



UNIVERSIDADE
FERNANDO
PESSOA

PROBLEMAS ASSOCIADOS AO USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ

[Problems associated with the use of antidepressants during pregnancy]

Dissertação de Mestrado

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

Catarina Isabel Dos Santos Monteiro

Orientador:

Professor Doutor João Capela

Junho 2025

**PROBLEMAS ASSOCIADOS AO USO DE ANTIDEPRESSIVOS
DURANTE A GRAVIDES**

[Problems associated with the use of antidepressants during pregnancy]

Dissertação de Mestrado

[Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas]

Catarina Isabel Dos Santos Monteiro

Orientador:

Professor Doutor João Capela

Junho/2025

Dedico esta tese, em primeiro lugar, aos meus pais e irmãos, que são a minha maior inspiração e força. Obrigada pelo amor incondicional, pelo apoio incansável e por acreditarem em mim em todos os momentos. Tudo o que sou e tudo o que conquistei devo, em grande parte, a vocês.

Ao meu namorado, pelo amor, paciência e por estar sempre ao meu lado, nos momentos bons e nos mais desafiantes. Obrigada por seres o meu porto seguro e por me lembrares, todos os dias, do meu valor e da minha capacidade.

Aos meus amigos e à minha querida Inês, que tornaram esta jornada mais leve e especial, obrigada pela amizade, pelo companheirismo e por todos os momentos compartilhados.

Esta conquista é nossa!

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de expressar a minha profunda gratidão à Universidade Fernando Pessoa, instituição que me proporcionou conhecimento, crescimento e a oportunidade de concluir esta etapa tão importante da minha vida acadêmica.

Um agradecimento especial ao meu orientador, o Professor João Capela, por toda a orientação, paciência e dedicação ao longo deste percurso. O seu apoio e incentivo foram fundamentais para a realização deste trabalho.

Aos meus pais e irmãos, a minha base, o meu porto seguro. Obrigada por cada palavra de incentivo, por cada gesto de carinho e por nunca deixarem que eu duvidasse do meu próprio potencial. O vosso amor incondicional, apoio incansável e presença constante foram essenciais para que eu chegasse até aqui. Nos momentos de cansaço e incerteza, foram vocês que me deram força para continuar. Esta conquista é tão minha quanto vossa.

Ao meu namorado, que esteve ao meu lado em cada etapa desta jornada, obrigada por seres o meu refúgio nos dias difíceis e a minha celebração nas conquistas. O teu apoio, paciência e amor deram-me motivação e equilíbrio para seguir em frente. Obrigada por acreditares em mim, mesmo quando eu própria duvidava. Ter-te ao meu lado tornou tudo mais leve e especial.

À Inês, minha companheira, obrigada por todas as partilhas, incentivos e momentos de cumplicidade. A tua amizade fez toda a diferença nesta caminhada e tornou cada desafio mais suportável e cada conquista ainda mais gratificante.

Aos meus colegas de curso, que partilharam comigo esta jornada académica, obrigada por todo o apoio, pelo espírito de ajuda e por cada momento vivido juntos. Foram anos intensos, cheios de desafios, mas também de grandes aprendizagens e amizades que levarei para a vida.

E, por fim, um enorme obrigado aos meus amigos, que, de uma forma ou de outra, estiveram sempre presentes, seja com palavras de ânimo, momentos de descontração ou simplesmente pela companhia ao longo desta caminhada. O vosso apoio foi essencial e sou imensamente grata por vos ter na minha vida.

A todos, o meu sincero agradecimento!

Resumo

A depressão na gravidez pode comprometer o bem-estar materno e o desenvolvimento infantil. O tratamento com antidepressivos é muitas vezes necessário, mas levanta preocupações devido a potenciais efeitos adversos, como parto prematuro, baixo peso ao nascer, alterações no desenvolvimento cognitivo, síndrome de abstinência neonatal, dificuldades na adaptação perinatal e impacto no temperamento infantil. Esta dissertação analisa os benefícios e riscos do uso de antidepressivos na gravidez, abordando a epidemiologia da depressão perinatal, as principais classes de antidepressivos e os seus efeitos. Além disso, discute o papel do acompanhamento farmacêutico na gestão do tratamento. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) são os mais prescritos na gravidez devido ao seu perfil de segurança relativamente favorável. No entanto, a sua utilização continua a exigir uma avaliação cuidadosa, dada a possibilidade de efeitos adversos. A decisão de manter ou interromper o tratamento deve ser individualizada, considerando a gravidade da depressão e os riscos associados à exposição aos fármacos. O estudo reforça a necessidade de mais investigações sobre a segurança dos antidepressivos na gravidez e destaca a importância de alternativas terapêuticas, como a psicoterapia e o suporte social, priorizando sempre a saúde mental materna.

Palavras-chave: Depressão, antidepressivos, gravidez, efeitos adversos e parto prematuro

Abstract

Depression during pregnancy can compromise maternal well-being and child development. Treatment with antidepressants is often necessary, but it raises concerns due to potential adverse effects, such as preterm birth, low birth weight, changes in cognitive development, neonatal withdrawal syndrome, difficulties in perinatal adaptation, and impact on infant temperament. This dissertation analyzes the benefits and risks of using antidepressants during pregnancy, addressing the epidemiology of perinatal depression, the main classes of antidepressants and their effects. In addition, it discusses the role of pharmaceutical care in managing the treatment. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are the most prescribed during pregnancy due to their relatively favorable safety profile. However, their use still requires careful evaluation, given the possibility of adverse effects. The decision to maintain or discontinue treatment should be individualized, considering the severity of depression and the risks associated with exposure to the drugs. The study reinforces the need for further research on the safety of antidepressants in pregnancy and highlights the importance of therapeutic alternatives, such as psychotherapy and social support, always prioritizing maternal mental health.

Keywords: Depression, antidepressants, pregnancy, adverse effects and preterm birth.

Índice Geral

Agradecimentos.....	ix
Resumo	xi
Abstract.....	xiii
Índice de tabelas	xvii
I. Introdução.....	21
1.1. Metodologia.....	22
1.2. Epidemiologia	23
1.3. Depressão Perinatal	24
1.4. Fármacos Antidepressivos.....	25
1.4.1. Inibidores da monoamina oxidase	25
1.4.2. Antidepressivos tricíclicos.....	26
1.4.3. Antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina e inibidores da recaptção de serotonina e noradrenalina.....	27
1.4.4. Inibidores da recaptção de noradrenalina e dopamina.....	28
1.4.5. Inibidores da recaptção de serotonina com efeito antagonista	28
II. Riscos associados ao uso de antidepressivos utilizados na depressão perinatal	29
2.1. Hipertensão pulmonar e Pré-eclampsia	30
2.2. Síndrome de abstinência neonatal	31
2.3. Parto Prematuro	33
2.4. Baixo peso ao nascer	36
2.5. Síndrome de má adaptação neonatal	37
2.6. Temperamento Infantil	38
III. O papel do farmacêutico no acompanhamento da depressão durante a gravidez ...	39
IV. Conclusão	41
V. Referências Bibliográficas.....	43

Índice de tabelas

Tabela 1	32
Tabela 2	35

Lista de abreviaturas

ACOG – Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia do inglês “American College of Obstetricians and Gynecologists”

HPP – Hipertensão Pulmonar Pós-Parto

IMAOs – Inibidores da Monoamina Oxidase

ISRSs – Inibidores Seletivos da Recaptação da Serotonina

IRSNs – Inibidores de Recaptação da Serotonina e Noradrenalina

TCAAs – Antidepressivos Tricíclicos

5-HT – Serotonina

I. Introdução

Os transtornos mentais representam uma parte significativa da carga global de doenças, com a um aumento no número de casos, especialmente nos países mais desenvolvidos. A depressão é uma das condições mais prevalentes e incapacitantes, sendo a terceira com maior impacto global. Projeta-se que, até 2030, a depressão se torna a principal causa de incapacidade em todo o mundo, com um aumento nas taxas de suicídio e tentativas de suicídio (World Health Organization, 2022).

