

ARTIGO //////////////////////////////////////

por AMAURY CANTILINO e  
CARLA FONSECA ZAMBALDI

ARTIGO

# UMA REVISÃO NARRATIVA SOBRE OS RISCOS DOS ANTIDEPRESSIVOS E DA DEPRESSÃO NA GRAVIDEZ

## Resumo:

*Introdução: A depressão é uma doença cada vez mais comum durante a gravidez e está associada a resultados adversos para a mãe e o recém-nascido (RN). Há aumento do uso de antidepressivos em mulheres em idade reprodutiva. Os antidepressivos são as medicações mais freqüentemente estudadas para o tratamento de transtornos mentais. Objetivo: Este artigo faz uma revisão sobre repercussões da depressão na gestação, além da segurança do uso de antidepressivos na gravidez. Método: É uma revisão narrativa de atualização cujo conteúdo partiu de um apanhado de artigos extraídos do Medline entre os anos de 2005 e 2012. Foram usados os descritores: "antidepressants" e "pregnancy". Artigos relevantes anteriores a 2005 citados em revisões também foram consultados. Resultados: Apesar de amplamente estudados, ainda não está claro se existe um risco elevado de malformações, hipertensão pulmonar persistente do RN, prematuridade, baixo peso ao nascer e resultados negativos no desenvolvimento infantil. Há sintomas neonatais de adaptação pobre associados ao uso de antidepressivos na gravidez. Conclusão: Estudos randomizados e controlados com antidepressivos durante a gravidez não tem sido realizados por questões éticas, mas os dados observacionais sugerem que eles são relativamente seguros. Mulheres com depressão devem ser informados dos riscos associados à medicação, bem como aqueles associados com a depressão não tratada.*

**Palavras chave:** depressão; antidepressivos; gravidez.

## Depressão na gestação

**A** pesar de ainda pouco diagnosticada nos serviços de saúde, a depressão na gestação não é uma condição incomum. Uma recente revisão sugere que sintomas depressivos afetam 18,4% das mulheres gestantes, sendo que 12,7% preenchem critérios para episódio depressivo (1). Estu-

dos brasileiros mostram que 14% a 28% das gestantes apresentam depressão (2-6). As gestantes com maior risco são as jovens, solteiras, com escolaridade e condição econômica baixas, que já tiveram episódios prévios de depressão, que sofrem violência doméstica, que vivem estresse psicossocial e as que têm comorbidade com doenças clínicas (2,3,7).

Existem crescentes evidências de que a depressão materna não tratada tem impacto no desenvolvimento fetal, no curso da gestação e do parto e no comportamento do recém-nascido, podendo trazer prejuízos agudos e/ou crônicos (8). Pesquisas mostram que, comparado com grupo controle de gestantes não deprimidas, os fetos de gestantes deprimidas têm maior atividade intraútero, maior frequência cardíaca e têm menor crescimento e ganho que peso (9,10).

Além disto, entre as gestantes com depressão, há maior frequência de aborto, parto prematuro e recém-nascido com baixo peso (<2.500g) ou pequeno para a idade gestacional (< percentil 10) (11-15). Estes achados podem ser explicados pela observação de que gestantes com depressão não tratada e seus recém-nascidos têm níveis mais altos de cortisol e norepinefrina e níveis menores de dopamina e serotonina (12).

Estudos que compararam gestantes deprimidas sem tratamento e as submetidas a tratamento mostram que tanto o neonato exposto intraútero à medicação antidepressiva quanto aqueles expostos à depressão materna não tratada tiveram menor tempo de gestação, menor peso e mais tempo de hospitalização do que os controles (16). Além disto, o parto prematuro parece ser mais frequente, comparado ao grupo controle, tanto nas gestantes deprimidas sob tratamento quanto nas sem tratamento (17).

Os recém-nascidos (RN) parecem apresentar perfil bioquímico similar ao das mães afetadas: há evidencia de que estes RN mostram-se com cortisol elevado, níveis periféricos de dopamina e serotonina diminuídos, maior atividade cerebral frontal direita no EEG e menor tônus vagal (18, 19). Além disto, clinicamente, os recém-nascidos de mães com depressão não tratada na gravidez, tem mais irritabilidade, menos atividade, escores menores em es-



**AMAURY CANTILINO**

*Universidade Federal de Pernambuco*

calas que avaliam orientação, reflexos, excitabilidade e motricidade menos interesse e menos expressões faciais em resposta a expressões de alegria ou surpresa (20).

