

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA
ESPECIALIZAÇÃO EM FARMACOLOGIA**

**EFEITOS DA UTILIZAÇÃO DE ANTIDEPRESSIVOS
NO DESENVOLVIMENTO FETAL**

Belo Horizonte

2020

JERUSA FERNANDES DE AMARANTE

**EFEITOS DA UTILIZAÇÃO DE ANTIDEPRESSIVOS
NO DESENVOLVIMENTO FETAL**

Trabalho de Conclusão de Curso,
como requisito parcial, para obter o
título de Especialista em Farmacologia
apresentado ao Departamento de
Farmacologia da Universidade Federal
de Minas Gerais.

Orientador: Professora Dra. Daniele
Cristina de Aguiar

Belo Horizonte

2020

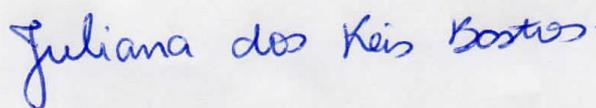
**EFEITOS DA UTILIZAÇÃO DE ANTIDEPRESSIVOS
NO DESENVOLVIMENTO FETAL**

JERUSA FERNANDES DE AMARANTE

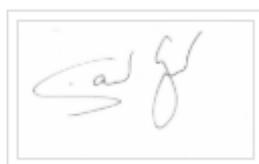
Monografia de Especialização defendida e aprovada, no dia **16 de setembro de 2020**,
pela Banca Examinadora constituída pelos seguintes professores:



PROF. ANTÔNIO CARLOS PINHEIRO DE OLIVEIRA
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



DRA. JULIANA DOS REIS BASTOS
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS



PROF.ª DANIELE CRISTINA DE AGUIAR
UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ORIENTADOR

Curso de Especialização em Farmacologia

Instituto de Ciências Biológicas - Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Belo Horizonte, 16 de setembro de 2020

Dedico este trabalho a meus pais, meu marido Gustavo e meu filho Bento.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que me deu a vida e o dom da sabedoria. Aos meus pais, que me deram além da formação acadêmica, a formação daquilo que eu sou. Ao Gustavo, meu companheiro, parceiro integral, obrigada por me apoiar, me incentivar em todos os meus objetivos. Ao Bento por me encorajar a ser melhor, por mim, por ele, obrigada por abrir mão da minha presença nos momentos em que eu precisei me ausentar para concluir essa etapa. Às amigas e companheiras de curso por dividirem prazerosamente cada instante dessa jornada. Aos professores por compartilharem uma das maiores riquezas que o ser humano pode ter, o conhecimento.

“Reze como se tudo dependesse de Deus. Trabalhe como se tudo dependesse de você”

Santo Agostinho

RESUMO

Ansiedade e depressão são comuns durante a gravidez, afetando até 8 e 12% das mulheres grávidas, respectivamente. A presença desses transtornos pode alterar fenótipos na prole e o desenvolvimento ao longo da vida. Um número crescente de mulheres grávidas recebe medicamentos antidepressivos para tratar esses distúrbios afetivos, e o uso desses medicamentos na gravidez são associados a riscos adversos a longo prazo para crianças, como por exemplo, comprometimento do desenvolvimento neuromotor, e o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos na vida adulta. Tais consequências são decorrentes do fato que esses fármacos atravessam a barreira placentária, deixando o feto susceptível durante esse estágio de desenvolvimento altamente plástico do sistema nervoso central. Porém os distúrbios da depressão e ansiedade durante a gestação também predis põem a prole a atrasos no desenvolvimento e maior probabilidade de desenvolver distúrbios psiquiátricos na vida adulta. Assim, o abandono do tratamento pela gestante pode ser ainda mais prejudicial ao feto. O presente trabalho tem por objetivo realizar uma revisão narrativa sobre os riscos e benefícios do uso de antidepressivos pela gestante e os efeitos subsequentes na prole.

Palavras-chave: antidepressivos; riscos; gestação; desenvolvimento fetal; prole.

ABSTRACT

Anxiety and depression are common during pregnancy, affecting up to 8 and 12% of pregnant women, respectively. Therefore, the phenotypes in offspring may be affected throughout life. An increasing number of pregnant women receive antidepressant medications to treat these affective disorders, and the use of these medications in pregnancy is associated with long-term adverse risks for children, such as impaired neuromotor development, and the development of psychiatric disorders in adult life. Those effects are associated with the fact that these drugs cross a placental barrier, leaving the susceptible fetus during this highly plastic stage of development of the central nervous system. However, depression and anxiety disorders during pregnancy also predispose the offspring to developmental delays and an increased propensity to psychiatric disorders throughout life. For these reasons, the abandonment of treatment by the pregnant woman can be even more harmful to the fetus. The present work aims to carry out a narrative review of the risks and benefits of medication use by pregnant women and the subsequent effects on their offspring.

Keywords: antidepressants; risks; pregnancy; fetal development; offspring.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Resumo dos estudos pré-clínicos sobre a exposição intrauterina a antidepressivos	25
Tabela 2: Resumo dos estudos clínicos sobre a exposição intrauterina a antidepressivos.....	26
Tabela 3: Resumo dos estudos neonatais englobando revisões bibliográficas sobre a exposição intrauterina a antidepressivos	28

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

5-HT	Serotonina
ADT	Antidepressivo tricíclico
BPN	Baixo peso ao nascer
CIT	Citalopram
CPF	Córtex pré-frontal
DA	Dopamina
DCC	Defeito cardíaco congênito
FDA	Food and Drug Administration
FLX	Fluoxetina
GR	Receptor de glicocorticoides
HbO ₂	Oxihemoglobina
HPA	Eixo hipotálamo-hipófise-adrenal
HPG	Eixo hipotálamo-hipófise-gonadal
HPPN	Hipertensão pulmonar persistente neonatal
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina
IMAO	Inibidor da monoamina oxidase
IRSN	Inibidor da recaptção de serotonina e noradrenalina
ISRS	Inibidor seletivo da recaptção de serotonina
MAO	Monoamina oxidase
NA	Noradrenalina
NO	Óxido nítrico
nNOS	Óxido nítrico sintase neuronal

Phe	Fenilefrina
PNAS	Síndrome de má adaptação neonatal
PSD	Densidade pós-sináptica
SNC	Sistema nervoso central
SYP	Sinaptofisina
TDAH	Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade
TEA	Transtorno do espectro do autismo
UTIN	Unidade de tratamento intensivo neonatal
ZNF575	Gene Zinc Finger 575

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR	14
1.2 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS	15
1.2.1 Inibidores da monoamina oxidase	16
1.2.2 Antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina	17
1.2.3 Inibidores seletivos da recaptção de serotonina	17
1.2.4 Inibidores da recaptção de noradrenalina e dopamina e antagonistas dos receptores de serotonina	18
1.3 DEPRESSÃO PERINATAL.....	18
1.4 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS UTILIZADOS NA DEPRESSÃO PERINATAL.....	19
1.5 EFEITOS NO DESENVOLVIMENTO FETAL.....	20
1.6 JUSTIFICATIVA.....	21
2 OBJETIVOS.....	23
2.1 GERAL	23
2.2 ESPECÍFICOS	23
3 METODOLOGIA DA PESQUISA	24
4 RESULTADOS.....	25
5 DISCUSSÃO	30
5.1 ADAPTAÇÃO NEONATAL	30
5.2 ÍNDICE DE APGAR	31
5.3 PESO AO NASCER	31
5.4 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS	32

5.5 PREMATURIDADE.....	33
5.6 DESENVOLVIMENTO MOTOR.....	34
5.7 DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO	35
5.7.1 Temperamento infantil	38
5.8 EPIGENÉTICA	39
5.9 SISTEMA VASCULAR	39
6 CONCLUSÃO	41
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	42

1 INTRODUÇÃO

Ansiedade e depressão são comuns durante a gravidez, afetando até 8 e 12% das mulheres grávidas, respectivamente (Cardenas et al., 2019). A ansiedade materna e os distúrbios do humor presentes durante a gravidez e logo após o nascimento coincidem com rápidos períodos de desenvolvimento, em que sistema nervoso fetal em desenvolvimento está particularmente vulnerável à influência de experiências precoces (Erickson et al., 2019). Dados da literatura indicam que ansiedade e depressão pré-natais estão associadas a uma ampla gama de consequências perinatais, incluindo risco de nascimento prematuro e baixo peso ao nascer, alterações nos níveis de cortisol em neonatos e problemas comportamentais infantis, incluindo cognição prejudicada e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH, Ghavamabadi et al., 2018).

Em geral, a programação fetal refere-se a várias alterações pré-natais na fisiologia materna (por exemplo, resposta ao estresse, doença pré-existente, uso/abuso de substâncias), podendo alterar fenótipos da prole e seu desenvolvimento ao longo da vida. Apesar da evidência desses efeitos de programação, observa-se heterogeneidade nos resultados, onde algumas crianças são afetadas adversamente, enquanto outras não sofrem consequências a longo prazo (Erickson et al., 2019).

Os processos epigenéticos durante o desenvolvimento fetal são uma forma pela qual fatores ambientais podem afetar o fenótipo ao longo da vida (Cardenas et al., 2019). Ainda não há dados que mostrem se os medicamentos antidepressivos ou a psicopatologia subjacente na gravidez afetam a programação fetal através de processos epigenéticos.

Os agentes farmacológicos conhecidos como antidepressivos são utilizados para tratar distúrbios afetivos. Os Inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e Inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) são os antidepressivos mais amplamente prescritos no mundo (Laurent et al., 2016). Os ISRSs substituíram os antidepressivos tricíclicos (ADTs) como tratamento de primeira escolha para muitos transtornos psiquiátricos, pois possuem perfil de segurança mais favorável e menor toxicidade (Higashi et al., 2018). Um número crescente de mulheres

grávidas recebe tais medicamentos, prescritos para tratar sintomas de depressão e ansiedade clinicamente significativos (Velasquez et al., 2019). A taxa de prescrições de antidepressivos para mulheres grávidas aumentou na última década, e as estimativas sugerem que pelo menos uma em cada dez mulheres usa antidepressivos durante a gravidez (Jiang et al., 2017).