A depressão está associada a uma diminuição da transmissão monoaminérgica a nível cerebral, tais como, a noradrenalina, a serotonina (5-HT) e a dopamina, que desempenham um papel crucial na regulação do humor, da motivação e do bem-estar. Esta alteração neuroquímica afeta o equilíbrio emocional e contribui para os sintomas característicos da depressão (Matos, 2024).

A depressão é uma doença mental que se manifesta através de uma tristeza profunda, falta de interesse por atividades que normalmente seriam agradáveis, perda de energia e uma sensação persistente de desespero. Ao contrário de um simples estado passageiro de tristeza, a depressão é uma condição duradoura que pode prolongar-se por semanas, meses ou até anos, afetando de forma significativa a vida pessoal, profissional e social. Os sintomas vão além de questões emocionais, envolvendo também alterações físicas e cognitivas, como dificuldades de concentração, alterações no sono e no apetite, e até pensamentos negativos recorrentes (World Health Organization, 2021).

Os transtornos afetivos, como depressão e ansiedade, são bastante frequentes em mulheres em idade reprodutiva, e em momentos de grande mudança, como a gravidez, podem desencadear ou agravar esses sintomas (Bałkowiec-Iskra et al., 2017). Durante a gravidez, o corpo passa por transformações físicas e hormonais significativas que podem aumentar o risco de problemas de saúde mental, especialmente em mulheres com histórico de depressão (Hlongwane & Phoswa, 2021).

A depressão perinatal (período desde a concepção até ao fim do primeiro ano pós-parto) pode afetar profundamente a saúde tanto da gestante quanto do bebé em desenvolvimento. Para o feto, as consequências incluem atraso no seu desenvolvimento, baixo peso ao nascer e ainda aumentar o risco de parto prematuro (Bałkowiec-Iskra et al., 2017). Deste modo acaba por ser relevante instituir um tratamento eficaz para a depressão para a

segurança da mulher e do seu filho. A escolha desse tratamento deve ser criteriosamente selecionada tendo em conta uma série de variáveis, que passam pela segurança do tratamento para a mãe e filho até à eficácia.

1.1. Metodologia

Para a execução desta dissertação, foi realizada uma revisão narrativa da informação relevante sobre os efeitos adversos associados ao uso de antidepressivos durante a gravidez. A pesquisa foi realizada nas bases de dados PubMed e ScienceDirect, utilizando os seguintes termos de pesquisa: "depression", "antidepressants", "pregnancy", "adverse effects" e "preterm birth", combinados com o operador booleano AND.

A revisão narrativa foi conduzida entre outubro de 2024 e março de 2025, utilizando como critérios de inclusão artigos científicos em inglês, publicados entre 2000 e 2024, que abordam os efeitos adversos do uso de antidepressivos durante a gravidez.

Os critérios de exclusão foram aplicados aos artigos que não abordam especificamente o uso de antidepressivos durante a gravidez ou os efeitos adversos dessa exposição. Também foram excluídos estudos mais antigos cujas informações estavam atualizadas em publicações mais recentes.

Além disso, foram realizadas consultas em sites e publicações de organizações de saúde que abordam os impactos clínicos do uso de antidepressivos durante a gravidez, assim como as implicações para a saúde neonatal.

1.2. Epidemiologia

A depressão é uma das principais causas de incapacidade entre as mulheres e representa a condição de saúde mental mais frequente durante a gravidez. Segundo uma meta-análise de Bennet et al. (2004) a ocorrência de sintomas depressivos é mais alta no segundo e no terceiro trimestre da gravidez, 13% e 12%, respectivamente, enquanto no primeiro trimestre apenas 7% das mulheres apresentam esses sintomas (Martínez-Paredes & Jácome-Pérez, 2019).

Na Colômbia, um estudo de Borda et al. (2013), identificou uma taxa de depressão perinatal cerca de 19%, no entanto um estudo adicional feito por Bonilla-Sepúlveda (2009), revelou uma prevalência mais elevada, atingindo 32,8% em mães adolescentes numa cidade Colombiana. Noutros países os números também são altos: 40,1% no Peru, 40,7% no México e uma média de 29% em toda a América do sul. (Martínez-Paredes & Jácome-Pérez, 2019)

Portugal é o segundo país europeu com maior incidência de doenças mentais, superado apenas pela Irlanda do Norte (23,1%). As perturbações de ansiedade são os mais comuns, afetando 16,5% da população, seguidas pelos transtornos do humor, que apresentam uma incidência de 7,9% (Sociedade Portuguesa Psiquiatria Saúde Mental, s.d). Além disso, a Organização Mundial da Saúde aponta a depressão como o problema de saúde mais prevalente na União Europeia, afetando cerca de 50 milhões de pessoas. As estatísticas revelam ainda que 11% da população irá sofrer um episódio depressivo ao longo da vida, sendo a depressão a segunda maior causa de incapacidade. Em Portugal, cerca de 8% da população está diagnosticada com essa condição, ocupando o 5º lugar entre os países mais afetados (SNS 24, 2023).

As taxas de incidência do uso de ISRS na gestação quadruplicaram entre 1996 e 2005, com a predominância global estimada em 3%, enquanto nos Estados Unidos esse índice é mais elevado, alcançando 6% (Lebin & Novick, 2022).

1.3. Depressão Perinatal

A depressão nas mulheres grávidas, quando não tratada, tem sido associada a uma maior ocorrência de complicações durante a gravidez, como pré-eclâmpsia e parto prematuro, além de alterações na função fetoplacentária, crescimento fetal reduzido e problemas neonatais. A depressão perinatal também está associada a consequências negativas no desenvolvimento neurológico das crianças, incluindo atrasos no desenvolvimento e QI mais baixo na adolescência. A maioria dos estudos indica que, quando a depressão permanece sem tratamento ao longo do período perinatal, pode efetivamente ter um impacto negativo no desenvolvimento da criança (Deave et al., 2008; Hay et al., 2008). Por exemplo, Hay et al., (2008) concluíram que o efeito da depressão durante a gravidez pode causar problemas emocionais nas crianças, especialmente se a mãe tiver novos episódios de depressão depois do parto, enquanto Deave et al., (2008) demonstraram que a depressão materna persistente durante a gravidez e no pós-parto pode aumentar o risco de atrasos no desenvolvimento aos 18 meses de idade.

Estes resultados aumentam a importância de tratar adequadamente a depressão durante a gravidez o mais cedo possível. As diretrizes mais recentes da American Psychiatric Association (APA) e do American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) indicam que, em determinados casos, pode ser apropriado iniciar ou manter o tratamento com medicamentos antidepressivos durante a gravidez, sendo clinicamente justificável. Estas indicações são respaldadas por estudos que demonstram que, para mulheres grávidas que já fazem uso de antidepressivos, o risco de recaída aumenta consideravelmente caso interrompam o tratamento farmacológico. (Gentile & Galbally, 2011)

A investigação sobre segurança reprodutiva desses fármacos tem aumentado de forma significativa. Contudo, até agora, esses estudos têm-se centrado principalmente nos potenciais riscos de anomalias estruturais fetais e complicações perinatais resultantes da exposição intrauterina de medicamentos antidepressivos (Gentile & Galbally, 2011).

