

AMAURY CANTILINO
JOEL RENNÓ JR
HEWDY LOBO RIBEIRO
JULIANA PIRES CALVASAN
JERÔNIMO DE A. MENDES RIBEIRO
GISLENE VALADARES
RENAN ROCHA
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

ANTIDEPRESSIVOS, DEPRESSÃO NA GRAVIDEZ E AUTISMO: QUAL É A REAL ASSOCIAÇÃO?

ANTIDEPRESSANTS, DEPRESSION IN PREGNANCY AND AUTISM: WHAT IS THE REAL ASSOCIATION?

Resumo

No início dos anos 2010, pesquisadores levantaram a suspeita de que a exposição pré-natal a antidepressivos poderia contribuir para o aumento do risco de transtornos do espectro autista (TEA). Estudos de caso-control reafirmaram esta ideia, enquanto que os estudos de coorte mostraram resultados inconsistentes. Os pesquisadores que utilizaram técnicas para controle de variáveis confundidoras, como idade materna, gravidade da depressão, tabagismo, consumo de álcool, obesidade, entre outras, não encontraram associação significativa entre antidepressivos na gravidez e TEA. O grupo de mulheres que tomam medicação é diferente do grupo daquelas deprimidas que não tomam, e talvez estes fatores expliquem as diferenças nas taxas de autismo encontradas na prole. Além disso, alguns estudos em famílias mostram taxas aumentadas de transtorno do humor nos pais de crianças com autismo, sendo também possível que haja uma sobreposição de fatores genéticos entre transtornos de humor e TEA, o que leva a um outro viés nas pesquisas sobre este assunto.

Palavras chave: Transtornos do espectro autista, autismo, depressão, antidepressivos, gravidez.

Abstract

In the early 2010s, researchers raised a suspicion that prenatal exposure to antidepressant use could contribute to an increased risk of autism spectrum disorders (ASD). Case-control studies have corroborated that idea, whereas cohort studies have shown inconsistent results. Researchers who used techniques to control for confounding variables, such as maternal age, depression severity, smoking, alcohol consumption, and obesity, among others, found no significant association between

antidepressant use during pregnancy and ASD. The group of women who take medication is different from the group of depressed women that do not take the drugs, and it is possible that these factors explain the different rates of autism found in their offspring. In addition, some family studies have shown increased rates of mood disorder in the parents of children with autism, also possibly suggesting that there is an overlap of genetic factors between mood disorders and ASD, which leads to another bias in research on this subject.

Keywords: Autism spectrum disorders, autism, depression, antidepressants, pregnancy.

INTRODUÇÃO

Em 1943, o psiquiatra austríaco Leo Kanner publicou "Autistic disturbances of affective contact" na revista *Nervous Children*. Neste artigo, relatou os casos de 12 crianças que tinham em comum "um isolamento intenso desde o início da vida e um gosto obsessivo pela rotina/mesmice". Ele tomou emprestado o termo "autismo" de Bleuler, que o havia utilizado para descrever o ensimesmamento e a introversão da esquizofrenia em adultos. Mas Kanner não considerou o autismo infantil como uma forma precoce ou prodrômica da esquizofrenia. O quadro psicopatológico não era idêntico, e ao contrário da esquizofrenia, os pacientes de Kanner pareciam ter autismo desde uma idade muito precoce. O que parece bastante relevante neste pioneiro trabalho é o fato de que ele observou uma tendência para comportamentos autistas em algumas famílias e apresentou o autismo como um problema "inato"¹.

No entanto, ao longo das últimas décadas, há uma nítida inclinação para se pesquisar, propor e até acreditar em teorias de causalidade ambiental. O próprio Kanner, no



AMAURY CANTILINO¹, JOEL RENNÓ JR.², HEWDY LOBO RIBEIRO³, JULIANA PIRES CALVASAN³, JERÔNIMO DE A. MENDES RIBEIRO⁴, GISELENE VALADARES⁵, RENAN ROCHA⁶, ANTÔNIO GERALDO DA SILVA⁷

