

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Curso de Graduação em Farmácia-Bioquímica

Impactos do uso de antidepressivos em gestantes e lactantes

Larissa Policeno Borges

Trabalho de Conclusão do Curso de Farmácia-Bioquímica da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo.

Orientador:

Prof. Dr. Roberto Parise Filho

São Paulo

2020

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	01
RESUMO.....	02
1. INTRODUÇÃO.....	03
2. OBJETIVOS.....	09
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	09
4. RESULTADOS.....	10
4.1 Uso de antidepressivos na gravidez.....	10
4.2 Uso de antidepressivos na lactação.....	22
5. DISCUSSÃO.....	27
6. CONCLUSÃO.....	29
7. BIBLIOGRAFIA.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

SUS: Sistema Único de Saúde

RENAME: Relação Nacional de Medicamentos Essenciais

OMS: Organização Mundial da Saúde

5-HT: serotonina

NE: noradrenalina

DA: dopamina

BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro

ISRS: inibidores seletivos da recaptação de serotonina

IRSN: inibidores da recaptação de serotonina/noradrenalina

ADT: antidepressivos tricíclicos

IMAO: inibidores da monoaminoxidase

TPI: psicoterapia interpessoal

TCC: terapia cognitivo-comportamental

FDA: *Food and Drug Administration*

OPAN: Organização Pan-Americana de Saúde

BVS APS: Biblioteca Virtual em Saúde da Atenção Primária à Saúde

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

RESUMO

Borges, L.P. **Impactos do uso de antidepressivos em gestantes e lactantes**. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso de Farmácia-Bioquímica – Faculdade de Ciências Farmacêuticas – Universidade de São Paulo, São Paulo, 2020.

INTRODUÇÃO: A depressão é uma doença de mecanismo complexo e afeta significativamente mulheres em idade reprodutiva. Fatores genéticos, sociais e hormonais contribuem para essa estatística e torna-se importante considerar os impactos dessa doença durante a gravidez. A depressão pode contribuir para o aumento do risco de nascimentos prematuros, nascimentos de bebês abaixo do peso e outras comorbidades. **OBJETIVOS:** Este trabalho tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre os principais riscos que os medicamentos antidepressivos podem apresentar ao serem administrados durante a gravidez e a lactação. **MATERIAIS E MÉTODOS:** Para este estudo de revisão bibliográfica foram utilizadas bases eletrônicas de dados como *PubMed*, *Portal de Periódicos Capes*, *UpToDate* e *Google Scholar*. A pesquisa foi realizada por meio de artigos publicados nos últimos 15 anos que envolvam estudos clínicos e pré-clínicos relacionados ao uso de antidepressivos em grávidas e lactantes. **RESULTADOS E DISCUSSÃO:** Antidepressivos são fármacos lipofílicos que cruzam a placenta e são transferidos pelo leite materno. Uma gestante ou lactante que está sob tratamento medicamentoso deve estar ciente dos benefícios e riscos do tratamento, e ser orientada sobre o tratamento mais seguro possível. São recomendados antidepressivos cujos níveis plasmáticos possam ser monitorados, e que seja preferida a administração de um medicamento em dose mais alta do que vários de doses mais baixas, para que as exposições fetais sejam minimizadas. A classe dos ISRS é considerada a mais estudada e possui fármacos considerados como boas opções para grávidas e lactantes. Outras classes possuem dados limitados se comparadas aos ISRS. **CONCLUSÃO:** Os riscos que os antidepressivos podem apresentar a gestantes e lactantes devem ser estudados, e profissionais de saúde devem estar aptos a escolher o melhor tratamento possível. No Brasil, opções de antidepressivos considerados mais seguros para gestantes e lactantes distribuídos gratuitamente pelo SUS são limitadas, o que pode prejudicar o tratamento de mulheres de baixa renda.

Palavras-chave: Depressão; Gestantes; Lactantes; Antidepressivos

1. INTRODUÇÃO

A depressão é uma desordem mental comum e afeta globalmente mais de 264 milhões de pessoas de todas as idades (JAMES et al., 2018). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a depressão é a principal causa de incapacidade em todo mundo e contribui de forma significativa para a carga global de doenças (OMS, 2020). Sentimento de tristeza, falta de esperança, desamparo, anedonia, insônia, fadiga e alterações no apetite e no humor são sintomas que caracterizam o transtorno depressivo (LABAKA et al., 2018). Amplamente subdiagnosticada e não tratada, a doença alcançou tais patamares também pela quantidade de terapias não eficazes e a falta de recursos adequados para o tratamento da saúde mental (SMITH, 2014).

De 2005 a 2015, de acordo com a OMS, o número de pessoas afetadas pela depressão aumentou 18%, sendo que no Brasil a depressão atingia 11,5 milhões de pessoas no ano de 2015 (cerca de 5,8% da população). A OMS relata também que menos de 50% dos indivíduos que sofrem desse transtorno recebem tratamento (OMS, 2017).

Além disso, mulheres apresentam o dobro de probabilidade de sofrerem episódios de depressão se comparadas com os homens. Essa diferença de prevalência entre os sexos é observada desde o início da adolescência e persiste até, aproximadamente, os 50 anos de vida. Logo, é observado que as mulheres correm mais risco de apresentarem um transtorno depressivo durante seus anos de idade reprodutiva (SASSARINI, 2016). Fatores biológicos, sociais e psicológicos têm um impacto significativo no curso da depressão, deste modo, a predisposição feminina à depressão pode estar relacionada à uma vulnerabilidade geneticamente determinada, flutuações hormonais e uma maior sensibilidade aos hormônios em sistemas cerebrais que mediam estados depressivos (NOBLE, 2005).

Apesar de estudos contínuos nas áreas de neurofisiologia e neuropsiquiatria, as causas mecânicas da depressão ainda não foram completamente elucidadas. Isso se deve parcialmente ao fato de a depressão ser uma doença heterogênea, de mecanismo complexo, além de possuir inúmeras possibilidades de etiologia. Isso deixa explícito um dos motivos pelos quais tantos casos da doença não são tratados adequadamente e não conseguem ser totalmente resolvidos. O maior desafio de

entender a fisiopatologia da depressão está no fato de que não existe uma única hipótese de mecanismo envolvido no aparecimento do transtorno. Muito provavelmente, a depressão envolve múltiplos e interligados mecanismos que se manifestam em diversos sinais que, juntos, resultam em um transtorno depressivo (JESULOLA; MICALOS; BAGULEY, 2018).

Dentro das principais hipóteses para a depressão encontra-se a importância de neurotransmissores como a serotonina (5-HT), noradrenalina (NE) e dopamina (DA), além de glutamato e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) (HALVERSON, 2019). Na década de 1950, estudos em neurologia e farmacologia deram início ao desenvolvimento da “hipótese monoaminérgica”, a qual sugere que transtornos depressivos estejam associados a uma alteração na neurotransmissão noradrenérgica, dopaminérgica e serotoninérgica. A teoria é baseada no mecanismo de ação de fármacos com ação antidepressiva que aumentam a disponibilidade dessas monoaminas (PEREZ-CABALLERO et al., 2019).

A 5-HT é um importante neuromodulador com distintas capacidades neuroplásticas, pois medeia efeitos autorregulatórios no crescimento de neurônios serotoninérgicos e catalisa a maturação de células astrogliais. Além disso, a estreita relação molecular entre 5-HT e receptores serotoninérgicos com fatores de crescimento neuronal, proteínas reguladoras da plasticidade sináptica e neurogênese, evidenciam alterações na neuroplasticidade relacionadas com a depressão (KRAUS et al., 2017). Neste contexto, existem evidências claras de que os antidepressivos exigem mecanismos de neuroplasticidade, como a neurogênese, para resgatar os déficits observados na plasticidade neuronal e sináptica associados a desordens do humor, mas não há estudos que concluam se esses déficits são uma causa ou uma consequência da depressão (LEVY et al., 2018).

Ainda, exames de imagem em pacientes depressivos permitem observar uma diminuição do hipocampo, que pode ser explicada por mecanismos de atrofia celular, por exemplo. O hipocampo é uma região importante de neurogênese, onde células progenitoras neuronais se diferenciam e constroem novas sinapses. A relação entre a neurogênese no hipocampo e a etiologia da depressão tem sido amplamente estudada, mas ainda não é totalmente clara. No entanto, é observado uma relação

entre o aumento da proliferação neuronal e a resposta antidepressiva sob tratamento crônico com inibidores seletivos da recaptção de serotonina (KRAUS et al., 2017).

Há também evidências de que a genética seja um fator importante para o aparecimento da doença e possa tornar indivíduos mais propensos a sofrerem do transtorno do que outros. Diversos genes foram associados ao desenvolvimento da depressão, incluindo aqueles associados à apolipoproteína E (APOE ϵ 2 and APOE ϵ 4), metilenotetra-hidrofolato redutase (MTHFR), transportador de dopamina (SLC6A3), transportador de serotonina (SLC6A4) e gene do receptor de dopamina (DRD4). A herdabilidade se mostra significativamente maior em mulheres do que em homens, corroborando com a maior incidência e prevalência da depressão no sexo feminino (JESULOLA; MICALOS; BAGULEY, 2018).

O tratamento farmacológico para o transtorno depressivo é majoritariamente baseado em fármacos que têm como alvo o sistema monoaminérgico. Até meados da década de 1930 ainda não havia um tratamento efetivo contra a depressão, mas o cenário começou a mudar a partir da descoberta dos mecanismos de ação da iproniazida e da imipramina, que foram fundamentais para as formulações das teorias etiológicas iniciais do transtorno depressivo (PEREIRA; HIROAKI-SATO, 2018).

Atualmente, os antidepressivos podem ser classificados, de acordo com seu mecanismo de ação ou classe química. A seguir estão apresentadas as principais classes farmacológicas e na Figura 1 os respectivos fármacos antidepressivos.

- Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) (A);
- Inibidores da recaptção de serotonina/noradrenalina (IRSN) (B);
- Antidepressivos tricíclicos (ADT) (C);
- Antidepressivos atípicos (D);
- Inibidores da monoaminoxidase (IMAO) (E);
- Antagonistas do receptor *N*-metil-D-aspartato (antagonistas rNMDA) (F).

