
DEPRESÃO DURANTE A GRAVIDEZ: riscos e benefícios do tratamento farmacológico

Érica Caroline de Santis¹
Jisele Naomi Kaneko¹
Fabiane Yuri Yamacita Borin²
Lenita Brunetto Bruniera²

RESUMO

A escolha de iniciar, interromper ou alterar tratamentos psicofarmacológicos na gravidez deve ser tomada após criteriosa avaliação do risco versus benefício. É preciso ter em mente que nenhuma decisão será plenamente segura. Entretanto, o não tratamento de um transtorno depressivo moderado à grave, durante o período gestacional, implica risco para a gestante e seu conceito. Por não haver escolha livre de risco, o dilema é grande. Diante disso, este trabalho tem como objetivo discutir os principais riscos e benefícios da administração dos antidepressivos durante o período gestacional. O presente trabalho fundamentou-se em uma revisão bibliográfica, avaliando os principais estudos sobre o tema. Atualmente, os antidepressivos mais utilizados e mais bem estudados são os inibidores seletivos da reuptake de serotonina. No entanto, os estudos são controversos, dificultando a interpretação. Concluímos que uma avaliação criteriosa dos riscos e benefícios do tratamento com antidepressivos é de fundamental importância. Nos casos de depressão maior, se faz necessário avaliar se os benefícios do tratamento farmacológico superam os riscos.

PALAVRAS CHAVE: Antidepressivo; gravidez; depressão

ABSTRACT

The decision to start, interrupt or change psychopharmacological treatments during pregnancy must be taken after a careful evaluation of the risk versus benefit from the treatment. It is necessary to have in mind that no decision will be entirely safe. However the non treatment of a moderate or severe depressive disorder during pregnancy implies risks to the pregnant and her child. As there is no risk free choice, it is a big dilemma. Facing this, the paper objectifies to discuss the main risks and benefits from the administration of antidepressants during pregnancy. The present work is founded upon a bibliographic research, evaluating the main studies about the theme. Currently, the most used and well studied antidepressants are the selective serotonin reuptake inhibitors. However, the studies about them are controversial, making it difficult to interpret them. In conclusion, a careful evaluation of the risks and benefits of the treatment with antidepressants is fundamental. It is necessary to evaluate if the benefits of the pharmacological treatment are bigger than the risks in severe depression cases.

KEYWORDS: Antidepressants, pregnancy, depression.

43

1. INTRODUÇÃO

No período gestacional, surgem alterações físicas, hormonais e de inserção social, que podem influenciar diretamente na saúde mental. Além, das modificações psicológicas e bioquímicas que ocorrem com a vinda do bebê, fatores orgânicos, familiares, conjugais, sociais, culturais e da personalidade da gestante, interferem no grau de intensidade dos transtornos psíquicos. Aproximadamente um quinto das mulheres grávidas apresentam depressão durante esta fase da vida (PEREIRA; LOVISI, 2007).

Muitas vezes a depressão está associada ao stress e à ansiedade. O não tratamento da doença durante a gestação pode influenciar de forma negativa, direta ou indiretamente, a saúde da mãe e do bebê (CASTEL-BRANCO; FIGUEIREDO, 2015).

Entretanto, todos os psicofármacos potencialmente podem atingir o feto, através da placenta. Os riscos para o feto decorrentes dessa passagem podem se traduzir teoricamente em malformações congênitas, toxicidade neonatal ou sequelas comportamentais em longo prazo (CAMACHO; LORETO, 2012).

REVISTA

Nesse sentido, existe uma enorme preocupação, por parte de médicos e das gestantes, sobre possíveis riscos para o feto diante do uso de antidepressivo durante a gravidez (CORREA, 2012).

Muitas mulheres que fazem uso de antidepressivo, ao engravidarem precisam decidir sobre a continuidade ou não do tratamento. Outras, em uso de antidepressivo, ao planejarem a gravidez, também precisam decidir se continuam ou não com o uso do medicamento (CORREA, 2012). E ainda, os casos em que durante a gravidez a mulher é diagnosticada com depressão (RAMA et al., 2014)

Em todas as situações, confrontamos com dilemas importantes. De um lado, o não tratamento farmacológico, pode aumentar o risco de agravamento do quadro depressivo, recaída ou até mesmo recorrência da depressão maior, que pode levar a comprometimentos importantes para a mãe e a criança. De outro lado, deve-se levar em conta os possíveis riscos do tratamento farmacológico sobre o feto (CORREA, 2012).

Por não haver escolha livre de risco, o dilema é grande. Diante disso, este trabalho tem como objetivo abordar os aspectos relevantes dos riscos e benefícios do uso de antidepressivos durante a gravidez, através de revisão bibliográfica.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Tipos de tratamentos para a depressão durante a gestação

44 A escolha de iniciar, interromper ou alterar tratamentos psicofarmacológicos na gravidez deve ser tomada após criteriosa avaliação do risco versus benefício. É preciso ter em mente que nenhuma decisão será plenamente segura (LOPEZ, 2013).

Em casos de depressão leve, é preconizado somente tratamento não farmacológico (RAMA et al., 2014). No entanto, em casos de depressão moderada a severa, a farmacoterapia é o tratamento fundamental, associado ou não à psicoterapia. Em situações mais graves de depressão, quando a paciente apresenta ideias suicidas, quadro de mania, catatonia, psicose, e necessidade de internação, a eletroconvulsoterapia (ECT) é o tratamento de escolha (CAMACHO; LORETO, 2012).

Outra opção, poderia ser a Estimulação Magnética Transcraniana (EMT), que tem a vantagem de não utilizar anestésicos, não necessitar de jejum e possui menor risco de causar convulsões em comparação com a ECT (CAMACHO; LORETO, 2012).