Os antidepressivos atravessam prontamente as barreiras placentária e hematoencefálica, o que pode deixar o feto suscetível ao efeito desses medicamentos durante esse estágio de desenvolvimento altamente plástico do sistema nervoso central (SNC) (Vera-Chang et al., 2018). Alguns estudos epidemiológicos sugerem uma associação entre a exposição intrauterina ao ISRS e o aumento dos riscos adversos para os filhos, incluindo o desenvolvimento do espectro do autismo (TEA), TDAH, transtornos de depressão e ansiedade (Velasquez et al., 2019), atrasos no desenvolvimento psicomotor e controle dos movimentos motores, alterações na atividade cardíaca e aumento do risco de hipertensão pulmonar persistente neonatal (HPPN) (Higashi et al., 2018). Outros estudos não encontraram aumento do risco na descendência associada ao tratamento materno com antidepressivos (Velasquez et al., 2019).

O abandono do tratamento, para evitar possíveis riscos associados à exposição fetal ao antidepressivo, também aumenta o risco de transtornos psiquiátricos e atrasos no desenvolvimento da prole, pois a depressão e ansiedade maternas também são altamente prejudiciais ao feto (Velasquez et al., 2019).

1.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

O transtorno depressivo maior (TDM) ou depressão unipolar é uma doença debilitante caracterizada por pelo menos um discreto episódio depressivo com duração de pelo menos duas semanas e envolvendo mudanças nítidas de humor, interesses e prazer, mudanças na cognição e sintomas vegetativos (Otte et al., 2016), levando a perdas profissionais, prejuízo físico e psíquico, além de considerável morbimortalidade por suicídio ou por associação com outras doenças (AMARAL et al., 2007).

O TDM ocorre cerca de duas vezes mais em mulheres do que em homens e afeta cerca de 6% da população adulta em todo o mundo a cada ano (Otte et al., 2016). É o que mais contribui para a carga de doenças causadas por problemas de saúde mental em todo o mundo devido à sua alta prevalência, altas taxas de recorrência, cronicidade e comorbidade com doenças físicas. Assim, o tratamento eficaz e precoce é fundamental (Schmaal et al., 2020).

Os fatores de risco que podem desencadear ou agravar o TDM compreendem, além do componente genético, com uma herdabilidade próxima de 40%, a influência de algumas doenças médicas, traumas, lesões traumáticas cerebrais e medulares e eventos estressores (Sales et al., 2018).

Nenhum mecanismo estabelecido pode explicar todos os aspectos da doença. No entanto, o TDM está associado a alterações nos volumes regionais do cérebro, particularmente no hipocampo, e a mudanças funcionais nos circuitos cerebrais, como a rede de controle cognitivo e a rede de saliência afetiva. Além disso, distúrbios nos principais sistemas neurobiológicos responsivos ao estresse, incluindo o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HPA) e o sistema imunológico, ocorrem no TDM (Otte et al., 2016).

A hipótese de monoamina revisada sugere que a depleção de monoaminas pode desempenhar um papel mais modulador, de modo que influencia outros sistemas neurobiológicos (por exemplo, sinalização intracelular ou outros sistemas neurotransmissores e neuropeptídeos) ou deve estar presente no contexto de estressores (Hillhouse e Porter, 2016)

1.2 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS

Para o tratamento da depressão, utiliza-se um grupo de medicamentos heterogêneos, que se classificam atualmente conforme seu mecanismo de ação (Magalhães et al., 2016).

A primeira classe de antidepressivos usada para gerenciar a depressão foram os inibidores da monoamina oxidase, também conhecido como IMAO, estes foram

seguidos por ADCs. As classes mais recentemente desenvolvidas e mais conhecidas de antidepressivos são ISRSs e IRSNs. Antidepressivos inibidores de recaptção adicionais incluem inibidores de recaptção de noradrenalina e dopamina (IRNDs) e antagonistas dos receptores de serotonina. Como o nome indica, inibidores da recaptção inibem um determinado neurotransmissor de ser levado de volta ao neurônio pré-sináptico, permitindo que ele permaneça na fenda pós-sináptica para se ligar aos receptores pós-sinápticos, melhorando, assim, o humor da pessoa (Sabella, 2018).

1.2.1 Inibidores da monoamina oxidase

Os IMAOs ao inibirem a enzima monoamina oxidase (MAO) apresentam efeito pronunciado sobre a capacidade do corpo de metabolizar monoaminas endógenas e monoaminas exógenas (Brunton et al., 2012). Existem duas isoenzimas, MAO_A e MAO_B, e a distribuição dessas isoenzimas varia pelo corpo. A MAO_A é principalmente responsável pela atividade enzimática da desaminação de serotonina (5-HT), melatonina, noradrenalina (NA) e adrenalina. Em contraste, MAO_B é responsável pela atividade enzimática para a quebra de fenetilamina e benzilamina. Curiosamente, ambas as isoenzimas desaminam a dopamina (DA), a tiramina e a triptamina. O resultado da inibição da MAO é que as concentrações do neurotransmissor aumentam no terminal pré-sináptico, ficando, assim, prontamente disponíveis para liberação quando os potenciais de ação atingem o terminal nervoso (Hillhouse e Porter, 2016). A proteção de monoaminas exógenas conduz as interações medicamentosas e alimentares significativas (Brunton et al., 2012), levando ao aumento da frequência cardíaca, hipertensão e sudorese, por esse motivo os IMAO raramente são usados, ou são os últimos antidepressivos a serem usados (Sabella, 2018).

Mais tarde, foi determinado que a inibição da MAO_A estava funcionalmente envolvida nos efeitos antidepressivos dos inibidores da MAO. Em uma tentativa de melhorar a segurança dos inibidores da MAO, o desenvolvimento de medicamentos se concentrou em inibidores reversíveis e seletivos da MAO_A, por exemplo, moclobemida e brofaromina (Hillhouse e Porter, 2016).

1.2.2 Antidepressivos tricíclicos e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina

O efeito antidepressivo observado com essas moléculas é consequência do aumento da neurotransmissão serotoninérgica e noradrenérgica, ou seja, Os ADTs e os IRSNs atuam bloqueando os transportadores de 5-HT, chamados de SERT, também conhecidos como 5-HTT ou SLC6A4 e / ou NA, chamados de NET, também conhecidos como SLC6A2 (Laurent et al., 2016).

Os efeitos colaterais mais frequentemente encontrados com ADC, como a amitriptilina e nortriptilina, por exemplo, são toxicidade cardíaca, secura da boca, constipação, retenção urinária e ganho de peso, sendo, por isso, os medicamentos dessa classe, cada vez mais substituídos pelos ISRSs e IRSNs (David e Gourion, 2016).

1.2.3 Inibidores seletivos da recaptação de serotonina

Os ISRSs, como a fluoxetina (FLX), sertralina, citalopram (CIT), entre outros, exercem suas ações terapêuticas inibindo, seletivamente, a recaptação de 5-HT, facilitando a neurotransmissão serotoninérgica, ou seja, bloqueiam seletivamente os transportadores específicos de 5-HT, que medeiam a recaptação de 5-HT no terminal pré-sináptico. Assim, esses medicamentos aumentam os níveis extracelulares desses neurotransmissores, para, efetivamente, aliviar os sintomas da depressão (Marcelos et al., 2015).

Os ISRSs são mais seguros do que IMAOs e ATCs, têm menos efeitos adversos e são menos prováveis de resultar em morte por overdose, por isso estão entre os medicamentos mais comumente usados para controlar a depressão (Sabella, 2018).

1.2.4 Inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina e antagonistas dos receptores de serotonina

Os IRNDs, como a bupropiona, melhoram tanto a neurotransmissão noradrenérgica quanto dopaminérgica através da inibição da recaptação dessas monoaminas, além disso seu mecanismo pode envolver a liberação pré-sináptica de NA e DA (Brunton et al., 2012).

Os efeitos farmacológicos mais potentes dos antagonistas dos receptores de 5-HT, como a trazodona, são o bloqueio dos receptores 5-HT₂ e α 1-adrenérgicos, a trazodona também inibe o transportador de 5-HT, mas é acentuadamente menos potente para essa ação com relação a seu bloqueio dos receptores 5-HT_{2A} (Brunton et al., 2012).

1.3 DEPRESSÃO PERINATAL

Depressão é um problema de saúde com repercussões mundiais e é frequentemente observada durante a gravidez, com um grande número de gestantes afetadas pelos sintomas da depressão (Marcelos et al., 2015). Tal situação é preocupante, pois a gestação é uma condição relativamente comum em mulheres em idade fértil, dada a importância de hormônios reprodutivos como estrogênio, progesterona, ocitocina, prolactina e glicocorticoides na regulação da atividade e função da 5-HT (Hogue et al., 2017).

Estressores gestacionais também afetam o sistema central de 5-HT do cérebro materno. Pesquisas relatam que o estresse repetido durante a gravidez aumenta a rotatividade de 5-HT no córtex pré-frontal (CPF). Em mulheres com depressão perinatal, os níveis dessa monoamina são 50% inferiores aos níveis normais e o seu potencial de ligação aos receptores é reduzido de 20% a 28%. Mulheres portadoras de alelos curtos do gene transportador da 5-HT são ainda mais susceptíveis a desenvolver a depressão perinatal (Pawluski et al., 2019).

A estimativa do risco de exposição a antidepressivos no feto em desenvolvimento é muito importante, pois a depressão pré-natal não tratada carrega seu próprio perfil de risco para o feto e a mãe (Bandoli et al., 2019), incluindo pouco crescimento fetal, nascimento prematuro (Cardenas et al., 2019) e vários resultados neonatais adversos, por exemplo, prejuízos nas habilidades cognitivas e físicas e aumento do risco de desenvolver transtornos neuropsiquiátricos (Vera-Chang et al., 2018). Além de afetar as díades mãe-bebê, envolvendo menos atenção mútua, comunicação vocal e visual, toque e sorriso, já que a 5-HT desempenha um papel significativo na matrescência, isto é, na transição para a maternidade e na regulamentação da prestação de cuidados a partir de então (Pawluski et al., 2019).

1.4 FÁRMACOS ANTIDEPRESSIVOS UTILIZADOS NA DEPRESSÃO PERINATAL

Os ISRSs são a primeira escolha para o tratamento farmacológico para mulheres que vivenciam depressão ou ansiedade durante o período perinatal (Hutchison et al., 2018), seguidos por IRSNs como a venlafaxina (Hogue et al., 2017). O estudo observacional de Bandoli et al., 2019 mostrou, ainda, o uso de bupropiona, ADTs, outras classes de antidepressivos e tratamentos com mais de uma classe de antidepressivo. Devido a maior porcentagem de uso, a maioria dos estudos sobre a repercussão da exposição intrauterina para os fetos tratam apenas dos ISRSs.