¹ Professor adjunto, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. ² Diretor, Programa de Saúde Mental da Mulher (Pro-Mulher), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. ³ Psiquiatra, Pro-Mulher, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, USP, São Paulo, SP. ⁴ Especialista em Psiquiatria pela ABP. Pesquisador, Grupo de Psiquiatria - Transtornos Relacionados ao Puerpério, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCPA), Porto Alegre, RS. ⁵ Membro fundadora, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Seção de Saúde Mental da Mulher da WPA, e International Association of Women's Mental Health. ⁶ Coordenador, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Clínicas Integradas, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC. ⁷ Diretor científico, Programa de Atualização em Psiquiatria (PROPSIQ), Sistema de Educação Continuada a Distância (ISECAD).

seu artigo seminal, fomentou alguns pressupostos nesse sentido quando descreveu a mãe (através do relato do marido) de um dos seus pacientes da seguinte forma: “ela não faz, de maneira alguma, o perfil típico de uma mãe. A sua atitude, se dirigindo à criança, é mais parecida com um comportamento diante de uma boneca ou de um bicho de estimação do que qualquer outra coisa”¹.

Mais adiante, os escritos de Bruno Bettelheim, encetados no livro *The Empty Fortress: Infantile Autism and the Birth of Self*, influenciaram um volumoso grupo de profissionais com a ideia de que o autismo seria causado por um distúrbio da parentalidade, sobretudo materna. Bettelheim não deixa claro no livro se ele está discutindo o autismo infantil (síndrome de Kanner) ou várias formas de esquizofrenia infantil ou atípicas, mas a ideia da “mãe geladeira” acabou por se tornar uma narrativa frequentemente presente no imaginário teórico sobre o assunto, mesmo que críticas contundentes a esta hipótese ainda recentemente tenham sido feitas^{2,3}.

Já no final do século XX, uma grande celeuma ocorreu após um comentário na discussão de um artigo publicado no *Lancet*, no qual os autores sugeriam uma associação entre a exposição à vacina tríplice viral e a emergência de casos de autismo⁴. Mesmo havendo retratação pública dos autores e do periódico referindo que não estavam respaldados para mencionar aquela informação⁵ e com as investigações posteriores que sugeriram que os dados foram fraudados⁶, consequências ficaram. É fácil encontrar, na internet, sites alavancando teorias que mostram a insegurança da população em relação ao assunto⁷.

Neste contexto de investigação *nature versus nurture* quanto à gênese do autismo, este artigo procura trazer à tona uma discussão atual: a possível associação entre os transtornos do espectro autista (TEA) e a exposição a antidepressivos na gravidez. Para tanto, os autores revisaram os artigos pertinentes ao tema na plataforma de busca PubMed/MEDLINE utilizando os descritores *autism* e *antidepressants in pregnancy*. A partir de então, uma avaliação crítica dos métodos e achados foi efetuada.

O INÍCIO

Partindo da premissa de que a prevalência de TEA aumentou nos últimos anos e o uso de medicamentos antidepressivos durante a gravidez também mostrou um

aumento significativo nas últimas décadas, Hadjikhani levantou a suspeita de que a exposição pré-natal a estes medicamentos poderia contribuir para o aumento do risco de TEA. Ele aponta que em modelo de roedores desenvolvido, a hiperserotonemia durante o desenvolvimento fetal resulta em uma disfunção do eixo hipotálamo-hipófise, afetando a amígdala, bem como a regulação da oxitocina, que é um hormônio pró-social. A disfunção da amígdala e níveis anormais de oxitocina poderiam estar subjacentes a muitas características clínicas do TEA⁸.

Para investigar esta associação, Croen et al. conduziram um estudo de caso-controle através de registros médicos para identificar crianças caso e crianças controle e obter informações sobre o uso de medicamentos antidepressivos pelas mães. A exposição pré-natal a medicamentos antidepressivos foi relatada em 6,7% das crianças caso *versus* 3,3% das crianças controle. Nos modelos de regressão logística ajustados, encontraram um risco duas vezes maior de TEA associado ao tratamento com inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS) pela mãe no ano anterior ao parto [*odds ratio* (OR) ajustada = 2,2; IC95% 1,2-4,3]⁹.

A partir de então, a hipótese serotoninérgica do autismo foi reforçada. Em 2013, Harrington et al. fizeram referência a achados repetidos de níveis elevados de serotonina plaquetária em aproximadamente 1/3 das crianças com autismo. Acrescentam que este dado leva alguns pesquisadores a acreditar que a sinalização disfuncional de serotonina pode ser um mecanismo causal para o transtorno e avigoram preocupações quanto à exposição pré-natal a substâncias que modificam os níveis de serotonina¹⁰.