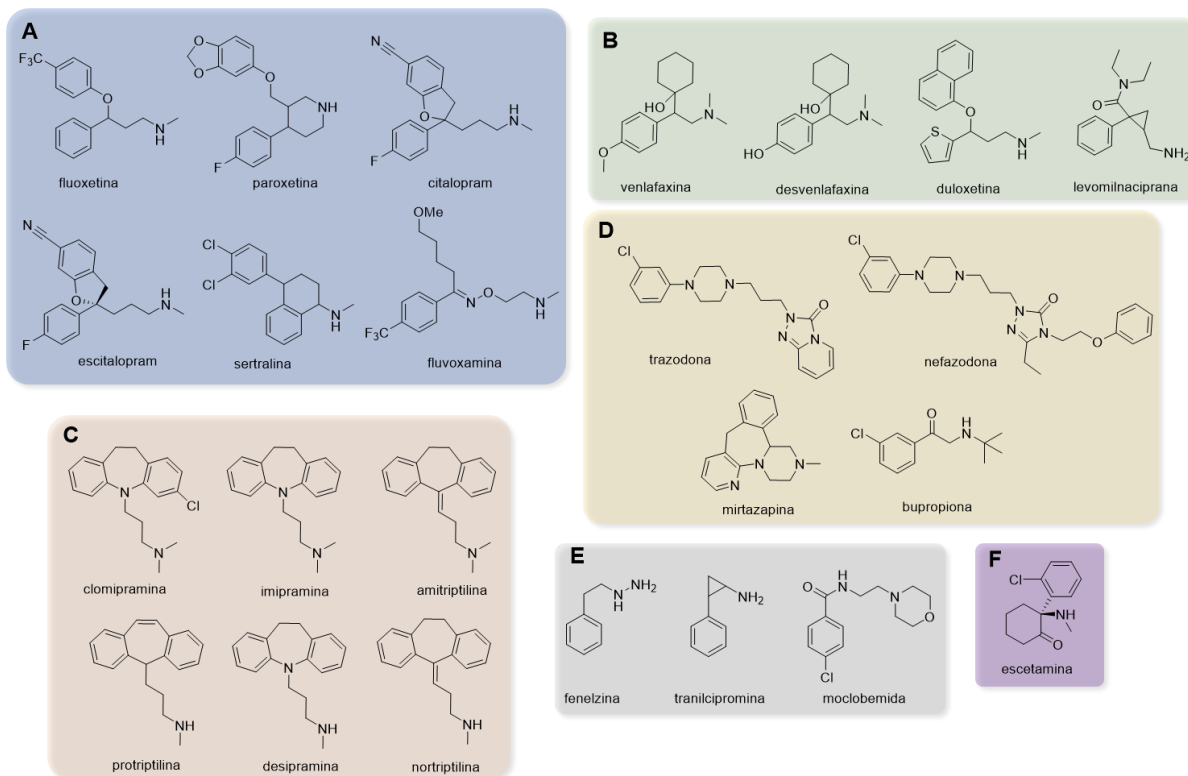


Figura 1 – Estruturas químicas de antidepressivos. Fonte: DrugBank, 2020.

Os antidepressivos mais utilizados pertencem à classe dos inibidores seletivos da receptação de serotonina, cujos representantes são: fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, citalopram e escitalopram (COLTRI, 2019a). No Brasil, o atendimento à saúde mental está integrado ao SUS (Sistema Único de Saúde) e estruturado em uma rede de serviços variados (MARTIN et al., 2012), a qual inclui a distribuição dos medicamentos listados na RENAME 2020 (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020). Os antidepressivos disponíveis pelo SUS estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1: Antidepressivos encontrados na RENAME 2020 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Denominação genérica	Concentração/Composição
cloridrato de fluoxetina	20 mg
cloridrato de bupropiona	150 mg
cloridrato de amitriptilina	25 mg e 75 mg
cloridrato de clomipramina	10 mg e 25 mg
cloridrato de nortriptilina	10 mg, 25 mg, 50 mg e 75 mg
cloridrato de selegilina	5 mg e 10 mg

A eficácia do tratamento medicamentoso para a depressão não é a mesma para todos os pacientes e depende de vários fatores. O paciente pode interromper o tratamento por conta dos efeitos adversos, fazer uso de dose inadequada ou não seguir o tratamento pelo período suficiente. Além disso, o nível de depressão de cada indivíduo pode variar como leve, moderada, grave ou crônica, o que influencia diretamente na melhoria do quadro clínico como uma resposta ao medicamento prescrito (SABELLA, 2018).

Considerando a grande prevalência e incidência que a depressão apresenta atualmente, somado ao problema do subdiagnóstico da doença, da falta de clareza na compreensão da fisiopatologia e aos casos de pacientes que não respondem aos tratamentos disponíveis, é notório o grave problema que os transtornos depressivos representam à saúde pública e o impacto psicossocial que causam. Estudos correlacionaram o estado depressivo com a piora de quadros clínicos de doenças prevalentes, como cardiopatias, diabetes, obesidade e problemas oncológicos, e ainda associação significativa entre depressão e maternidade (GONÇALVES et al., 2018).

Sendo mais prevalente em mulheres, a depressão ainda é uma complicação comum na gravidez (período pré-natal) e no período pós-parto. Aproximadamente um terço das mulheres grávidas são expostas a medicamentos psicotrópicos com o objetivo de tratar transtornos depressivos. Uma vez que todos os medicamentos psicotrópicos são capazes de cruzar a placenta, muitos efeitos adversos relacionados ao uso do medicamento podem prejudicar o desenvolvimento do feto. No entanto, não há estudos suficientes que permitam identificar com clareza quais consequências relacionadas à depressão e quais consequências relacionadas ao tratamento podem afetar a gravidez, bem como a diferença entre elas (BECKER et al., 2016).

Os sintomas depressivos não colocam apenas em risco a saúde da mãe, mas também se relacionam com maior incidência de nascimentos de bebês abaixo do peso, nascimentos prematuros, maior número de partos cesarianos, diminuição das taxas de amamentação e subdesenvolvimento materno-infantil (TUOVINEN et al., 2018).

Os sintomas depressivos podem ter início antes, durante ou após o nascimento do bebê. Estima-se que a cada trimestre da gravidez, os sintomas depressivos se tornam cerca de 7% a 20% mais prevalentes (KINGSTON et al., 2018). No geral, aproximadamente 20% das mulheres apresentam sintomas depressivos clinicamente relevantes durante a gravidez, sendo que 40% dessas mulheres continuam com os sintomas no período pós-parto, e 80% das mulheres que continuaram com os sintomas no pós-parto sofrem de episódios subsequentes de depressão ao longo da vida (TUOVINEN et al., 2018).

Em 2012, o Ministério da Saúde destacou no Caderno de Atenção Básica sobre “Atenção ao pré-natal de baixo risco” que revisões sistemáticas têm concluído que os resultados clínicos, a qualidade de vida e os custos ainda não geraram evidências claras para produzir protocolos clínicos para a escolha de antidepressivos adequados para mulheres no período pós-parto. Além disso, ressaltou-se que gestantes que usaram antidepressivos ao longo da gestação deveriam ser monitoradas cuidadosamente no puerpério, pois exacerbação dos sintomas e mudanças na farmacodinâmica e farmacocinética podem ocorrer (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012).

Mudanças na absorção, distribuição, metabolismo e eliminação do fármaco ocorrem por alterações fisiológicas observadas na gravidez: diminuição da acidez gástrica, aumento do volume plasmático, alterações enzimáticas influenciadas pelos níveis de estrogênio e progesterona e aumento do fluxo sanguíneo, resultando em maior depuração da maioria dos medicamentos (PATIL et al., 2017). Tais alterações associadas à gravidez que envolvem enzimas metabólicas e a depuração hepática de medicamentos psicotrópicos, faz com que tornem-se necessários, em alguns casos, aumentos de dose para tratar os sintomas depressivos (DELIGIANNIDIS; BYATT; FREEMAN, 2014). Ganho de peso e redução do tempo de esvaziamento gástrico devido à ação da progesterona também são alguns dos fatores que contribuem para mudanças farmacocinéticas na gestação. O excesso de gordura corporal faz com que haja aumento do processo de distribuição de fármacos com maior coeficiente de lipossolubilidade, e o menor tempo de esvaziamento gástrico somado à compressão do estômago devido à gravidez faz com que o início do efeito de fármacos de uso oral seja retardado, por exemplo (ANDRADE et al., 2017).

O Ministério da Saúde menciona que não há estudos clínicos randomizados sobre os efeitos dos antidepressivos em mulheres na fase de amamentação, mas que geralmente os benefícios da amamentação superam relativamente pequenos riscos dos medicamentos psicotrópicos. No entanto, a Academia Americana de Pediatria (AAP) classifica os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, antidepressivos mais utilizados atualmente, como “fármacos cujos efeitos (relacionados ao bebê) são ainda desconhecidos, podendo ser preocupantes” (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012). Ademais, estudos apontam eventos adversos em bebês expostos a antidepressivos via leite materno. Tais eventos, que foram mais frequentemente relatados após a exposição à fluoxetina e citalopram, incluem sintomas como: irritabilidade, problemas na alimentação e sono (CHAD et al., 2013).

2. OBJETIVOS

Este trabalho tem como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre os principais riscos que os medicamentos antidepressivos podem apresentar para o desenvolvimento do feto, quando administrados durante a gravidez, e analisar a segurança do tratamento em mulheres grávidas e lactantes, de modo a minimizar as consequências que os antidepressivos e a própria doença podem trazer à elas e ao filho.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

Para este estudo de revisão bibliográfica foram utilizadas bases eletrônicas de dados como *PubMed*, *Portal de Periódicos Capes*, *UpToDate* e *Google Scholar*. A pesquisa foi realizada por meio de artigos publicados no período de 2005 a 2020, utilizando as palavras-chaves, em português e inglês: depressão, depressão + gravidez, gravidez + farmacodinâmica, gravidez + farmacocinética, depressão + fisiopatologia, hipótese monoaminérgica, depressão + mulheres, depressão + etiologia, antidepressivos + gravidez, antidepressivos + lactantes, antidepressivos + desenvolvimento fetal, amamentação + antidepressivos, amamentação + depressão.

Serão incluídos apenas artigos dos últimos 15 anos que envolvam estudos clínicos e pré-clínicos relacionados ao uso de antidepressivos em grávidas e lactantes.

Serão excluídos artigos duplicados e que não estejam relacionados ao uso de antidepressivos em grávidas e lactantes.

4. RESULTADOS

4.1. Uso de antidepressivos na gravidez

A depressão durante a gravidez está associada a riscos modestos, mas estatisticamente significativos, de nascimentos prematuros e baixo peso ao nascer. Estas condições, somadas à restrição de crescimento intrauterino, são as principais causas de mortalidade e deficiências no desenvolvimento neurológico de fetos, bebês e crianças em todo o mundo. Além disso, a depressão também está associada a outros fatores de risco para complicações gestacionais, como tabagismo, abuso de substâncias, hipertensão, pré-eclâmpsia e diabetes gestacional (GROTE et al., 2010).