Quando usados na gravidez, os antidepressivos alteram a sinalização central de 5-HT do feto durante o crescimento inicial do cérebro e podem contribuir para riscos desenvolvimentais (Brandlistuen et al., 2015).

Embora a prevalência do uso de antidepressivos na gravidez esteja aumentando, a descontinuação de antidepressivos devido à gravidez também está aumentando. Estudos anteriores observaram um subgrupo distinto de mulheres que interromperam a terapia antidepressiva por volta do momento do conhecimento da gravidez. Esse grupo pode ter um risco aumentado de resultados adversos ao nascimento devido a um agravamento dos sintomas de depressão na ausência da farmacoterapia (Bandoli et al., 2019).

A maioria dos ISRSs e dos IRSNs estão classificados na categoria C, no sistema de classificação da Food and Drug Administration (FDA) quanto ao risco teratogênico, com exceção da paroxetina, que é classificada na categoria D devido a um potencial aumento do risco de doenças cardiovasculares e outras malformações. (Hogue et al., 2017).

A dosagem de medicamentos é um princípio fundamental da teratologia, como demonstrado por um estudo de estratificação de dose de paroxetina, onde malformações cardíacas não foram significativas após a exposição à paroxetina em que houve estratificação da dose. Apenas doses de paroxetina > 25 mg foram associados a malformações congênitas. Pesquisadores estratificaram doses como alta (sertralina > 150 mg, CIT > 40 mg, escitalopram > 20 mg, paroxetina > 40 mg, FLX > 40 mg). (Hogue et al., 2017).

1.5 EFEITOS NO DESENVOLVIMENTO FETAL

A 5-HT e seu desenvolvimento adequado são críticos para a função neurológica típica e implicados em uma variedade de processos de neurodesenvolvimento e condições psiquiátricas. Nos estágios fetais, os receptores de 5-HT já estão localizados no tálamo humano e são necessários para o desenvolvimento adequado de circuitos sensoriais de bloqueio. O transportador de 5-HT também é transitoriamente expresso nos axônios talamocorticais durante o desenvolvimento (Rahn et al., 2019).

Segundo Park e Oberlander, 2018 e Hutchison et al., 2018, a 5-HT e a expressão de seus receptores no embrião atuam como reguladores do crescimento em eventos de desenvolvimento selecionados. Em apoio a isso, animais deficientes em 5-HT, usando métodos de depleção, mostram que seus níveis reduzidos levam à redução do crescimento cerebral e corporal. Mais tarde, no cérebro maduro, a 5-HT molda cognição, atenção e responsividade ao estresse.

A 5-HT desempenha papéis tróficos importantes durante o desenvolvimento, regulando a proliferação, diferenciação, migração e sinaptogênese neuronal, além de seu papel de destaque na programação do eixo do estresse, também conhecido como

o eixo HPA que é altamente plástico durante o desenvolvimento (Vera-Chang et al., 2018). Assume-se, então, que o tratamento farmacológico com antidepressivos durante a gravidez afeta negativamente os processos neurogênicos dependentes de 5-HT no cérebro fetal em desenvolvimento. Estudos em modelos animais mostram que as exposições pré-natais ao ISRS reduzem a inervação e a função serotoninérgica e, dependendo do ISRS e do tempo de exposição, provocam ou reduzem comportamentos depressivos e ansiosos durante a vida (Velasquez et al., 2019).

Hogue et al., 2017 associa a exposição aos ISRSs a sintomas negativos logo após o nascimento, incluindo pontuações de Apgar mais baixas. O índice de Apgar é um sistema de pontuação que abrange um método rápido de avaliar o estado clínico do recém-nascido com 1 e 5 minutos de idade e a necessidade de intervenção imediata para estabelecer a respiração. A observação do primeiro minuto diz como ocorreu a transição intraútero para a vida fora do útero e a avaliação do quinto minuto determina melhor as condições do bebê, que já deve estar mais estável. O índice de Apgar compreende 5 componentes: frequência cardíaca, esforço respiratório, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor, cada um dos quais recebe uma pontuação de 0 a 2 e o somatório de cada componente resultará no índice de Apgar. Bebês que têm o resultado de Apgar entre 8 e 10 são considerados saudáveis, entre 5 e 7 com asfixia leve, 3 e 4, asfixia moderada e de 0 a 2 com asfixia grave (Academia Americana de Pediatria, 2006).

Estudos em humanos sobre a exposição perinatal a antidepressivos são complicados pela heterogeneidade genética e ambiental intrínseca em qualquer população humana, bem como pela influência confusa do diagnóstico materno (Rahn et al., 2019).

1.6 JUSTIFICATIVA

A depressão pós-parto já foi alvo de inúmeros estudos, mas a literatura referente à depressão pré-natal é escassa, mesmo a prevalência global de depressão sendo alta durante a gravidez. Acrescenta-se o fato de que a depressão pós-natal

geralmente é uma continuação ou recorrência da depressão pré-natal existente, principalmente se a mesma foi tratada inadequadamente. Ainda, a depressão pré-natal não tratada está associada a complicações na gravidez, como pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascer, prematuridade e aumento dos níveis plasmáticos de hormônios do estresse na gestante e no recém-nascido.

Estudos observacionais sobre o desenvolvimento neurológico após exposição fetal ao medicamento antidepressivo mostram resultados conflitantes. O risco aumentado de defeitos congênitos relacionados aos antidepressivos ISRSs é pouco relatado, exceto para a paroxetina, a qual foi associada a um pequeno aumento no risco de defeitos cardíacos. A questão se a exposição fetal aos ISRSs causa efeitos no desenvolvimento neurológico a longo prazo permanece inconclusiva. A compreensão do impacto do medicamento no feto continua sendo um desafio e entender por que o desenvolvimento de algumas crianças, mas não todas, está em risco é uma questão importante. Assim, essa revisão visa abordar sobre a segurança de tais medicamentos para o desenvolvimento fetal.

2 OBJETIVOS

2.1 GERAL

- Realizar uma revisão narrativa da literatura sobre o uso dos medicamentos antidepressivos durante o período perinatal no desenvolvimento fetal e subsequentes efeitos adversos na prole.

2.2 ESPECÍFICOS

- Verificar a prevalência de efeitos adversos pré-natais e pós-natais ocorridos na prole exposta aos medicamentos antidepressivos.
- Avaliar se a exposição intrauterina aos antidepressivos aumenta os riscos de má adaptação neonatal ou distúrbios do desenvolvimento neurológico fetal.

3 METODOLOGIA DA PESQUISA

O desenvolvimento do presente trabalho ocorreu através de revisão bibliográfica realizada na plataforma Pubmed, utilizando a base de dados do medline. Foram utilizados os unitermos: *antidepressant and pregnancy and fetal development*. Optou-se pelos artigos publicados nos últimos cinco anos. Dos 111 artigos encontrados foram excluídos todos aqueles que não concluíram os resultados, não utilizavam exclusivamente medicamentos antidepressivos, que tratavam sobre outros transtornos psiquiátricos associados à ansiedade e à depressão, por exemplo, transtorno bipolar; os que tratavam de outras comorbidades associadas à gravidez que não fossem transtornos de ansiedade e depressão, por exemplo câncer de mama, doenças renais e diabetes gestacional e também aqueles que tratavam da farmacoterapia com antidepressivos em um período que não fosse o da gravidez, por exemplo o puerpério. Restando 39 artigos com estudos e resultados conclusivos sobre a depressão perinatal e a farmacoterapia antidepressiva utilizada durante qualquer período gestacional e seus efeitos na prole.

4 RESULTADOS

Esse estudo revisou artigos de ensaios pré-clínicos (**Tabela 1**), ensaios clínicos (**Tabela 2**) e revisões bibliográficas (**Tabela 3**). Os resultados encontrados estão compilados abaixo.

Tabela 1: Resumo dos estudos pré-clínicos sobre a exposição intrauterina a antidepressivos.

Classe de antidepressivos	Publicação	Resultados
FLX	Gemmel et al., 2017 Gemmel et al., 2019	A FLX protege contra efeitos do estresse materno no córtex pré-frontal, principalmente na prole fêmea. Aumentou a interação social na prole fêmea e aumentou comportamentos de ataque na prole macho.
ISRS	Hutchison et al., 2018	A exposição precoce a ISRS, pode produzir alterações a longo prazo no crescimento, locomoção, metabolismo e humor por meio de alterações na produção e na fisiologia da 5-HT relacionada ao eixo intestino-cérebro.
FLX	Ghavamabadi et al., 2018	A diminuição do crescimento neonatal causada pela exposição à FLX atrasa o crescimento de órgãos como rins, coração e pulmão.
ISRS	Marcelos et al., 2015 Fraher et al., 2016 Weaver et al., 2019	O tratamento com ISRS diminuiu a mineralização óssea, a expressão de marcadores específicos para osteoblastos maduros, sem associação com apoptose, culminando em pouco crescimento mandibular, redução da fração do volume ósseo trabecular e do comprimento do fêmur em camundongos.
FLX	Nguyen et al., 2019	A má adaptação neonatal associada à exposição pré-natal ao ISRS se dá não pela toxicidade do ISRS, mas pelo desenvolvimento cerebral alterado pela exposição ao ISRS.
FLX	Rahn et al., 2019	A exposição perinatal ao ISRS causa déficits funcionais a longo prazo observáveis no cérebro na

		idade adulta, avaliados pela redução da resposta cortical à estimulação somatossensorial.
CIT	Velasquez et al., 2019	O CIT reverte os principais efeitos do estresse gestacional materno no desenvolvimento cerebral da prole, aumentando o número total de células da camada profunda em regiões corticais, sem alterar as proporções de neurônios específicos da camada.
FLX	Vera-Chang et al., 2018	A exposição à FLX suprime os níveis de cortisol por três gerações consecutivas nos descendentes não expostos. E esses baixos níveis de cortisol estão ligados a atividades locomotoras e exploratórias significativamente reduzidas em machos adultos.
Paroxetina	Zhong et al., 2020	Concentrações terapêuticas relevantes de paroxetina induzem anormalidades no desenvolvimento de células cerebrais que podem levar a efeitos adversos.
FLX	Houwing et al., 2020 Kiryanova et al., 2017	A exposição perinatal à FLX, ou o estresse materno, ou sua combinação leva a alterações persistentes e discerníveis em seus sistemas circadianos quando adultos.
FLX	Avitsur et al., 2016	Vários aspectos da resposta ao estresse foram modificados pela FLX pré-natal de maneira dependente da idade.
FLX	Higashi et al., 2018	A FLX perinatal prejudicou a contração aórtica induzida por fenilefrina (Phe) de maneira específica para o sexo.
Venlafaxina	Laurent et al., 2016	Aumento significativo do índice placentário e incidência de anomalias cardíacas fetais.