1.4. Fármacos Antidepressivos

A primeira classe de antidepressivos utilizados no tratamento da depressão foram os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs). Depois, surgiram os antidepressivos tricíclicos (TCAs). As classes mais recentes e, provavelmente, mais reconhecidas de antidepressivos são os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) e os inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs). Há outros antidepressivos que funcionam como inibidores da recaptção, nomeadamente os inibidores da recaptção de noradrenalina e dopamina e os inibidores da recaptção de serotonina com efeito antagonista. De uma forma geral, os fármacos inibidores dos transportadores impedem que o neurotransmissor seja recaptado pelo neurónio pré-sináptico, o que permite que uma maior quantidade de neurotransmissor permaneça na fenda sináptica, facilitando a sua ligação aos recetores pós-sinápticos e, conseqüentemente, promovendo uma melhoria no estado de humor da pessoa. Além das classes de antidepressivos previamente mencionadas, ainda existem os antidepressivos noradrenérgicos e serotoninérgicos específicos (Sabella, 2018).

Entre os medicamentos disponíveis para tratar a depressão em mulheres grávidas, os inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) são os mais utilizados devido ao seu equilíbrio favorável entre risco e benefício, com uma prevalência global estimada em 3%. Os inibidores de recaptção de serotonina e noradrenalina (IRSNs) têm ganhado popularidade, embora o seu uso seja menos frequente, com uma prevalência de 0,73%. Contudo, não há atualmente um fármaco para a depressão na gravidez que elimine totalmente o risco de efeitos teratogénicos (Bałkowiec-Iskra et al., 2017).

De acordo com as diretrizes publicadas em 2009 pela Associação Americana de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) sobre o tratamento do transtorno depressivo maior (TDM) durante o período perinatal, é recomendado o uso de monoterapia, ou seja, um único medicamento, administrado na menor dose eficaz possível (Bałkowiec-Iskra et al., 2017).

1.4.1. Inibidores da monoamina oxidase

Os inibidores da monoamina oxidase (IMAOs) são uma classe de antidepressivos que atuam inibindo a enzima monoamina oxidase (MAO), responsável pela degradação de neurotransmissores, como serotonina, dopamina e noradrenalina, além de aminas como a tiramina. Esta enzima está localizada nos terminais pré-sinápticos onde desempenha um papel crucial na desaminação oxidativa destas substâncias. Existem duas isoenzimas

principais, a do tipo A (MAO-A) e a do tipo B (MAO-B), que têm distribuições distintas pelo corpo. Ambas são capazes de desaminar a dopamina, tiramina e triptamina, mas a MAO-A é mais seletiva para a serotonina, noradrenalina e adrenalina. Ao bloquear a MAO, os IMAO permitem que esses neurotransmissores se acumulem nos terminais nervosos, tornando-os mais disponíveis para a liberação durante a transmissão sináptica. Este processo é fundamental para os efeitos terapêuticos dos IMAOs, como o alívio dos sintomas depressivos e ansiosos (Hillhouse & Porter, 2015). No entanto, a inibição não seletiva e irreversível da MAO, que era um efeito dos primeiros IMAO usados na década de 30, pode causar interações perigosas com alimentos ricos em tiramina, podendo levar a crises hipertensivas. Devido a este potencial de interação com os alimentos, atualmente os fármacos deste grupo são inibidores seletivos e reversíveis da MAO-A, que já não possuem esse problema (Birkenhager & Heijnen, 2024). São fármacos que não podem ser usados juntamente com outros antidepressivos de outros grupos, pelo risco de potenciarem a liberação de neurotransmissores em excesso e poderem dessa forma atentarem contra a vida do doente. Por isso, geralmente o uso destes medicamentos é restrito a casos de depressão quando outros tratamentos não têm eficácia (Hillhouse & Porter, 2015).

Os IMAOs foram considerados antidepressivos com eficácia limitada e com potenciais riscos, o que levou a uma redução no seu uso. Com o desenvolvimento de novas classes de antidepressivos, especialmente os inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs), o uso dos IMAOs diminuiu ainda mais. As preocupações com o perfil de segurança dos IMAOs, como as interações medicamentosas, que podem resultar em síndrome serotoninérgica, e o risco de crises hipertensivas, restringiram ainda mais a sua utilização (Birkenhager & Heijnen, 2024).

1.4.2. Antidepressivos tricíclicos

Os TCAs atuam bloqueando a recaptção dos neurotransmissores noradrenalina e serotonina na fenda sináptica. Este mecanismo permite que uma maior quantidade destes neurotransmissores esteja disponível para atuar nos recetores, o que contribui para uma melhoria no estado de humor. Apesar de os ISRSs e os IRSNs, serem geralmente preferidos por apresentarem menos efeitos adversos, os TCAs mantêm alguma relevância clínica, especialmente em casos de depressão resistente, ou seja, quando não há resposta adequada a outras terapêuticas (Rocco de Filippis, 2024). Tal como os IMAOs, os TCAs de primeira geração atualmente não são usados como primeira linha de tratamento da

depressão devido aos seus efeitos adversos, que incluem efeitos anticolinérgicos, arritmias cardíacas, hipotensão ortostática, sedação, aumento da pressão intraocular e aumento de peso. Além disso, estes medicamentos podem comprometer a saúde cardiovascular e, em doses elevadas, levar à morte. Por este motivo, é essencial avaliar o risco de suicídio em pacientes que utilizam TCAs (Sabella, 2018).

1.4.3. Antidepressivos inibidores seletivos da recaptação de serotonina e inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina

Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) são os antidepressivos mais frequentemente aconselhados, seguidos pelos inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSNs), também denominados por alguns autores como tricíclicos de terceira geração. A serotonina é um neurotransmissor que desempenha um papel importante na regulação do humor, do sono, cicatrização, da libido e de diversas outras funções do corpo e da mente. Os ISRSs aumentam a quantidade de serotonina disponível no cérebro, bloqueando a recaptação da mesma pelos neurónios, desta forma, aumenta a quantidade disponível na fenda sináptica e ajuda a regular o humor. Por outro lado, a noradrenalina, outro neurotransmissor, está envolvida no controlo da pressão arterial, da atenção, do ciclo do sono, da memória e do humor (Huang et al., 2023).

Os IRSNs atuam de forma semelhante aos ISRSs, mas bloqueiam a recaptação de ambos os neurotransmissores, serotonina e noradrenalina, relacionados com a regulação do humor (Huang et al., 2023).

A serotonina não está apenas envolvida em processos psicológicos. Estudos indicam que este neurotransmissor desempenha também um papel relevante na fertilidade e no desenvolvimento embrionário. Diferentes subtipos de recetores de serotonina foram identificados em oócitos humanos e em células da granulosa, estruturas fundamentais para a produção de progesterona e estrogénio. Já a noradrenalina é essencial em várias funções fisiológicas e cognitivas, incluindo a capacidade do corpo reagir a situações de emergência (Huang et al., 2023).

Embora existam preocupações sobre os efeitos teratogénicos dos ISRSs e IRSNs, os estudos não demonstram um padrão claro de malformações. Assim, os médicos devem avaliar cuidadosamente os benefícios de tratar a depressão durante a gravidez, tendo em conta os possíveis riscos para a mãe e o bebé. Em muitos casos, o tratamento é

recomendado quando os benefícios superam os riscos, especialmente em situações em que a depressão é grave e necessita de acompanhamento contínuo (Gadot & Koren, 2015).

