <i>et al</i> 2019 | 3 | 0 | 2 | 2 | 0 | 7/27 |
| Daud <i>et al</i> , 2016 | 3 | 0 | 0 | 2 | 1 | 6/27 |
| Bandoli <i>et al</i> , 2018 | 6 | 0 | 0 | 2 | 1 | 9/27 |
| Shen <i>et al</i> , 2016 | 5 | 0 | 0 | 1 | 0 | 6/27 |
| Fitton <i>et al</i> , 2020 | 7 | 0 | 0 | 1 | 0 | 8/27 |
| Ansah <i>et al</i> , 2019 | 5 | 0 | 0 | 1 | 0 | 6/27 |

Fonte: Autores.

Levando em consideração que a pontuação máxima da avaliação do risco de viés através do instrumento utilizado é 27 pontos, torna-se possível constatar que todos os artigos presentes neste estudo possui qualidade metodológica considerada baixa, uma vez que não alcançaram 50% da pontuação geral. Isso expõe a necessidade de estudos com uma maior qualidade metodológica acerca do tema.

Seguindo com a análise deste estudo, abaixo no Quadro 4 encontra-se os artigos utilizados nesta pesquisa, organizados em ordem com seus respectivos autores, títulos, objetivos e resultados encontrados.

Quadro 4: Estudos sobre os efeitos da utilização dos antidepressivos em mulheres grávidas.

| AUTOR | TÍTULO | OBJETIVOS | RESULTADOS |
|-----------------------------|--|---|--|
| Aliaga <i>et al</i> , 2017 | Associação entre transtornos afetivos presentes antes e durante a gravidez e parto prematuro, considerando fatores sociodemográficos, fatores obstétricos, condições de saúde e uso de medicamentos. | Estudar a relação entre transtornos afetivos maternos (DA) antes e durante a gravidez e parto prematuro. | 102.086 mulheres apresentaram informações válidas para o estudo. A prevalência de DA durante a gravidez foi de 3,5% (4,29% em prematuros e 3,46% em partos a termo; $p < 0,004$). As gestantes com parto pré-termo apresentaram maior idade, tabagismo, menor intervalo intergestacional e menor nível socioeconômico. O nascimento prematuro foi significativamente associado à história prévia de estresse e transtorno dissociativo (SDD), ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC) e transtornos alimentares (TA) e uso de antidepressivos. Também foi associado ao abuso de álcool, tabagismo, e uso de substâncias psicoativas, assim como SDD, ED, uso de antipsicóticos e divórcio durante a gravidez. A análise multivariada confirmou a relação entre parto prematuro e história de DA, SDD, ED e tabagismo, mas não com DA durante a gravidez. |
| Uguz, 2021 | A relação entre antidepressivos maternos e hipoglicemia neonatal: uma revisão sistemática. | O objetivo do artigo é revisar sistematicamente pesquisas atuais que investigam a relação entre exposição intrauterina a antidepressivos e hipoglicemia neonatal. | Este estudo sugere que gestantes que recebem tratamento antidepressivo têm maior probabilidade de seus bebês desenvolverem hipoglicemia neonatal em comparação com gestantes que não fazem uso desses medicamentos. No entanto, os resultados do estudo devem ser avaliados com cautela devido às limitações metodológicas relatadas e pequenos tamanhos de amostra em estudos comparativos prospectivos. |
| Yusuf <i>et al</i> , 2016 | Uso pré-natal de inibidor seletivo de recaptção de serotonina e o risco de transtorno do espectro do autismo em crianças: uma revisão sistemática e meta-análise. | Determinar se uma revisão sistemática atualizada e uma metanálise de estudos observacionais apoiam as associações sugeridas anteriormente sobre o uso pré-natal de inibidor seletivo da recaptção de serotonina (ISRS) e o risco de transtornos do espectro do autismo (TEA) em crianças. | A metanálise de estudos de caso-controle demonstrou um risco significativamente aumentado de TEA nas crianças cujas mães foram expostas pré-natalmente a ISRSs durante diferentes janelas de tempo de exposição (exceto no terceiro trimestre). A revisão qualitativa dos estudos de coorte sugeriu achados inconsistentes. |
| Danielsen <i>et al</i> 2019 | Exposição in útero a inibidores seletivos de recaptção de serotonina e desenvolvimento de transtornos mentais: uma revisão sistemática e metanálise. | O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão sistemática e metanálise com base nessa literatura, sobre a exposição in útero à recaptção seletiva de serotonina inibidores (SSRIs) estão associados ao aumento do risco de desenvolver transtornos mentais ou comportamentais. | Um total de 20 estudos foram incluídos na revisão e os resultados de 18 deles foram meta-analisados. Encontramos uma associação positiva estatisticamente significativa entre a exposição in útero a ISRSs e transtornos mentais ou comportamentais, como transtorno do espectro do autismo (Taxa de risco (HR) = 1,27; 95% Intervalo de confiança (CI) = 1,10-1,47), transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (HR = 1,33; 95% CI = 1,06-1,66) e retardo mental (HR = 1,41; IC 95% = 1,03-1,91). A confusão por indicação foi identificada em cinco dos sete estudos que investigaram esse aspecto. |
| Daud <i>et al</i> , 2016 | O risco de anomalias cardíacas congênitas após a exposição pré-natal a inibidores da recaptção de | Nesta revisão, exploramos os potenciais preditores farmacogenéticos envolvidos na farmacocinética e mecanismo de ação dos | Evidências indicam que o uso pré-natal de SRIs causa uma alteração na via de sinalização importante para o desenvolvimento do coração fetal. Essa alteração também é dependente da farmacocinética dos SRIs na circulação materna e fetal. Além disso, |