Mulheres grávidas com transtornos psicológicos e psiquiátricos são comumente tratadas com antidepressivos, os quais são capazes de cruzar a placenta e a barreira hematoencefálica fetal (STEWART; VIGOD, 2018). Torna-se complicado comprovar a segurança do uso de antidepressivos durante a gestação, visto que, por razões éticas, não é viável conduzir estudos clínicos controlados durante a gravidez (COLTRI, 2019b).

Deste modo, enfatiza-se que profissionais da área de saúde devem buscar terapias que reduzam ao máximo os riscos de exposição do feto e da mãe às consequências do transtorno depressivo, e aos possíveis efeitos teratogênicos dos antidepressivos. No entanto, isto pode ser considerado um desafio, pois nenhuma decisão clínica está isenta de riscos e nenhum fármaco psicotrópico foi aprovado para uso durante a gestação (SOUZA; CECHINEL, 2013). Ademais, a eficácia de antidepressivos durante a gravidez é limitada a dados observacionais e o uso pode estar associado ao aumento no risco de aborto espontâneo, parto prematuro e internação do recém-nascido em unidade de terapia intensiva (DYNAMED, 2018).

A indicação do tratamento para o transtorno depressivo durante a gestação é feita conforme a gravidade do quadro de cada paciente. Em pacientes com casos leves a moderados, é recomendado tratamento de primeira linha com psicoterapia interpessoal (TPI) ou terapia cognitivo-comportamental (TCC), desse modo, a farmacoterapia é recomendada em casos graves (pacientes que apresentem de sete a nove sintomas depressivos) ou em casos em que a paciente não responde ao tratamento terapêutico não-medicamentoso (BARCELLOS, 2017).

Algumas barreiras encontradas por gestantes que dificultam a adesão ao tratamento incluem questões financeiras, oposição ao tratamento (como por exemplo, medo de expor o feto à antidepressivos ou a falta de interesse pela psicoterapia), indisponibilidade de psicoterapia e estigmas (STEWART, 2011). Além disso, muitos médicos resistem à indicação de farmacoterapia por não possuírem experiência suficiente (OSBORNE et al., 2015) ou pela literatura ser frequentemente inconsistente (LARUSSO; FREEMAN, 2013).

As diretrizes do FDA para o uso de antidepressivos na gestação indicam como mais seguros os antidepressivos com menor potencial anticolinérgico e cujo nível plasmático possa ser monitorado (COSTA; REIS; COELHO, 2010). Além disso, em um tratamento farmacológico, um medicamento em dose mais alta é mais recomendado do que a vários medicamentos em doses mais baixas, a fim de diminuir o número de exposições fetais, mas no caso de tratamento com um único antidepressivo, mulheres grávidas devem receber a dose mínima eficaz (ACOG, 2008).

No Brasil, o Caderno de Atenção Básica de Saúde Mental, do Ministério da Saúde, reúne dez capítulos sobre aspectos pessoais e sociais de distúrbios psicológicos e psiquiátricos, bem como possibilidades de tratamento para o paciente, como práticas integrativas e complementares, intervenções psicossociais avançadas e tratamento farmacológico. O documento trata a gravidez como fator de risco para a depressão e ansiedade, principalmente quando esta ocorre na adolescência e não é planejada, mas ao relatar sobre tratamentos farmacológicos na depressão, não inclui gestantes como um grupo que deva receber atenção especial durante a prescrição ou acompanhamento do tratamento, citando apenas crianças e idosos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013). No entanto, informações sobre o uso de antidepressivos na gravidez

podem ser encontradas no Manual Técnico de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde, de 2012:

“No eventual planejamento de uma gravidez em gestantes com episódios depressivos leves, pode-se considerar a retirada gradual do antidepressivo. Já em gestantes com quadros depressivos graves ou refratários, a manutenção da medicação pode ser uma escolha, optando-se pelas drogas com maior evidência de segurança nesse período ou eventualmente pela realização de Eletroconvulsoterapia (ECT). Independentemente do caso, a gestante deve ser orientada a permanecer em cautelosa observação psiquiátrica.

Os antidepressivos mais estudados e que parecem ser drogas relativamente seguras para mãe e feto são os Inibidores da Recaptação de Serotonina (IRSS), como a fluoxetina, a paroxetina, o citalopram e a sertralina. Entretanto, há estudos que mostram que recém-nascidos expostos a estas medicações podem apresentar inquietação, tremores, hiperreflexia e irritabilidade, entre outros efeitos. Todos se mostraram passageiros em até duas semanas. Antidepressivos mais novos, como a venlafaxina, a mirtazapina, a bupropiona e a nefazodona, ainda necessitam de mais estudos, mas alguns relatos apontam que essas drogas podem ser utilizadas com alguma segurança.”

(MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2012b).

O site do Ministério da Saúde dedica uma página para esclarecer sobre causas, sintomas, tratamento, diagnóstico e prevenção da depressão, mas não cita a gravidez em nenhum dos tópicos. Além disso, FLECK et al., 2013 faz uma revisão das Diretrizes da Associação Médica Brasileira para o tratamento da depressão e no tópico que contém as etapas que um médico deve seguir ao se prescrever um medicamento antidepressivo, o documento não menciona e não orienta o profissional em casos de pacientes grávidas ou lactantes, esclarecendo apenas que o profissional deve individualizar o tratamento considerando os aspectos específicos do paciente. A falta de informações específicas sobre o manejo de antidepressivos na gravidez nestes documentos pode dificultar o acesso do profissional de saúde à informação correta, prejudicando uma decisão médica adequada e consciente.

Todavia, outras fontes de informação podem ser úteis. Em um estudo divulgado pela Organização Pan-Americana da Saúde (OPAN/OMS Brasil), foram balanceados os efeitos nocivos da depressão perinatal (período que pode iniciar mais frequentemente no terceiro trimestre gestacional e continuar até três meses após o parto) e o tratamento com antidepressivos, especialmente inibidores seletivos de serotonina (ISRS), sobre o feto e o recém-nascido. Consequências relevantes foram levantadas pelo estudo, como maior prevalência de nascimentos prematuros e nascimentos de bebês com menor peso em mães que se submeteram ao tratamento farmacológico. No entanto, o estudo conclui que “à luz das limitadas e conflitantes

evidências contemporâneas, a decisão do uso de medicamentos ou não na depressão perinatal continua sendo um desafio médico” (WANNMACHER, 2007).

No site da Biblioteca Virtual em Saúde da Atenção Primária à Saúde (BVS APS) é possível encontrar a recomendação do uso de ISRS como tratamento inicial em pacientes gestantes que nunca utilizaram antidepressivo ou utilizaram sem sucesso no passado, considerando a sertralina como primeira escolha. A fluoxetina, o citalopram e o escitalopram são considerados alternativas razoáveis, e antidepressivos tricíclicos não são recomendados a partir do terceiro trimestre, por estarem associados a síndromes de abstinência no recém-nascido (BVS APS, 2018).

A discrepância de percepção de risco e o risco real do medicamento pode levar pacientes a descontinuar o tratamento por conta própria ou por uma decisão médica equivocada. Estudos já demonstraram que médicos e pacientes tendem a superestimar o risco teratogênico que os medicamentos oferecem (PATIL; KULLER; RHEE, 2011).

Em 1979, o FDA instituiu um sistema de classificação de medicamentos conforme a teratogenicidade, que é representada na Tabela 2.

Tabela 2: Classificação dos medicamentos segundo a teratogenicidade (FDA).

A	Estudos controlados realizados em mulheres grávidas não demonstraram riscos para o feto durante o primeiro trimestre da gravidez e não há evidências de risco em trimestres posteriores, sendo improvável a possibilidade de teratogênese. Divide-se em: 1. Estudos em animais não demonstraram risco teratogênico, no entanto não há estudos controlados em gravidez humana; ou
B	2. Estudos em animais têm demonstrado efeitos teratogênicos que não foram confirmados em grávidas humanas durante o primeiro trimestre na gestação, e não existem evidências de riscos em trimestres posteriores. Divide-se em: 1. Estudo em animais têm demonstrado efeitos teratogênicos sobre o feto e não existem estudos em mulheres grávidas; ou
C	2. Não existem estudos adequados disponíveis em mulheres grávidas, nem em animais. São medicamentos que só devem ser administrados se o benefício esperado para a mãe justificar o risco potencial para o feto.
D	Existem claras evidências de risco teratogênico, mas os benefícios acarretados com o uso podem torná-los aceitáveis.
X	Os estudos em animais ou em humanos demonstraram evidentes riscos de teratogênese, o que claramente supera o possível benefício em mulheres grávidas. Os medicamentos dessa categoria são contraindicados em mulheres que estão ou possam ficar grávidas.

A implementação deste sistema de classificação foi alvo de muitas críticas. Em 1997, o FDA realizou uma audiência para coletar percepções e interpretações das informações contidas na bula de medicamentos, na qual foram recomendados textos mais narrativos para substituir o sistema de letras (PATIL; KULLER; RHEE, 2011). Em 2014, o FDA publicou o documento “Pregnancy and Lactation Labeling Rule”, que remove a classificação de letras (A, B, C, D e X) e traz textos claros que auxiliam os profissionais de saúde na avaliação do risco *versus* o benefício do uso de medicamentos em mulheres grávidas e lactantes. A nova regra exige, por exemplo, que as bulas dos medicamentos contenham subseções (“*Pregnancy*,” “*Lactation*” e “*Females and Males of Reproductive Potential*”) com um sumário dos principais riscos que o fármaco oferece, além de exigir que as bulas sejam atualizadas sempre que novas informações surgirem ou forem modificadas (FDA, 2014).

No Brasil a classificação por letras ainda é utilizada e a legislação que trata de assuntos específicos relacionados às bulas de medicamentos para pacientes e para profissionais de saúde é a RDC nº 47/2009. No documento recomenda-se, no caso de advertências e precauções ou de contraindicações do uso do medicamento por mulheres grávidas, “indicar e descrever a categoria de risco na gravidez, de acordo com período gestacional e incluir, em negrito, as frases de alerta associadas às categorias de risco de fármacos destinados às mulheres grávidas, conforme norma específica” (ANVISA, 2009).