Tabela 2: Resumo dos estudos clínicos sobre a exposição intrauterina a antidepressivos.

Classe de antidepressivos	Publicação	Resultados
Qualquer classe de antidepressivos	Brandlistuen et al., 2015	A exposição pré-natal a antidepressivos foi associada a níveis aumentados de sintomas de ansiedade em crianças de 3 anos. O efeito foi

		específico para a ansiedade e não foi associado à reatividade emocional, queixas somáticas, problemas de sono, problemas de atenção ou agressão.
ISRS	Hogue et al., 2017 Kivistö et al., 2016	A exposição intrauterina a ISRSs foi associada a diminuições nos índices de Apgar em comparação com os controles e aumento das admissões em UTI neonatal. Doses mais altas de sertralina foram associadas a piores resultados. Além disso os recém-nascidos expostos apresentaram cordões umbilicais mais longos do que recém-nascidos não expostos, em virtude de maior movimentação intrauterina, sugerindo hiperatividade fetal.
ISRS	Nezvalová-Henriksen et al., 2016 Bandoli et al., 2019	A exposição pré-natal a ISRSs durante dois ou mais trimestres pode diminuir o peso do bebê ao nascer e a idade gestacional. Bandoli et al não observou a diminuição da idade gestacional, apenas o baixo peso ao nascer, com resultados piores quanto maior a trajetória do uso do antidepressivo.
ISRS	Erickson et al., 2019	Para meninas os sintomas internalizantes da mãe deprimida foram associados a um pior temperamento infantil enquanto a exposição ao ISRS previu reduções no sofrimento e aumento do sorriso. Para os meninos, os sintomas de internalização materna geralmente não afetam os perfis de temperamento, enquanto a exposição ao ISRS foi associada a maiores períodos de sofrimento.
ISRS	Wemakor et al., 2015	A exposição à FLX foi associada a DCC geral e a DCC grave pelo uso de paroxetina. E a exposição a ISRS, em modo geral, foi associada à estenose ano-retal, gastrosquise, displasia renal e pé torto.
Qualquer classe de antidepressivo	Galbally et al., 2017	76% dos neonatos expostos a antidepressivos apresentaram sintomas de má adaptação neonatal.
Qualquer classe de antidepressivo	McLean et al., 2019	Não foi observada diferença na hemodinâmica do fluxo sanguíneo uteroplacentário em mulheres que tomam medicamentos antidepressivos, nem redução de peso ao nascer, nem maiores quantidades de partos prematuros, em relação aos controles não expostos à antidepressivos.

ISRS	Ansah et al., 2019	Os bebês expostos a ISRSs no útero reduziram significativamente as dimensões dos ventrículos cardíacos.
ISRS e ADC	Cardenas et al., 2019	Menor metilação do DNA na região cg22159528 do gene ZNF575.
ISRS	Kieviet et al., 2016	A exposição precoce à ISRS aumenta os níveis de cortisol, resultando em má adaptação neonatal e dificuldade de exploração de novos ambientes no sexo feminino, sugerindo a alteração do eixo HPA.
ISRS	Jha et al., 2016	Os neonatos expostos ao ISRS exibiram mudanças generalizadas na microestrutura da substância branca em comparação com os controles correspondentes.
ISRS	Salisbury et al., 2020	A exposição pré-natal ao ISRS pode aumentar o risco de dificuldades gastrointestinais na infância.
ISRS	Park e Oberlander 2018	Crianças com alelos curtos do gene transportador de serotonina, refletindo menor recaptção de 5-HT, tiveram maiores riscos de depressão pela exposição aos ISRSs, devido a uma hiperserotonemia e diminuição da plasticidade neuronal. Apenas crianças com alelos longos (altos níveis de recaptção de 5-HT) se beneficiaram do tratamento com ISRS pela mãe deprimida.
ISRS	Viktorin et al., 2016	Associação entre a exposição ao ISRS e a idade gestacional reduzida, menor tamanho do recém-nascido e menor comprimento do perímetro cefálico, porém esses achados podem ser causados pela exposição ao antidepressivo ou por características próprias da mãe.

Tabela 3: Resumo dos estudos neonatais englobando revisões bibliográficas sobre a exposição intrauterina a antidepressivos.

Classe de antidepressivos	Publicação	Resultados
ISRS	Rosenfeld et al., 2020	A exposição ao ISRS interrompe a sinalização de 5-HT na placenta, afetando a proliferação, divisão e invasão

		celular, o que pode resultar em anormalidades neurocomportamentais.
ISRS	Andrade, 2017	Alguns dos novos estudos reforçam a conclusão de que o uso de antidepressivos durante a gravidez provavelmente é um marcador de TEA, porém fatores genéticos, ambientais e comportamentais não medidos ou desconhecidos podem servir de fatores de confusão.
ISRS	Rotem-Kohavi et al., 2020	Sugere que a exposição pré-natal ao ISRS está associada a alterações estruturais, microestruturais e funcionais da substância branca cerebral que influenciam no desenvolvimento do bebê, porém a maioria dos modelos de estudo ainda carece de grupos de controle suficientes para eliminar os efeitos confusos do humor da mãe. Além da não inclusão da transmissão familiar de fenótipos relacionados à depressão.
ISRS	Gingrich et al., 2017	Alterações de circuitos cerebrais pela interrupção do sequestro de 5-HT por neurônios não serotoninérgicos induzida pelos ISRSs parecem predispor os fetos à depressão e aos fenótipos relacionados à ansiedade que surgem após a adolescência.
Qualquer classe de antidepressivos	Jiang et al., 2018	Sugere-se que a exposição a antidepressivos durante a gravidez está associada a um risco aumentado de TDAH na prole. No entanto, as taxas de TDAH na prole de mães que usaram antidepressivos durante a gravidez não diferiram significativamente daquelas de mães com condições psiquiátricas não tratadas, sugerindo que a doença psiquiátrica materna também é um risco ao desenvolvimento do TDAH
ISRS, IRSN	Masarwa et al., 2018	A exposição a ISRS ou IRSN durante a gravidez está associada a um risco aumentado de HPPN. Sendo a sertralina classificada como mais provável, de diminuir esse risco.

5 DISCUSSÃO

Cada tema desta seção foi organizado em um tópico, o qual informa sobre um possível efeito no desenvolvimento fetal dos bebês expostos a antidepressivos intrauterinamente.

O intuito de se estruturar em facetas foi organizar os dados coerentemente, facilitando a leitura trabalho.

5.1 ADAPTAÇÃO NEONATAL

Desde os primeiros estudos acerca da exposição fetal à antidepressivos, houve achados consistentes de fraca adaptação neonatal após exposição a antidepressivos no útero. Estudos subsequentes descobriram um risco aumentado de tais sintomas com doses mais altas de medicamentos e com antidepressivos específicos. Sabe-se que a síndrome de má adaptação neonatal (PNAS) inclui sintomas gastrointestinais, neurológicos e respiratórios (Galbally et al., 2017)

Estudos de Hutchison et al., 2018, Hogue et al., 2017, Nguyen et al., 2019 e Galbally et al., 2017 associaram antidepressivos, sobretudo os ISRSs em humanos a resultados neonatais adversos, incluindo menor peso ao nascer, restrição de crescimento intrauterino, parto prematuro, menor índice de Apgar. Segundo Hogue et al., 2017 a exposição a ISRS pelo feto durante a gravidez é associada à crises de desconforto respiratório, vômito, hipoglicemia, alterações no tônus muscular, hiperreflexia, nervosismo, irritabilidade, choro, tremor, HPPN, malformações cardiovasculares, distúrbios do sono, alterações na frequência cardíaca e aumento do risco de admissão em unidades de tratamento intensivo neonatal (UTIN). Masarwa et al., 2018 confirma o aumento da HPPN pela exposição a ISRS e IRSN, sendo a sertralina a droga mais segura contra esse risco.

Para Kieviet et al., 2016 esses resultados adversos, em virtude da exposição a ISRSs, se dão devido ao aumento dos níveis de cortisol, sugerindo que a atividade do eixo HPA pode desempenhar um papel específico no desenvolvimento da má adaptação, sendo diferenciado pelo sexo. Nguyen et al., 2019 sugere que essa má

adaptação neonatal em decorrência da exposição pré-natal ao ISRS, está associada não à toxicidade do ISRS, mas ao desenvolvimento cerebral alterado pela exposição ao ISRS.

5.2 ÍNDICE DE APGAR

O estudo de Hogue et al., 2017 mostrou que as chances de um índice Apgar no primeiro minuto, menor que 7 são 3,5 vezes maiores e admissões na UTIN 5 vezes maiores em recém-nascidos a termo expostos a ISRS no útero do que em recém-nascidos não expostos, e apenas sutilmente mais altas em recém-nascidos prematuros, sendo, em ambos os casos, doses mais altas de sertralina foram associadas aos piores resultados.

Kivistö et al., 2016 também observou diminuição dos índices de Apgar tanto no primeiro quanto no quinto minuto após o nascimento e mais admissões em UTINs nos bebês expostos a ISRSs.

5.3 PESO AO NASCER

Hutchison et al., 2018, Bandoli et al., 2019 e Nezvalová-Henriksen et al., 2016 associaram a exposição pré-natal ao ISRS ao baixo peso do bebê ao nascer. Segundo Hutchison et al., 2018 peso e dificuldade de alimentação também podem ser moldados por mecanismos indiretos que incluem relação alterada do eixo cérebro-intestino. O receptor de 5-HT, 5-HT_{2C}, localizado no córtex cerebral, hipocampo, amígdala e plexo coroide, atua regulando a ingestão de alimentos e humor, dessa forma, a alteração do sistema serotoninérgico pelos ISRSs perinatais pode alterar a relação cérebro-intestino, levando a mudanças no comportamento alimentar e peso.