| | | | |
|-----------------------------|---|--|--|
| | serotonina - a farmacogenética é a chave? | inibidores de recaptção de serotonina e sua relação com o risco de anomalias cardíacas congênitas. | qualquer alteração na expressão e/ou função das enzimas, proteínas, transportadores e receptores envolvidos na sinalização, modulada pelos polimorfismos genéticos, pode teoricamente alterar o risco de ACS. |
| Bandoli <i>et al</i> , 2018 | Trajatórias longitudinais do uso de antidepressivos na gravidez e no período pós-natal. | Descrever padrões de uso de antidepressivos nas primeiras 32 semanas de gravidez e testar se essas trajetórias estão associadas a uma redução no peso ao nascer ou na idade gestacional no parto. | A maioria das mulheres recebeu diagnóstico de depressão antes ou durante a gravidez (80,1%), e 64,5% receberam diagnóstico de depressão entre 3 meses antes da DUM e 3 meses após o parto. Aproximadamente metade (50,6%) das mulheres recebeu diagnóstico de ansiedade no mesmo período. Poucas mulheres tiveram diagnóstico de distúrbio de dor e nenhuma recebeu diagnóstico de distúrbio do sono durante o período do estudo. Das 135 mulheres com escores de EPDS registrados nas primeiras 32 semanas, 75% delas foram administradas no primeiro trimestre. A pontuação mediana foi de 6 com um intervalo de 0-27. |
| Shen <i>et al</i> , 2016 | Uso de sertralina no primeiro trimestre e risco de anomalias congênitas: revisão sistêmica e metanálise de estudos de coorte. | Investigar a associação entre o uso de sertralina durante o primeiro trimestre gravidez e anomalias congênitas seletivas. | Mulheres grávidas que foram expostas à sertralina durante o primeiro trimestre de gravidez tiveram um aumento do risco de malformações relacionadas com o sistema cardiovascular, bem como de anomalias auriculares e/ou ventriculares defeitos septais em lactentes. Investigações adicionais são necessárias para fornecer resultados mais detalhados da associação entre o uso de sertralina e outras anomalias congênitas. |
| Fitton <i>et al</i> , 2020 | Exposição in útero a medicação antidepressiva e resultados neonatais e infantis: uma revisão sistemática. | O objetivo deste estudo é revisar sistematicamente estudos publicados, relatando resultados para os filhos após exposição no útero a medicamentos antidepressivos que usou um grupo de comparação deprimido não tratado. | Após a revisão, 16 estudos primários foram elegíveis para inclusão. A exposição a antidepressivos foi associada a um risco aumentado de menor idade gestacional, parto prematuro, mas não baixo peso ao nascer ou ser pequeno para a idade gestacional em comparação com a depressão não tratada. Existem algumas evidências de que defeitos congênitos estão associados ao uso de antidepressivos, particularmente entre defeitos cardíacos e uso de paroxetina. Há evidências conflitantes em relação ao neurodesenvolvimento na prole, com alguns relatos de aumento da incidência de transtornos do espectro autista e depressão, mas também relatos de ausência de problemas ao medir sintomas emocionais, problemas de pares, problemas de conduta e escores de hiperatividade-desatenção. |
| Ansah <i>et al</i> , 2019 | Um estudo prospectivo avaliando os efeitos da exposição a SSRI no tamanho e função cardíaca em recém-nascidos. | Foi hipotetizado que a exposição in útero a ISRS levará a dimensões ventriculares esquerdas reduzidas e função cardíaca na ecocardiografia imediatamente após o nascimento. | Os bebês expostos a SSRIs in útero reduziram significativamente as dimensões do ventrículo direito na diástole (controles 1,0 cm [0,86, 1,20], SSRI 0,89 cm [0,730, 1,05],p=0,03), e comprimentos do ventrículo esquerdo na diástole e sístole (diástole: controles 3,4 cm [3,25, 3,65], ISRS 3,25 cm [3,10, 3,45],p=0,03; sístole: controles 2,9 cm [2,65, 3,05], ISRS 2,6 cm [2,50, 2,85],p=0,01). Não foram observadas diferenças na função cardíaca. É importante ressaltar que não houve diferenças nas condições maternas ou peso ao nascer do bebê, área de superfície corporal ou idade gestacional. |