Os antidepressivos disponíveis no SUS*, citados na Tabela 1, são apresentados abaixo na Tabela 3 com as respectivas informações encontradas na bula sobre o uso destes medicamentos em gestantes.

Tabela 3: Informações encontradas na bula sobre o uso de antidepressivos em grávidas (BULÁRIO ELETRÔNICO ANVISA, [s.d.]).

Denominação genérica	Bula do paciente	Bula do profissional
cloridrato de fluoxetina	<p>Uso deve ser considerado na gravidez somente se os benefícios do tratamento justificarem o risco potencial para o feto.</p> <p>Relatos raros de sintomas transitórios de retirada [exemplos: tremores transitórios, dificuldade na amamentação, taquipneia (respiração rápida) e irritabilidade] em recém-nascidos cujas mães fizeram uso do medicamento próximo ao término da gravidez. Este medicamento não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.</p>	<p>Contém as mesmas informações que a Bula do paciente e acrescenta: Categoria de risco na gravidez: C.</p> <p>Resultados de estudos epidemiológicos foram inconsistentes e não apresentaram evidências conclusivas de um risco aumentado de malformação congênita. Entretanto, uma meta-análise sugere um risco potencial de defeitos cardiovasculares em bebês de mulheres expostas durante o primeiro trimestre da gravidez.</p> <p>Trabalho de parto e nascimento: o efeito de cloridrato de fluoxetina sobre o trabalho de parto e nascimento nos seres humanos é desconhecido.</p>
cloridrato de bupropiona	<p>Uso deve ser considerado na gravidez somente se os benefícios do tratamento justificarem o risco potencial para o feto.</p> <p>Alguns estudos relataram um aumento no risco de defeitos congênitos, particularmente defeitos cardíacos, em bebês cujas mães estavam tomando cloridrato de bupropiona. Este medicamento não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.</p>	<p>Contém as mesmas informações que a Bula do paciente e acrescenta: Categoria de risco na gravidez: D.</p> <p>Alguns estudos epidemiológicos sobre os resultados da gravidez após a exposição materna à bupropiona no primeiro trimestre têm relatado uma associação com o aumento do risco de algumas malformações congênitas cardiovasculares. Estes resultados não são consistentes em todos os estudos.</p>
cloridrato de amitriptilina	<p>Uso deve ser considerado na gravidez somente se os benefícios do tratamento justificarem o risco potencial para o feto.</p> <p>Não há estudos bem controlados em mulheres grávidas.</p> <p>Em casos de gravidez, suspeita de gravidez ou caso a mulher esteja planejando uma gravidez, não é recomendado o uso do medicamento sem orientação médica.</p>	<p>Contém as mesmas informações que a Bula do paciente e acrescenta: Categoria de risco na gravidez: C.</p> <p>A amitriptilina atravessa a placenta. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal, houve alguns relatos de eventos adversos, incluindo efeitos no SNC, deformidades dos membros ou atraso no desenvolvimento, em lactentes cujas mães tinham tomado amitriptilina durante a gravidez.</p>
cloridrato de clomipramina	<p>Uso deve ser considerado na gravidez somente se os benefícios do tratamento justificarem o risco potencial para o feto.</p> <p>Em casos de gravidez, suspeita de gravidez ou caso a mulher esteja planejando uma gravidez, não é recomendado o uso do medicamento sem orientação médica.</p>	<p>Contém as mesmas informações que a Bula do paciente e acrescenta: Categoria de risco na gravidez: C.</p> <p>Há uma quantidade limitada de dados que indica um potencial de prejudicar o feto ou causar malformação congênita.</p> <p>Recém-nascidos cujas mães receberam antidepressivos tricíclicos até o parto apresentaram, durante as primeiras horas ou os primeiros dias, sintomas de abstinência do fármaco tais como dispneia, letargia, cólica, irritabilidade, hipotensão ou hipertensão, tremor/espasmos/convulsões. Para se evitar a ocorrência desses sintomas, o tratamento com cloridrato de clomipramina deverá, se possível, ser gradualmente descontinuado pelo menos 7 semanas antes da data prevista para o parto.</p>
cloridrato de nortriptilina	<p>Ainda não está estabelecida a segurança do uso de cloridrato de nortriptilina durante a gravidez e a lactação; portanto, os potenciais benefícios devem ser pesados contra os possíveis riscos.</p> <p>Estudos de reprodução animal apresentaram resultados inconclusivos.</p> <p>Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.</p>	<p>Contém as mesmas informações que a Bula do paciente e acrescenta: Categoria de risco na gravidez: C.</p> <p>Não foram realizados estudos em animais e nem em mulheres grávidas; ou então, os estudos em animais revelaram risco, mas não existem estudos disponíveis realizados em mulheres grávidas.</p>

* O medicamento cloridrato de selegilina (Niar®, Deprilan®, Parkexin®, Jumexil® Niar®, Deprilan®, Parkexin®, Jumexil®), apesar de ter ação antidepressiva, apresenta nas bulas apenas indicação para o tratamento de Mal de Parkinson, e por isso não é listado na Tabela 3.

O Manual Técnico de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde, citado anteriormente, menciona como fármacos relativamente seguros a fluoxetina, a paroxetina, o citalopram e a sertralina, pertencentes   classe dos inibidores da recapta o de serotonina (ISRS).

Um estudo de revisão dos ISRS usados durante a gravidez e os efeitos no desenvolvimento fetal demonstrou que apesar de fármacos dessa classe terem sido apresentados como relativamente seguros, a paroxetina apresenta risco relevante de malforma es fetais. Seus efeitos adversos mais alarmantes se comparados aos outros ISRS está associado ao aumento do risco de malforma es no recém-nascido, mais especificamente   problemas cardíacos, quando usada no início da gravidez (ALWAN; FRIEDMAN; CHAMBERS, 2016). Em 2005, estudos que demonstraram essa associa o levaram o FDA a emitir alertas sobre o uso da paroxetina, o que fez com que seu uso diminuísse 19% entre 2002 e 2006 nos EUA dentre os antidepressivos que eram usados durante a gesta o (MITCHELL et al., 2011). Em um estudo de coorte, BÉRARD et al., 2007 demonstrou que a paroxetina foi associada a um aumento de duas vezes no risco de anomalias cong nitas graves e, mais especificamente, a um aumento de três vezes no risco de anomalias cardíacas graves quando a ingestão diária média   maior que 25mg.

A fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, citalopram e escitalopram não apresentam o mesmo risco da paroxetina (GENTILE, 2005) e, dentre eles, o citalopram, o escitalopram e a sertralina são frequentemente considerados como primeira escolha para o tratamento devido ao uso extenso, baixo custo, baixas concentra es de fármacos encontradas no feto e rela o entre risco e segurança aceitável para o uso durante a gravidez (LANGAN; GOODBRED, 2016).

A fluoxetina, pertencente   classe dos ISRS, merece aten o especial. Comercializada com o nome de Prozac , foi o primeiro fármaco da classe ao ter sua venda iniciada em 1988, e se tornou o antidepressivo mais prescrito no mundo (MORRISON; RIGGS; RURAK, 2005). Em um estudo de revisão sobre a segurança do uso de ISRS na gravidez, ALWAN; FRIEDMAN; CHAMBERS, 2016 compilou informa es de diversos estudos prévios sobre a fluoxetina e seu possível aumento de risco em anomalias cong nitas, malforma es cardíacas e aborto espontâneo. No geral, os resultados variaram de acordo com cada estudo e não são conclusivos. No

entanto, este estudo de revisão ressalta que, do ponto de vista clínico, nenhum alto risco teratogênico foi detectado com o uso de ISRS, mas se houver alternativas na escolha do tratamento, é aconselhável que nem a paroxetina e nem a fluoxetina sejam utilizadas como terapia de primeira linha em mulheres no início da gravidez ou que planejam engravidar.

O uso de ISRS no final da gravidez está associado a complicações neonatais, como baixo peso ao nascer, nascimento prematuro, admissão da criança em berçários de cuidado intensivo, síndrome de abstinência, nervosismo e má adaptação neonatal (LOUIK et al., 2007). Ainda, na gravidez, podem ser necessários aumentos de dose de antidepressivos ISRS, principalmente durante o segundo e o terceiro trimestre, uma vez que o metabolismo da mulher acelera nesta fase podendo resultar em níveis subterapêuticos do fármaco. Por esse motivo, a escolha de antidepressivos com meia-vida mais longa pode ser útil para manter níveis terapêuticos adequados (LATENDRESSE; ELMORE; DENERIS, 2017).

A tabela 4 apresenta os principais riscos associados a cada classe de antidepressivos quando estas são utilizadas para o tratamento da depressão durante a gravidez.

Tabela 4: Classes de antidepressivos e seus possíveis riscos teratogênicos (PAYNE, 2019).

Classe	Medicamento e Classificação FDA	Potenciais riscos	Considerações do uso durante a gravidez
ISRS	citalopram = C escitalopram = C fluoxetina = C fluvoxamina = C paroxetina = D sertralina = C vilazodona = C	<ul style="list-style-type: none"> Risco moderadamente aumentado de aborto espontâneo. Risco moderadamente aumentado de nascimento prematuro e baixo peso ao nascer, mas isto pode ser consequência da depressão em si. Não há confirmação de risco de malformações, com exceção da paroxetina, que apresenta aumento de risco (2/1000 nascimentos) de malformações cardíacas devido ao uso no primeiro trimestre. Síndrome de má-adaptação neonatal em 30% dos casos de uso de ISRS no terceiro trimestre da gravidez. Evidências conflitantes para um pequeno aumento de risco de hipertensão pulmonar persistente devido ao uso de ISRS no terceiro trimestre (mas talvez seja consequência da doença em si). 	<ul style="list-style-type: none"> Classe de antidepressivos mais estudada. A maioria dos estudos é confusa por conflitar sintomas (ou seja, não são controlam a doença psiquiátrica subjacente). <ul style="list-style-type: none"> Os comportamentos e fatores de risco associados à depressão podem influenciar algumas associações de efeitos adversos. Há uma alta taxa de recaída em mulheres que interrompem o uso de antidepressivos durante a gravidez. Se possível, recomenda-se evitar o uso de paroxetina durante a gravidez.
IRSN	duloxetina = C desvenlafaxina = C venlafaxina = C	<ul style="list-style-type: none"> Poucos dados disponíveis. Risco moderadamente aumentado de aborto espontâneo. Risco moderadamente aumentado de nascimento prematuro e baixo peso ao nascer, mas isto pode ser consequência da depressão em si. <ul style="list-style-type: none"> Não há confirmação de risco de malformações. Risco de síndrome de má-adaptação neonatal com o uso de IRSN no terceiro trimestre da gravidez. Evidências conflitantes para um pequeno aumento de risco de hipertensão pulmonar persistente devido ao uso de IRSN no terceiro trimestre (mas talvez seja consequência da doença em si). 	<ul style="list-style-type: none"> A maioria dos estudos se confunde por não controlar a doença psiquiátrica subjacente.
ADT	amitriptilina = C clomipramina = C desipramina = N doxepina = C imipramina = N nortriptilina = N	<ul style="list-style-type: none"> Poucos dados disponíveis. Risco moderadamente aumentado de aborto espontâneo. Risco moderadamente aumentado de nascimento prematuro e baixo peso ao nascer, mas isto pode ser consequência da depressão em si. <ul style="list-style-type: none"> Não há confirmação de risco de malformações. Risco de síndrome de má-adaptação neonatal com o uso de ADTs no terceiro trimestre da gravidez. Evidências conflitantes para um pequeno aumento de risco de hipertensão pulmonar persistente devido ao uso de ADT no terceiro trimestre (mas talvez seja consequência da doença em si). 	<ul style="list-style-type: none"> Deve-se realizar o monitoramento terapêutico, que permite monitorar os níveis séricos para que se realize o ajuste correto de dose durante a gravidez.