Assim, as investigações epidemiológicas sobre o assunto rapidamente se multiplicaram em diferentes sítios de pesquisas, conforme apresenta-se adiante.

O QUE NOS INFORMARAM AS PRIMEIRAS COORTES

Duas importantes coortes retrospectivas apareceram em 2013. Na primeira, 4.429 casos de TEA (1.828 com deficiência intelectual e 2.601 sem) e 43.277 controles foram analisados. Da amostra completa, com pareamento de idade e sexo, 1.679 casos de TEA e 16.845 controles foram investigados quanto ao uso de antidepressivos maternos. Um histórico de depressão materna (OR

AMAURY CANTILINO
JOEL RENNÓ JR
HEWDY LOBO RIBEIRO
JULIANA PIRES CALVASAN
JERÔNIMO DE A. MENDES RIBEIRO
GISLENE VALADARES
RENAN ROCHA
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

ajustada = 1,49; IC95% 1,08-2,08), mas não de depressão paterna, foi associado a um risco aumentado de TEA na prole. Na associação com dados disponíveis sobre drogas, esta associação foi confinada a mulheres que relataram uso de antidepressivos durante a gravidez (OR ajustada = 3,34; IC95% 1,50-7,47; $p = 0,003$). Neste caso, a diferença estatística era independente da classe de antidepressivos (ISRS ou inibidores não eletivos de monoaminas). Todas as associações foram mais elevadas em casos de autismo sem deficiência intelectual, não havendo evidências de um risco aumentado de autismo com deficiência intelectual¹¹.

Na outra coorte, publicada na *Clinical Epidemiology*, Sorensen et al. foram os primeiros a levantar mais fortemente a possibilidade de que a associação entre antidepressivos e autismo verificada anteriormente pudesse estar ligada a um viés de indicação. O grupo de mulheres que usam antidepressivos tem características diferentes do grupo de mulheres que não têm depressão e não usam estes fármacos. Assim, investigaram a associação controlando potenciais fatores de confusão. A coorte envolveu 668.468 crianças e mães. As crianças expostas aos antidepressivos apresentaram uma razão de risco (RR) ajustada de 1,5 (IC95% 1,2-1,9) para TEA em comparação a crianças não expostas. Restringindo a análise a crianças de mulheres com diagnóstico de transtorno afetivo, a RR ajustada foi de 1,2 (IC95% 0,7-2,1), e o risco foi ainda menor quando as crianças expostas foram comparadas com seus irmãos não expostos (RR ajustada = 1,1; IC95% 0,5-2,3). Os autores concluíram que após o controle de importantes fatores de confusão, não houve associação significativa entre a exposição à medicação antidepressiva durante a gravidez e TEA na prole¹².

A esta altura, os clínicos já se mostravam mais receosos quanto ao uso dos antidepressivos numa mulher grávida. Convidados pelo *The British Journal of Psychiatry* em 2014 para escrever um *paper* comentando o assunto, Ian Jones e Liz McDonald o intitularam "Living with uncertainty: antidepressants and pregnancy" ("Vivendo com incerteza: antidepressivos e gravidez"). Nele, relatam que continua difícil saber se o modesto aumento de risco é devido à medicação, ao transtorno de humor em si ou a outros fatores de confusão. Para qualquer mulher, a decisão de iniciar ou continuar a medicação antidepressiva na gravidez deveria ser feita

após uma consideração completa dos potenciais riscos e benefícios de todas as opções, incluindo tratamentos não farmacológicos. Ao tomar essas decisões difíceis, é importante reconhecer que os episódios de doenças psiquiátricas graves podem ter consequências negativas muito graves para a mulher, seu bebê e sua família, e estes devem ser ponderados contra o que se sabe sobre os riscos de tomar medicação¹³.

Jones & McDonald lembram que embora o risco seja maior para o grupo tratado com ISRS, é possível que isso reflita uma maior gravidade da depressão nas mulheres que tomam medicação do que naquelas deprimidas que não tomam. Lembram também que outros fatores encontrados mais comumente nas mulheres para as quais são prescritas os ISRS (por exemplo, tabagismo, consumo de álcool, obesidade, dieta pobre) podem explicar o risco aumentado. Além disso, alguns estudos em famílias mostram taxas aumentadas de transtorno do humor nos pais de crianças com autismo, sendo também possível que haja uma sobreposição de fatores genéticos entre transtornos de humor e TEA envolvida¹³.