Fonte: Autores.

Conforme exposto no Quadro 4, todos os artigos conseguiram evidenciar, de acordo com o seu objetivo específico, uma correlação entre o uso dos antidepressivos com quadros de comprometimento do desenvolvimento fetal, desde ocorrências de partos prematuros, peso ao nascer, hipoglicemia neonatal, até ocorrências de transtornos mentais. Verifica-se que somente o estudo de Fitton e colaboradores (2020) apresentou um parecer contraditório em um parâmetro, onde foi encontrado risco elevado de menor idade gestacional, parto prematuro, contudo não apresentou em seu estudo relação com o baixo peso ao nascer ou em ser pequeno para a idade gestacional em comparação com a depressão não tratada.

4. Discussão

Estudos na população geral mostraram o uso frequente de antidepressivos em todo o mundo, fato que pode estar associado ao aumento dos transtornos mentais (TM) que atualmente se configuram como um importante problema de saúde pública. (Santos *et al.*, 2019). O uso de antidepressivos durante a gestação é comum, apesar da ausência de *guidelines* baseadas na evidência para direcionar o uso clínico destes fármacos. Contudo, há ainda certa dificuldade dos profissionais de saúde na identificação precoce dos sinais e sintomas da depressão e em considerá-los como um possível transtorno psíquico, visto que ainda existe um grande estigma envolvendo a aceitação da DP por parte do paciente, família e sociedade.

Diante do diagnóstico de DP no período gestacional, o risco de teratogenicidade é uma das principais preocupações da gestante e dos médicos que a acompanham. O período de maior vulnerabilidade situa-se entre a 8ª e a 12ª semana, devendo, sempre que possível, ser evitada a instituição de psicofármacos nas primeiras 12 semanas.

Todos os estudos incluídos neste estudo avaliaram a utilização de antidepressivos durante a gravidez. (Aliaga *et al.*, 2017; Uguz, 2021; Yusuf *et al.*, 2016; Danielsen *et al.* 2019; Daud *et al.*, 2016; Bandoli *et al.*, 2018; Shen *et al.*, 2016; Fitton *et al.*, 2020; Ansah *et al.*, 2019).