1.4.4. Inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina

A bupropiona é um exemplo da classe de antidepressivos inibidores da recaptação de noradrenalina e dopamina, distinguindo-se pelo seu mecanismo de ação atípico e pelas suas aplicações no tratamento de depressão e cessação tabágica (Hendrick et al., 2017). O seu mecanismo de ação baseia-se na inibição da recaptação de noradrenalina e dopamina, aumentando a disponibilidade destes neurotransmissores no sistema nervoso central. Esta ação contribui para a regulação do humor e para a redução da compulsão associada à nicotina. Além disso, a bupropiona é utilizada como adjuvante na cessação tabágica, devido ao seu efeito antagonista nos recetores nicotínicos. No entanto, o seu uso pode estar associado a efeitos adversos, como boca seca, insónia e, em casos raros, um aumento do risco de convulsões, especialmente em indivíduos predispostos. A bupropiona é uma das poucas opções terapêuticas disponíveis nesta classe, o que reforça o seu papel único no tratamento da depressão e na ajuda à cessação do tabagismo (Mazoni et al., 2008).

A segurança da bupropiona na gravidez continua em debate. A maioria dos estudos não identificou um aumento significativo de malformações congénitas, incluindo cardíacas, mas alguns estudos de caso-controlo sugeriram uma possível associação com defeitos cardíacos. Assim, o seu uso deve ser avaliado caso a caso, considerando os benefícios e riscos para a mãe e o feto (Ornoy & Koren, 2021).

1.4.5. Inibidores da recaptação de serotonina com efeito antagonista

A nefazodona é um antidepressivo não convencional utilizado no tratamento da depressão grave ou major. O seu mecanismo de ação distingue-se tanto dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) e dos antidepressivos tricíclicos (Romeiro et al., 2003). Este antidepressivo pode estar associado a uma vasta gama de efeitos adversos, que incluem, entre outros, sedação, tonturas, boca seca e obstipação. Pacientes com risco de vida devido a condições de saúde pré-existentes podem estar mais suscetíveis a desenvolver insuficiência hepática grave ao utilizarem nefazodona. Devido a esses riscos, este antidepressivo foi retirado do mercado em alguns países (FDA, 2019).

II. Riscos associados ao uso de antidepressivos utilizados na depressão perinatal

A tipologia dos efeitos adversos depende do tipo de fármaco utilizado e da resposta de cada pessoa. Entre os efeitos mais comuns estão sentimentos de ansiedade, náuseas ou dor de estômago, diarreia ou obstipação, perda de apetite, insônia, dores de cabeça, disfunção sexual, aumento de peso e hipotensão ortostática. Além disso, estes medicamentos apresentam alguns riscos para a saúde, podendo, em casos raros, levar ao desenvolvimento de condições como síndrome serotoninérgica, causada por níveis excessivamente elevados de serotonina no cérebro, hiponatremia ou hipertensão (Sabella, 2018). Também é importante referir que, raramente, algumas pessoas podem ter pensamentos suicidas ao iniciar o tratamento com antidepressivos (Khawam et al., 2006).

A exposição perinatal a antidepressivos tem sido amplamente investigada devido aos potenciais impactos no desenvolvimento do recém-nascido. Os riscos relacionados ao uso de medicamentos durante a gravidez variam conforme o tipo de medicamento e o momento da gestação. Embora não exista um medicamento completamente seguro durante esse período, é importante considerar que transtornos mentais não tratados também podem representar ameaças para a saúde da mãe e do bebê em desenvolvimento. Além disso, a falta de ensaios clínicos randomizados torna difícil afirmar conclusivamente a segurança dos antidepressivos, embora algumas meta-análises sugiram que os riscos de malformações fetais e desfechos adversos em geral sejam pequenos (Muzik & Hamilton, 2016).

Os medicamentos mais frequentemente utilizados para tratar os sintomas de depressão durante a gravidez são os ISRSs. Considerando que esses fármacos atravessam facilmente a barreira placentária, a escolha do tratamento deve ser feita com precaução, levando em conta os possíveis efeitos sobre o desenvolvimento fetal (Mazoni et al., 2021). O estudo de Bandoli et al., (2019) analisou o uso de antidepressivos tricíclicos e outros tipos de antidepressivos na gravidez. No entanto, como os ISRSs são os mais usados, a maioria dos estudos sobre os efeitos nos fetos foca-se apenas nessa classe de antidepressivos.

Embora o uso de antidepressivos durante a gravidez esteja a aumentar, também tem aumentado o número de mulheres que param de tomar esses medicamentos quando descobrem que estão grávidas. Estudos anteriores, mostram que esse grupo de mulheres

pode ter um risco maior de complicações no parto, devido ao agravamento dos sintomas de depressão quando interrompem o tratamento (Bandoli et al., 2018).

Quando utilizados durante a gravidez, os antidepressivos modificam a sinalização da serotonina no feto, especialmente no início do desenvolvimento cerebral, podendo aumentar o risco de problemas no seu crescimento. Porém, a depressão materna não tratada também interfere nos níveis de serotonina no recém-nascido, levantando questões importantes sobre como os efeitos da exposição perinatal aos antidepressivos se comparam com o impacto da condição materna subjacente (Brandlistuen et al., 2015).

As orientações conjuntas da American Psychiatric Association (APA) e da American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) recomendam a continuidade do tratamento medicamentoso em pacientes com depressão grave, enquanto sugerem a substituição ou o acréscimo de psicoterapia em casos de depressão recorrente ou em mulheres que apresentam sintomas persistentes, mesmo com o uso de medicação. A decisão de manter o uso de antidepressivos em pacientes psiquiatricamente estáveis deve ser personalizada, levando em consideração as preferências da paciente (Hogue et al., 2017).

2.1. Hipertensão pulmonar e Pré-eclampsia

A serotonina parece desempenhar um papel na causa da pré-eclampsia, devido aos seus efeitos nos vasos sanguíneos e na coagulação. Como os ISRSs podem alterar os níveis de serotonina e reduzir a produção de óxido nítrico, que ajuda a dilatar os vasos, acredita-se que possam aumentar o risco de pré-eclampsia, provavelmente por afetarem os vasos sanguíneos (Lebin & Novick, 2022).

Um estudo de 2020, que recorreu a uma base de dados de alegações de saúde, que analisou o risco de hipertensão pulmonar pós-parto (HPP) com o uso de ISRSs, também investigou o risco de pré-eclampsia associado à exposição a ISRSs. De forma semelhante aos resultados observados para a HPP, os investigadores identificaram um ligeiro aumento do risco de pré-eclampsia, dependente da dose, com a exposição aos ISRSs (dose baixa associada a menor risco que a dose alta). Este estudo sugere que as mulheres expostas a ISRSs apresentam um pequeno aumento no risco de pré-eclampsia (Lebin & Novick, 2022).

2.2. Síndrome de abstinência neonatal

Estudos indicam que o uso de antidepressivos ISRSs no final da gravidez podem estar associados a uma “síndrome de abstinência neonatal” (agitação, tremores, irritabilidade, dificuldades na alimentação, alterações neurocomportamentais, entre outros) em até 30% dos recém-nascidos expostos. Estes sintomas, frequentemente relacionados a um excesso de serotonina neonatal, tendem a desaparecer dentro de duas semanas após o nascimento. Por outro lado, os dados sobre os antidepressivos IRSNs, como o venlafaxina, são mais limitados, mas incluem relatos de sintomas de excesso de serotonina e convulsões em recém-nascidos expostos (Rampono et al., 2009).