IMAO	selegilina transdérmica = C fenelzina = C tranilciclopromina = N	<ul style="list-style-type: none"> • Pouquíssimos dados disponíveis. • Risco moderadamente aumentado de aborto espontâneo. • Risco moderadamente aumentado de nascimento prematuro e baixo peso ao nascer, mas isto pode ser consequência da depressão em si. <ul style="list-style-type: none"> • Não há confirmação de risco de malformações. • Risco de síndrome de má-adaptação neonatal com o uso de IMAO no terceiro trimestre da gravidez (dados limitados). • Não há estudos quanto ao risco de hipertensão pulmonar persistente. 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipotensão ortostática pode ser manifestada na gravidez.
	Outros antidepressivos	bupropiona = C mistazapina = C trazodona = C	<ul style="list-style-type: none"> • Poucos dados disponíveis. • Risco moderadamente aumentado de aborto espontâneo. • Risco moderadamente aumentado de nascimento prematuro e baixo peso ao nascer, mas isto pode ser consequência da depressão em si. <ul style="list-style-type: none"> • Não há confirmação de risco de malformações. • Risco de síndrome de má-adaptação neonatal com o uso destes antidepressivos no terceiro trimestre da gravidez. • Evidências conflitantes para um pequeno aumento de risco de hipertensão pulmonar persistente devido ao uso no terceiro trimestre (mas talvez seja consequência da doença em si).

Se comparados aos ISRS, as outras classes de antidepressivos possuem dados mais limitados ou não conclusivos. Por exemplo, para antidepressivos tricíclicos, a maioria dos estudos não demonstra associação do uso destes medicamentos com aumento do risco de malformações no recém-nascido (DAVIS et al., 2007) (RAMOS et al., 2008), no entanto, um grande estudo epidemiológico demonstrou aumento significativo dessas malformações (CHARLTON et al., 2014). Os ADT eram a base do tratamento para a depressão antes da introdução dos ISRS na década de 1980, mas devido ao potencial de letalidade em overdose e possíveis efeitos colaterais desta classe, deixaram de ser a primeira opção de tratamento (LARUSSO; FREEMAN, 2013). O uso de ADT no final da gravidez foi associado à toxicidade neonatal transitória e sintomas de abstinência no recém-nascido, como nervosismo, taquicardia, dificuldade respiratória leve, hipertonia e irritabilidade, mas não há evidências de sequelas neurocomportamentais a longo prazo (ACOG, 2008) (YONKERS et al., 2009).

A classe de antidepressivos IMAO (inibidores da monoaminoxidase) apresenta efeitos colaterais importantes que merecem destaque. A hipotensão ortostática grave é considerada um efeito colateral de importante relevância clínica e é acompanhada de vertigens e tonturas, especialmente ao levantar-se, podendo levar a quedas. É recomendado que o uso de IMAO seja acompanhado por uma dieta com restrição de tiramina para que se evite crises hipertensivas e, além do mais, seu uso não pode ser combinado com agentes serotoninérgicos, por exemplo, o que também potencializa o risco de crises hipertensiva, além de síndromes serotoninérgicas (FLOCKHART, 2012). Ademais, estudos com animais demonstraram que o uso de IMAO durante a gravidez resultou em um aumento da taxa de anomalias congênitas, além da possibilidade de haver uma crise hipertensiva caso seja preciso utilizar medicamentos tocolíticos para adiar o trabalho de parto (LARUSSO; FREEMAN, 2013).

Poucos estudos existem a respeito do uso de inibidores da receptação de serotonina e noradrenalina (IRSN) na gravidez se comparados à quantidade de estudos publicados sobre o uso de ISRS (VITALE et al., 2016) No entanto, pode-se considerar que os efeitos são semelhantes ao uso de ISRS e incluem aumento no risco de problemas respiratórios e partos prematuros (LENNESTÅL; KÄLLÉN, 2007). Há evidências de que a exposição à duloxetina durante a gravidez está associada a

um aumento no risco de aborto espontâneo (KJAERGAARD et al., 2013), mas o medicamento não foi associado ao aumento no risco de malformações no recém-nascido (EINARSON et al., 2012). O uso da venlafaxina, por sua vez, não demonstrou associação significativa no aumento do risco de deformidades cardíacas ou outras malformações fetais (FURU et al., 2015).

Existem poucas evidências publicadas em relação à segurança de antidepressivos atípicos (MENON, 2008). Estudos demonstram que o uso da bupropiona parece estar associado a um risco aumentado de malformações cardíacas no primeiro trimestre da gravidez, o que faz com que este medicamento não seja recomendado com primeira opção de tratamento (LOUIK; KERR; MITCHELL, 2014) (THYAGARAJAN et al., 2012). O uso de trazodona e nefazodona não demonstrou aumentar o risco de malformações em estudos realizados (EINARSON; EINARSON, 2005). Por fim, a mirtazapina não foi associada à anomalias congênitas, mas estudos demonstram que seu uso pode ter resultados semelhantes ao uso de ISRS, como maior risco de nascimentos prematuros (BYATT; DELIGIANNIDIS; FREEMAN, 2013) (DJULUS et al., 2006).

A percepção do risco associado ao uso de antidepressivos em gestantes é o primeiro problema enfrentado pelos médicos. Idealmente, o profissional de saúde responsável pela mulher deve ser capaz de realizar uma análise de risco *versus* benefício individualizada do regime de tratamento e sua respectiva eficácia, e aconselhar a paciente sobre o impacto potencial dos medicamentos no desenvolvimento do feto (PATIL; KULLER; RHEE, 2011). Vários fatores devem ser considerados, incluindo efeitos teratogênicos do medicamento, consequências possíveis no parto, efeitos neurocomportamentais a longo prazo e efeitos da exposição contínua durante a amamentação (MENON, 2008). Isso é importante também para que a decisão de continuar ou não com o tratamento não seja mais um fator de pressão que a gestante pode sofrer durante a gravidez, pois muitas podem enfrentar vergonha ou culpa por decidir continuar ou não com a medicação antidepressiva (MELTZER-BRODY, 2014).

Em situações em que a mulher enfrenta um quadro de depressão leve a moderado, é recomendado iniciar-se pelo tratamento não medicamentoso. Atualmente, muitas terapias não medicamentosas podem ser capazes de melhorar a

depressão materna e outros transtornos psiquiátricos, como a psicoterapia, suplementação com ômega-3 e exercícios físicos (ALWAN; FRIEDMAN; CHAMBERS, 2016).

4.2. Uso de antidepressivos na lactação

Depois da gravidez a mulher ainda enfrenta desafios para se adaptar à nova realidade e aos cuidados que um recém-nascido exige. O período pós-parto é considerado um período de alto risco para o desenvolvimento ou recaídas de doenças mentais (MENON, 2008). A depressão pós-parto se caracteriza por episódios de depressão maior que podem surgir até 4 semanas após o parto e é um distúrbio potencialmente devastador que traz consequências significativas ao longo da vida para a mulher e para o filho (GUILLE et al., 2013). É altamente recomendado que a mãe receba o tratamento adequado (farmacológico ou não) durante o período pós-parto, para reduzir os riscos que a doença pode apresentar ao bebê e a ela mesma (KRONENFELD et al., 2017). Anualmente, 15% a 20% das mulheres grávidas apresentam quadros de depressão pós-parto e o tratamento farmacológico é indicado em casos de depressão moderada a grave. As recomendações de terapia para mulheres que estão amamentando devem ser discutidas pelo profissional de saúde com a paciente, ponderando os benefícios e os riscos do uso de antidepressivos durante a lactação (GUILLE et al., 2013).

Enquanto os efeitos da exposição intrauterina de antidepressivos são mais frequentemente investigados (PAULZEN et al., 2017), dados sobre a excreção de antidepressivos no leite materno são, muitas vezes, inconsistentes. Recomendações sobre o uso de antidepressivos na lactação podem não ser facilmente encontradas e a mãe pode optar por tratamentos não-farmacológicos (PEARLSTEIN et al., 2006). No entanto, ressalta-se a importância de se tratar o transtorno corretamente, visto que a depressão pós-parto pode prejudicar a interação entre a mãe e o bebê, e o desenvolvimento cognitivo, comportamental, social e psicomotor da criança (CUOMO et al., 2018).

As funções fisiológicas de um recém-nascido ainda se encontram imaturas e há limitações na habilidade de metabolizar e excretar medicamentos. Por conta da maioria dos psicofármacos serem lipossolúveis, a difusão passiva destes medicamentos para o leite materno é facilitada, logo, as funções renais, hepáticas e cardíacas de um bebê recém-nascido amamentado por uma mãe que faz uso de medicamentos psicotrópicos devem ser verificadas e monitoradas durante todo o período da lactação (KOHEN, 2005).

O Ministério da Saúde, por meio da Área Técnica de Saúde da Criança e Aleitamento Materno, em parceria com a Sociedade Brasileira de Pediatria e a Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (Febrasgo), disponibiliza um manual sobre “Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias” e reforça que, com frequência, profissionais de saúde recomendam a interrupção do aleitamento materno quando as mães são medicadas por desconhecerem o grau de segurança do uso de diversas drogas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

O aleitamento materno é uma importante estratégia de vínculo, afeto, proteção e nutrição para a criança e constitui a mais eficaz e econômica intervenção para a redução da morbimortalidade infantil. É recomendado o aleitamento materno exclusivo por seis meses e complementado até os dois anos de idade ou mais (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2009). Sendo assim, a interrupção do aleitamento pode trazer prejuízos à saúde da criança e à relação entre mãe e filho, e ponderar os benefícios e os riscos de se seguir com o tratamento farmacológico adequado concomitantemente ao aleitamento se coloca como uma questão extremamente importante.