A depressão na gestação por si só ou combinada com a depressão materna no pós-parto e as condições ambientais puerperais parece trazer repercussões negativas não apenas para o feto e o recém-nascido, mas também para o crescimento e desenvolvimento a longo prazo da criança (21, 22). Análises de uma coorte do Colaborative Perinatal Project observaram uma relação inversa entre os níveis de cortisol sérico materno no terceiro trimestre e escores de coeficiente de inteligência (sobretudo verbal) em crianças acompanhadas até os sete anos de idade (23).

## Riscos de teratogênese

O risco do aparecimento de alguma malformação congênita num RN que não foi exposto a medicações ou agentes físicos sabidamente teratogênicos é de 2-3%. Diz-se que uma medicação é teratogênica quando a taxa de malformações nos bebês expostos mostra-se maior do que a esperada. Os antidepressivos têm sido intensamente investigados nesse sentido e, a despeito de já haver relato cuidadoso de mais de 20 mil gravidezes de mulheres expostas a estas medicações, nenhuma malformação específica foi consistentemente associada a nenhum antidepressivo específico. No entanto, três revisões recentes concordam que a pobre qualidade dos estudos, por limitações éticas ou por falta de controle de outros importantes fatores de risco, muitas vezes tornam alguns achados inconclusivos (24-26).

No final de 2005, por exemplo, uma grande polêmica foi criada devido a um achado do sistema de farmacovigilância da GlaxoSmithKline sugerindo leve aumento da chance de malformações em bebês expostos à paroxetina no primeiro trimestre, sobretudo anomalias cardíacas. Este achado motivou o FDA a reclassificá-la nas suas categorias de segurança. Logo em seguida à divulgação deste relato, pesquisadores coletaram dados de serviços de informação em teratologia de vários países e chegaram à conclusão de que não havia diferença nas taxas desta malformação entre o grupo de expostos à paroxetina e o grupo de não expostos (27). A controvérsia quanto à relação entre paroxetina e malformações congênitas, no entanto, persiste.

Fenômeno parecido ocorreu isoladamente nos estudos de Kallen (28), que mostrou odds ratio marginalmente elevada para malformações cardíacas com antidepressivos tricíclicos, e de Pedersen (29), com a sertralina e o citalopram. É importante mencionar, no

entanto, que vários outros estudos, com número de pacientes estudadas ainda maior, não corroboram estes achados. Observa-se que os grupos de mulheres grávidas deprimidas, no mais das vezes, apresentam taxas maiores de uso de álcool, tabaco e outras medicações, além de terem idade mais avançada. O grande número de cálculos realizados e o número pequeno de pacientes em alguns estudos comparativos podem levar a possibilidade de algumas associações se darem por acaso. E o mais relevante: uma vez que 90% dos defeitos de septo ventricular se resolvem no primeiro ano de vida, não fica claro se todos estes casos deveriam realmente ser considerados malformações congênitas maiores (30).

## Complicações neonatais

Sintomas e complicações neonatais parecem estar associados à exposição aos antidepressivos no final da gravidez. Esses sintomas em geral são leves e transitórios, e podem acontecer em decorrência de efeitos diretos dos resíduos das medicações sobre o bebê ou de síndrome de retirada. Existem relatos de que o tratamento com antidepressivo tricíclico ao longo da gravidez pode ocasionar síndrome de retirada no neonato com mioclônias e convulsões transitórias, taquipnéia, taquicardia, irritabilidade, e sudorese profusa. Pode acontecer constipação intestinal e retenção urinária em decorrência de efeitos anticolinérgicos. Uso de ISRS no 3º trimestre está associado à hipotonia, dificuldade para alimentação, hipoglicemia, hipotermia e agitação. Apgar mais baixo tem sido associado ao uso de fluoxetina no 3º trimestre (31).

Em tese, a redução da dose ou a retirada do antidepressivo no final da gravidez deveria diminuir a incidência destes sintomas. No entanto, é importante frisar que até hoje não está bem estabelecido se estes sintomas de toxicidade neonatal descritos acima acontecem em decorrência dos antidepressivos ou da depressão, já que existem importantes dificuldades operacionais para o controle de variáveis nas metodologias empregadas. Isto também vale para a associação entre parto prematuro e antidepressivos. Um estudo analisou aproximadamente 120 mil prontuários de recém-nascidos no intuito de observar o impacto de se interromper o ISRS utilizado na gravidez pelo menos até 14 dias antes do parto. Observou-se que controlando variáveis confundidoras (como gravidade da doença materna), reduzir a exposição a ISRS no final da gravidez não tem efeito clínico significativo na adaptação neonatal do RN. Estes achados alertam para a possibilidade dos eventos adversos neonatais não serem devidos a efeitos agudos de antidepressivos, como toxicidade ou síndrome de retirada (32).