Hutchison et al., 2018 e Salisbury et al., 2020 concordam que a interrupção da produção de 5-HT no intestino e no cérebro, com exposição precoce a ISRSs em um momento em que o neonato é muito sensível a toxinas, pode produzir alterações a longo prazo no crescimento, metabolismo, humor e efeitos gastrintestinais como

prisão de ventre, diarreias e alterações do microbioma intestinal, por meio de alterações na produção de 5-HT e na fisiologia relacionada ao eixo intestinal do cérebro. Dado que grande parte da 5-HT corporal é produzida no trato gastrointestinal pelas células enteroendócrinas, no intestino, e pelos neurônios serotoninérgicos do sistema nervoso entérico. No sistema nervoso entérico, a 5-HT é um neurotransmissor excitatório importante por estimular as contrações peristálticas e secretórias pós-prandial, além de ativar os nervos sensoriais extrínsecos.

Para Salisbury et al., 2020, queixas somáticas foram ligadas ao aumento dos níveis de ansiedade infantil sugerindo conexões potencialmente complexas entre problemas gastrointestinais e o risco de internalizar problemas em crianças expostas a ISRSs durante a gestação, associação aumentada, igualmente, em meninos.

5.4 MALFORMAÇÕES CONGÊNITAS

Marcelos et al., 2015, Fraher et al., 2016, Weaver et al., 2019, Wemakor et al., 2015, Ghavamabadi et al., 2018 e Ansah et al., 2019 apontam a exposição intrauterina aos ISRSs como vilã ao aparecimento de malformações congênitas.

Marcelos et al., 2015, Fraher et al., 2016 e Weaver et al., 2019 observaram que o tratamento com ISRS diminui a mineralização óssea, a expressão de marcadores específicos para osteoblastos maduros, sem associação com apoptose, promovendo má formação óssea. Weaver et al., 2019 observou redução do volume ósseo trabecular e do comprimento do fêmur. No estudo de Marcelos et al., 2015 observou-se uma redução significativa da quantidade de osteócitos tanto na parte inferior quanto superior da mandíbula. A 5-HT tem papel crucial na formação óssea devido à presença de seus múltiplos receptores e transportadores, expressos nos osteoblastos, osteócitos e osteoclastos, indicando que as células ósseas têm vias funcionais para responder à regulação e à absorção de 5-HT. Além disso, a atividade fundamental da 5-HT é regular a secreção do hormônio do crescimento da hipófise (GH), que por sua vez, estimula a produção de fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs). Os IGFs são essenciais durante o desenvolvimento, uma vez que atuam principalmente no crescimento ósseo e promovem a diferenciação de mioblastos e osteoblastos

essenciais para o crescimento e desenvolvimento. O bloqueio de 5-HT no local de captação por medicamentos durante a formação óssea pode interferir no desenvolvimento de estruturas ósseas, ocasionando baixo crescimento fetal. Segundo Ghavamabadi et al., 2018 esse pouco crescimento fetal, repercute em atraso no crescimento de órgãos como rins, coração e pulmão.

Wemakor et al., 2015 associou a FLX a defeitos cardíacos congênitos (DCC) gerais e a paroxetina a DCC graves. E os ISRS, de um modo geral, foram associados à atresia / estenose ano-retal, gastrosquise, displasia renal e pé torto. Ansah et al., 2019 observou uma diminuição significativa do ventrículo direito durante a diástole e do ventrículo esquerdo durante a diástole e a sístole, mas não observou diferenças na função cardíaca, ressaltando que também não houve diferenças no peso ao nascer ou na idade gestacional. De acordo com Ghavamabadi et al., 2018, a 5-HT, uma molécula chave de sinalização nas células cardíacas progenitoras, está envolvida no desenvolvimento da via de saída, diferenciação das células do miocárdio e separação das câmaras cardíacas; portanto, a administração de ISRSs durante a gravidez pode estimular a morfogênese cardíaca defeituosa.

Laurent et al., 2016 observou que a venlafaxina intrauterina aumentou significativamente o índice placentário (relação corpo fetal / peso placentário) e a incidência de anomalias cardíacas fetais, mediados por alterações na sinalização da 5-HT na placenta e no coração fetal.

5.5 PREMATURIDADE

Para Nezvalová-Henriksen et al., 2016 a exposição pré-natal a ISRSs durante dois ou mais trimestres pode diminuir o peso do bebê ao nascer e a idade gestacional, levando a partos prematuros, já Bandoli et al., 2019 observou apenas a diminuição do peso e não a diminuição da idade gestacional. O estudo de Viktorin et al., 2016 encontrou uma associação entre a exposição ao ISRS e a idade gestacional reduzida, menor tamanho do recém-nascido e menor comprimento do perímetro cefálico. No entanto, essa redução da idade gestacional foi pequena (-2,3 dias) e pode ser devida à exposição ao antidepressivo ou devido a outros fatores, como a depressão materna

subjacente ou as diferentes características de mulheres que tomam ISRSs durante a gravidez em comparação com mulheres com menor risco de depressão.

McLean et al., 2019 não observou diferença significativa em relação a partos prematuros em mulheres usuárias de antidepressivos e não usuárias, também não encontrou diferença na hemodinâmica do fluxo sanguíneo uteroplacentário, nem redução do peso do bebê.

5.6 DESENVOLVIMENTO MOTOR

Segundo Hogue et al., 2017 e Hutchison et al., 2018 os ISRSs perinatais alteram o desenvolvimento motor, o que talvez não seja surpreendente dado o papel da 5-HT no controle motor central e os ISRSs têm sido relacionados à qualidade motora significativamente mais baixa em comparação aos bebês sem exposição, mesmo ao controlar a depressão pré e pós-natal.

Alguns estudos demonstraram que crianças com exposição a ISRSs mostraram atraso no desenvolvimento da função motora grossa aos 6 meses de idade, especialmente em meninos, menor qualidade motora dos 6 aos 40 meses de idade, e chances elevadas de falhar em um teste de desenvolvimento psicomotor de 7 a 10 meses de idade. Outro estudo com crianças entre 18 e 35 meses observou que crianças com exposição a antidepressivos apresentaram escores motores finos mais baixos comparadas a crianças sem exposição (Hutchison et al., 2018).

Vera-Chang et al., 2018 observou uma redução da atividade locomotora e exploratória apenas na prole masculina exposta à FLX, devido a uma redução dos níveis de cortisol, ou seja, a FLX reduziu a magnitude da reatividade do eixo da tensão (HPA). As células interrenais exibem um padrão circadiano de secreção de cortisol, portanto a ruptura desse padrão pode alterar os níveis basais de cortisol que são sujeitos a variações diárias robustas. As diferenças sexuais observadas são, geralmente, atribuíveis a níveis específicos de esteroides sexuais, a ruptura das células esteroidogênicas estão envolvidas nos níveis de cortisol diminuídos, sugerindo que as células esteroidogênicas sejam um alvo dos mecanismos disruptivos induzidos por FLX, além da variabilidade, baseada no sexo e dos parâmetros farmacocinéticos.

5.7 DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO

A sinalização da 5-HT é fundamental para o desenvolvimento de circuitos neuronais, com as células serotoninérgicas sendo uma das primeiras células que aparecem na 5 a 12^a semana após a fertilização em humanos (Gemmel et al., 2017). Nguyen et al., 2019 relatou um nível mais baixo no sangue do cordão umbilical da proteína de ligação ao cálcio S100B, um biomarcador do desenvolvimento inicial do cérebro e da função serotoninérgica central em neonatos expostos ao ISRS.

Além disso, segundo Rosenfeld et al., 2020, a 5-HT derivada da placenta pode ser a única fonte desse neurotransmissor para o cérebro em desenvolvimento. A placenta e o cérebro fetal são, portanto, vulneráveis a agentes que suprimem ou superestimulam, a produção e a sinalização de 5-HT, como os ISRSs. Ambos, hipo e hiperserotonemia têm sido propostas como potenciais fatores de risco para TEA. Gemmel et al., 2017 e Andrade, 2017 sugerem que embora pesquisas recentes mostrem que a exposição perinatal ao ISRS está ligada a problemas neurocomportamentais como aumento do risco de distúrbios afetivos e TEA, um trabalho recente demonstrou que a depressão e a saúde maternas antes da concepção e fatores genéticos, comportamentais e ambientais inadequadamente medidos ou desconhecidos podem servir como fatores de confusão.

Jha et al., 2016 e Rotem-Kohavi et al., 2020 observaram alterações estruturais, microestruturais e funcionais da substância branca cerebral em bebês expostos aos ISRSs, o que poderiam influenciar o seu desenvolvimento, porém, segundo Rotem-Kohavi et al., 2020, a maioria dos estudos ainda carece de grupos de controle suficientes para eliminar os efeitos confusos do humor da mãe. Além da não inclusão da transmissão familiar de fenótipos relacionados à depressão.

Zhong et al., 2020 observou que em concentrações terapêuticas no sangue, entre 20 e 60 ng / ml, a paroxetina levou a uma diminuição de 80% na expressão de marcadores sinápticos, como a sinaptofisina (SYP) e PSD-95, a uma diminuição de 60% na produção de neuritos e a uma redução de 40 a 75% na população geral de células de oligodendrócitos, comparadas aos controles, o que poderia levar a efeitos adversos na sinaptogênese durante a diferenciação neural.

Gemmel et al., 2017, Rhan et al., 2019 e Velasquez et al., 2019 pesquisaram os efeitos dos ISRSs e IRSNs na região cortical do cérebro. Gemmel et al., 2017 e Velasquez et al., 2019 descobriram efeitos protetores dos antidepressivos contra os efeitos do estresse materno.

Gemmel et al., 2017 descobriu que a exposição perinatal ao ISRS pode proteger contra alguns efeitos do estresse materno também no córtex pré-frontal (CPF) em desenvolvimento. Constatou que a FLX perinatal impede o efeito do estresse materno pré-gestacional que diminui os níveis de 5-HT e aumenta sua rotatividade no CPF da prole, principalmente no sexo feminino, já no sexo masculino, o estresse materno reduziu significativamente proteínas sinápticas no CPF medial e a FLX reduziu a expressão do receptor de glicocorticoides (GR) nessa mesma área do cérebro. Velasquez et al., 2019 constatou que o CIT aumenta o número total de células da camada profunda cerebral, sem alterar as proporções de neurônios específicos, reduzindo os principais efeitos do estresse gestacional materno no desenvolvimento cerebral.