OS DADOS SE AVOLUMAM E CHEGAM À IMPRENSA LEIGA

Nenhum outro estudo sobre o tema teve mais impacto do que o de Boukhris et al. Foi uma coorte canadense publicada num dos periódicos de pediatria mais importantes do mundo. Foram incluídas 145.456 crianças a termo, nascidas vivas e cujas mães foram cobertas pelo plano de medicamentos pelo menos 12 meses antes e durante a gravidez. Destas crianças, 1.054 (0,7%) foram diagnosticadas com TEA. A idade média das crianças no final do seguimento foi de 6,24 anos. Ajustando para alguns potenciais fatores de confusão, os autores relataram que o uso de antidepressivos durante o segundo e/ou terceiro trimestre foi associado ao risco de TEA ($n = 31$ crianças expostas; RR ajustada = 1,87; IC95% 1,15-3,04)¹⁴.

Estes dados foram alardeados na imprensa. No Brasil, veículos de comunicação populares como as revistas *Veja*¹⁵ e *Crescer*¹⁶, o jornal *O Globo*¹⁷, o site de notícias *UOL*¹⁸, entre outros, estamparam em suas manchetes que o uso de antidepressivos na gravidez aumentava em 87% a chance de autismo nos filhos.

Há alguns aspectos que precisam ser mencionados a respeito desta coorte de Boukhris et al. Primeiro, não



AMAURY CANTILINO¹, JOEL RENNÓ JR², HEWDY LOBO RIBEIRO³, JULIANA PIRES CALVASAN³, JERÔNIMO DE A. MENDES RIBEIRO⁴, GISELENE VALADARES⁵, RENAN ROCHA⁶, ANTÔNIO GERALDO DA SILVA⁷

¹ Professor adjunto, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. ² Diretor, Programa de Saúde Mental da Mulher (Pro-Mulher), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. ³ Psiquiatra, Pro-Mulher, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, USP, São Paulo, SP. ⁴ Especialista em Psiquiatria pela ABP. Pesquisador, Grupo de Psiquiatria - Transtornos Relacionados ao Puerpério, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCPA), Porto Alegre, RS. ⁵ Membro fundadora, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Seção de Saúde Mental da Mulher da WPA, e International Association of Women's Mental Health. ⁶ Coordenador, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Clínicas Integradas, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC. ⁷ Diretor científico, Programa de Atualização em Psiquiatria (PROPSIQ), Sistema de Educação Continuada a Distância (ISECAD).

foram controlados fatores de estilo de vida materno, como tabagismo e índice de massa corporal. Segundo, mulheres que usaram antidepressivos durante a gravidez tinham uma frequência maior de transtornos psiquiátricos e comorbidades, eram mais velhas e tinham chance maior de terem outra criança com TEA. Terceiro, a informação de que havia um aumento de 87% de chance de autismo se referia a suspeitas diagnósticas dos médicos de atenção primária. Não houve diferença estatística quando foram avaliados apenas os casos de TEA confirmados por psiquiatras ou neurologistas¹⁴.

PSICOTERAPIA NA GRAVIDEZ ASSOCIADA A AUTISMO?

Infelizmente, a imprensa não deu atenção a um outro importante artigo publicado pouco tempo depois na *Translational Psychiatry*, da Nature. Nesta coorte inglesa com 1.245 casos de TEA, juntamente com controles equivalentes em idade, sexo e nível socioeconômico, não houve associação significativa com exposição aos antidepressivos na gravidez em modelos brutos ou ajustados (ORajustada=0,90; IC95%0,50-1,54) para TEA¹⁹.

Um dado curioso deste estudo foi a pesquisa de crianças cujas mães se submeteram a sessões de psicoterapia durante a gravidez. Houve um aumento de risco neste grupo, com OR = 2,09 (IC95% 1,07-3,96). Como não se conjectura que a psicoterapia tenha tamanhas propriedades patogênicas, os autores referem que precisar de tratamento para depressão, e não o antidepressivo em si, pode estar associado com o risco. E concluem que esses resultados sugerem que os relatos prévios de associação entre a exposição pré-natal ao antidepressivo e TEA são susceptíveis de representar um achado falso-positivo, o que pode ocorrer, em parte, através do fator de confusão por indicação¹⁹.