# ARTIGO //////////////////////////////////////

por **AMAURY CANTILINO e  
CARLA FONSECA ZAMBALDI**

# ARTIGO

## Hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) é uma síndrome caracterizada pela manutenção da alta resistência vascular pulmonar fetal após o nascimento. É uma condição rara, acomete aproximadamente em 1,9 bebês a cada 1.000 nascimentos. Fisiologicamente, a resistência vascular sistêmica no feto é baixa e a resistência vascular pulmonar é alta. Apenas 8% a 10% do retorno venoso passa pela vascularização pulmonar, pois o órgão de oxigenação sanguínea é a placenta. Ao nascimento, com a remoção da placenta, a resistência vascular sistêmica aumenta e a resistência vascular pulmonar diminui (como resultado da expansão pulmonar, dos altos níveis de oxigenação do ar inspirados e da produção endotelial de vasodilatadores, incluindo óxido nítrico, prostaglandina I<sub>2</sub> e bradicinina). A pressão nas artérias pulmonares cai 50% nas primeiras 24 horas de vida (33).

A HPPRN ocorre em variadas situações nas quais há insuficiente desenvolvimento ou não adaptação pulmonar ao nascer. O recém-nascido apresenta taquipnéia, desconforto respiratório e cianose, baixa oxigenação sanguínea e alterações ecocardiográficas sugestivas de alta pressão pulmonar. O tratamento é realizado com suporte ventilatório e medicações que induzem vasodilatação pulmonar (33).

Há estudos animais e clínicos relacionado à exposição intraútero a antidepressivos inibidores seletivos da receptação da serotonina (ISRS) e o desenvolvimento de HPPRN (33). Apesar dos achados não serem unânimes (34-36), estudos clínicos tem identificado associação entre exposição intraútero a ISRS e HPPRN (37-40), especialmente se a exposição fetal foi na segunda metade da gestação (39, 40). Uso de fluoxetina, sertralina e paroxetina usadas no final da gestação parece associado a risco duas a três vezes maior de aparecimento de HPPRN (40).

Não se conhece, ao certo, os fatores relacionados a esta associação. Teoriza-se que um aumento da resistência vascular pulmonar pode ser o resultado da deposição de ISRS nos pulmões, já que a serotonina tem propriedades vasoconstritoras e efeito na proliferação de células da musculatura lisa. Além disto, os ISRS tem efeito inibitório na síntese de óxido nítrico, vasodilatador que regula tônus vascular e atua na mudança da circulação fetal após o nascimento (39).

## Efeitos comportamentais de longo prazo

Outra preocupação dos pesquisadores da área é a possibilidade da exposição a uma medicação psicoativa no período de neurodesenvolvimento fetal vir a afetar negativamente desenvolvimento futuro da cognição e do comportamento. Estudos de coorte mostraram que crianças que foram expostas a antidepressivos durante o período fetal, quando comparadas a crianças saudáveis da mesma idade, não se mostravam diferentes nas seguintes medidas de desfecho: coeficiente de inteligência global, desenvolvimento de linguagem, temperamento, humor, nível de atividade, desenvolvimentos cognitivo e motor, comportamentos externalizantes e atenção (41, 42). Estes dados devem ser vistos com reserva, dado o número de participantes das pesquisas ainda ser reduzido.

Um estudo retrospectivo tipo caso-controle sugeriu associação entre uso de ISRS na gravidez e ocorrência de transtornos do espectro autista. Dentre os casos (crianças com transtorno do espectro autista), 6,7% havia tido exposição a ISRS durante a gravidez, enquanto que 3,3% dos controles tinham este dado em seus prontuários. O efeito de associação mais forte foi observado com tratamento no primeiro trimestre (43). Limitações metodológicas já mencionadas no tópico relacionado à teratogênese, além de vieses importantes como fatores genéticos e falta de controle para estresse materno e transtornos maternos no pós-parto devem ser mencionados como potenciais confundidores e limitadores de eventuais conclusões (30).

## Escolha do antidepressivo

Diante a de algumas controvérsias e de tópicos inconclusos, considera-se que o limiar para a decisão de prescrever um antidepressivo na gravidez seja maior do que em outras fases da vida. Sempre que possível, uma abordagem psicoterápica eficaz deve ser priorizada, sobretudo em casos leves e moderados. Entretanto, os possíveis danos, inclusive para o feto, relacionados à depressão materna não devem ser negligenciados e o tratamento farmacológico pode se fazer necessário para as situações de maior gravidade e para aquelas em que a psicoterapia não se mostra eficaz ou disponível (44).