E por fim, Rahn et al., 2019 observou uma redução da resposta cortical à estimulação somatossensorial, quantificada pela alteração das respostas hemodinâmicas tanto da oxihemoglobina (HbO₂) cortical quanto da sinalização excitatória do cálcio neuronal, sugerindo que a exposição perinatal à FLX altera o processamento sensorial de maneira que tenha repercussões duradouras observáveis mesmo na idade adulta. A resposta reduzida no córtex contralateral, bem como o sinal ipsilateral negativo reduzido durante os ensaios de estimulação, indicam que as entradas somatossensoriais são recebidas ou processadas de maneira anormal no córtex, ou seja, a exposição à FLX no desenvolvimento altera a força da atividade cortical evocada pela estimulação somatossensorial.

Avitsur et al., 2016 observou que em adultos, a FLX pré-natal aumentou a resposta da corticosterona, principal glicocorticoide dos camundongos, ao estresse agudo e suprimiu a resposta ao estresse contínuo, mostrando que em adultos a exposição repetitiva ao mesmo estressor resultou em habituação da resposta da corticosterona, sugerindo que a resistência aos glicocorticoides pode estar envolvida na mediação desse efeito. Em pré-púberes, os níveis de corticosterona foram

aumentados, também, pelos estressores repetidos, pois em animais mais jovens, a resposta do eixo HPA ao estresse não está totalmente desenvolvida.

O prejuízo no desenvolvimento cerebral ocorrido tanto pela exposição fetal aos ISRSs quanto pelo estresse materno, segundo Kiryanova et al., 2017 e Houwing et al., 2020 leva a alterações persistentes e discerníveis no sistema circadiano, observadas por uma dificuldade de mudança de fase clara/escuro. Em ambos os estudos, curiosamente, em alguns casos, a FLX atenuou alguns dos efeitos do estresse materno no feto em desenvolvimento, normalizando o comportamento frente a mudanças de fase. Pode ser que essa alteração na resposta circadiana leve a comportamentos alterados de sono-vigília e respostas fisiológicas alteradas, que pode contribuir para o aumento do risco de doenças.

Segundo Park e Oberlander, 2018, nem todos os fatores que moldam a sinalização da 5-HT, seja pela exposição aos sintomas da depressão materna, seja pela exposição ao antidepressivo, afetam igualmente todas as crianças. Os efeitos estão associados a uma interação contínua entre variáveis genéticas (variações alélicas) e de fenótipo, exposição pré-natal a medicamentos ou humor materno, além da prestação de cuidados e ambiente pós-natal. De acordo com os autores, crianças com um alelo curto do gene transportador de 5-HT, o SLC6A4, apresentam níveis reduzidos de recaptação de 5-HT, conseqüentemente maiores níveis de 5-HT intrassináptica, tais crianças ao serem expostas aos ISRSs apresentaram hiperserotonemia com alteração da plasticidade neuronal, o que aumentou o risco de desenvolvimento de depressão posteriormente. Por outro lado, crianças com dois alelos longos, apresentando maior expressão do transportador de 5-HT e, portanto, menos 5-HT na fenda sináptica, tiveram sua capacidade cognitiva prejudicada devido a exposição à depressão materna, sugerindo maior sensibilidade do alelo longo à depressão materna. Assim, apenas as crianças com alelos longos (altos níveis de recaptação de 5-HT) se beneficiam do tratamento com antidepressivo pela mãe deprimida.

5.7.1 Temperamento infantil

Segundo Rahn et al., 2019 e Gingrich et al., 2017, a exposição ao ISRS é capaz de moldar diretamente o desenvolvimento do cérebro através de níveis alterados da 5-HT, durante períodos sensíveis ao desenvolvimento. Podem ser esperados efeitos únicos da medicação pré-natal de ISRS no desenvolvimento fetal, pois a 5-HT tem um papel neurotrófico crítico na maturação do SNC. Para Rahn et al., 2019, Gingrich et al., 2017 e Brandlistuen et al., 2015 alterações desenvolvimentais e emocionais de longo prazo, como aumento do diagnóstico de ansiedade e depressão foram observadas em populações pré-natais expostas a ISRSs. Já para Erickson et al., 2019 os sintomas internalizantes da mãe deprimida são ainda mais prejudiciais que o próprio antidepressivo, no quesito temperamento infantil, para fetos do sexo feminino, devido aos níveis elevados de cortisol da mãe atravessarem a barreira placentária (Brandlistuen et al., 2015). Apenas o sexo masculino tem repercussões negativas no temperamento em virtude da exposição ao ISRS. Por exemplo, segundo Gemmel et al., 2019 a FLX aumentou a interação social, que foi diminuída pelo estresse materno, na prole do sexo feminino e aumentam comportamentos de ataque na prole masculina, devido a diminuição da expressão dos receptores de glicocorticoides no sexo masculino e da neurogênese hipocampal duradoura ocasionada pelo estresse materno, a qual a FLX não conseguiu reverter, confirmando seu estudo anterior.

Essa diferenciação se dá, segundo Gemmel et al., 2017 porque a diferenciação sexual do cérebro depende da 5-HT, devido ao seu papel crítico no desenvolvimento do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HPG) e, portanto, pode ser que a exposição perinatal aos ISRSs altere a diferenciação sexual do cérebro e, subsequentemente, o sistema monoaminérgico de uma forma sexualmente diferenciada.

Para Jiang et al., 2018 as crianças expostas intrauterinamente a antidepressivos apresentam mais comportamentos externalizantes, como agressão, hiperatividade, incluindo TDAH. Contudo, tanto Jiang et al., 2018 quanto Gemmel et al., 2019 concordam que a depressão dos pais e a má saúde materna no ano anterior à concepção desempenha um papel ainda mais importante nos resultados comportamentais da infância. Assim, existe uma relação complexa entre a exposição

precoce a transtornos do humor materno e antidepressivos no desenvolvimento de comportamentos sociais.

Kivistö et al., 2016, observou um maior movimento fetal, sugerindo hiperatividade, em fetos expostos a ISRSs o que levou a um alongamento do cordão umbilical, ou seja, fetos hiperativos têm cordões umbilicais mais longos do que os fetos mais passivos, devido sua maior movimentação. Cordão umbilical mais longo pode reduzir a circulação fetal, envolver o pescoço do feto, causar problemas no período tardio da gravidez e do parto e associar-se a anormalidades na imagem cerebral e/ou desenvolvimento neurológico anormal nos filhos.

5.8 EPIGENÉTICA

Cardenas et al., 2019 observou que a prescrição de antidepressivos durante a gravidez, sobretudo ISRSs e ADCs, foi associada à menor metilação do DNA na região cg22159528 do gene Zinc Finger Protein 575 (ZNF575) no cromossomo 19 no sangue do cordão umbilical, e essa associação persiste até a meia infância. Esse gene está envolvido na regulação da transcrição e foi previamente associado ao câncer de pulmão. No entanto, pouco se sabe sobre a função do ZNF575 e seu papel na saúde ou no desenvolvimento.

5.9 SISTEMA VASCULAR

No estudo de Higashi et al., 2018 foi demonstrado que a FLX intrauterina prejudicou a contração aórtica induzida por fenilefrina (Phe) de maneira específica para o sexo, sugerindo que a exposição à FLX interfere no sistema do óxido nítrico (NO) aórtico. A FLX aumentou os níveis de NO, um dos principais fatores relaxantes do endotélio vascular, pelo aumento da expressão da enzima óxido nítrico sintase neuronal (nNOS), mas não alterou a sensibilidade do músculo liso vascular ao NO.

Os resultados desse estudo atestam que embora a exposição a níveis suprafisiológicos de 5-HT durante o desenvolvimento é igual entre a progênie macho

e fêmea das mães tratadas com FLX, os efeitos adversos à progênie variam de acordo com o fenótipo sexual. Em relação ao sistema vascular, o aumento dos níveis de NO observado na prole fêmea não é observado na progênie macho, demonstrando aumento do risco de efeitos adversos vasculares da exposição à FLX em fêmeas comparada à prole macho. Em suma, o mecanismo que induziu contração vascular reduzida em aortas da prole fêmea exposta à FLX está relacionado ao aumento dos níveis de NO e pode envolver sinalização estrogênica vascular.

6 CONCLUSÃO

Gerenciar a depressão durante a gravidez é fundamental. Há a necessidade de equilibrar o bem-estar materno e o risco de desfecho fetal adverso, por isso torna-se necessário contar com medicamentos baseados em evidências com risco e benefício claros. Porém muitos estudos ainda são inconclusivos e vale lembrar que eles foram realizados apenas em crianças pequenas em uma época em que os efeitos no tempo de atenção, nas habilidades de aprendizado e no comportamento não podem ser totalmente avaliados. Além disso, os dados são insuficientes sobre a possível interação com fatores genéticos e ambientais.

Qualquer terapia farmacológica, se possível, deve ser evitada durante a gestação, sobretudo no primeiro trimestre. Em se tratando de doença mental, a psicoterapia deve ser sempre a opção de tratamento de primeira linha. Mas nos casos de depressão moderada a grave ou em qualquer outra situação em que a psicoterapia sozinha não consiga resolver a patologia, o uso de antidepressivos deve ser considerado, sendo o tipo e a dose estabelecidos pelo profissional competente, pois já foi relatado que os distúrbios do humor materno podem ser ainda mais prejudiciais ao desenvolvimento fetal, sendo associados, durante a primeira infância, ao pior desenvolvimento emocional e cognitivo.

Embora o uso de antidepressivos durante a gestação esteja relacionado ao aparecimento de efeitos adversos nos filhos, esses efeitos podem ser, também, relacionados à depressão materna, pois o impacto gerado nos filhos é, frequentemente, indistinguível, ou seja, a exposição ao antidepressivo e os resultados de desenvolvimento podem estar relacionados a fatores familiares que levaram ao uso do antidepressivo, em primeiro lugar, isso quer dizer que os antidepressivos podem agir apenas como coadjuvantes em vez de agentes causais de maus desfechos no desenvolvimento fetal, sendo a depressão e suas comorbidades, as grandes vilãs.

Sendo assim, as evidências sugerem que se o quadro clínico justificar, o uso de antidepressivos em gestantes é favorável em comparação à exposição de mãe e filho a doenças depressivas não tratadas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMARAL, G. F.; JARDIM, P. C. B. V.; BRASIL, M. A. A.; SOUZA, A. L. L.; FREITAS, H. F.; TANIGUCHI, L. M.; MELO, A. F. B.; RIBEIRO, C. N. Prevalência de transtorno depressivo maior em centro de referência no tratamento de hipertensão arterial. **Revista de Psiquiatria do Rio Grande do Sul**. v. 29, n. 2, p. 161-168, 2007. Disponível em <https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S010181082007000200007&lng=pt&tlng=pt>. Acesso em: 23 set. 2020.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN; AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS; COMMITTEE ON OBSTETRIC PRACTICE. The Apgar score. **Advances in Neonatal Care**. v. 6, n. 4, p. 220-223, 2006. Disponível em: <<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S153609030600138X>>. Acesso em: 10 ago. 2020.