2.2. Critérios de classificação de riscos para o tratamento farmacológico

As principais preocupações dos médicos e das gestantes é o risco de teratogenicidade. Com o objetivo de auxiliar os médicos no momento da prescrição, a Food and Drug Administration (FDA) classificou as drogas em cinco categorias de risco teratogênico (A, B, C, D, X) (Tabela 1). Apesar de ainda ser utilizada, tal classificação não é totalmente específica, pois não proporciona um método confiável para guiar a prescrição médica, sendo em muitos casos, ambíguo, incerto e confuso (COSTA; REIS; COELHO, 2010).

Tabela 1 - Classificação da Food and Drug Administration de acordo com o potencial teratogênico dos fármacos

Risco A	Estudos adequados e bem controlados com gestantes não têm demonstrado ou evidenciado nenhum risco ao feto.
Risco B	Sem evidência de risco em humanos. Ou os achados em animais demonstraram risco, mas os achados em humanos não, ou então estudos adequados com humanos não têm sido realizados, e achados em animais são negativos.
Risco C	Risco não pode ser excluído. Faltam estudos com humanos e com animais, ou os estudos com animais são positivos para o risco fetal. Contudo, potenciais benefícios podem justificar o risco que possa existir.
Risco D	Evidência positiva de risco. Dados de investigação ou relatos, posteriormente, mostram risco ao feto. Ainda assim, potenciais benefícios podem ter mais que o risco que possa existir.
Risco X	Contraindicação absoluta na gestação. Pesquisas com animais ou humanos ou relatadas posteriormente, mostram um risco fetal que claramente suplanta qualquer possível benefício à paciente

Fonte: Missio; Schneider; Souza, 2014.

Todos os psicofármacos conhecidos são capazes de atravessar a placenta e nenhum deles foi aprovado pelo FDA. Entretanto, o não tratamento de um transtorno moderado a grave durante o período gestacional, implica risco para a gestante e seu concepto (LOPEZ, 2013).

O uso de medicamentos antidepressivos pela gestante, expõe o feto a três tipos de risco, conforme o período de gestação: teratogenicidade morfológica, que aumenta o risco de malformações congênitas e abortos, geralmente, quando exposto no primeiro trimestre de gravidez; a toxicidade neonatal, que inclui síndrome de abstinência, usualmente, pela administração no terceiro trimestre; e as sequelas neurológicas comportamentais, psicológicas e cognitivas (SOARES, 2003; ROZAS, 2004).

Por razões éticas, estudos controlados por placebo ainda são escassos em gestantes, uma vez que ocorre exposição do feto às drogas, através da passagem da placenta (CAMACHO; LORETO, 2012). Os médicos devem orientar sua conduta clínica, principalmente, através de estudos científicos no momento da prescrição (BLAYA et al., 2005). Geralmente, os estudos científicos sobre os possíveis riscos ao feto exposto a antidepressivo, durante a vida intrauterina, são através de relatos de caso casos-controles ou estudo epidemiológicos de coorte retrospectivos e alguns deles prospectivos (COSTA; REIS; COELHO, 2010).

2.3. Tratamento farmacológico durante o período gestacional

A classificação dos principais antidepressivos estabelecida pela FDA encontra-se demonstrada na Tabela 2.

45

R
E
V
I
S
T
A

Tabela 2 - Classificação de acordo com os critérios de risco da FDA

FÁRMACOS	CATEGORIA FDA				
	A	B	C	D	X
ADTS					
Amitriptilina			√		
Clomipramina			√		
Imipramina			√		
Nortriptilina			√		
Maprotilina		√			
ISRSS					
Fluoxetina			√		
Sertralina			√		
Paroxetina				√	
Citalopram		√			
Escitalopram		√			
OUTROS					
Mirtazapina		√			
Bupropiona				√	
Venlafaxina			√		

Fonte: Anvisa

2.3.1. Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRSSs)

46

Para melhor compreensão da segurança dos antidepressivos foi realizado um levantamento dos principais estudos de casos-controles e epidemiológicos de coorte retrospectivos e prospectivos, em que foram avaliados os possíveis riscos relacionado ao uso de antidepressivos durante a gravidez. Foram analisados riscos de malformação congênita (Tabela 3), hipertensão pulmonar persistentes (Tabela 4) e síndrome de abstinência neonatal (Tabela 5). Para tanto, foram inclusos apenas estudos com um número significativo de participantes. Não foram analisados outros tipos de riscos, devido ao número reduzido de estudos e de amostras, que não permitem confiabilidade dos resultados. Por serem os antidepressivos de primeira escolha, a maioria dos estudos encontrados na literatura são com os ISRSSs.

Tabela 3 - Uso de antidepressivos na gestação e o risco de malformações congênicas.