Rampono e colaboradores (2009) conduziram um estudo para investigar a transferência placentária e os efeitos neurocomportamentais precoces em recém-nascidos expostos a ISRSs e IRSNs durante a gravidez. Foram recrutadas 75 grávidas, das quais 19 pares mãe-bebê foram excluídos devido ausência de dados ou complicações, como partos prematuros. No total, 56 pares foram analisados, incluindo 18 no grupo de controle e 38 no grupo tratado com ISRSs e com IRSNs. Os antidepressivos usados no grupo tratado com ISRSs incluíram citalopram, escitalopram, sertralina, fluoxetina, fluvoxamina e paroxetina.

Os dados sobre cada um dos fármacos individuais (e os seus metabolitos, quando pertinente) estão apresentados na Tabela 1. A distribuição dos ISRSs juntamente com os seus metabolitos, através da placenta foi geralmente alta, com valores medianos de C/M (razão entre as concentrações da circulação do fármaco no cordão umbilical (C) e na circulação materna (M)). Esta razão C/M é usada para avaliar até que ponto os fármacos ou metabolitos conseguem atravessar a placenta. Uma razão C/M mais alta indica uma maior transferência do medicamento para o feto, enquanto uma razão C/M mais baixa sugere que menos do medicamento atinge o bebê através da placenta. Os valores C/M variaram entre 0,7 e 0,86. No entanto, os valores medianos de C/M para a sertralina, N-desmetilsertralina e paroxetina foram consideravelmente mais baixos (0,36, 0,4 e 0,15, respetivamente). A venlafaxina e o seu metabolito (O-desmetil) apresentaram valores medianos de C/M de 0,72 e 1,08, respetivamente. Para o grupo de ISRSs, as concentrações medianas dos fármacos e dos seus metabolitos (quando presentes) no soro bebê no terceiro dia foram mais baixas (entre 12% e 65%) do que aquelas observadas no soro do cordão umbilical. Já para o IRSN venlafaxina e o seu metabolito O-desmetil, as

concentrações medianas no soro do bebê no terceiro dia foram 70% e 65% menores, respectivamente, do que no soro do cordão umbilical (Rampono et al., 2009).

Tabela 1

Características dos antidepressivos e dos seus metabolitos na mãe e no bebê (dados apresentados em mediana (IQR))

Fármaco e Metabolito	n	Dose diária (mg) *	Concentração de Fármaco ou metabolito ($\mu\text{g} / \text{L}$)			Rácio de Concentração Cordão Umbilical / Mãe (C/M)
			Mãe no parto	Cordão Umbilical no parto	Bebê no 3º dia	
ISRS						
Citalopram	9	20	33	27	19	0.83
N-desmetilcitalopram			14	12	11	0.86
Escitalopram	8	20	21	17	6	0.73
N-desmetilescitalopram			13	10	5	0.70
Sertralina	6	50	15	6	4	0.33
N-desmetilsertralina			45	16	14	0.40
Fluoxetina	2	30	192,52	141,37	20	0.73, 0.71
Norfluoxetina			52,126	226,99	45	0.77, 0.79
Fluvoxamina	1	150	27	21	<10	0.78
Paroxetina	1	30	13	2	NA	0.15
IRSN						
Venlafaxina	11	225	45	20	6	0.72
O-desmetilvenlafaxina			256	184	64	1.08

Nota: *Mediana (IQR) ou valor individual; NA = sem amostra / dados disponíveis.

C/M - Razão entre as concentrações da circulação do fármaco no cordão umbilical (C) e na circulação materna (M)

Adaptado de (Rampono et al., 2009).

Com base nos dados apresentados pode-se concluir que os ISRSs apresentam alta transferência placentária, exceto a sertralina, N-desmetilsertralina e a paroxetina, que tiveram valores de C/M mais baixos, indicando menor exposição fetal. A venlafaxina e o seu metabolito, demonstraram maior transferência, especialmente o metabolito (C/M de 1,08). Após o nascimento, as concentrações dos fármacos no soro dos bebês diminuíram significativamente até ao terceiro dia, mas em proporções variáveis. Estes resultados indicam que, ao escolher um antidepressivo durante a gravidez, é crucial considerar tanto o perfil de transferência do fármaco através da placenta quanto a sua eliminação, equilibrando os riscos potenciais para o bebé com os benefícios para a saúde da mãe (Rampono et al., 2009).

2.3. Parto Prematuro

A depressão é uma condição frequente durante a gravidez, sendo que esta situação tem sido associada a um aumento do risco de parto prematuro, baixo peso à nascença, restrição no crescimento do feto e complicações no período pós-natal. Os medicamentos antidepressivos têm sido ligados a várias complicações fetais e neonatais. Contudo, o impacto destes fármacos no risco de parto prematuro continua a ser um tema controverso (Eke et al., 2016).

De acordo com Eke, Saccone e Berghella (2016), um estudo conduzido por autores anónimos, analisou oito estudos que envolveu um total de 1.237.669 mulheres. Deste grupo, 93.982 mulheres utilizaram ISRSs como tratamento antidepressivo durante a gravidez, enquanto as restantes 1.143.687 mulheres não estiveram expostas a estes medicamentos, constituindo o grupo de controlo. Três dos estudos foram realizados nos Estados Unidos, dois no Canadá e os outros três no norte da Europa. Cinco estudos utilizaram como grupo controlo mulheres que não apresentavam depressão ou não usaram ISRSs durante a gravidez. Nos três estudos restantes, as mulheres com depressão, mas que não tomaram ISRSs na gravidez, formaram o grupo de controlo. Esta diferenciação nos grupos de controlo é importante para a interpretação dos resultados, uma vez que pode influenciar a perceção dos efeitos do uso de ISRSs no risco de parto prematuro.

Um dos desfechos analisados foi a idade gestacional, ou seja, o número de semanas de gestação no momento do parto. A idade gestacional é importante porque está diretamente relacionada com o risco de parto prematuro. No entanto, a falta de informação sobre em que fase da gravidez os ISRSs foram utilizados dificulta a interpretação, pois o impacto

pode variar consoante o trimestre. Além disso, todos os estudos apresentados apresentam um elevado risco de viés devido à confusão por indicação, uma vez que é difícil separar completamente os efeitos da depressão dos efeitos dos antidepressivos (Eke et al., 2016). Os principais resultados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2*Dados descritos dos estudos selecionados*

Local do estudo	Tipo de estudo	n (ISRS)	ISRS usado	GI na exposição	Grupo controlo	Desfecho
EUA	Coorte prospetiva	228	Fluoxetina	1º e 3º Trimestre	Sem depressão, sem ISRSs	Parto prematuro
Canadá	Coorte prospetiva	55	Paroxetina	3º Trimestre	Sem depressão, sem ISRSs	Parto prematuro e síndrome do desconforto respiratório
EUA	Coorte retrospectiva	209	Fluoxetina	1º Trimestre	Com depressão, mas sem exposição a ISRS	Parto prematuro
Suécia	Coorte de base populacional	28.634	Vários Tipos *	1º Trimestre	Sem depressão, sem ISRSs	Idade gestacional
Canadá	Coorte de base populacional	15.685	Vários Tipos *	1º Trimestre	Com depressão, mas sem exposição a ISRS	Parto prematuro
Dinamarca	Coorte prospetiva	329	Paroxetina	1º Trimestre	Com depressão, mas sem exposição a ISRS	Parto prematuro
Suécia	Coorte retrospectiva	33.797	Vários Tipos *	1º Trimestre	Sem depressão, sem ISRSs	Parto prematuro
EUA	Coorte de base populacional	15.045	Vários Tipos *	N/R	Sem depressão, sem ISRSs	Idade gestacional e parto prematuro

Nota: *Vários tipos de ISRSs, nomeadamente, citalopram, paroxetina, fluoxetina ou sertralina; IG = Idade Gestacional.