Aliaga e colaboradores (2017) evidenciaram em seu estudo que o uso de antidepressivos apresentava significativa associação ao nascimento prematuro. Em um estudo recente os autores apontaram que os ISRS (inibidores seletivos de recaptação de serotonina) quando usados por mulheres grávidas com histórico clínico e tratamento para depressão, foram associados a um elevado índice de parto prematuro (Rodrigues *et al.*, 2017). Dado que corrobora com estudo que demonstrou que os ISRS aumenta a biodisponibilidade de serotonina na placenta, o que pode causar vasoconstrição, reduzir o fluxo placentário, deixar o feto vulnerável a retardos no desenvolvimento intrauterino e aumentar o risco de parto prematuro por induzir contrações uterinas (Jordans *et al.*, 2019).

Uguz (2021) em revisão sistemática realizada com intuito de avaliar a relação entre exposição intrauterina a antidepressivos e hipoglicemia neonatal, sugere que gestantes que recebem tratamento antidepressivo têm maior probabilidade de seus bebês desenvolverem hipoglicemia neonatal em comparação com gestantes que não fazem uso desses medicamentos. Pereira e colaboradores (2021) apontam o uso desses medicamentos como um importante fator de risco para a hipoglicemia fetal. Em consonância, outro estudo destaca que neonatos expostos a ISRS durante o terceiro trimestre também apresentam risco aumentado de desconforto respiratório, cianose, apneia, convulsões, instabilidade de temperatura, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipotonia, hipertonia, tremor, nervosismo (Nunes *et al.*, 2021).

Bandoli e colaboradores (2018) descreveram padrões de uso de antidepressivos nas primeiras 32 semanas de gravidez e testaram se essas trajetórias estariam associadas a uma redução no peso ao nascer ou na idade gestacional no parto e descobriram que a trajetória mais alta de exposição está associada a uma redução modesta no peso ao nascer. Contudo, em um estudo foram analisados 16 estudos primários, que falam que a exposição a antidepressivos foi associada a um risco aumentado de menor idade gestacional, parto prematuro, mas não baixo peso ao nascer ou ser pequeno para a idade gestacional em comparação com a depressão não tratada (Fitton *et al.*, 2020).

Apesar de Fitton e colaboradores (2020) não apresentarem correlação da exposição a antidepressivos com o a redução

do peso ou ser pequeno para a idade gestacional, o estudo de Hutchison *et al.*, (2018) também afirma que a alteração do sistema serotoninérgico pelos ISRSs perinatais pode alterar a relação cérebro-intestino, levando a mudanças no comportamento alimentar e peso. A interrupção da produção de serotonina no intestino e no cérebro, com exposição precoce a ISRSs em um momento em que o neonato é muito sensível a toxinas, pode produzir alterações em longo prazo no crescimento, metabolismo, humor e efeitos gastrintestinais como prisão de ventre, diarreias e alterações do microbioma intestinal, por meio de alterações na produção de serotonina e na fisiologia relacionada ao eixo intestinal do cérebro.

Evidências de Daud *et al.* (2016) indicam que o uso pré-natal de SRIs causa uma alteração na via de sinalização importante para o desenvolvimento do coração fetal. Essa alteração também é dependente da farmacocinética dos SRIs na circulação materna e fetal. Shen *et al.* (2016) no seu estudo investigou a associação entre o uso de sertralina durante o primeiro trimestre gravidez e anomalias congênitas seletiva, e constatou que as mulheres grávidas que foram expostas à sertralina durante o primeiro trimestre de gravidez tiveram um aumento do risco de malformações relacionadas com o sistema cardiovascular, bem como de anomalias auriculares e/ou ventriculares defeitos septais em lactentes. Achado também evidenciado no estudo de Ansah e colaboradores (2019) onde ele hipotetizou que a exposição in útero a ISRS levaria a dimensões ventriculares esquerdas reduzidas e função cardíaca na ecocardiografia imediatamente após o nascimento, e viu que os bebês expostos a SSRIs in útero reduziram significativamente as dimensões do ventrículo direito na diástole, e comprimentos do ventrículo esquerdo na diástole e sístole. Porém ele diz que não foram observadas diferenças na função cardíaca.