ESTUDO (AUTORES/ANO)	DELINEAMENTO DO ESTUDO	TAMANHO DA AMOSTRA	FARMÁCOS
Kallén e Otterblad-Olausson, 2007	Dados obtidos através do registro médico de nascimentos da Suécia (Swedish Medical Birth Register)	- 6.555 neonatos expostos	Fluoxetina Citalopram Paroxetina Sertralina Fluvoxamina Escitalopram
Resultado: Aumento do risco de defeitos cardiovasculares associado a paroxetina, principalmente defeitos de septo atrial e ventricular. Os outros ISRS não apresentaram riscos de malformação congênita.			
Alwan et al., 2007	Estudo retrospectivo de caso-controle a partir de dados do National Birth Defects Prevention Study.	- 9.622 casos - 4.092 controle	Sertralina Fluoxetina, Paroxetina Citalopram
Resultado: No geral, os ISRSs foram associados a três defeitos: anencefalia, craniossinostose e onfalocele. Análise individuais de ISRS mostraram associações significativas entre o uso de: - Paroxetina e 4 defeitos congênicos: anencefalia, defeitos de ventrículo direito, onfalocele e gastrosquise. - Fluoxetina e craniossinostose - Sertralina e anencefalia.			
Louik et al., 2007	Estudo retrospectivo de caso-controle a partir de dados do Slone Epidemiology Center Birth Defects Study	- 9.849 neonatos com defeitos congênicos (casos) - 5.860 sem defeitos congênicos (controle)	Fluoxetina Sertralina Paroxetina Citalopram
Resultado: No geral, o uso de ISRS não foi associado a riscos significativamente aumentados de craniossinostose, onfalocele, ou defeitos cardíacos. Análise de diferentes medicamentos de ISRSs mostraram associações significativas entre o uso de: - Sertralina e onfalocele - Paroxetina e defeitos obstrutivos do débito do ventrículo direito.			
Reis e Kallén, 2010	Dados obtidos através do registro médico de nascimentos da Suécia (Swedish Medical Birth Register)	- 12.914 mulheres expostas no início da gravidez - 5.987 expostas no final da gestação - 7.080 expostas tanto no início como no final da gestação - 1.062,190 mulheres não expostas	Citalopram Fluoxetina Paroxetina Sertralina
Resultado: Os antidepressivos tricíclicos foram associados a maiores riscos de malformação congênita, por qualquer defeito cardiovascular. Os ISRS foram associados a riscos aumentado de cistos renal. Análise individuais de ISRS mostraram associações significativas entre o uso de paroxetina e defeitos cardíacos congênicos, bem para hipospadia.			
Reefhuis et al., 2015	Estudo retrospectivo de caso-controle a partir de dados do National Birth Defects Prevention Study.	- 17.952 mães de bebês com defeitos congênicos - 9.857 mulheres com bebês saudáveis	Citalopram Escitalopram Fluoxetina Paroxetina Sertralina (40%)
Resultado: Análise de diferentes medicamentos de ISRS mostraram associações significativas entre o uso de: - Paroxetina e cinco defeitos congênicos: anencefalia; defeitos do septo atrial; obstrução da válvula de saída no ventrículo direito; gastrosquise e onfalocele - Fluoxetina e duas malformações congênicas: obstrução da válvula no ventrículo direito e craniossinostose.			
Malm et al., 2011	Coorte retrospectivo com baseado no registro de base populacional da Finlândia	- 6.976 neonatos expostos	Citalopram Fluoxetina Paroxetina Sertralina Escitalopram
Resultado: A fluoxetina foi associada com aumento do risco de defeitos do septo ventricular isolado. A paroxetina foi associada com um risco aumentado de defeito na saída do ventrículo direito. O uso de citalopram foi associado com malformação no tubo neural			

47

R
E
V
I
S
T
A

Tabela 4 – Uso de antidepressivos durante a gestação e o risco de síndrome de abstinência neonatal

ESTUDO (AUTORES/ ANO)	DELINEAMENTO DO ESTUDO	TAMANHO DA AMOSTRA	FÁRMACOS
Chambers et al, 1996	Estudo prospectivo	- 101 crianças expostas à fluoxetina no 1º e 2º trimestres - 73 crianças expostas no 3º trimestre - 254 não expostas	Fluoxetina
Resultado: Os neonatos expostos no terceiro trimestre tiveram maior taxa de internação em berçários de cuidados especiais e pobre adaptação neonatal, incluindo dificuldade respiratória, cianose e nervosismo.			
Kallen, 2004	Estudo prospectivo, dados obtidos a partir do Registro Médico de Nascimentos Sueco (Swedish Medical Birth Registry)	- 997 crianças (987 mães)	- ADTs: Clomipramina e Amitriptilina - SSRIs: Citalopram, Paroxetina, Fluoxetina Sertralina - Outros: Venlafaxina
Resultado: O aumento de risco para baixo índice de apgar, dificuldade respiratória, convulsões neonatais e hipoglicemia estiveram associados a exposição materna a todos antidepressivos. O grau de risco para o baixo índice de Apgar baixo foi o mesmo para os antidepressivos tricíclicos e ISRSs. O risco relativo de hipoglicemia neonatal, convulsões neonatais e dificuldade respiratória foram significativamente maiores após o uso de antidepressivos tricíclicos, em relação ao uso de ISRSs.			
Malm; Klaukka; Neuvonen, 2005	Estudo prospectivo, dados obtidos através de três organizações governamentais da Finlândia.	- 1782 casos - 1782 controles	ISRSs
Resultado: As crianças expostas apenas durante o terceiro trimestre a ISRS foram mais frequentemente tratadas em unidade de cuidados especiais ou unidade de Terapia Intensiva Neonatal (15,7), em relação aquelas expostas apenas durante o primeiro trimestre (11,2%).			
Maschi et al., 2008	Estudo de coorte prospectivo controlado, dados obtidos através do centro de informação de drogas e saúde da Itália.	- 200 recém-nascidos expostos - 1200 não expostos	ISRSs
Resultado: Não foi encontrado nenhuma associação entre síndrome de abstinência neonatal e antidepressivos.			
Lund; Pedersen; Henriksen, 2009	Estudo de coorte prospectivo controlado, dados do departamento de Obstetria do Hospital Universitário Aarhus	- 329 expostas - 902 grávidas com história psiquiátrica, sem utilizarem ISRSs - 51.770 mulheres grávidas sem o uso de ISRSs durante a gravidez e sem histórico psiquiátrico.	ISRSs: Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram e Escitalopram.
Resultado: O risco de dar à luz a uma criança com baixo índice de apgar aumentou significativamente nas mulheres que foram tratadas com ISRSs durante a gravidez, em comparação com bebês de mulheres sem antecedentes psiquiátricos (OR = 4,44; IC95%, 2,58-7,63) ou em comparação com bebês de mulheres com um histórico de doença psiquiátrica (OR = 6,58; IC95%, 3,39-12,74). A taxa de internação em unidade de terapia intensiva foi maior em recém-nascidos expostos aos ISRSs durante a gravidez, em relação aos neonatos do grupo de mulheres sem antecedentes psiquiátricos (OR = 2,39; IC95%, 1,69-3,39).			
Reis e Kallén, 2010	Estudo prospectivo, dados obtidos através do registro médico de nascimentos da Suécia (Swedish Medical Birth Register)	- 14.821 grávidas expostas a antidepressivos (dividido em 3 grupo, conforme o período de exposição: início/ final/ início e final.	Antidepressivos Tricíclicos ISRSs IMAOs Outros: venlafaxina, mirtazapina, bupropiona, duloxetina, nefazodona
Resultado: O aumento do risco de complicações neonatais ocorreu nos três grupos em exposição. Entre os três grupos de mulheres, as expostas nos dois períodos (início e final) foram as que apresentaram associação mais significativas para: hipoglicemia (OR=1,56, IC95%, 1,36-1,79), dificuldades respiratórias (OR = 1,65, IC95%, 1,46-1,85) e baixo índice de apgar (OR 2,34, IC95%, 1,96-2,79). O grupo de mulheres expostas a antidepressivos no final da gestação apresentou risco maior para complicações neonatais quando comparado com aquelas expostas no início.			
Grzeskowiak; Gilbert; Morrison, 2012	Estudo retrospectivo	- 221 grávidas expostas ISRSs - 32.004 grávidas sem doença psiquiátrica e não exposta a ISRSs - 1.566 grávidas com doença psiquiátrica e não exposta a ISRSs	ISRSs
Resultado: O risco de internamento hospitalar para os bebês de mulheres que utilizaram ISRSs foi duas vezes maior (OR = 1,92, IC95%, 1,39-2,65) e tempo de internação hospitalar mais de 3 dias (OR = 1,93; IC 95%, 1,11-3,36), quando comparados com os bebês de mães com doença psiquiátrica. A doença psiquiátrica sem uso de ISRSs associou unicamente ao risco de internação neonatal (OR = 1,21; IC95%, 1,07-1,38).			