Os resultados mostram que o uso de ISRSs durante a gravidez aumenta significativamente o risco de parto prematuro, mesmo quando comparado com mulheres deprimidas que não tomaram esses antidepressivos. Este ponto é importante, pois a depressão, por si só, também aumenta o risco de parto prematuro. Além disso, os bebês de mulheres que usaram ISRSs durante a gravidez tiveram mais probabilidades de desenvolver síndrome do desconforto respiratório e nasceram com peso mais baixo, comparados aos bebês do grupo controle. De acordo com o mesmo estudo, o risco de parto prematuro foi maior quando os ISRSs foram tomados no terceiro trimestre da gravidez, em comparação com os trimestres anteriores (OR 4,17) (Eke et al., 2016).

2.4. Baixo peso ao nascer

Hutchison et al. (2018) e Bandoli et al. (2019) encontraram uma ligação entre a exposição pré-natal os fármacos ISRS e o baixo peso ao nascer. De acordo com Hutchison et al. (2018), o peso e as dificuldades alimentares também podem ser afetados por mecanismos indiretos, como alterações na relação entre o cérebro e o intestino. O recetor de serotonina 5-HT_{2C}, presente em áreas como o córtex cerebral, hipocampo, amígdala e plexo coróide, regula a ingestão de alimentos e o humor. Assim, a alteração do sistema serotoninérgico devido à exposição aos ISRSs durante a gestação pode afetar a relação cérebro-intestino, provocando mudanças no comportamento alimentar e no peso do bebê. Portanto, os ISRSs podem alterar o sistema de serotonina, afetando a relação cérebro-intestino, o que, por sua vez, pode influenciar o comportamento alimentar do feto e resultar em um menor peso ao nascer (Hutchison et al., 2018).

Hutchison et al. (2018) e Salisbury et al. (2020) concordam que a interrupção da produção de 5-HT, tanto no cérebro como no intestino, causada por exposição precoce a ISRSs num período em que o recém-nascido é especialmente vulnerável a toxinas, pode levar a alterações de longo prazo no crescimento, metabolismo, humor e no sistema gastrointestinal. Estas alterações incluem prisão de ventre, diarreia e modificações no microbioma intestinal, resultantes de mudanças na síntese de 5-HT e na fisiologia do eixo cérebro-intestino. Importa destacar que a maior parte da 5-HT no organismo é sintetizada no trato gastrointestinal pelas células enteroendócrinas e pelos neurónios serotoninérgicos do sistema nervoso entérico. Neste sistema, a serotonina desempenha um papel essencial como neurotransmissor excitatório. Entre as suas funções mais importantes está o estímulo das contrações musculares do intestino e a ativação das secreções necessárias para a digestão, especialmente logo após a ingestão de alimentos, ou seja, no período pós-

prandial. Este período refere-se ao tempo imediatamente após uma refeição, quando o organismo entra em ação para processar os alimentos ingeridos. Além disso, a serotonina também ativa os nervos sensoriais extrínsecos, que ajudam a coordenar e regular a comunicação entre o intestino e o sistema nervoso central.

Em suma, a exposição pré-natal a ISRSs pode interferir na produção e função da serotonina, causando alterações significativas no eixo cérebro-intestino. Estas mudanças têm potencial para impactar o desenvolvimento, o comportamento alimentar e o bem-estar geral do recém-nascido, com consequências que podem persistir a longo prazo (Salisbury et al., 2020)

2.5. Síndrome de má adaptação neonatal

A síndrome de má adaptação neonatal é caracterizada por grupos distintos de sintomas, incluindo manifestações gastrointestinais, neurológicas e respiratórias. A sua ocorrência tem sido amplamente documentada desde a década de 1990, estando associada à exposição a antidepressivos durante a gravidez. Estudos posteriores demonstraram que o risco destes sintomas aumenta com doses mais elevadas de medicamentos e com determinados tipos de antidepressivos (Galbally et al., 2017).

Estudos, como os de Hutchison et al. (2018) e Hogue et al. (2017), associaram o uso de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) durante a gravidez a diversos resultados neonatais adversos. Entre eles destacam-se o baixo peso ao nascer, restrição do crescimento intrauterino, parto prematuro e pontuações mais baixas no índice de Apgar. Além disso, foram observadas manifestações clínicas nos recém-nascidos, incluindo dificuldade respiratória, convulsões, dificuldades na alimentação, vômitos, hipoglicemia, alterações do tônus muscular, hiperreflexia, tremores, irritabilidade, choro excessivo, agitação e perturbações do sono (Hutchison et al., 2018).

Diferentes mecanismos têm sido propostos para explicar os efeitos adversos neonatais associados à exposição pré-natal a ISRSs. Segundo Kieviet et al. (2016), esses efeitos podem estar relacionados a um aumento dos níveis de cortisol, sugerindo que a atividade do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal pode desempenhar um papel importante no desenvolvimento da síndrome de má adaptação neonatal. No entanto, esse estudo revelou que o sexo do bebé parece atuar como um modificador significativo dessa associação. Nos bebés do sexo feminino, os níveis de cortisol foram mais elevados nos que apresentaram a síndrome de má adaptação neonatal, em comparação com os que não

apresentaram essa síndrome. Já nos meninos, não foi observada uma diferença nos níveis de cortisol entre os lactantes com e sem síndrome de má adaptação neonatal. Esses resultados sugerem que as meninas podem ser mais vulneráveis a alterações nos níveis de cortisol fetal devido à exposição intrauterina aos ISRSs, o que pode estar relacionado ao desenvolvimento da síndrome de má adaptação neonatal. Por outro lado, nos meninos, essa associação parece ser menos pronunciada. Por sua vez, Nguyen et al. (2019) sugere que essa má adaptação neonatal não resulta diretamente de uma toxicidade dos ISRSs, mas sim de alterações no desenvolvimento cerebral provocadas pela exposição pré-natal a esses medicamentos (Kieviet et al., 2016; Nguyen et al., 2019).

2.6. Temperamento Infantil

O temperamento infantil refere-se a diferenças individuais na reatividade e na autorregulação, observadas nos domínios do afeto, da atividade e da atenção. Como uma característica constitucional, tem uma base biológica que inclui mecanismos genéticos e epigenéticos. A reatividade diz respeito às variações individuais na forma como se responde a estímulos internos e externos, refletindo-se no afeto, na atividade motora e nas respostas de atenção. Já a autorregulação envolve os mecanismos que ajudam a modular a reatividade, permitindo ajustar as respostas emocionais, comportamentais e atencionais de forma adequada. Assim, enquanto a reatividade define como respondemos aos estímulos, a autorregulação determina como essas respostas são geridas e controladas (Erickson et al., 2019).

Diversos estudos, incluindo os de Rahn et al. (2019) e Gingrich et al. (2017), sugerem que a exposição aos ISRS durante períodos críticos pode afetar diretamente o desenvolvimento cerebral, ao alterar os níveis de serotonina (5-HT). Esta molécula desempenha um papel fundamental na maturação do sistema nervoso central (SNC), o que torna possível que a medicação pré-natal com ISRSs tenha efeitos únicos no feto. Estudos de Rahn et al. (2019), Gingrich et al. (2017) e Brandlistuen et al. (2015) identificaram alterações emocionais e cognitivas a longo prazo, incluindo um aumento nos diagnósticos de ansiedade e perturbações do humor, em crianças expostas a ISRS durante a gestação (Brandlistuen et al., 2015; Gingrich et al., 2017; Rahn et al., 2019)

De acordo com Erickson et al. (2019), os sintomas da mãe deprimida (como ansiedade ou tristeza profunda) podem ter um impacto ainda mais negativo no temperamento infantil do que o próprio uso de antidepressivos, especialmente para meninas. Esses

sintomas maternos afetam as crianças de maneira mais forte, particularmente no seu comportamento e emoções, quando comparado ao tratamento medicamentoso da mãe.