Parece consensual, entre os pesquisadores que trabalham com saúde mental da mulher, que o melhor antidepressivo a ser mantido na gravidez é aquele que consegue fazer a paciente chegar à remissão dos sintomas. No entanto, algumas regras gerais são válidas para a escolha de uma medicação a ser iniciada nesta fase da vida:

- Como as mulheres grávidas são excluídas dos estudos pré-marketing das medicações em geral, os dados a respeito da segurança



**CARLA FONSECA ZAMBALDI**

*Universidade Federal de Pernambuco*

na gravidez só tendem a aparecer após a comercialização. Medições com mais tempo de mercado e com número maior de vendas tendem a apresentar um volume maior de estudos. Nesse sentido, possivelmente pelo maior número de casos estudados e pelo volume de dados mostrando uma relativa segurança na gestação, sertralina e fluoxetina parecem ser os antidepressivos mais utilizados por pesquisadores na área e por psiquiatras em geral durante a gravidez (45);

- Pelo risco relacionado crises hipertensivas, os inibidores da monoaminoxidase são considerados inseguros para este período (30).

## Referências

1. Gavin NI, Gaynes BN, Lohr KN, Meltzer-Brody S, Gartlehner G, Swinson T. Perinatal depression: a systematic review of prevalence and incidence. *Obstet Gynecol.* 2005;106:1071-83.
2. Silva RA, Jansen K, Souza LDM, Moraes IGS, Tomasi E, Silva GDG, et al. Depression during pregnancy in the Brazilian public health care system. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32:139-44.
3. Pereira PK, Lovisi GM, Pilowsky DL, Lima LA, Legay LF. Depression during pregnancy: prevalence and risk factors among women attending a public health clinic in Rio de Janeiro, Brazil. *Cad. Saúde Pública.* 2009;25:2725-36.
4. Faisal-Cury A, Menezes P, Araya R, Zugaib M. Common mental disorders during pregnancy: prevalence and associated factors among low-income women in São Paulo, Brazil. *Arch Womens Ment Health.* 2009;12:335-43.
5. Lovisi GM, Lopez JR, Coutinho ES, Patel V. Poverty, violence and depression during pregnancy: a survey of mothers attending a public hospital in Brazil. *Psychol Med.* 2005;35:1485-92.
6. Manzolli P, Nunes MAA, Schmidt MI, Pinheiro AP, Soares RM, Giacomello A, et al. Violence and depressive symptoms during pregnancy: a primary care study in Brazil. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology.* 2010;45:983-8.
7. Melville JL, Gavin A, Guo Y, Fan M, Katon WJ. Depressive Disorders During Pregnancy: Prevalence and Risk Factors in a Large Urban Sample. *Obstet Gynecol.* 2010;116:1064-70.
8. Davalos DB, Yadon CA, Tregellas HC. Untreated prenatal maternal depression and the potential risk to offspring: a review. *Arch Womens Ment Health.* 2012;15:1-14.
9. Allister I, Lester BM, Carr S, Liu J. The effects of maternal

depression on fetal heart rate response to vibroacoustic stimulation. *Dev Neuropsychol.* 2001;20:639-51.

10. Dieter JNI, Field T, Hernandez-Reif M, Jones NA, LeCannet JP, Salman FA, et al. Maternal depression and increased fetal activity. *J Obstet Gynaecol.* 2001;21:468-73.

11. Diego MA, Field T, Hernandez-Reif M, Kuhn C, Gonzalez-Quintero VH. Prenatal depression restricts fetal growth. *Early Hum Dev.* 2009;85:65-70.

12. Field T, Diego MA, Hernandez-Reif M, Schanberg S, Kuhn C, Yando R, et al. Prenatal depression effects on the fetus and the newborn. *Infant Behav.* 2004;27:216-29.

13. Field T, Diego MA, Hernandez-Reif M, Figueiredo B, Schanberg S, Kuhn C. Chronic prenatal depression and neonatal outcomes. *Int J Neurosci.* 2008;118:95-103.

14. Steer RA, School TO, Hediger ML, Fischer RL. Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epid.* 1992;45:1093-9.

15. Dayan J, Creveuil C, Marks MN, Conroy S, Herlicoviez M, Dreyfus M, et al. Prenatal depression, prenatal anxiety, and spontaneous preterm birth: a prospective cohort study among women with early and regular care. *Psychosomatic Medicine.* 2006;68:938-46.