48

R
E
V
I
S
T
A

Tabela 5 - Uso de antidepressivo durante a gestação e o risco de hipertensão pulmonar persistente neonatal (HPPN)

ESTUDO (AUTORES/ ANO)	DELINEAMENTO DO ESTUDO	TAMANHO DA AMOSTRA	FÁRMACOS
Chambers et al., 2006	Caso-controle multicêntrico (Slope Epidemiology Center Birth Defects Study)	- 377 recém-nascido com HPP - 836 recém-nascidos saudáveis (controle)	ISRSs: Fluoxetina; Citalopram, Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina Escitalopram ADTs: amitriptilina, imipramina, nortriptilina Outros: Bupropiona, Venlafaxina Trazodona
Resultado: O uso materno de ISRS após a 20ª semana de gestação associou-se significativamente a HPPN. No entanto, o risco absoluto foi relativamente baixo, cerca de 6 a 12 a cada 1.000 mulheres. Em contraste, nem a utilização de ISRSs antes da 20ª semana de gestação, nem o uso de outros antidepressivos, a qualquer momento na gravidez foi associada a um risco aumentado de HPP.			
Andrade et al., 2009	Estudo retrospectivo utilizando bancos de dados	- 1104 crianças expostas aos antidepressivos - 1104 crianças não expostas	ISRSs ADTs
Resultado: Não houve associação do uso de ISRSs no terceiro trimestre de gestação e HPPN. A prevalência de HPPN foi de 2,14 a cada 1000 recém-nascidos exposto aos ISRSs no terceiro trimestre de gestação. Enquanto que a prevalência entre as crianças cujas mães não foram expostas 2,72 a cada 1000.			
Wichman et al., 2009	Revisão retrospectiva de prontuários médicos	- 808 grávidas expostas - 24.406 grávidas não expostas	ISRSs: Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Citalopram, Escitalopram Outros: Venlafaxina
Resultado: Nenhum risco aumentado para HPPN em recém-nascido exposto a ISRS.			
Reis e Kallén, 2010	Dados obtidos através do registro médico de nascimentos da Suécia (Swedish Medical Birth Register)	- 12.914 mulheres expostas no início da gravidez - 5987 expostas no final da gestação - 7080 expostas tanto no início como no final da gestação - 1.062,190 mulheres não expostas	ISRSs ADTs IMAOs Outros: venlafaxina, mirtazapina, bupropiona, duloxetine, nefazodona)
Resultado: O risco relativo para a HPPN foi maior para exposição aos antidepressivos no final da gravidez (RR=2,56) em comparação com a exposição no início (RR = 2,30). Em relação a exposição no início e no final da gestação o risco relativo foi de 3,44.			
Kieler et al., 2012	Estudo de coorte usando dados dos registros nacionais de saúde em em cinco países: Dinamarca, Finlândia, Islândia, Noruega e Suécia	De 1.618,255 recém-nascidos: - 11.014 das mães utilizaram ISRS no final da gravidez - 17.053 das mães utilizaram ISRS no início da gravidez.	ISRSs: Citalopram, Escitalopram, Fluoxetina, Paroxetina, Fluvoxamina ADTs: clomipramina, imipramina, amitriptilina. Outros: venlafaxina, duloxetine, dosulepine, milnacipran, trazodona, nefazodona.
Resultados: As mulheres que não fizeram uso de nenhum antidepressivo durante a gestação, apresentaram risco menor de terem filhos com hipertensão pulmonar persistente (1,2 a cada 1000 recém-nascidos). O risco absoluto de hipertensão pulmonar persistente foi de 3 para 1000 recém-nascido, em gestantes que utilizaram ISRSs após a 20ª semana. Em relação aquelas expostas antes da 8ª semana de gravidez, o risco absoluto foi pequeno cerca de 1,4 a cada 1000.			
Huybrechts et al., 2015	Estudo de coorte com dados obtidos do Medicaid Analytic eXtract	De um total de 3.789.330 mulheres grávidas. Dessas: - 102.179 utilizaram um ISRS - 26.771 usaram outros antidepressivos	ISRSs Outros Antidepressivos
Resultado: O risco absoluto da associação de HPPN e ISRSs foi pequeno. No geral, 7.630 bebês de mulheres que não utilizaram antidepressivos foram diagnosticados com HPPN (incidência de 20,4 a 21,3 por 10.000 nascimentos), em comparação com 322 bebês expostos a ISRSs no último trimestre de gestação (28,3 - 35,2 por 10.000 nascimentos) e 78 crianças expostas a outros antidepressivos ISRSs (23,3 a 36,4 por 10.000 nascimentos).			