No documento sobre “Amamentação e uso de medicamentos e outras substâncias” de 2014, o Ministério da Saúde classifica os medicamentos segundo três categorias de risco:

- Uso compatível com a amamentação: fármacos cujo uso é potencialmente seguro durante a lactação, haja vista de não haver relatos de efeitos farmacológicos significativos para o lactente.
- Uso criterioso durante a amamentação: medicamentos cujo uso na amamentação depende da avaliação risco/benefício. Quando utilizados

exigem monitorização clínica e/ou laboratorial do lactente, devendo ser utilizados durante o menor tempo e na menor dose possível. Os medicamentos mais recentes que não possuem dados sobre a segurança do uso no período da lactação se encontram nesta classificação.

- Uso contraindicado durante a amamentação: medicamentos que exigem a interrupção da amamentação, pelas evidências ou risco significativo de efeitos colaterais importantes no lactente.

Na Tabela 5 são apresentados os antidepressivos citados pelo documento e suas respectivas categorias de risco.

Tabela 5: Classificações de antidepressivos segundo sua segurança de uso durante a lactação (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2014).

Uso compatível com a amamentação	Uso criterioso durante a amamentação	Uso contraindicado durante a amamentação
amitriptilina	bupropiona	doxepina
amoxapina	duloxetina	
citalopram	maprotilina	
clomipramina	mianserina	
desipramina	minaprina	
escitalopram	mirtazapina	
fluoxetina	nefazodona	
fluvoxamina	venlafaxina	
imipramina		
nortriptilina		
paroxetina		
sertralina		
trazodona		

Dentre os antidepressivos disponíveis no SUS, segundo a RENAME 2020, apenas a bupropiona tem seu uso classificado como “criterioso durante a amamentação”, enquanto os outros fármacos são considerados compatíveis. No entanto, informações contidas na bula de outros medicamentos disponíveis no SUS ressaltam que devem ser ponderados riscos e benefícios do uso do medicamento, mesmo que este seja considerado compatível com a amamentação. Ainda, informações na bula podem ser consideradas contraditórias em relação às classificações apresentadas no documento (Tabela 6).

Tabela 6: Informações encontradas na bula sobre o uso de antidepressivos em lactantes (BULÁRIO ELETRÔNICO ANVISA, [s.d.]).

Denominação genérica	Bula do paciente	Bula do profissional
cloridrato de fluoxetina	É excretado no leite humano. Portanto, deve-se ter cuidado quando este medicamento for administrado a mulheres que estejam amamentando. Este medicamento não deve ser utilizado em mulheres grávidas ou amamentando sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.	Contém as mesmas informações que a Bula do paciente.
cloridrato de bupropiona	Demonstrou-se que a bupropiona e seus metabólitos são excretados pelo leite materno; portanto, devido às potenciais reações adversas, recomenda-se que mães que estejam sob tratamento não amamentem.	Contém as mesmas informações que a Bula do paciente.
cloridrato de amitriptilina	É excretada no leite materno. Em razão do potencial para reações adversas graves causadas pela amitriptilina em lactentes, deve-se decidir entre descontinuar o medicamento ou a amamentação.	Contém as mesmas informações que a Bula do paciente.
cloridrato de clomipramina	A substância ativa de cloridrato de clomipramina passa para o leite materno. Mães são aconselhadas a não amamentarem seus bebês enquanto estiverem tomando cloridrato de clomipramina.	Contém as mesmas informações que a Bula do paciente e acrescenta: Recém-nascidos não deverão ser amamentados ou o tratamento deverá ser gradualmente descontinuado durante a fase de amamentação.
cloridrato de nortriptilina	Ainda não está estabelecida a segurança do uso durante a gravidez e a lactação; portanto, quando este medicamento for administrado a pacientes grávidas, em período de lactação ou a mulheres com possibilidade de engravidar, os potenciais benefícios devem ser pesados contra os possíveis riscos. Estudos de reprodução animal apresentaram resultados inconclusivos.	Contém as mesmas informações que a Bula do paciente.

Em geral, o tratamento farmacológico com antidepressivos em lactantes não apresenta uma opção 100% segura. É importante destacar que muitos antidepressivos – como a sertralina e a paroxetina – apresentam concentrações baixas no leite materno e concentrações quase indetectáveis no soro infantil (CUOMO et al., 2018) (GUILLE et al., 2013). Desde modo, visto a importância da amamentação no estabelecimento de vínculo entre mãe e filho e na saúde da criança, nem sempre é necessário interrompê-la, já que os benefícios do tratamento podem ser superiores aos riscos apresentados para o lactente.

Muitos ISRS apresentam alta taxa de ligação à proteínas plasmáticas e, portanto, pouco do fármaco é transferido da mãe para o bebê durante a lactação (WILLIAMS, 2007). Se um tratamento com ISRS é iniciado no período pós-parto, não é recomendado que a fluoxetina seja a primeira opção. Além disso, caso altas doses de citalopram sejam necessárias, devem ser usadas com cautela. Essas recomendações são justificadas em estudos que relataram choro mais frequente, sono diminuído, desconforto gastrointestinal e irritabilidade no recém-nascido cujas mães fizeram uso desses medicamentos. No entanto, se o tratamento contra a depressão foi iniciado durante a gravidez e é eficaz, não é recomendado que o medicamento seja alterado (EBERHARD-GRAN; ESKILD; OPJORDSMOEN, 2006).

O tratamento com sertralina é relativamente bem estudado e aparenta ser seguro para ser usado durante a lactação. Antidepressivos tricíclicos também são considerados compatíveis, com exceção da doxepina, cujo metabólito (*N*-desmetildoxepina) foi encontrado em altas concentrações no plasma de lactentes. Em alguns estudos, a exposição à doxepina foi associada à sedação e depressão respiratória de recém-nascidos, mas estes sintomas cessaram após a descontinuação da amamentação em ambos os casos (EBERHARD-GRAN; ESKILD; OPJORDSMOEN, 2006).

Os antidepressivos mais recentes ainda apresentam dados escassos, mas relativamente poucos eventos adversos relacionados ao lactente foram observados. Dados preliminares indicaram que a venlafaxina apresenta uma exposição maior ao bebê se comparada aos outros fármacos IRSN, mas efeitos adversos não foram relatados (OYSTEIN BERLE; SPIGSET, 2011). Dentre os antidepressivos atípicos, baixas doses de bupropiona e mirtazapina foram detectadas no lactente, de modo que não se espera que estes níveis detectados causem quaisquer efeitos adversos na criança. No entanto, por possuir o metabólito ativo hidroxibupropiona, é recomendado, se possível, que a bupropiona seja evitada na amamentação (KRONENFELD et al., 2017).

Quanto ao uso de IMAO, devido à falta de informações sobre o perfil de segurança destes fármacos e o uso durante a lactação, é recomendado que, caso a amamentação for continuada, haja a descontinuação do uso do medicamento (MENON, 2008).

Quando o uso de um medicamento psicotrópico é requerido pela mãe, uma avaliação de segurança deve ser realizada pelo profissional de saúde de acordo com dados disponíveis sobre o medicamento, como meia-vida, presença de metabólitos ativos, ligação com proteínas e níveis de passagem para o leite materno. Em geral, medicamentos com meia-vida curta, sem metabólitos ativos, altamente ligados à proteínas plasmáticas maternas e que possuem baixa passagem para o leite materno devem ser preferidos, e a exposição infantil pode ser minimizada com a prescrição da menor dose eficaz (KRONENFELD et al., 2017). Ainda, existem diferenças entre a segurança de medicamentos da mesma classe, não havendo relação direta entre efeitos de uma determinada classe de antidepressivos em relação à amamentação (KOHEN, 2005).

5. DISCUSSÃO

Sabe-se que a depressão pode apresentar consequências importantes tanto para a mãe quanto para o feto, como baixo peso ao nascer, aumento do risco de nascimento prematuro e aumento da probabilidade do uso de álcool, drogas e outras substâncias pela mãe. Além disso, crianças expostas à depressão perinatal apresentam maiores níveis de cortisol quando comparadas à crianças de mães que não sofrem de transtorno depressivo (PAYNE, 2019).

Apesar da escassez de estudos clínicos controlados em mulheres grávidas, observou-se que a classe de medicamentos mais recomendada para uso em gestantes é a de ISRS, já que pode ser considerada a classe com mais informações disponíveis sobre os fármacos, mas existem exceções. Os fármacos citalopram, escitalopram e sertralina são opções consideradas seguras, mas há algumas contraindicações da fluoxetina e a paroxetina como primeira opção de tratamento. A escolha do tratamento também depende de outros fatores, como histórico da paciente. Caso um tratamento prévio tenha sido feito para se tratar um quadro depressivo e tenha sido efetivo, por exemplo, é recomendado que o mesmo fármaco seja utilizado quando a doença reincidir.

Além disso, recomenda-se que, caso o tratamento utilizado pela gestante seja efetivo, este não se altere no período pós-parto. No entanto, em alguns casos essa recomendação pode ser contraditória, visto que, para a amamentação, os medicamentos mais indicados são a sertralina e a paroxetina. No caso da paroxetina, observa-se que há evidências de efeitos colaterais preocupantes no feto, especificamente de malformações cardíacas. Desse modo, considera-se que o uso da paroxetina pode ser limitadamente recomendado apenas quando o tratamento antidepressivo se inicia no período pós-parto.

Também se destaca a importância das terapias não-medicamentosas, que podem ser muito úteis e seguras para mães que sofrem de depressão leve a moderada. Além de estarem livres do risco de efeitos colaterais de medicamentos, tais terapias podem evitar que a depressão evolua para quadros mais graves e traga consequências à mãe e à criança no período perinatal ou pós-parto. Isso reforça a importância dos cuidados pré-natais da gestante, do diagnóstico precoce do transtorno depressivo e da orientação correta do profissional de saúde, que deve sempre estar ciente dos perigos que o uso de determinados fármacos pode oferecer ao feto e como pode evitar tais consequências.