Dados obtidos no estudo de Carvalho e colaboradores (2020) constataram que a Fluoxetina foi um dos ISRS associados ao aumento do risco de Síndrome de Abstinência Neonatal e de malformações, sendo o diagnóstico de defeitos do septo atrial, obstrução de vias de saída do ventrículo direito e craniossinostose estatisticamente significativos em neonatos expostos ao medicamento. Os defeitos congênitos podem ocorrer de 2 a 3 vezes mais quando utilizados durante o primeiro trimestre; Quanto à Paroxetina, esta foi associada a riscos significativos de cardiopatias congênitas e quando usada no primeiro trimestre da gestação, os riscos podem triplicar para o feto.

Na revisão sistemática e metanálise de Danielsen *et al.*, (2019) sobre a relação da exposição in útero à recaptção seletiva de serotonina inibidores (SSRIs) associados ao aumento do risco de desenvolver transtornos mentais ou comportamentais; foi evidenciado uma associação positiva estatisticamente significativa entre a exposição in útero a ISRSs e transtornos mentais ou comportamentais, como transtorno do espectro do autismo, transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e retardo mental. Fato que na metanálise de estudos de caso-controle, feita por Yusuf *et al.* (2016) confirmou demonstrando risco significativamente aumentado de TEA nas crianças cujas mães foram expostas pré-natalmente a ISRSs durante diferentes janelas de tempo de exposição (exceto no terceiro trimestre). Os resultados desses estudos se alinham com a pesquisa de Nunes *et al.* (2021) ao qual também demonstram evidências que comprovam uma associação significativa entre ISRSs uso na gravidez e TEA nos bebês.

Ao interpretar esses resultados, podemos notar que existem evidências de que o uso de antidepressivos durante o período gestacional acarreta diversos efeitos que comprometem o desenvolvimento do bebê. Por outro lado, a DP não tratada (DPNT) em mulheres grávidas vem sendo associada a riscos elevados para abortos espontâneos, partos prematuros e baixo peso ao nascerem, pesquisas laboratoriais revelam ainda níveis elevados de cortisol nessas mulheres, refletindo diretamente no desenvolvimento fetal e o aumento da irritabilidade da mãe (Lucena *et al.*, 2021).

Levando em consideração isso, faz se necessários um número maior de artigos que abordem tais riscos para o feto durante o período gestacional, bem como estudos que evidenciem os riscos para o bebê quando a depressão não é tratada. É importante ressaltar também que é necessários estudos para se encontrar uma forma alternativa para o tratamento da depressão durante a gestação de modo a não causar prejuízos ao desenvolvimento do feto.

A seguir, um quadro resumindo as principais consequências fetais encontradas no nosso estudo (Quadro 5).

Quadro 5: Resumo das repercussões encontradas pelo uso de antidepressivos na gestação.

| ALTERAÇÕES FISIOPATOLÓGICAS | ESTUDO/ ANO |
|--|-----------------------------|
| Parto Prematuro | Aliaga <i>et al</i> , 2017 |
| Hipoglicemia Neonatal | Uguz, 2021 |
| Aumento de TEA | Yusuf <i>et al</i> , 2016 |
| Transtornos Mentais Ou Comportamentais (TEA, TDAH) | Danielsen <i>et al</i> 2019 |
| Anomalias Cardíacas | Daud <i>et al</i> , 2016 |
| Baixo Peso | Bandoli <i>et al</i> , 2018 |
| Anomalias Cardíacas | Shen <i>et al</i> , 2016 |
| Menor Idade Gestacional e Parto Prematuro | Fitton <i>et al</i> , 2020 |
| Anomalias Cardíacas | Ansah <i>et al</i> , 2019 |

Fonte: Autores.

Foi possível evidenciar que as repercussões mais expostas nos artigos são as anomalias cardíacas, porém mostra-se também uma relação alta de uso de antidepressivos com o aumento de desenvolvimento de transtornos mentais e/ou comportamentais, informação que é de grande valia uma vez que o número de patologias relacionadas ao sistema nervoso vem se tornando cada vez mais presente.