49

REVISTA

Os ISRSs são os medicamentos mais utilizados, ou seja, de primeira escolha, para o tratamento dos transtornos depressivos e ansiosos nas gestantes (CAMACHO; LORETO,

2012). Vários estudos, ao longo dos últimos anos, encontraram associações entre ISRSs e malformações congênitas (Tabela 3). Entretanto, os resultados são conflitantes, tornando difícil a sua interpretação. Outros estudos são realizados com números reduzidos de amostras gerando insegurança nos resultados encontrados (BYATT; DELIGIANNIDIS; FREEMAN, 2013).

No final de 2005, estudos levantaram a possibilidade de aumento da chance de malformações congênitas em bebês expostos à paroxetina no primeiro trimestre, sobretudo anomalias cardíacas (CANOTILHO; EINARSON; TRAMONTINA, 2012). Tais estudos, incluíram dados de um registro nacional sueco e uma base de dados de queixas norte-americana, onde levantaram a preocupação de que as taxas de malformações cardíacas congênitas pudessem aumentar em 1,5 a 2 vezes após exposição a paroxetina no primeiro trimestre. Diante destes resultados, o fabricante mudou a categoria de risco da paroxetina na gravidez, de C para D (CUNNINGHAM et al., 2010).

Reefhuis e colaboradores (2015), publicaram um estudo de grande relevância, pois possibilitou a confirmação de resultados anteriormente encontrados. Este estudo, confirmou a associação do uso de paroxetina e fluoxetina no início da gestação com malformações congênitas, relatadas em estudos anteriores, conforme demonstra a Tabela 6.

Tabela 6 - Comparação do estudo de Reefhuis e colaboradores (2015) com os demais estudos descritos na Tabela 2

REEFHUIS ET AL., 2015	KALLÉN E OTTERBLAD-OLAUSSON, 2007	ALWAN ET AL., 2007	LOUIK ET AL., 2007	REIS E KALLÉN, 2010	MALM ET AL., 2011
PAROXETINA					
Obstrução da válvula de saída do ventrículo direito		√	√		√
Septo atrial	√				
Anencefalia		√			√
Gastrosquise		√			
Onfalocele		√			
FLUOXETINA					
Obstrução da válvula de saída do ventrículo direito					
Craniossinostose		√			

Cerca de 40% das gestantes que participaram deste estudo utilizaram a sertalina, e nenhum dos defeitos congênitos relatados anteriormente foram confirmados. Além da sertralina, o citalopram e o escitalopram, não se mostraram teratogênicos.

Outra discussão foi gerada com base em estudos que sugeriram associação de uso de ISRSs a partir da 20ª semana de gestação e hipertensão pulmonar persistente nos neonatos (HPPN). O estudo de Chambers e colaboradores (2006) demonstraram que os fetos expostos a ISRS depois da 20ª semana tiveram um risco seis vezes maior

de hipertensão pulmonar. O uso de outros antidepressivos ou antes da 20ª semana de gravidez não tiveram associação com HPPN (Tabela 5)

Outros três estudos realizado posteriormente, confirmaram um risco absoluto pequeno na associação de ISRSs antes da 20ª semana de gravidez e HPPN (REIS; KALLÉN, 2010; KIELER et al., 2012; HUYBRECHTS et al., 2015). Em contraditório, dois estudos sugeriram nenhuma associação entre o uso de ISRSs e HPPN (ANDRADE et al., 2009; WICHMAN et al., 2009).

Em relação a toxicidade neonatal, existem relatos que indicam um pequeno risco durante o parto quando a gestante faz uso de ISRS, que expressaria uma hiperatividade serotoninérgica provocando tremores, inquietude e aumento de tônus musculares. Em 1996, Chambers e colaboradores publicaram o primeiro estudo em que avaliaram a síndrome de adaptação neonatal e descobriram que a exposição no final da gravidez a fluoxetina estava associada a um aumento da taxa de internação em berçários de cuidados especiais. Posteriormente, outros estudos confirmaram os sintomas de toxicidade neonatal (Tabela 4).

No entanto, esses problemas são resolvidos espontaneamente entre 24 a 72 horas após o parto. Outros relatos indicam sintomas transitórios de irritabilidade, choro excessivo e dispnéia. A explicação para esses relatos é atribuída a uma descontinuidade de ISRS com tempo de meia vida curta como a paroxetina e a venlafaxina. Nesse sentido, em 1994, a FDA passou a exigir aos fabricantes de antidepressivos a inserir um aviso recomendando cautela nas bulas (LOPEZ, 2013).

2.3.2. Antidepressivos Tricíclicos (ADTs)

Existem um grande número de estudos de exposição fetal aos ADTs durante o primeiro trimestre de gestação, que demonstraram não haver associação com o aumento na taxa de malformações congênitas (SULZBACH et al., 2013).