Ademais, os medicamentos encontrados no SUS, listados na RENAME 2020, apresentam opções limitadas de tratamentos mais seguros para gestantes. Desse modo, mulheres brasileiras de baixa renda e seus bebês podem se encontrar mais expostos aos riscos potenciais que a terapia medicamentosa pode oferecer tanto na gestação quanto na amamentação. A sertralina e a paroxetina, por exemplo, consideradas mais seguras na lactação, não estão listadas na RENAME 2020; e da classe dos ISRS, apenas a fluoxetina é distribuída gratuitamente. Como citado anteriormente, a fluoxetina pode não ser considerada como a melhor primeira opção de tratamento na gravidez, o que faz com que a mulher fique com opções de medicamentos pertencentes à outras classes (bupropiona, pertencente à classe dos antidepressivos atípicos; e amitriptilina, clomipramina e nortriptilina, pertencentes à classe dos antidepressivos tricíclicos).

As informações presentes na bula dos medicamentos podem ser consideradas vagas e, sem que o profissional de saúde possua um conhecimento prévio sobre o uso de antidepressivos na gravidez, não ajudam a ponderar o risco e o benefício do

fármaco. Tanto na bula do paciente quanto na bula do profissional, há a recomendação da busca de orientação por médico ou cirurgião-dentista.

Ao analisar as informações contidas nas bulas, há um ponto importante a ser destacado: não há recomendação de procura de orientação pelo farmacêutico. É responsabilidade de todos os profissionais de saúde informar mulheres em idade fértil sobre os efeitos adversos que os medicamentos podem apresentar quando utilizados na gravidez e na amamentação, tanto para ela quanto para o feto. Sendo o último profissional de saúde que tem contato com a paciente na dispensação do medicamento, o farmacêutico é elemento chave para garantir a informação e a orientação correta para a paciente (RIBEIRO et al., 2013).

6. CONCLUSÃO

Tratar a depressão durante a gestação e a lactação é importante para garantir a relação saudável entre mãe e filho e a saúde de ambos. Quando o quadro de depressão da mãe é de moderado a grave, o tratamento medicamentoso se faz necessário para se obter resultados satisfatórios contra os sintomas e as consequências inerentes à doença.

Os impactos causados pelo uso de antidepressivos por grávidas e lactantes variam de acordo com o medicamento, a paciente e qual período da gestação tal medicação é utilizada. Idealmente, é recomendado que o tratamento seja realizado com monoterapia e na menor dose possível. Ainda, a maior parte das mulheres não está informada sobre os riscos e a dificuldade de se encontrar informações conclusivas e consistentes que orientem na escolha do tratamento dificulta ainda mais a probabilidade de que seja feita a escolha mais segura possível.

Os profissionais de saúde são essenciais no papel de minimizar os efeitos colaterais. A mulher deve ser bem acolhida pelo serviço de saúde para que tenha segurança e confiança em seu tratamento, de modo que os riscos e os benefícios tenham sido devidamente ponderados. No entanto, mulheres de baixa renda podem ter limitações em seus tratamentos e acabam sendo mais expostas a possíveis efeitos adversos, uma vez que, se as opções de tratamento estiverem restritas às opções

disponíveis pelo SUS, apenas a fluoxetina pertence à classe mais recomendada (ISRS) e, se a resposta à este fármaco não for satisfatória, a paciente está sujeita a opções potencialmente menos seguras.

Além disso, bulas e documentos oficiais disponibilizados pelo governo devem ser constantemente atualizados e informações esclarecedoras também podem ser disponibilizadas em outros meios de comunicação acessados pela população, como sites e redes sociais oficiais (por exemplo, do Ministério da Saúde). Atualmente, encontra-se divergências entre informações encontradas em manuais que orientem sobre o uso de antidepressivos em gestantes e resultados de pesquisas recentes: a paroxetina, por exemplo, recomendada e classificada como relativamente segura pelo Manual Técnico de Gestação de Alto Risco do Ministério da Saúde, de 2012, apresenta efeitos colaterais mais perigosos se comparada   outros ISRS em muitos estudos.

Por fim, conclui-se que há a necessidade de mais estudos sobre o uso de antidepressivos, de todas as classes, em gestantes e lactantes, para que os efeitos colaterais da doença e do tratamento sejam mais detalhados e esclarecidos. Além disso, visto a maior prevalência da depressão em mulheres, e o maior risco do aparecimento dessa doença durante o período gestacional e pós-parto, pode-se considerar a importância de também se desenvolver fármacos específicos para serem usados em gestantes e lactantes.

7. BIBLIOGRAFIA

ACOG. ACOG Practice Bulletin no. 92: Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. **Obstetrics & Gynecology**, v. 111, n. 4, p. 1001–1020, abr. 2008.

ALWAN, S.; FRIEDMAN, J. M.; CHAMBERS, C. Safety of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Pregnancy: A Review of Current Evidence. v. 30, n. 6, p. 499–515, 1 jun. 2016.

ANDRADE, A. M. ET AL. Farmacocinética e mecanismos de teratogenicidade dos medicamentos na gesta o: uma revisão da literatura. p. 100–107, jun. 2017.

ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resolução da diretoria colegiada - RDC Nº 47, DE 8 DE SETEMBRO DE 2009.**, 2009. Disponível em: <<http://www.in.gov.br/imprensa/visualiza/index.jsp?data=19/01/2010>>. Acesso em: 26 jun. 2020

BARCELLOS, M. T. **Como tratar a depressão na gestação? - Telessaúde RS - UFRGS.** Disponível em: <<https://www.ufrgs.br/telessauders/perguntas/gravidez-gestacao/>>. Acesso em: 30 maio. 2020.

BECKER, M. et al. Depression During Pregnancy and Postpartum. **Current Psychiatry Reports**, v. 18, n. 3, p. 1–9, 1 mar. 2016.

BÉRARD, A. et al. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: The importance of dosage. **Birth Defects Research Part B - Developmental and Reproductive Toxicology**, v. 80, n. 1, p. 18–27, 1 fev. 2007.

BULÁRIO ELETRÔNICO ANVISA. **ANVISA :: Bulário Eletrônico :: 2013.** Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/index.asp>. Acesso em: 25 jun. 2020.

BVS APS. **Como tratar a depressão na gestação? – BVS Atenção Primária em Saúde.** Disponível em: <<https://aps.bvs.br/aps/como-tratar-a-depressao-na-gestacao/>>. Acesso em: 22 jun. 2020.

BYATT, N.; DELIGIANNIDIS, K. M.; FREEMAN, M. P. Antidepressant use in pregnancy: A critical review focused on risks and controversies. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 127, n. 2, p. 94–114, fev. 2013.

CHAD, L. et al. Update on antidepressant use during breastfeeding. **Canadian Family Physician**, v. 59, n. 6, p. 633–634, jun. 2013.

CHARLTON, R. A. et al. Healthcare databases in Europe for studying medicine use and safety during pregnancy. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 23, n. 6, p. 586–594, 1 jun. 2014.

COLTRI, F. **Antidepressivos de inibidores seletivos são os mais usados – Jornal da USP.** Disponível em: <<https://jornal.usp.br/atualidades/antidepressivos-de-inibidores-seletivos-sao-os-mais-usados/>>. Acesso em: 21 abr. 2020a.

COLTRI, F. **Uso de antidepressivos na gravidez deve ser discutido com médicos**

– **Jornal da USP**. Disponível em: <<https://jornal.usp.br/atualidades/uso-de-antidepressivos-na-gravidez-deve-ser-discutido-com-medicos/>>. Acesso em: 12 jun. 2020b.

COSTA, C.; REIS, C.; COELHO, R. Uso de psicofármacos na gravidez. **Serviço Psiquiatria, Hospital de S. João, Porto**, p. 101–111, 2010.

CUOMO, A. et al. Using sertraline in postpartum and breastfeeding: balancing risks and benefits. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 17, n. 7, p. 719–725, 3 jul. 2018.

DAVIS, R. L. et al. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 16, n. 10, p. 1086–1094, 1 out. 2007.

DELIGIANNIDIS, K. M.; BYATT, N.; FREEMAN, M. P. Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: A review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 34, n. 2, p. 244–255, 2014.

DJULUS, J. et al. Exposure to mirtazapine during pregnancy: A prospective, comparative study of birth outcomes. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 67, n. 8, p. 1280–1284, 2006.

DrugBank. Disponível em: <<https://www.drugbank.ca/>>. Acesso em: 20 abr. 2020.

DYNAMEO. **Antidepressant Use in Pregnancy and Lactation**. Disponível em: <<https://www.dynamed.com/management/antidepressant-use-in-pregnancy-and-lactation>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

EBERHARD-GRAN, M.; ESKILD, A.; OPJORDSMOEN, S. Use of psychotropic medications in treating mood disorders during lactation: Practical recommendations. **CNS Drugs**, v. 20, n. 3, p. 187–198, 29 ago. 2006.

EINARSON, A. et al. Rates of major malformations in infants following exposure to duloxetine during pregnancy: A preliminary report. **Journal of Clinical Psychiatry**, v. 73, n. 11, p. 1471, 2012.

EINARSON, T. R.; EINARSON, A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: A meta-analysis of prospective comparative studies. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 14, n. 12, p. 823–827, dez. 2005.

FDA. **Pregnancy and Lactation Labeling (Drugs) Final Rule | FDA**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/drugs/labeling-information-drug-products/pregnancy-and-lactation-labeling-drugs-final-rule>>. Acesso em: 26 jun. 2020.

FLOCKHART, D. A. Dietary Restrictions and Drug Interactions With Monoamine Oxidase Inhibitors. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 73, n. suppl 1, p. 17–24, 27 jul. 2012.

FURU, K. et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: Population based cohort study and sibling design. **BMJ (Online)**, v. 350, p. 12, 17 abr. 2015.

GENTILE, S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. **Drug Safety**, v. 28, n. 2, p. 137–152, 20 nov. 2005.

GONÇALVES, A. M. C. et al. Prevalence of depression and associated factors in women covered by family health strategy. **Jornal Brasileiro de Psiquiatria**, v. 67, n. 2, p. 101–109, 1 jan. 2018.

GROTE, N. K. et al. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. **Archives of General Psychiatry**, v. 67, n. 10, p. 1012–1024, 4 out. 2010.

GUILLE, C. et al. Management of Postpartum Depression. **Journal of Midwifery & Women's Health**, v. 58, n. 6, p. 643–653, 16 nov. 2013.

HALVERSON, J. L. **Depression: Practice Essentials, Background, Pathophysiology**. Disponível em: <<https://emedicine.medscape.com/article/286759-overview#a3>>. Acesso em: 12 fev. 2020.