Além disso, foi observado que apenas os meninos apresentam repercussões negativas no temperamento devido à exposição ao ISRSs, ao contrário das meninas, que parecem ser menos afetadas por essa exposição.

III. O papel do farmacêutico no acompanhamento da depressão durante a gravidez

O farmacêutico desempenha um papel crucial na monitorização do tratamento da depressão durante a gravidez, especialmente no que diz respeito ao uso de antidepressivos. Estudos recentes destacam várias responsabilidades deste profissional, que incluem o fornecimento de informações baseadas em evidências. O farmacêutico deve garantir que as decisões terapêuticas sejam fundamentadas em diretrizes clínicas atualizadas e evidências científicas, sendo fundamental a pesquisa contínua e a consulta com especialistas da área, como psiquiatras e obstetras, para assegurar que o tratamento prescrito seja seguro tanto para a gestante quanto para o feto. Além disso, o farmacêutico tem a responsabilidade de fornecer informações claras aos doentes sobre os riscos e benefícios do uso de antidepressivos durante a gravidez. Embora o uso de antidepressivos possa ser necessário em alguns casos, é essencial que as gestantes compreendam os potenciais efeitos adversos e os riscos de não tratar a depressão (Urslak et al., 2023).

Outro aspeto importante é garantir a segurança e a eficácia do tratamento. O farmacêutico deve acompanhar de perto o tratamento, verificando interações medicamentosas, garantindo a adesão ao tratamento e avaliando possíveis efeitos adversos. A escolha dos antidepressivos deve ser cuidadosamente ponderada, considerando a gravidade da depressão e os riscos de tratamento para a gestante e o bebé. Por fim, o farmacêutico deve atuar de forma colaborativa com outros profissionais de saúde, como médicos, psiquiatras e enfermeiros, de modo que a comunicação eficaz entre os profissionais facilite o desenvolvimento de um plano de tratamento integrado e seguro para a gestante. Assim, o papel do farmacêutico vai além da mera dispensação de medicamentos, sendo essencial para garantir que o tratamento seja seguro e eficaz, ao fornecer informações, monitorar a adesão ao tratamento e colaborar com outros profissionais para o bem-estar da paciente e do feto.

Portanto, o farmacêutico tem um papel essencial não só na orientação sobre os medicamentos, mas também na criação de um sistema integrado de cuidados, onde as gestantes possam receber apoio contínuo e coordenado, reduzindo a fragmentação do cuidado e promovendo o bem-estar da paciente e do feto (Ververs et al., 2009).

IV. Conclusão

A depressão durante a gravidez é um problema de saúde pública com impactos significativos na mãe e no bebê. O tratamento com antidepressivos, embora essencial em muitos casos, levanta preocupações devido aos potenciais efeitos adversos na gestação e no desenvolvimento fetal. A revisão da literatura realizada ao longo deste estudo demonstrou que, apesar das incertezas, os benefícios do tratamento para a mãe e para o recém-nascido podem, em muitos casos, superar os riscos associados ao uso destes fármacos.

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) destacam-se como a classe mais utilizada e estudada de antidepressivos durante a gravidez. Apesar da sua eficácia, evidências sugerem que a sua administração pode estar associada a um ligeiro aumento no risco de parto prematuro, baixo peso ao nascer e dificuldades de adaptação neonatal. Contudo, é importante salientar que a depressão não tratada também representa riscos significativos, incluindo um aumento na incidência de complicações obstétricas e efeitos negativos no desenvolvimento emocional e cognitivo da criança.

Assim, a decisão sobre o uso de antidepressivos na gravidez deve ser individualizada, baseada numa avaliação rigorosa dos riscos e benefícios para cada paciente. A colaboração entre psiquiatras, obstetras, farmacêuticos e outros profissionais de saúde é essencial para garantir um acompanhamento adequado, minimizando os riscos e otimizando os resultados para mãe e bebê.

Deste modo, este estudo reforça a necessidade de mais investigações que aprofundem o conhecimento sobre a segurança a longo prazo dos antidepressivos na gravidez. Além disso, destaca a importância de estratégias terapêuticas complementares, como a psicoterapia e o suporte social, que podem reduzir a necessidade de farmacoterapia em alguns casos. A prioridade deve ser sempre a saúde mental materna, reconhecendo que uma abordagem bem fundamentada pode fazer a diferença no desfecho da gestação e no futuro da criança.

Em suma, é fundamental encontrar um equilíbrio entre os riscos e benefícios do tratamento, garantindo que cada decisão seja tomada de forma informada e centrada no bem-estar materno e no desenvolvimento saudável do bebê.

V. Referências Bibliográficas

- Bałkowiec-Iskra, E., Mirowska-Guzel, D. M., & Wielgoś, M. (2017). Effect of antidepressants use in pregnancy on foetus development and adverse effects in newborns. *Ginekol Pol*, 88(1), 36-42. <https://doi.org/10.5603/GP.a2017.0007>
- Bandoli, G., Kuo, G. M., Sugathan, R., Chambers, C. D., Rolland, M., & Palmsten, K. (2018). Longitudinal trajectories of antidepressant use in pregnancy and the postnatal period. *Arch Womens Ment Health*, 21(4), 411-419. <https://doi.org/10.1007/s00737-018-0809-2>
- Birkenhager, Tom K., & Heijnen, Willemijn T. (2024). Monoamine oxidase inhibitors: Seriously underused in the treatment of major depression. *150*(6), 497-499. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/acps.13753>
- Brandlistuen, R. E., Ystrom, E., Eberhard-Gran, M., Nulman, I., Koren, G., & Nordeng, H. (2015). Behavioural effects of fetal antidepressant exposure in a Norwegian cohort of discordant siblings. *Int J Epidemiol*, 44(4), 1397-1407. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv030>
- Deave, T., Heron, J., Evans, J., & Emond, A. (2008). The impact of maternal depression in pregnancy on early child development. *Bjog*, 115(8), 1043-1051. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2008.01752.x>
- Eke, A. C., Saccone, G., & Berghella, V. (2016). Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Bjog*, 123(12), 1900-1907. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.14144>
- Erickson, Nora L., Hancock, Gregory R., Oberlander, Tim F., Brain, Ursula, Grunau, Ruth E., & Gartstein, Maria A. (2019). Prenatal SSRI antidepressant use and maternal internalizing symptoms during pregnancy and postpartum: Exploring effects on infant temperament trajectories for boys and girls. *J Affect Disord*, 258, 179-194. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.003>
- FDA. (2019). *Depression Medicines*. Retrieved 19/02/2025 from <https://www.fda.gov/consumers/womens-health-topics/depression-medicines>
- Gadot, Y., & Koren, G. (2015). The use of antidepressants in pregnancy: focus on maternal risks. *J Obstet Gynaecol Can*, 37(1), 56-63. [https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(15\)30364-9](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(15)30364-9)
- Galbally, Megan, Spigset, Olav, Johnson, Andrew R., Kohan, Rolland, Lappas, Martha, & Lewis, Andrew J. (2017). Neonatal adaptation following intrauterine antidepressant exposure: assessment, drug assay levels, and infant development outcomes. *Pediatric Research*, 82(5), 806-813. <https://doi.org/10.1038/pr.2017.156>
- Gentile, S., & Galbally, M. (2011). Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *J Affect Disord*, 128(1-2), 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.02.125>
- Gingrich, Jay A., Malm, Heli, Ansorge, Mark S., Brown, Alan, Sourander, Andre, Suri, Deepika, ... Weissman, Myrna M. (2017). New Insights into How Serotonin Selective Reuptake Inhibitors Shape the Developing Brain. *109*(12), 924-932. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/bdr2.1085>
- Hay, D. F., Pawlby, S., Waters, C. S., & Sharp, D. (2008). Antepartum and postpartum exposure to maternal depression: different effects on different adolescent

outcomes. *J Child Psychol Psychiatry*, 49(10), 1079-1088.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01959.x>