16. Oberlander T, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiat.* 2006;63:898-906.

17. Dayan J, Creveuil C, Marks MN, Conroy S, Herlicoviez M, Dreyfus M, et al. Prenatal depression, prenatal anxiety, and spontaneous preterm birth: a prospective cohort study among women with early and regular care. *Psychosom Med.* 2006;68:938-46.

18. Field T, Fox N, Pickens J, Nawrocki T. Relative right frontal EEG activation in 3-to 6-month-old infants of "depressed" mothers. *Developmental Psychology.* 1995;31:358-63.

19. Field T, Pickens J, Fox N, Nawrocki T, Gonzalez J. Vagal tone in infants of depressed mothers. *Development and Psychopathology.* 1995;7:227-31.

20. Abrams SM, Field T, Scafidi F, Prodomidis M. Newborns of depressed mothers. *Infant Mental Health Journal.* 1995;16:233-9.

21. Ertel KA, Koenen KC, Rich-Edwards JW, Gillman MW. Antenatal and postpartum depressive symptoms are differentially associated with early childhood weight and adiposity. *Paed Perinatal Epidemiol.* 2010;24:179-89.

# ARTIGO //

por **AMAURY CANTILINO e  
CARLA FONSECA ZAMBALDI**

# ARTIGO

22. Field T, Diego mA, Hernandez-Reif M. Prenatal depression effects on the fetus and newborn: a review. *Infant Behavior and Development*. 2006;29:445-55.

23. LeWinn KZ, Stroud LR, Molnar BE, Ware JH, Koenen KC, Buka SL. Elevated maternal cortisol levels during pregnancy are associated with reduced childhood IQ. *Int J Epidemiol*. 2009;38:1700-10.

24. Galbally M, Snellen M, Lewis AJ. A review of the use of psychotropic medication in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2011;23:408-14.

25. Udechuku A, Nguyen T, Hill R, Szego K. Antidepressants in pregnancy: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010;44:978-96.

26. Gentile S. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of birth defects. *Acta Psychiatr Scand*. 2011;123:266-75.

27. Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, Malm H, Paulus WD, Panchaud A, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2008 Jun;165:749-52.

28. Kallen B. The safety of antidepressant drugs during pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2007;6:357-70.

29. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ*. 2009;339:b3569.

30. Robinson GE. Psychopharmacology in Pregnancy and Postpartum. *Focus*. 2012; 10:3-14

31. Cantilino A, Sougey EB. Psicofarmacologia durante a gravidez e a lactação. In: Sena EPd, Miranda-Scippa ÂMA, Quarantini LdC, Oliveira IRd, editors. *Psicofarmacologia Clínica*. 3 ed. Rio de Janeiro: MedBook; 2010. p. 575-84.

32. Warburton W, Hertzman C, Oberlander TF. A register study of the impact of stopping third trimester selective serotonin reuptake inhibitor exposure on neonatal health. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121:471-9.

33. Occhiogrosso M, Omran SS, Altemus M. Persistent pulmonary hypertension of the newborn and selective serotonin reuptake inhibitors: lessons from clinical and translation and translational studies. *Am J Psychiatry*. 2012;169:134-40.

34. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, Raebel MA, Lane K, Livingston J, et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2009;18:246-52.

35. Wichman CL, Moore KM, Lang TR, Sauver JL, Heise RH,

Watson WJ. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:19-24.

36. Wilson KL, Zelig CM, Harvey JP, Cunningham BS, Dolinsky BM, Napolitano PG. Persistent pulmonary hypertension of the newborn is associated with mode of delivery and not with maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors. *Am J Perinatol*. 2011;28:19-24.

37. Kallen B, Olausson P. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2008;17:801-6.

38. Reis M, Kallen B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: a update using Swedish data. *Psychol Med*. 2010;40:1723-33.

39. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, vanMarter LJ, Werley NM, Louik c, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006;354:579-87.

40. Kieler H, Artama M, Engeland A, Ericsson O, Gissler M, Nielsen RB, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *BMJ*. 2011;12:344.

41. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1889-95.

42. Oberlander TF, Reebye P, Misri S, Papsdorf M, Kim J, Grunau RE. Externalizing and attentional behaviors in children of depressed mothers treated with a selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant during pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161:22-9.

43. 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.

44. Stewart DE. Clinical practice. Depression during pregnancy. *N Engl J Med*. 2011;365:1605-11.

45. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernandez-Diaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205:51 e1-8.