Estudos e relatos de casos associaram o uso de tricíclicos no primeiro trimestre de gestação com o surgimento de malformações em membros (redução do tamanho). No entanto, estudos em grandes populações e uma meta-análise recente concluíram que não existe uma relação significativa entre o uso de tricíclicos e essas malformações (CORDIOLI et al., 2011)

No entanto, foram observados que recém-nascidos de mães que utilizaram ADTs durante o terceiro trimestre da gestação, apresentaram toxicidade ou síndrome de abstinência neonatal. Estes sintomas incluíram letargia, hipotonia, bem como efeitos anticolinérgicos como obstrução intestinal, taquicardia e retenção urinária (HENDRICK; ALTSHULER, 2002). Contudo, relatos afirmam que os ADTs têm maior taxas de toxicidade fatal que os ISRSs (SULZBACH et al., 2013).

Os ADTs devem ser suspensos duas semanas antes do parto, para diminuir o risco de problemas cardíacos, irritabilidade, desconforto respiratório, espasmos musculares, convulsões ou retenção urinária em neonatos (MORENO; MORENO; SOARES, 1999). Na classe dos antidepressivos tricíclicos a nortriptilina é o medicamento de escolha, devido a sua menor probabilidade de efeitos anticolinérgicos e hipotensor (HENDRICK; ALTSHULER, 2002).

Um estudo demonstrou que a exposição aos antidepressivos tricíclicos não afeta o desenvolvimento neural em geral (NULMAN et al., 1997).

2.3.3. Outros antidepressivos

- Inibidores da Monoaminoxidase e Gravidez

Embora os Inibidores da Monoaminoxidase (IMAOs) estejam classificados na categoria B de risco ao feto, seu uso deve ser restrito, devido a questão dietética (CAMACHO et al, 2006).

Estudo realizado com recém-nascidos exposto a IMAOs durante o período gestacional demonstrou risco relativo para malformações congênitas (SOUZA; CECHINEL, 2013).

Um estudo em humanos descreveu aumento de malformações congênitas após exposição pré-natal após exposição pré-natal à tranilcipramina e à fenelzina. Além disso, os IMAOS podem produzir crise hipertensiva quando associados a medicações tocolíticas, que podem ser necessárias para prevenir o parto prematuro. Os IMAOS devem então ser evitados durante a gestação (BLAYA et al., 2005).

- Mirtazapina

Os estudos referentes a mirtazapina na gravidez são escassos, portanto não existem evidências comprovada de sua segurança (SULZBACH et al., 2013).

- Venlafaxina

Não existe informações suficientes com relação ao uso da venlafaxina por mulheres grávidas e lactentes. Portanto, convém evitar seu uso em gestantes até que mais estudos venham a ser realizados (SADOCK; SADOCK, 2002).

- Bupropiona

Dois estudos epidemiológicos sugeriram um possível risco aumentado de malformações cardiovasculares congênitas, durante a exposição no primeiro trimestre de gestação (BYATT; DELIGIANNIDIS; FREEMAN, 2013).

Um estudo demonstrou um elevado risco de um defeito de escoamento do trato cardíaco esquerdo no recém-nascido, quando exposto durante o primeiro trimestre de gestação (ALWAN et al., 2010).

No entanto, outro estudo não demonstrou aumento significativo de anormalidade no escoamento do trato cardíaco esquerdo com o uso de bupropiona na gestação. Porém, foi observado defeitos do septo ventricular associado a bupropiona durante o primeiro trimestre (LOUIK, C.; KERR, S.; MITCHELL, A. A., 2014).

Em 2012, a fabricante alterou as informações sobre a gravidez nas bulas de todos os produtos contendo bupropiona. Alterando a categoria de risco de B para D (Tabela 2) (BYATT; DELIGIANNIDIS; FREEMAN, 2013).

2.4. Recomendações Gerais

Tabela 7 - Princípios gerais que regem o planejamento na gestação

<p>Avaliar se a terapia medicamentosa pode ser substituída por psicoterapia.</p> <p>Considerar a gravidade do transtorno, história pessoal e familiar de evolução da doença.</p> <p>Preferir medicamentos já estudados e sabidamente mais seguros.</p> <p>Preferir monoterapia. Os efeitos de combinação de medicamentos são menos conhecidos.</p> <p>Ter atenção não só aos efeitos teratogênicos, mas também à toxicidade neonatal.</p> <p>Caso tenha havido necessidade de aumentar a dose ao longo da gravidez, deve-se lembrar de retornar às doses pré-gravídicas após o parto.</p> <p>Avaliar a possibilidade de administrar a medicação a partir do segundo trimestre de gravidez. Durante o primeiro trimestre de gravidez, acontece praticamente a organogênese.</p> <p>Usar a menor dose e pelo menor tempo possível, pois, na maior parte das vezes, os riscos são dependentes da dose.</p> <p>Todos recém-nascidos expostos a medicações no útero ou pelo leite materno devem ser monitorados quanto a efeitos tóxicos.</p> <p>Se um antidepressivo for suspenso durante a gravidez, sua retirada deve ser gradual a fim de evitar síndrome de abstinência, tanto no feto como para a mãe.</p> <p>Se for clinicamente possível começar a reduzir a dosagem do antidepressivo três semanas antes do parto.</p>
--

Fonte: Cantilino, Einarson; Tramontina, 2012; De Marco, 2003.

53

3. CONCLUSÃO

Concluimos que uma avaliação criteriosa dos riscos e benefícios do tratamento com antidepressivo é de fundamental importância. Em caso de depressão leve é recomendado optar pela psicoterapia. Os casos de depressão maior, se faz necessário avaliar se os benefícios do tratamento superam os riscos.

A classificação de risco da FDA não é muito utilizada, por ser inconclusiva. Sendo assim, o médico deve avaliar, cuidadosamente, cada paciente para a escolha da melhor terapia.

O período em que o antidepressivo é administrado, influencia no tipo de risco. Portanto, a fase gestacional deve ser levada em consideração no momento da decisão terapêutica.