5. Considerações Finais

Baseadas nas informações discutidas anteriormente, o uso de antidepressivos durante o período gestacional é relacionado a riscos para o feto, podendo levar a quadros de comprometimento do desenvolvimento fetal como anomalias congênitas, hipoglicemia, malformações relacionadas com o sistema cardiovascular, propensão da criança ao desenvolvimento TEA, ou até mesmo outras alterações cognitivas, comportamentais e emocionais em longo prazo para mãe e filho, comprometendo diretamente a qualidade de vida de ambos.

Salienta-se ainda, a necessidade da execução de ensaios in vivo e in vitro que atestam esmiuçadamente os danos fetais envolvendo os antidepressivos durante a gestação, para a divulgação de conhecimentos relativamente seguros, agindo de suporte para estudos mais complexos como o aperfeiçoamento dos fármacos e tratamentos mais efetivos. Existe também a necessidade explícita de maior atenção do sistema de saúde pública em relação ao tema.

Outrossim, foi possível verificar que há uma necessidade de maiores estudos, porém com artigos relevantes com qualidade metodológica assegurada, uma vez que uma limitação importante no presente estudo foi o baixo número de artigos incluídos, bem como após análise, a baixa qualidade metodológica dos mesmos. Sugerem-se então pesquisas acerca do tema com um número maior de amostras e com constatação de qualidade metodológica.

Referências

Aliaga, A., *et al*. (2019). Associação entre transtornos afetivos presentes antes e durante a gravidez e parto prematuro, considerando fatores sociodemográficos, fatores obstétricos, condições de saúde, e uso de medicamentos. *Primária de Atenas*. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2018.06.009>