JAMES, S. L. et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 Diseases and Injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. **The Lancet**, v. 392, n. 10159, p. 1789–1858, 10 nov. 2018.

JESULOLA, E.; MICALOS, P.; BAGULEY, I. J. Understanding the pathophysiology of depression: From monoamines to the neurogenesis hypothesis model - are we there yet? **Behavioural Brain Research**, v. 341, p. 79–90, 2 abr. 2018.

KINGSTON, D. et al. Trajectories of maternal depressive symptoms during pregnancy

and the first 12 months postpartum and child externalizing and internalizing behavior at three years. **PLOS ONE**, v. 13, n. 4, p. e0195365, 13 abr. 2018.

KJAERGAARD, M. I. S. et al. Prenatal Antidepressant Exposure and Risk of Spontaneous Abortion - A Population-Based Study. **PLoS ONE**, v. 8, n. 8, p. e72095–e72095, 28 ago. 2013.

KOHEN, D. Psychotropic medication and breast-feeding. **Advances in Psychiatric Treatment**, v. 11, n. 5, p. 371–379, set. 2005.

KRAUS, C. et al. Serotonin and neuroplasticity – Links between molecular, functional and structural pathophysiology in depression. **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, v. 77, p. 317–326, 1 jun. 2017.

KRONENFELD, N. et al. Use of Psychotropic Medications in Breastfeeding Women. **Birth Defects Research**, v. 109, n. 12, p. 957–997, 17 jul. 2017.

LABAKA, A. et al. Biological Sex Differences in Depression: A Systematic Review. **Biological research for nursing**, v. 20, n. 4, p. 383–392, 2018.

LANGAN, R. C.; GOODBRED, A. J. Identification and Management of Peripartum Depression. **American Family Physician**, v. 93, n. 10, p. 852–858, 15 maio 2016.

LARUSSO, E. M.; FREEMAN, M. P. Antidepressants in Pregnancy. In: MATTISON, D. R. (Ed.). . **Clinical Pharmacology During Pregnancy**. 1^o ed. United States of America: Elsevier Inc., 2013. p. 295–305.

LATENDRESSE, G.; ELMORE, C.; DENNERIS, A. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors as First-Line Antidepressant Therapy for Perinatal Depression. **Journal of Midwifery & Women's Health**, v. 62, n. 3, p. 317–328, 1 maio 2017.

LENNESTÅL, R.; KÄLLÉN, B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. **Journal of Clinical Psychopharmacology**, v. 27, n. 6, p. 607–613, dez. 2007.

LEVY, M. J. F. et al. Neurotrophic factors and neuroplasticity pathways in the pathophysiology and treatment of depression. **Psychopharmacology**, v. 235, n. 8, p. 2195–2220, 1 ago. 2018.

LOUIK, C. et al. First-Trimester Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and

the Risk of Birth Defects. **New England Journal of Medicine**, v. 356, n. 26, p. 2675–2683, 28 jun. 2007.

LOUIK, C.; KERR, S.; MITCHELL, A. A. First-trimester exposure to bupropion and risk of cardiac malformations. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 23, n. 10, p. 1066–1075, 1 out. 2014.

MARTIN, D. et al. Significado da busca de tratamento por mulheres com transtorno depressivo atendidas em serviço de saúde público. **Interface - Comunic., Saude, Educ.**, v. 16, n. 43, p. 885–99, 2012.

MELTZER-BRODY, S. Treating perinatal depression: Risks and stigma. **Obstetrics and Gynecology**, v. 124, n. 4, p. 653–654, 10 out. 2014.

MENON, S. J. Psychotropic medication during pregnancy and lactation. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 277, n. 1, p. 1–13, 21 jan. 2008.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **SAÚDE DA CRIANÇA: Nutrição Infantil Aleitamento Materno e Alimentação Complementar. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica.** Brasília -DF: Caderno de Atenção Básica nº 23, 2009.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Amamentação e Uso de Medicamentos e Outras Substâncias. Secretaria de Atenção à Saúde.** 2. ed. Brasília -DF: Série A. Normas e Manuais Técnicos, 2010.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Cadernos de atenção básica: atenção ao pré-natal de baixo risco. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica.** Brasília - DF: Cadernos de Atenção Básica, nº 32, 2012a.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Manual Técnico de Gestação de Alto Risco - Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.** 5. ed. Brasília - DF: Série A. Normas e Manuais Técnicos, 2012b.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Cadernos de atenção básica: Saúde Mental. Secretaria de Atenção à Saúde.** Brasília - DF: Cadernos de Atenção Básica, nº 34, 2013.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. **RENAME - Relação Nacional de Medicamentos Essenciais 2020. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos**

Estratégicos. Brasília - DF: Ministério da Saúde, 2019.

MITCHELL, A. A. et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 205, n. 1, p. 51.e1-51.e8, 2011.

MORRISON, J. L.; RIGGS, K. W.; RURAK, D. W. Fluoxetine during pregnancy: Impact on fetal development. **Reproduction, Fertility and Development**, v. 17, n. 6, p. 641–650, 2005.

NOBLE, R. E. Depression in women. **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 54, n. 5 SUPPL., p. 49–52, 1 maio 2005.

OMS. “**Depression: let’s talk**” says WHO, as depression tops list of causes of ill health. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/detail/30-03-2017--depression-let-s-talk-says-who-as-depression-tops-list-of-causes-of-ill-health>>.

Acesso em: 29 maio. 2020.

OMS. **Depression**. Disponível em: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>>. Acesso em: 15 ago. 2020.

OSBORNE, L. M. et al. Reproductive Psychiatry: The Gap Between Clinical Need and Education. **American Journal of Psychiatry**, v. 172, n. 10, p. 946–948, 1 out. 2015.

OYSTEIN BERLE, J.; SPIGSET, O. Antidepressant Use During Breastfeeding. **Current Women’s Health Reviews**, v. 7, n. 1, p. 28–34, 1 fev. 2011.

PATIL, A. S. et al. Fundamentals of Clinical Pharmacology With Application for Pregnant Women. **Journal of Midwifery & Women’s Health**, v. 62, n. 3, p. 298–307, 1 maio 2017.

PATIL, A. S.; KULLER, J. A.; RHEE, E. H. J. Antidepressants in pregnancy: A review of commonly prescribed medications. **Obstetrical and Gynecological Survey**, v. 66, n. 12, p. 777–787, dez. 2011.

PAULZEN, M. et al. Sertraline in pregnancy – Therapeutic drug monitoring in maternal blood, amniotic fluid and cord blood. **Journal of Affective Disorders**, v. 212, p. 1–6, 1 abr. 2017.

PAYNE, J. L. Psychopharmacology in Pregnancy and Breastfeeding. **Medical Clinics**

of North America, v. 103, n. 4, p. 629–650, 1 jul. 2019.

PEARLSTEIN, T. B. et al. Patient choice of treatment for postpartum depression: A pilot study. **Archives of Women's Mental Health**, v. 9, n. 6, p. 303–308, nov. 2006.

PEREIRA, V. S.; HIROAKI-SATO, V. A. A brief history of antidepressant drug development: From tricyclics to beyond ketamine. **Acta Neuropsychiatrica**, v. 30, n. 6, p. 307–322, 1 dez. 2018.

PEREZ-CABALLERO, L. et al. Monoaminergic system and depression. **Cell and Tissue Research**, v. 377, n. 1, p. 107–113, 5 jul. 2019.

RAMOS, É. et al. Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. **British Journal of Psychiatry**, v. 192, n. 5, p. 344–350, maio 2008.

RIBEIRO, A. S. et al. Risco potencial do uso de medicamentos durante a gravidez e a lactação. **Infarma - Ciências Farmacêuticas**, v. 25, n. 1, p. 62, 30 abr. 2013.

SABELLA, D. Antidepressant medications. **American Journal of Nursing**, v. 118, n. 9, p. 52–59, 1 set. 2018.

SASSARINI, D. J. Depression in midlife women. **Maturitas**, v. 94, p. 149–154, 1 dez. 2016.

SMITH, K. Mental health: a world of depression. **Nature**, v. 515, n. 7526, p. 181, 13 nov. 2014.

SOUZA, C. A. C. DE; CECHINEL, K. C. **ANTIDEPRESSIVOS NA GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA – Parte 1.** Disponível em: <<https://www.polbr.med.br/ano13/art0313a.php>>. Acesso em: 12 jun. 2020.

STEWART, D. E. Depression during Pregnancy. **New England Journal of Medicine**, v. 365, n. 17, p. 1605–1611, 27 out. 2011.

STEWART, D.; VIGOD, S. **Antenatal use of antidepressants and risk of teratogenicity and adverse pregnancy outcomes: Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) - UpToDate.** Disponível em: <<https://www.uptodate.com/contents/antenatal-use-of-antidepressants-and-risk-of-teratogenicity-and-adverse-pregnancy-outcomes-selective-serotonin-reuptake>>

inhibitors-ssris>. Acesso em: 30 maio. 2020.

THYAGARAJAN, V. et al. Bupropion therapy in pregnancy and the occurrence of cardiovascular malformations in infants. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 21, n. 11, p. 1240–2, nov. 2012.

TUOVINEN, S. et al. Maternal depressive symptoms during and after pregnancy and child developmental milestones. **Depression and Anxiety**, v. 35, n. 8, p. 732–741, ago. 2018.

U.S. Food and Drug Administration. Disponível em: <<https://www.fda.gov/>>. Acesso em: 26 jun. 2020.

VITALE, S. G. et al. Psychopharmacotherapy in pregnancy and breastfeeding. **Obstetrical and Gynecological Survey**, v. 71, n. 12, p. 721–733, 1 dez. 2016.

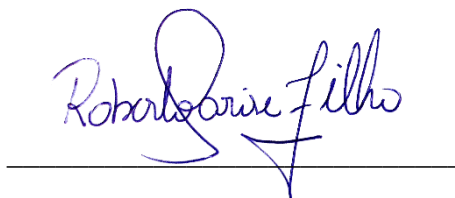
WANNMACHER, L. Depressão perinatal: balanço entre uso de antidepressivos e riscos no concepto. v. 4, out. 2007.

WILLIAMS, A. S. Antidepressants in pregnancy and breastfeeding. **Australian Prescriber**, v. 30, n. 5, p. 125–127, 2007.

YONKERS, K. A. et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. **Obstetrics and gynecology**, v. 114, n. 3, p. 703–713, 2009.



Larissa Policeno Borges 24/09/2020



Prof. Dr. Roberto Parise Filho 24/09/2020