Atualmente, os antidepressivos mais utilizados e mais bem estudados são os ISRSs. Contudo, ainda existem muitas controversas sobre o tema. Neste contexto, é de fundamental importância a realização de mais estudos controlados, contendo números significativos de amostras, para possibilitar maiores esclarecimentos sobre os antidepressivos.

R
E
V
I
S
T
A

REFERÊNCIAS

- ALWAN, S. et al. Maternal use of bupropion and risk for congenital heart defects. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**. 2010. p. x. 1e1-1e6. Disponível em: <http://www.motleyrice.com/sites/default/files/documents/Medical_Drugs/ajog_article-_bupropion.pdf>. Acesso em: 10 jun. 2015.
- ALWAN, S. et al. Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Pregnancy and the Risk of Birth Defects. **N Engl J Med**. v. 356, n. 26. 2007. p. 2684-2692. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa066584>> Acesso em: 7 jun. 2015.
- ANDRADE, S. E. et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Pharmacoepidemiology & Drug Safety**. v. 18, n. 3. 2009. p. 246-52. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19148882>>. Acesso em: 30 jun. 2015.
- BLAYA, C. et al. Diretrizes para o uso de psicofármacos durante a gestação e lactação. In: CORDIOLI, Aristides Volpato et al. **Psicofármacos: Consulta Rápida**. 4. ed. 2011.
- BYATT, N.; D.O.; DELIGIANNIDIS, K. M. FREEMAN, M. P. Antidepressant Use in Pregnancy: A Critical Review Focused on Risks and Controversies. **Acta Psychiatr Scand**. v. 127, n. 2. 2013. p. 94-114. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4006272/>>. Acesso em: 30 jun. 2015.
- CAMACHO, R. S. et al. Transtornos psiquiátricos na gestação e no puerpério: classificação, diagnóstico e tratamento. **Rev. Psiq. Clín.** v. 33, n. 2; 92-102, 2006. p. 92-102. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v33n2/a09v33n2.pdf>>. Acesso em: 21 jul. 2015.
- CAMACHO, R. S.; LORETO, V. Depressão na gestação e no pós-parto: diagnóstico e tratamento. In: RENNÓ; Joel Junior; RIBEIRO, Hewdy Lobo. **Tratado de saúde mental da mulher**. São Paulo: Atheneu, 2012. Cap.10, p. 89-98.
- CANTILINO, A.; EINARSON, A.; Tramontina, J. F. Psicofarmacologia durante a gravidez e a lactação. In: RENNÓ; Joel Junior; RIBEIRO, Hewdy Lobo. **Tratado de saúde mental da mulher**. São Paulo: Atheneu, 2012. Cap.39, p. 351-362.
- CASTEL-BRANCO, M.; FIGUEIREDO, I. V. Terapêutica Farmacológica na Mulher Grávida - Os medicamentos são seguros na gravidez? **Inove Farmácia**. v. 1, n. 1. 2015. p. 24-34. Disponível em: <http://www.researchgate.net/publication/275956814_Teraputica_farmacologica_na_mulher_grvida_os_medicamentos_so_seguros_na_gravidez>. Acesso em: 20 jun. 2015.
- CHAMBERS, C. D. et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. **N Engl J Med**. v. 335, n. 14. 1996. p. 1010-5. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199610033351402>>. Acesso em: 30 jun. 2015.
- CHAMBERS, C. D. Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. **The New England Journal of Medicine**. v. 354, n.6. fev. 2006. p. 579-587. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa052744>>. Acesso em: 30 jun. 2015.
- CORDIOLI, A. V. et al. **Psicofármacos: Consulta Rápida**. 4. ed. 2011.
- CORREA, H. O uso de um antidepressivo reduz o risco de um episódio depressivo maior na gravidez? **Boletim da Associação Mineira de Psiquiatria**. v. 1, n. 1. 2002. p. 3. Disponível em: <<http://www.ampmg.org.br/wp-content/uploads/2013/06/Boletim2012.pdf>>. Acesso em: 20 jul. 2015.
- COSTA, C.; REIS, C.; COELHO, R. Uso de psicofármaco na gravidez. **Acta Obstet Ginecol Port**. v. 4, n. 2, 2010. p. 101-111. Disponível em: <http://www.fspog.com/fotos/editor2/2010-2_artigo_de_revisao_3.pdf>. Acesso em: 13 jun. 2015.
- CUNNINGHAM, G. et al. **Obstetrícia de Williams**. Porto Alegre: AMGH. 23. ed. 2010.
- DE MARCO, M. A. **A face humana da medicina: do modelo biomédico ao modelo biopsicossocial**. Casa do Psicólogo, São Paulo, 2003.

54

R
E
V
I
S
T
A

GRZESKOWIAK, L. E.; GILBERT, A. L.; MORRISON, J. L. Neonatal outcomes after late-gestation exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. **J Clin Psychopharmacol.** v. 32, n. 6. 2012. p. 615–21. Disponível em: <http://www.researchgate.net/publication/230748382_Neonatal_Outcomes_After_Late-Gestation_Exposure_to_Selective_Serotonin_Reuptake_Inhibitors>. Acesso em: 30 jun. 2015.

HENDRICK, V.; ALTSHULER, L. Management of Major Depression during Pregnancy. **Am J Psychiatry.** v. 159, n. 10, 2002. p. 667-73. Disponível em: <<http://ajp.psychiatryonline.org/doi/pdf/10.1176/appi.ajp.159.10.1667>>. Acesso em: 26 jul. 2015.

HUYBRECHTS, K. F. et al. Antidepressant Use Late in Pregnancy and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. **JAMA.** v. 313, n. 21. 2015. p. 2142-2151. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2300602>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

KALLEN, B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. **Arch Pediatr Adolesc Med.** v. 158, n. 4. 2004. p. 312–6. Disponível em: <<http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=485673>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

KALLÉN, B. A.; OTTERBLAD-OLAUSSON, P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.** V. 79, n. 4. 2007. p. 301-308. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17216624>>. Acesso em: 5 jun. 2015.