Hendrick, V., Suri, R., Gitlin, M. J., & Ortiz-Portillo, E. (2017). Bupropion Use During Pregnancy: A Systematic Review. *Prim Care Companion CNS Disord*, 19(5).
<https://doi.org/10.4088/PCC.17r02160>

Hillhouse, T. M., & Porter, J. H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: from monoamines to glutamate. *Exp Clin Psychopharmacol*, 23(1), 1-21. <https://doi.org/10.1037/a0038550>

Hlongwane, R., & Phoswa, W. N. (2021). Effect of antidepressants in pregnancy outcomes: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*, 100(50), e27885. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000027885>

Hogue, A. N., Temple-Cooper, M. E., Lagzdins, M., Worley, S., Scwersenski, J., Floyd, R., & Saker, F. (2017). Effects of in-utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine on term and preterm infants. *J Neonatal Perinatal Med*, 10(4), 371-380. <https://doi.org/10.3233/npm-16133>

Hutchison, S. M., Mâsse, L. C., Pawluski, J. L., & Oberlander, T. F. (2018). Perinatal selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) effects on body weight at birth and beyond: A review of animal and human studies. *Reprod Toxicol*, 77, 109-121. <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2018.02.004>

Khawam, E. A., Laurencic, G., & Malone, D. A., Jr. (2006). Side effects of antidepressants: an overview. *Cleve Clin J Med*, 73(4), 351-353, 356-361. <https://doi.org/10.3949/ccjm.73.4.351>

Kieviet, Noera, de Groot, Silke, Noppe, Gerard, de Rijke, Yolanda B., van Rossum, Elisabeth F. C., van den Akker, Erica L. T.,...Honig, Adriaan. (2016). Is poor neonatal adaptation after exposure to antidepressant medication related to fetal cortisol levels? An explorative study. *Early Human Development*, 98, 37-43. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.06.005>

Lebin, L. G., & Novick, A. M. (2022). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) in Pregnancy: An Updated Review on Risks to Mother, Fetus, and Child. *Curr Psychiatry Rep*, 24(11), 687-695. <https://doi.org/10.1007/s11920-022-01372-x>

Martínez-Paredes, J. F., & Jácome-Pérez, N. (2019). Depression in Pregnancy. *Rev Colomb Psiquiatr (Engl Ed)*, 48(1), 58-65. <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2017.07.003> (Depresión en el embarazo.)

Mazoni, Cláudia Galvão, Fernandes, Simone, & Pierozan, Pollianna Sangalli et al. (2021). Efeitos adversos do tratamento com inibidores seletivos da recaptação da serotonina na gestação: uma revisão crítica [PDF] [Artigo de periódico]. *Research, Society and Development*, 10(4)(13), e11210413937. <https://doi.org/https://doi.org/10.33448/rsd-v10i4.13937>

Mazoni, Cláudia Galvão, Fernandes, Simone, Pierozan, Pollianna Sangalli, Moreira, Taís, Freese, Luana, Ferigolo, Maristela, & Barros, Helena M. T. (2008). A eficácia das intervenções farmacológicas e psicossociais para o tratamento do tabagismo: revisão da literatura. *Estudos de Psicologia (Natal)*, 13.

Muzik, M., & Hamilton, S. E. (2016). Use of Antidepressants During Pregnancy?: What to Consider when Weighing Treatment with Antidepressants Against Untreated

Depression. *Matern Child Health J*, 20(11), 2268-2279. <https://doi.org/10.1007/s10995-016-2038-5>

Nguyen, T. A., Chow, T., Riggs, W., & Rurak, D. (2019). Postnatal outcomes in lambs exposed antenatally and acutely postnatally to fluoxetine. *Pediatr Res*, 85(7), 1032-1040. <https://doi.org/10.1038/s41390-019-0309-8>

Ornoy, A., & Koren, G. (2021). The Effects of Drugs used for the Treatment of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) on Pregnancy Outcome and Breast-feeding: A Critical Review. *Curr Neuropharmacol*, 19(11), 1794-1804. <https://doi.org/10.2174/1570159x18666201127164000>

Rahn, R. M., Maloney, S. E., Brier, L. M., Dougherty, J. D., & Culver, J. P. (2019). Maternal Fluoxetine Exposure Alters Cortical Hemodynamic and Calcium Response of Offspring to Somatosensory Stimuli. *eNeuro*, 6(6). <https://doi.org/10.1523/eneuro.0238-19.2019>

Rampono, J., Simmer, K., Ilett, K. F., Hackett, L. P., Doherty, D. A., Elliot, R.,...Forman, T. (2009). Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. *Pharmacopsychiatry*, 42(3), 95-100. <https://doi.org/10.1055/s-0028-1103296>

Rocco de Filippis, Abdullah Al Foysal. (2024). Case Report: The Role of Tricyclic Antidepressants in Treating Resistant Depression. *Open Access Library Journal*, 11(e12368). <https://doi.org/10.4236/oalib.1112368>

Romeiro, Luiz Antonio Soares, Fraga, Carlos Alberto Manssour, & Barreiro, Eliezer J. (2003). Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da depressão: uma visão da química medicinal. *Química Nova*, 26.

Sabella, D. (2018). Antidepressant Medications. *Am J Nurs*, 118(9), 52-59. <https://doi.org/10.1097/01.NAJ.0000544978.56301.f6>

Salisbury, A. L., Papandonatos, G. D., Stroud, L. R., Smith, A. K., & Brennan, P. A. (2020). Prenatal antidepressant exposures and gastrointestinal complaints in childhood: A gut-brain axis connection? *Dev Psychobiol*, 62(6), 816-828. <https://doi.org/10.1002/dev.21966>

SNS 24. (2023). *Depressão*. <https://www.sns24.gov.pt/tema/saude-mental/depressao/#qual-a-incidencia-da-depressao-na-uniao-europeia-e-em-portugal>

Sociedade Portuguesa Psiquiatria Saúde Mental. (s.d). *Perturbação Mental em Números*. Retrieved 18/12/2024 from <https://www.sppsm.org/informemente/perturbacao-mental-em-numeros/>

Urslak, Randilynne, Evans, Charity, Nakhla, Nardine, Marrie, Ruth Ann, McConnell, Brie M., & Maxwell, Colleen J. (2023). Peripartum mental health and the role of the pharmacist: A scoping review. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 19(9), 1243-1255. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2023.05.005>

Ververs, T., van Dijk, L., Yousofi, S., Schobben, F., & Visser, G. H. (2009). Depression during pregnancy: views on antidepressant use and information sources of general practitioners and pharmacists. *BMC Health Serv Res*, 9, 119. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-9-119>

World Health Organization. (2021). *Depression*. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

World Health Organization. (2022). *World mental health report: Transforming mental health for all*.
<https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/356119/9789240049338-eng.pdf?sequence=1>