UMA METANÁLISE E UMA REVISÃO

Em 2016, surgiu uma metanálise conduzida por Kaplan et al. Considerando os estudos de caso-controle, há uma associação significativa para exposição a ISRS em qualquer momento durante a gravidez e TEA. No entanto, os estudos de coorte mostram achados negativos ou inconsistentes, o que faz com que a significância da relação causal entre a exposição a ISRS na gravidez e TEA se enfraqueça. Os autores reforçam a possibilidade de haver um viés de indicação nos estudos²⁰.

Alguns meses antes, Salvatore Gentile havia publicado uma revisão analítica sobre os oito estudos até então correntes. Seis desses estudos revelavam uma associação positiva de risco. Gentile, entretanto, aponta diversos potenciais vieses metodológicos em cada uma destas pesquisas. Vejamos alguns (obviamente, nem todos estavam presentes em todos os estudos)²¹:

- Dificuldades para distinguir os efeitos da exposição à medicação dos efeitos do transtorno mental subjacente;
- Dificuldades para distinguir os efeitos da exposição à medicação dos efeitos fisiológicos relacionados ao estresse materno ou depressão durante a gravidez;
- Em alguns, estado de caso ou controle na amostra do estudo não avaliado diretamente através de entrevista clínica;
- Riscos de classificação errada de diagnóstico;
- Riscos de baixa adesão materna ao regime farmacológico;
- Serviços de saúde que podem ter maior probabilidade de avaliar e reconhecer TEA em crianças de mães já conhecidas por serviços psiquiátricos (viés de Berkson);
- Dados extrapolados a partir de bancos de dados automatizados que são incapazes de verificar se as mulheres realmente usaram a medicação prescrita;
- Em alguns, exposição ao ISRS aferida pelo relato das mães com possível viés de memória;
- Gravidade dos sintomas maternos não avaliada;
- Mães com transtornos mentais que podem superestimar os problemas dos seus filhos;
- Falta de informação sobre possíveis traços autistas nos pais;
- Diagnóstico clínico de depressão não obtido com instrumentos de diagnóstico específicos.

ABRIL DE 2017

Dois bons estudos publicados na mesma semana e num dos mais respeitados periódicos de medicina, o JAMA, trouxeram um pouco mais de luz ao assunto. Em sua coorte, Brown et al. usaram um processo chamado ponderação de probabilidade inversa de tratamento, que se baseia em um escore chamado

AMAURY CANTILINO
JOEL RENNÓ JR
HEWDY LOBO RIBEIRO
JULIANA PIRES CALVANA
JERÔNIMO DE A. MENDES RIBEIRO
GISLENE VALADARES
RENAN ROCHA
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

high-dimensional propensity score (HDPS). Esta abordagem permite identificar fatores de confusão em dados administrativos para equilibrar a diferença do grupo de exposição. A coorte final consistiu em 35.906 nascimentos, e a duração média do seguimento foi de 4,95 anos. Um total de 2.837 gravidezes (7,9%) envolveu exposição a antidepressivos serotoninérgicos. As mães que usaram antidepressivos serotoninérgicos diferiram nas características basais das que não usaram, como, por exemplo, histórico psiquiátrico mais grave, incluindo mais visitas ao departamento de emergência²².

Ao final do seguimento, o risco de TEA foi de 4,51 por 1.000 crianças expostas, em comparação com 2,03 por 1.000 crianças não expostas [diferença entre grupos = 2,48 (IC95% 2,33-2,62) por 1.000 pessoas/ano; RR = 2,16 (IC95% 1,64-2,86); RR ajustada = 1,59 (IC95% 1,17-2,17)]. No entanto, a associação deixou de ser significativa após a ponderação de probabilidade inversa do tratamento, com base no HDPS (RR = 1,61; IC95% 0,997-2,59). A associação também não foi significativa quando crianças expostas foram comparadas com irmãos não expostos na análise global ou após ajustes para idade materna, paridade e ano civil de parto²².

Sujan et al. conduziram uma coorte sueca com mais de um milhão e meio de participantes. Os pesquisadores usaram análises de sensibilidade complexas que controlaram para gravidez e para outras covariáveis maternas e paternas e também incluíram comparações de irmãos, de tempo de exposição, entre outras. A análise incorporou o autorrelato das mulheres sobre o uso de medicamentos e os dados sobre os medicamentos que foram dispensados. Entre os expostos, 6,98% foram prematuros, 2,54% foram pequenos para a idade gestacional, 5,28% foram diagnosticados com TEA aos 15 anos e 12,63% foram diagnosticados com transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) até os 15 anos, em comparação com 4,78, 2,19, 2,14 e 5,46% da prole não exposta, respectivamente²³.