ANDRADE, C. Antidepressant exposure during pregnancy and risk of autism in the offspring. Do the new studies add anything new? **The Journal of Clinical Psychiatry**. v. 78, n. 8, p. 1052-1056, 2017. Disponível em: <<https://www.psychiatrist.com/JCP/article/Pages/2017/v78n08/17f11916.asp>>. Acesso em: 07 mai. 2020.

ANSAH, D., A.; REINKING, B., E.; COLAIZY, T., T.; ROGHAI, R., D.; HASKELL, S., E. A Prospective Study Evaluating the Effects of SSRI Exposure on Cardiac Size and Function in Newborns. **Neonatology**. v. 115, p. 320-327, 2019. Disponível em: <<https://www.karger.com/Article/Abstract/496451>>. Acesso em: 07 jul. 2020.

AVITSUR, R.; GRINSHPAHET, R.; GOREN, N.; WEINSTEIN, I.; KIRSHENBOIM, O.; CHLEBOWSKI, N. Prenatal SSRI Alters the Hormonal and Behavioral Responses to Stress in Female Mice: Possible Role for Glucocorticoid Resistance. **Harmones and Behavior**. v. 84, p. 41-49, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0018506X16301088?via%3DiHub>>. Acesso em: 07 jul. 2020.

BANDOLI, G.; KUO, G.; SUGATHAN, R.; CHAMBERS, C.; ROLLAND, M.; PALMSTEN, K. Longitudinal trajectories of antidepressant use in pregnancy and the postnatal period. **Archives of Women's Mental Health**. v. 21, n. 4, p. 411–419, 2018. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007/s00737-018-0809-2>>. Acesso em: 08 mai. 2020.

BRANDLISTUEN, R. E.; YSTROM, E.; EBERHARD-GRAN, M.; NULMAN, I.; KOREN, G.; NORDENG, H. Behavioural Effects of Fetal Antidepressant Exposure in a Norwegian Cohort of Discordant Siblings. **International Journal of Epidemiology**. v. 44, n. 4, p. 1397-1407, 2015. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ije/article/44/4/1397/670102>>. Acesso em 07 jul. 2020.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman & Gilman**. 12 ed. São Paulo: AMGH, 2012. 2101 p.

CARDENAS, A.; FALESCHINI, S.; HIDALGO, A. C.; RIFAS-SHIMAN, S. L.; BACCARELLI, A. A.; DEMEO, D. L.; LITONJUA, A. A.; NEUMANN, A.; FELIX, J. F.; JADDOE, V. W. V.; MARROUN, H. E.; TIEMEIER, H.; OKEN, E.; HIVERT, M. F.; BURRIS, H. H. Prenatal maternal antidepressants, anxiety, and depression and offspring DNA methylation: epigenome-wide associations at birth and persistence into early childhood. **Clinical Epigenetics**. v. 11, n. 56, 2019. Disponível em: <<https://clinicalepigeneticsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13148-019-0653-x>>. Acesso em: 30 mar. 2020.

DAVID, D. J.; GOURION, D. Antidépresseurs et tolérance: déterminants et prise en charge des principaux effets indésirables. **L'Encéphale**. v. 42, n. 6, p. 553-561, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0013700616301269?via%3DiHub>>. Acesso em 23 set. 2020.

ERICKSON, N. L.; HANCOCK, G. R.; OBERLANDER, T. F.; BRAIN, U.; GRUNAU, R. E.; GARSTSTEIN, M. A. Prenatal SSRI antidepressant use and maternal internalizing symptoms during pregnancy and postpartum: Exploring effects on infant temperament trajectories for boys and girls. **Journal of Affective Disorders**. v. 258, n. 1, p. 179–194, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032719305294?via%3Dihub>>. Acesso em: 01 abr. 2020.

FRAHER, D.; HODGE, J. M.; COLLIER, F. M.; MCMILLAN, J. S.; KENNEDY, R. L.; WALDER, K.; DODD, S.; BERK, M.; PASCO, J. A.; WILLIAMS, L. J.; GIBERT, Y. Citalopram and sertraline exposure compromises embryonic bone development. **Molecular Psychiatry**. v. 21, p. 656–664, 2016. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/mp2015135>>. Acesso em 21 jul. 2020.

GALBALLY, M.; SPIGSET, O.; JOHNSON, A.; KOHAN, R.; LAPPAS, M.; Lewis, A. Neonatal adaptation following intrauterine antidepressant exposure: assessment, drug assay levels, and infant development outcomes. **Clinical Investigation**. v. 82, n. 5, p. 806-813, 2017. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/pr2017156>>. Acesso em 08 mai. 2020.

GEMMEL, M.; DE LACALLE, S.; MORT, S. C.; HILL, L. A. CHARLIER, T. D.; PAWLUSKI, J. L. Perinatal fluoxetine has enduring sexually differentiated effects on neurobehavioral outcomes related to social behaviors. **Neuropharmacology**. v. 144, p. 70-81, 2019. Disponível em: <<http://www.elsevier.com/locate/neuropharm>>. Acesso em: 06 abr. 2020.

GEMMEL, M.; KOKRAS, N.; DALLA, C.; PAWLUSKI, J. Perinatal fluoxetine prevents the effect of pre-gestational maternal stress on 5-HT in the PFC, but maternal stress has enduring effects on mPFC synaptic structure in offspring. **Neuropharmacology**. v. 128, p. 168-180, 2017. Disponível em:

<<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0028390817304768?via%3Dihub>>. Acesso em: 07 mai. 2020.

GHAVAMABADI, R. T.; TAGHIPOUR, Z.; HASSANIPOUR, M.; SHARIATI, M. Effect of maternal fluoxetine exposure on lung, heart, and kidney development in rat neonates. **Iranian Journal of Basic Medical Sciences**. v. 21, n. 4, p. 417–421, 2018. Disponível em: <http://ijbms.mums.ac.ir/article_10365.html>. Acesso em: 08 abr. 2020.

GINGRICH, J., A.; MALM, H.; ANSORGE, M., S.; BROWN, A.; SOURANDER, A.; SURI, D.; TEIXEIRA, C., M.; CAGLIOSTRO, M., K., C.; MAHADEVIA, D.; WEISSMAN, M., M. New Insights Into How Serotonin Selective Reuptake Inhibitors Shape the Developing Brain. **Birth Defects Research**. v. 109, n. 12, p. 924-932, 2017. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/bdr2.1085>>. Acesso em 07 jul. 2020.

HIGASHI, C.; SARTORETTO, S. M.; ECHEM, C.; LUCCHETTI, B. F. C.; CARVALHO, M. H. C.; GOMES, G. P.; FILHO, P. P.; GERARDIN, D. C. C.; MOREIRA, E. G.; AKAMINE, E. H.; CERAVOLO, G. S. Intrauterine and lactational exposure to fluoxetine enhances endothelial modulation of aortic contractile response in adult female rats. **Vascular Pharmacology**. v. 108, p. 67-73, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1537189117304408?via%3Dihub>> Acesso em: 15 abr. 2020.

HILLHOUSE, T. M.; PORTER, J. H. A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. **American Psychological Association**. v. 23, n. 1, p. 1-21, 2015. Disponível em: <<https://doi.apa.org/doiLanding?doi=10.1037%2Fa0038550>>. Acesso em 23 set. 2020.

HOGUE, A.; TEMPLE-COOPER, M.; LAGZDINS, M.; WORLEY, S.; SCWERSENSKI, J.; FLOYD, R.; SAKER, F. Effects of in-utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine on term and preterm infants. **Journal of Neonatal-Perinatal Medicine**. v. 10, n. 4, p. 371–380, 2017. Disponível em: <<https://content.iospress.com/articles/journal-of-neonatal-perinatal-medicine/npm16133>>. Acesso em: 07 mai. 2020.

HOUWING, D., J.; WAARD, J.; RAMSTEIJN, A., S.; WOELDERS, T.; BOER, S., F.; WAMS, E., J.; OLIVIER, J., D., A. Perinatal Fluoxetine Exposure Disrupts the Circadian Response to a Phase-Shifting Challenge in Female Rats. **Psychopharmacology**. 2020. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-020-05556-2>>. Acesso em: 07 jul. 2020.

HUTCHISON, S.; MÂSSE, L.; PAWLUSKI, J.; OBERLANDER, T. Perinatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) effects on body weight at birth and beyond: a review of animal and human studies. **Reproductive Toxicology**. v. 77, p. 109-121, 2018. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0890623817305610?via%3Dihub>> Acesso em: 07 mai. 2020.

JHA, S., C.; MELTZER-BRODY, S.; STEINER, R., J.; CORNEA, E.; WOOLSON, S.; AHN, M.; VERDE, A., R.; HAMER, R., M.; ZHU, H.; STYNER, M.; GILMORE, J., H.; KNICKMEYER, R., C. Antenatal Depression, Treatment With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, and Neonatal Brain Structure: A Propensity-Matched Cohort Study. **Psychiatry Research Neuroimaging**. v. 253, p. 43-53, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0925492716301585?via%3Dihub>>. Acesso em: 07 jul. 2020.

JIANG, H., Y.; PENG, C., T.; ZHANG, X.; RUAN, B. Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of attention-deficit/hyperactivity Disorder in the Children: A

Meta-Analysis of Cohort Studies. **An International Journal of Obstetrics and Gynecology**. v. 125, n. 9, p. 1077-1084, 2018. Disponível em: <<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/1471-0528.15059>>. Acesso em 07 jul. 2020.

KIEVIET, N.; GROOT, S.; NOPPE, G.; RIJKE, Y., B.; ROSSUM, E., F., C.; AKKER, E., L., T.; DOLMAN, K., M.; HONIG, A. Is Poor Neonatal Adaptation After Exposure to Antidepressant Medication Related to Fetal Cortisol Levels? An Explorative Study. **Early Human Development**. v. 98, p. 37-43, 2016. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378378215302000?via%3Dihub>>. Acesso em 07 jul. 2020.