- Ansah, D. A., Reinking, B. E., Colaizy, T. T., Roghair, R. D., & Haskell, S. E. (2019). A Prospective Study Evaluating the Effects of SSRI Exposure on Cardiac Size and Function in Newborns. *Neonatology* 115:320-327. 10.1159/000496451
- Bandoli, G., Kuo, G. M., Sugathan, R., et al. (2018). Trajetórias longitudinais de uso de antidepressivos na gravidez e no pós-natal. *Arch Womens Ment Health* 21, 411-419 <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0809-2>
- Carvalho, L. A. G., Godoy, J. T., Baldo, A. A., Fortes, B. C. R., Lopes, D. C.S., Boia, D. M., & Souza, V. A. (2020). Tratamento farmacológico da depressão em gestantes: uma revisão da literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 3(4), 10891-10900.10.34119/bjhrv3n4-345.
- Daud, A. N. A., Bergman, J. E. H., Kerstjens-Frederikse, W. S., Groen, H., & Wilffert, B. (2016). O risco de anomalias cardíacas congênitas após a exposição pré-natal a inibidores da recaptação de serotonina — a farmacogenética é a chave? *Int. J. Mol. Sci.* 17, 1333. <https://doi.org/10.3390/ijms17081333>
- Downs, S. H., & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*; 52(6):377-84
- Fernandes, N. (2013). Assistência Farmacêutica em gestantes. 93f. (*Trabalho de Conclusão de Curso de graduação em Farmácia Bioquímica*). Araraquara, UNESP.
- Fitton, C. A., Steiner, M. F. C., Aucott, L., Pell, J. P., Mackay, D. F., Fleming, M., & McLay, J. S. (2019). Exposição in utero a medicação antidepressiva e resultados neonatais e infantis: uma revisão sistemática. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 10.1111/acps.13120, 141, 1, (21-33)
- Halvorsen, A., Hesel, B., Ostergaard, S. D., & Danielsen, A. A. (2019). Exposição in utero a inibidores seletivos de recaptação de serotonina e desenvolvimento de transtornos mentais: uma revisão sistemática e metanálise. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. <https://doi.org/10.1111/ACPS.13030>
- Hutchison, S., Mässe, L., Oberlander J., & Oberlander, T. (2019). Perinatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) effects on body weight at birth and beyond: a review of animal and human studies. *Reproductive Toxicology*. 77, 109-121
- Jordan, S., Davies, G. I., Thayer, D. S., Tucker, D., & Humphreys, I. (2019). Antidepressant prescriptions, discontinuation, depression and perinatal outcomes, including breastfeeding: A population cohort analysis. *PLoS ONE*, 14(11), 1-21 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0225133>.
- Lucena, A. Y. R., Dantas, K. L. S., Nava, J. S., Feitosa, M. H. S. G., Ferreira, F. A. A., Sousa, I. C., & Gomes, J. M. S. (2021). Riscos ao desenvolvimento fetal associados a depressão na gravidez: Uma breve revisão, *Research, Society and Development*, 10(8), <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i8.17130>.
- Ministério da Saúde. (2014). Diretrizes Metodológicas: Elaboração de revisão sistemática e metanálise de estudos observacionais comparativos sobre fatores de risco e prognóstico. 1, 111-119.
- Nunes, T., Nunes, L., Silva, A. N. A., Pirovani, B. O., Morábito, M. J. S. D., Moraes, L. A., & Nunes G. (2021). Efeitos adversos do tratamento com inibidores seletivos da recaptação da serotonina sobre o feto e neonatais de mães com depressão gestacional: Uma revisão crítica. *Research, Society and Development*, 10(4). <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i4.13937>.
- Organização Mundial de Saúde. (2018). *Folha informativa - Depressão*. Brasília: Organização Panamericana de Saúde.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., & Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>
- Pereira, P. R., Lorisí, G. M., Lima, L. A., & Legay, L. F. (2009) Complicações obstétricas, eventos estressantes, violência e depressão durante a gravidez em adolescentes atendidas em Unidade Básica de Saúde. *Revista Psiquiatria Clínica*, 37, p.216- 221
- Pereira, L. F. M., Menezes, R. V. D., Correa, T. R., Braga, V. C., Mesquita, G. A., Pires, V. C. L., & Coelho, L. B. P. (2021). Fisiopatologia e prevenção da hipoglicemia neonatal: revisão de literatura. *Brazilian Journal of Health Review*, 4(2), 5852-5865 10.34119/bjhrv4n2-148.
- Rodrigues, A. P., Brito, B. M. V. M., Januário, K. L. M., Estrela, Y. C. A., & Sousa, M. N. A. (2017). Riscos do uso de antidepressivos durante a gravidez. *Jornal of medicine and health Promotion*, 2(1), 503-514.
- Santos, C. M. C., Pimenta, C. A. M., & Nobre, M. R. C. (2007). A estratégia pico para a construção da pergunta de pesquisa e construção de evidências. *Rev Latino-am Enfermagem*. 15(3).
- Santos, G. B. V., Alves, M. C. G. P., Goldbaum, M., Cesar, C. L. G., & Gianini, R. J. (2019). Prevalência de transtornos mentais comuns e fatores associados em moradores da área urbana de São Paulo, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, 35. <https://doi.org/10.1590/0102-311X00236318>
- Shen, Z. Q., Gao, S. Y., Li, S. X., Zhang, T. N., Liu, C. X., Lv, H. C., & Li, D. (2017) Sertraline usam no primeiro trimestre e risco de anomalias congênitas: revisão sistêmica e meta-análise de estudos de coorte. *Frei Clin Pharmacol*. Abr;83(4):909-922. 10.1111/bcp.13161. Epub 2016 Dez 4. PMID: 27770542; PMCID: PMC5346877.
- Silva M. A. A. (2020). *Escritha* (Versão 2) [software]. <https://escritha.com/>
- Teixeira, C. B. P. V. (2001). Ansiedade e depressão em mulheres e homens durante a gravidez. 62f. *Tese de mestrado em Saúde Pública- Faculdade de Medicina Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar*. Porto.
- Uguz, F. A. (2021). Relação entre antidepressivos maternos e hipoglicemia neonatal: uma revisão sistemática. *Psiquiatria Alfa*. 10.5152 / alphapsychiatry.2021.21143
- Yusuf, C. K., Elif, K., Selin, A., & Kaan, S. (2016) Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis, *Reproductive Toxicology*, 66, 3 1-43, <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.09.013>.