KIELER, H. 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.** v. 344:d8012. 2012. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/bmj/344/bmj.d8012.full.pdf>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

LOPEZ, J. R. R. A. Uso Clínico de Psicofármacos na Gestação e Lactação. LOPEZ, J. R. R. A; GIORDANO, M. G. **Psiquiatria em Ginecologia e Obstetrícia: da Adolescência ao Climatério.** Editora Rubio Ltda. 2013. Cap. 2, p. 15-24

LOUIK, C. et al. First-Trimester Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and the Risk of Birth Defects. **The New England Journal of Medicine.** v. 356, n. 26, jun., 2007. p. 2675-2683. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa067407>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

LOUIK, C.; KERR, S.; MITCHELL, A. A. First-trimester exposure to bupropion and risk of cardiac malformations. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.** v. 23, n. 10. 2014. p.1066-75. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24920293>>. Acesso em: 20 jul. 2015.

LUND, N.; PEDERSEN, L. H.; HENRIKSEN, T. B. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure in utero and pregnancy outcomes. **Arch Pediatr Adolesc Med.** v. 163, n.10. 2009. p. 949-954. Disponível em: <<http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=382283>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

MALM, H.; KLAUKKA, T.; NEUVONEN, P. J. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. **Obstet Gynecol.** v. 106, n. 6. 2005. p. 1289-96. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16319254>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

MALM, H. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. **Obstetrics & Gynecology.** v. 118, n. 1. 2011. p. 111–20. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21646927>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

MASCHI, S. et al. Neonatal outcome following pregnancy exposure to antidepressants: a prospective controlled cohort study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology.** v. 115, n.2. 2008. p.283–9. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17903222>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

MISSIO, G.; SCHNEIDER, M. A.; SOUZA, M. G. S. Fármacos psicotrópicos na gestação e na amamentação. In: QUEVEDO, João; CARVALHO, André F. **Emergências psiquiátricas.** 3. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014. Cap. 15, p. 259-272.

55

R
E
V
I
S
T
A

MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. M.. Psicofarmacologia de antidepressivo. **Rev Bras Psiquiatr.** vol. 21, maio 1999. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbp/v21s1/v21s1a06.pdf>>. Acesso em: 14 jun. 2015.

NULMAN, I. et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. **The New England Journal of Medicine.** v. 336, n. 4. 1997. p. 258-262. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJM199701233360404>>. Acesso em: 11 jun. 2015.

PEREIRA, P. K.; LOVISI, G. M. Prevalência da depressão gestacional e fatores associados. **Rev Psiq Clin.** Rio de Janeiro, v. 35, n. 4, 2008. p. 144-153. Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rpc/v35n4/04.pdf>>. Acesso em: 16 jun. 2015.

RAMA, A. C. R. et al. **Tratamento Farmacológico da Depressão na Mulher Grávida.** Imprensa da Universidade de Coimbra. Portugal. 2014.

REEFHUIS, J. et al. Specific SSRIs and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. **BMJ.** 2015; 351:h3190. Disponível em: <<http://www.bmj.com/content/bmj/351/bmj.h3190.full.pdf>> Acesso em: 30 jun. 2015.

REIS, M.; KALLÉN, B. Delivery outcome after maternal use of antidepressant drugs in pregnancy: an update using Swedish data. **Psychological Medicine.** v. 40, n. 10. 2010. p. 1723-1733. Disponível em: <[http://www.researchgate.net/publication/40846605_Delivery_outcome_after_maternal_use_of_antidepressant_drugs_in_pregnancy_an_update_using_Swedish_data._Psychol_Med._2010_Oct_40_\(10\)_1723-1733](http://www.researchgate.net/publication/40846605_Delivery_outcome_after_maternal_use_of_antidepressant_drugs_in_pregnancy_an_update_using_Swedish_data._Psychol_Med._2010_Oct_40_(10)_1723-1733)>. Acesso em: 30 jun. 2015.

ROZAS, A. Medicamentos na gravidez e lactação. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba.** v. 6, n. 1. 2004. p. 38 - 43. Disponível em: <[file:///C:/Users/Adm/Downloads/295-42021-1-PB%20\(3\).pdf](file:///C:/Users/Adm/Downloads/295-42021-1-PB%20(3).pdf)>. Acesso em: 19 jun. 2015.

SADOCK, Benjamin J.; SADOCK, Virginia A. **Manual de farmacologia psiquiátrica de Kaplan e Sadock.** Porto Alegre: Artmed, 3. ed. 2002.

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A.; SUSSMAN, N. Manual de Farmacologia Psiquiátrica de Kaplan & Sadock. 5. ed. Porto Alegre: Artmed. 2013.

SOARES, J. P. Uso de medicação psiquiátrica na gravidez. **Psychiatry on line Brasil.** v. 8, n. 8. Ago. 2003. Disponível em: <http://www.polbr.med.br/ano03/artigo0803_2.php>. Acesso em: 5 jun. 2015.

SOUZA, C. A. C.; CECHINEL, Kelen Cancellier. Antidepressivos na ginecologia e obstetrícia. **Psychiatry on line Brasil.** v. 18, n. 3. Mar., 2013. Disponível em: <<http://www.polbr.med.br/ano13/art0313a.php>>. Acesso em: 25 jun. 2015.

SULZBACH, M. et al. Depressão gestacional e pós-parto. In: QUEVEDO, João; SILVA, Antônio Geraldo. **Depressão: Teoria e Clínica.** Porto Alegre: Artmed. 2013. Cap.16, p. 179-195.

WICHMAN, C. L. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. **Mayo Clinic Proceedings.** v. 84, n.1. 2009. p. 23-7. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2664566/>>. Acesso em: 30 jun. 2015.

56

R
E
V
I
S
T
A