KIRYANOVA, V.; SMITH, V., M.; DYCK, R., H.; ANTLE, M., C. Circadian Behavior of Adult Mice Exposed to Stress and Fluoxetine During Development. **Psychopharmacology**. v. 234, p. 793–804, 2017. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00213-016-4515-3>>. Acesso em: 07 jul. 2020.

KIVISTÖ, J.; LEHTO, S., M.; HALONEN, K.; GEORGIADIS, L.; HEINONEN, S. Maternal Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Lengthening of the Umbilical Cord: Indirect Evidence of Increased Foetal Activity-A Retrospective Cohort Study. **Plos One**. v. 11, n. 4, 2016. Disponível em: <<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0154628>>. Acesso em: 07 jul. 2020.

LAURENT, L.; HUANG, C.; ERNEST, S., R.; BERARD, A.; VAILLANCOURT, C.; HALES, B., F.; In Utero Exposure to Venlafaxine, a Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitor, Increases Cardiac Anomalies and Alters Placental and Heart Serotonin Signaling in the Rat. **Clinical and Molecular Teratology**. v. 106, n. 12, p. 1044-1055, 2016. Disponível em:

<<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/bdra.23537>>. Acesso em: 07 jul. 2020.

MAGALHÃES, A. E. C.; DINELLY, C. M. N.; OLIVEIRA, M. A. S. Psicotr3picos: perfil de prescri37es de benzodiazep3nicos, antidepressivos e anorex3genos a partir de uma revis3o sistem3tica. **Electronic Journal of Pharmacy**. v.13, n. 3, p. 111-122, 2016. Dispon3vel em: <<https://revistas.ufg.br/REF/article/view/35226>>. Acesso em: 21 set. 2020.

MARCELOS, P., G., C.; REGUEIRA, L., S.; SANTIAGO-JAEGGER, I., M.; PEREZ, D., E., C.; RAMOS-PEREZ, F., M., M.; NETO, J., E.; BARATELLA-EV3NCIO, L. Effects of Treatment With Fluoxetine on Mandibular Development: A Morphological Study in Rats. **Acta Histochem**. v. 117, n. 6, p. 582-589, 2015. Dispon3vel em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0065128115001002?via%3Dihub>>. Acesso em: 07 jul. 2020.

MASARWA, R.; BAR-OZ, B.; GORELIK, E.; REIF, S.; PERLMAN, A.; MATOK, I. Prenatal Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors and Risk for Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Network Meta-Analysis. **American Journal of Obstetrics & Gynecology**. v. 220, n. 1, 2019. Dispon3vel em: <[https://www.ajog.org/article/S0002-9378\(18\)30709-9/fulltext](https://www.ajog.org/article/S0002-9378(18)30709-9/fulltext)>. Acesso em: 07 jul. 2020.

MCLEAN, K.; MURPHY, K., E.; DALFEN, A.; SHEA, A., K. The Effect of Maternal Antidepressants on Third Trimester Uteroplacental Hemodynamics and the Neonatal Abstinence Syndrome: A Retrospective Cohort Study. **Archives of Women's Mental Health**. v. 22, p. 791-797, 2019. Dispon3vel em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2fs00737-019-00954-8>>. Acesso em 07 jul. 2020.

NEZVALOVÁ-HENRIKSEN, K.; SPIGSET, O.; BRANDLISTUEN, R., E.; YSTROM, E.; KOREN, G.; NORDENG, H. Effect of Prenatal Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Exposure on Birthweight and Gestational Age: A Sibling-Controlled Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**. v. 45, n. 6, p. 2018-2029, 2016. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ije/article/45/6/2018/2617170>>. Acesso em: 07 jul. 2020.

NGUYEN, T., A.; CHOW, T.; RIGGS, W.; RURAK, D. Postnatal Outcomes in Lambs Exposed Antenatally and Acutely Postnatally to Fluoxetine. **Pediatric Research**. v. 85, p. 1032-1040, 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41390-019-0309-8>>. Acesso em: 07 jul. 2020.

OTTE, C.; GOLD, S. M.; PENNINX, B. W.; PARIANTE, C. M.; ETKIN, A.; FAVA, M.; MOHR, D. C.; SCHATZBERG, A. F. Major depressive disorder. **Nature Reviews**. v. 2, 2016. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrdp201665>>. Acesso em: 23 set. 2020.

PARK, M.; OBERLANDER, T. F. In-utero selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant exposure: fetal programming and developmental interactions with context. **Clinical Pharmacology & Therapeutics**. V. 104, n. 4, p. 616-618, 2018. Disponível em: <<https://ascpt.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/cpt.1134>>. Acesso em: 22 abr. 2020.

PAWLUSKI, J. L.; LI, M.; LONSTEIN, J. S. Serotonin and motherhood: From molecules to mood. **Frontiers in Neuroendocrinology**. v. 53, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0091302218300645?via%3Dihub>>. Acesso em: 25 ago. 2020.

RAHN, R.; MALONEY, S.; BRIER, L.; DOUGHERTY, J.; CULVER, J. Maternal fluoxetine exposure alters cortical hemodynamic and calcium response of offspring to

somatosensory stimuli. **eNeuro**. v. 6, n. 6, 2019. Disponível em: <<https://www.eneuro.org/content/6/6/ENEURO.0238-19.2019>>. Acesso em: 08 mai. 2020.

ROSENFELD, C., S. Placental Serotonin Signaling, Pregnancy Outcomes, and Regulation of Fetal Brain development. **Biology of Reproduction**. v. 102, n. 3, p. 532–538, 2020. Disponível em: <<https://academic.oup.com/biolreprod/article-abstract/102/3/532/5618860?redirectedFrom=fulltext>>. Acesso em: 07 jul. 2020.

ROTEM-KOHAVI, N.; WILLIAMS, L., J.; OBERLANDER, T., F. Advanced Neuroimaging: A Window Into the Neural Correlates of Fetal Programming Related to Prenatal Exposure to Maternal Depression and SSRIs. **Seminars in Perinatology**. v. 44, n. 3, 2020. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0146000520300045?via%3Dihub>>. Acesso em: 07 jul. 2020.

SABELLA, D. Antidepressant Medications. **American Journal of Nursing**. v. 118, n. 9, p. 52-59, 2018. Disponível em: <https://journals.lww.com/ajnonline/Abstract/2018/09000/Antidepressant_Medications.31.aspx>. Acesso em: 23 set. 2020.

SALES, H. F. S.; ANDRADE, J. M.; ASFORA, V. F. O. Desenvolvimento de um banco de itens para avaliar o transtorno depressivo maior. **Revista Avaliação Psicológica**. v. 17, n. 4, 2018. Disponível em: <http://pepsic.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S16770471201800040006>. Acesso em: 23 set. 2020.

SALISBURY, A., L.; PAPANDONATOS, G., D.; STROUD, L., R.; SMITH, A., K.; BRENNAN, P., A. Prenatal Antidepressant Exposures and Gastrointestinal Complaints in Childhood: A Gut-Brain Axis Connection? **Developmental Psychobiology**. 2020.

Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/dev.21966>>. Acesso em: 07 jul. 2020.

SCHMAAL, L. et al. ENIGMA MDD: seven years of global neuroimaging studies of major depression through worldwide data sharing. **Translational Psychiatry**. v. 10, n. 172, 2020. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41398-020-0842-6>>. Acesso em: 23 set. 2020.

VELASQUEZ, J. C.; ZHAO, Q.; CHAN, Y. GALINDO, L. C. M.; SIMASOTCHI, D. W.; HOU, Z.; HEROD, S. M.; OBERLANDER, T. F.; GIL, S.; FOURNIER, T.; BURD, I.; ANDREWS, A. M.; BONNIN, A. In utero exposure to citalopram mitigates maternal stress effects on fetal brain development. **ACS Chemical Neuroscience**. v. 10, n. 7, p. 3307-3317, 2019. Disponível em: <<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acscemneuro.9b00180>>. Acesso em: 27 abr. 2020.

VERA-CHANG, M. N.; ST-JACQUES, A. D.; GAGNÉ, R.; MARTYNIUK, C. J.; YAUK, C. L.; MOON, T. W.; TRUDEAU, V. L.; Transgenerational hypocortisolism and behavioral disruption are induced by the antidepressant fluoxetine in male zebrafish *Danio rerio*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States America**. v. 115, n. 52, 2018. Disponível em: <<https://www.pnas.org/content/115/52/E12435>>. Acesso em: 29 abr. 2020.

VIKTORIN, A.; LICHTENSTEIN, P.; LUNDHOLM, C.; ALMQVIST, C.; D'ONOFRIO, B., M.; LARSSON, H.; LANDÉN, M.; MAGNUSSON, P., E. Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitor Use During Pregnancy: Association With Offspring Birth Size and Gestational Age. **International Journal of Epidemiology**. v. 45, n. 1, p. 170-177, 2016. Disponível em: <<https://academic.oup.com/ije/article/45/1/170/2363899>>. Acesso em: 07 jul. 2020.

WEAVER, S., R.; XIE, C.; CHARLES, J., F.; HERNANDEZ, L., L. In Utero and Lactational Exposure to the Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Fluoxetine Compromises Pup Bones at Weaning. **Scientific Reports**. v. 9, n. 1, 2019. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/s41598-018-36497-8>>. Acesso em 07 jul. 2020.

WEMAKOR, A.; CASSON, K.; GARNE, E.; BAKKER, M.; ADDOR, M.; ARRIOLA, L.; GATT, M.; KHOSHNOOD, B.; KLUNGSOYR, K.; NELEN, V.; O'MAHONEY, M.; PIERINI, A.; RISSMANN, A.; TUCKER, D.; BOYLE, B.; BERG, L., J.; DOLK, H. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant Use in First Trimester Pregnancy and Risk of Specific Congenital Anomalies: A European Register-Based Study. **European Journal of Epidemiology**. v. 30, n. 11, p. 1187-1198, 2015. Disponível em: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10654-015-0065-y>>. Acesso em: 07 jul. 2020.

ZHONG, X.; HARRIS, G.; SMIRNOVA, L.; ZUFFEREY, V.; SÁ, R., C., S.; RUSSO, F., B.; BRAGA, P., C., B., B.; CHESNUT, M.; ZURICH, G.; HOGBERG, H., T.; HARTUNG, T.; PAMIES, D. Antidepressant Paroxetine Exerts Developmental Neurotoxicity in an iPSC-Derived 3D Human Brain Model. **Frontiers in Cellular Neuroscience**. v. 14, n. 25, 2020. Disponível em: <<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2020.00025/full>>. Acesso em 07 jul. 2020