Ou seja, a exposição no primeiro trimestre a antidepressivos foi associada a todos os desfechos pesquisados, em comparação com a não exposição. Mas quando os pesquisadores ajustaram fatores de confusão como gravidez e traços maternos e paternos em modelos que compararam irmãos, a exposição ao antidepressivo

no primeiro trimestre foi associada apenas ao parto prematuro (OR = 1,34; IC95% 1,18-1,52), mas não com TEA [hazard ratio (HR) = 0,83; IC95% 0,62-1,113] ou TDAH (HR = 0,99; IC95% 0,79-1,25)²³.

Batya Swift Yasgur, em abril de 2017, comentando estes estudos num texto publicado online no Medscape, sentencia num dos subtópicos: “A medicação não é a culpada”. Também dá voz ao Dr. Tim Oberlander quando diz que “provavelmente existe um ‘risco genético compartilhado’ entre autismo e depressão”²⁴. No seu editorial para o JAMA, junto com Zwaigenbaum, ele lembra estudos em gêmeos que estimam a herdabilidade do TEA entre 0,64 e 0,91 e que variantes genéticas associadas tanto ao autismo quanto à depressão foram identificadas por sequenciamento de exoma, embora estas sejam raras²⁵.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Concordamos com as ponderações de Jones & McDonald quando referem que as decisões sobre tomar medicação na gravidez são difíceis, sem respostas certas ou erradas. Ao ajudar as mulheres nesse processo, os clínicos devem pesar os riscos e benefícios de todas as opções, levando em consideração a história e as circunstâncias individuais da mulher. É importante reconhecer que os episódios de doenças psiquiátricas graves podem ter consequências negativas para a mulher, seu bebê e sua família, e estes devem ser pesados contra o que se sabe sobre os riscos de tomar medicação. Embora a comunicação de risco seja difícil na prática clínica e uma área de pesquisa emergente, são necessários mais trabalhos para abordar as questões específicas em torno da discussão de psicofármacos na gravidez com mulheres e seus parceiros¹³.

Ao escolher entre começar ou retirar um tratamento com ISRS em gestantes, Gentile, assim como Jones & McDonald, ressalta que os clínicos devem ponderar o risco hipotético de TEA contra os riscos já conhecidos associados à depressão materna não tratada e às consequências da piora dos sintomas depressivos, que podem levar a trágicos eventos para a díade mãe-feto²¹.

Artigo submetido em 10/03/2017, aceito em 01/12/2017. Amaury Cantilino proferiu palestras para os laboratórios Abbott, Apsen e Lundbeck nos últimos 2 anos. Os



¹ Professor adjunto, Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE. ² Diretor, Programa de Saúde Mental da Mulher (Pro-Mulher), Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo (USP), São Paulo, SP. ³ Psiquiatra, Pro-Mulher, Instituto de Psiquiatria, Hospital das Clínicas, USP, São Paulo, SP. ⁴ Especialista em Psiquiatria pela ABP. Pesquisador, Grupo de Psiquiatria - Transtornos Relacionados ao Puerpério, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCPA), Porto Alegre, RS. ⁵ Membro fundadora, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), Seção de Saúde Mental da Mulher da WPA, e International Association of Women's Mental Health. ⁶ Coordenador, Serviço de Saúde Mental da Mulher, Clínicas Integradas, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, SC. ⁷ Diretor científico, Programa de Atualização em Psiquiatria (PROPSIQ), Sistema de Educação Continuada a Distância (SECAD).

demais autores informam não ter conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

Correspondência: Amaury Cantilino, Rua Pe. Carapuceiro, 968, sala 108, CEP 51.020-280, Recife, PE. E-mail: cantilino@hotmail.com

Referências

1. Kanner L. Autistic disturbances of affective contact. *Nerv Child*. 1943;2:217-50.
2. Bettelheim B. *The empty fortress: infantile autism and the birth of the self*. New York: Free Press; 1967.
3. Mandy W, Lai MC. Annual Research Review: the role of the environment in the developmental psychopathology of autism spectrum condition. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57:271-92.
4. Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnell J, Casson DM, Malik M, et al. Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 1998;351:637-41.
5. Retraction--Ileal-lymphoid-nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children. *Lancet*. 2010;375:445.
6. Estudo que vinculava autismo à vacina tríplice era "fraude elaborada", diz revista britânica [Internet]. *Revista Veja*. 2011 Jan 06 [cited 2017 Jul 16]. veja.abril.com.br/saude/estudo-que-vinculava-autismo-a-vacina-triplice-era-fraude-elaborada-diz-revista-britanica/
7. Morgan E. As Novas Vacinas ainda causam autismo e os governos sabem. Prepare for chance [Internet]. 2017 Apr 21 [cited 2017 Jul 16]. pt.prepareforchange.net/2017/04/21/as-novas-vacinas-ainda-causam-autismo-e-os-governos-sabem/
8. Hadjikhani N. Serotonin, pregnancy and increased autism prevalence: is there a link? *Med Hypotheses*. 2010;74:880-3.
9. Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:1104-12.
10. Harrington RA, Lee LC, Crum RM, Zimmerman AW, Hertz-Picciotto I. Serotonin hypothesis of autism: implications for selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Autism Res*. 2013;6:149-68.
11. Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ*. 2013;346:f2059.
12. Sørensen MJ, Grønberg TK, Christensen J, Parner ET, Vestergaard M, Schendel D, et al. Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol*. 2013;5:449-59.
13. Jones I, McDonald L. Living with uncertainty: antidepressants and pregnancy. *Br J Psychiatry*. 2014;205:103-4.
14. Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr*. 2016;170:117-24.
15. Uso de antidepressivos na gravidez aumenta risco de autismo no bebê [Internet]. *Revista Veja*. 2015 Dec 15 [cited 2017 Jul 22]. veja.abril.com.br/saude/uso-de-antidepressivos-na-gravidez-aumenta-risco-de-autismo-no-bebe/
16. Saleh N. Antidepressivos na gravidez aumentam 87% o risco de autismo [Internet]. *Revista Crescer*. 2015 Dec 15 [cited 2017 Jul 22]. revistacrescer.globo.com/Voce-precisa-saber/noticia/2015/12/antidepressivos-na-gravidez-aumentam-87-o-risco-de-autismo.html
17. Baima C, Pains C. Antidepressivos na gestação aumentam risco de autismo nos bebês: estudo mostra que chance de o filho desenvolver o distúrbio cresce até 87% [Internet]. *Jornal O Globo*. 2015 Dec 16 [cited 2017 Jul 22]. oglobo.globo.com/sociedade/saude/antidepressivos-na-gestacao-aumentam-risco-de-autismo-nos-bebes-18294849
18. Uso de antidepressivos na gravidez aumenta risco de autismo para criança [Internet]. *Uol Notícias*. 2017 Jul 22 [cited 2017 Jul 22]. noticias.uol.com.

AMAURY CANTILINO
JOEL RENNÓ JR
HEWDY LOBO RIBEIRO
JULIANA PIRES CALVASAN
JERÔNIMO DE A. MENDES RIBEIRO
GISLENE VALADARES
RENAN ROCHA
ANTÔNIO GERALDO DA SILVA

- br/saude/ultimas-noticias/afp/2017/07/22/uso-de-antidepressivos-na-gravidez-aumenta-risco-de-autismo-para-crianca.htm
19. Castro VM, Kong SW, Clements CC, Brady R5, Kaimal AJ6, Doyle AE, et al. Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study. *Transl Psychiatry*. 2016;6:e708.
 20. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: a systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 2016;66:31-43.
 21. Gentile S. Prenatal antidepressant exposure and the risk of autism spectrum disorders in children. Are we looking at the fall of Gods? *J Affect Disord*. 2015;182:132-7.
 22. Brown HK, Ray JG, Wilton AS, Lunsby Y4, Gomes T5, Vigod SN. Association between serotonergic antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children. *JAMA*. 2017;317:1544-52.
 23. Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, Quinn PD, Hernández-Díaz S, Almqvist C, et al. 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*. 2017;317:1553-62.
 24. Yasgur BS. Antidepressants in pregnancy: no link to autism, ADHD [Internet]. 2017 Apr 21 [cited 2017 Jul 23]. www.medscape.com/viewarticle/878948
 25. Oberlander TF, Zwaigenbaum L. Disentangling maternal depression and antidepressant use during pregnancy as risks for autism in children. *JAMA*. 2017;317:1533-4.