

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

*Utilização de fármacos antidepressivos na mulher em
idade fértil, grávida e a amamentar*

Filipa Meireles Silva

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professora Doutora Ana Isabel Serralheiro

2023

UNIVERSIDADE DO ALGARVE

Faculdade de Ciências e Tecnologia

*Utilização de fármacos antidepressivos na mulher em
idade fértil, grávida e a amamentar*

Filipa Meireles Silva

Dissertação para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:

Professora Doutora Ana Isabel Serralheiro

2023

Utilização de fármacos antidepressivos na mulher em idade fértil, grávida e a amamentar

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam da listagem de referências incluída.

(Filipa Meireles Silva)

Copyright © 2023 Filipa Meireles Silva

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

“It always seems impossible until it’s done”

Nelson Mandela

Agradecimentos

Começo por agradecer à Professora Doutora Ana Isabel Serralheiro por ter sido mais do que uma orientadora, por toda a paciência e dedicação tida durante a escrita desta dissertação, por não me ter deixado desistir e por todos os momentos de motivação que ajudaram a finalizar esta etapa. Se já a admirava enquanto profissional agora admiro-a enquanto pessoa. Muito obrigada!

Agradeço a todos os docentes com que me cruzei ao longo do meu percurso académico por terem contribuído para a minha formação profissional e pessoal durante estes 5 anos.

Agradeço à Universidade do Algarve por ter sido a minha segunda casa e por me ter dado os melhores anos da minha vida.

Agradeço à equipa dos serviços farmacêuticos do Hospital CUF Tejo por me terem acolhido em estágio e pelos conhecimentos transmitidos.

A toda a equipa da Farmácia da Baixa, Dr^a Catarina, Dr^a Inês, Leonor, Suleidy, Clara e Mafalda. Obrigada por toda a confiança depositada em mim, pela paciência e por me fazerem sentir parte da equipa. Tenho um enorme carinho por todas.

Agradeço aos amigos que a universidade me trouxe, João, Mariana, Mafalda e Margarida, obrigada por serem os meus companheiros de viagem e por todas as memórias.

Agradeço particularmente à Rita, amiga e irmã que o curso me trouxe. Obrigada por seres a minha orientadora da vida, por celebrares comigo as conquistas e por amparares as minhas quedas. Não há palavras que consigam descrever o que passámos juntas. Que sorte tive em ter-te como companheira desta grande jornada.

Agradeço ao Francisco, o meu companheiro, namorado e amigo, por todo o apoio e paciência para os momentos mais desafiantes desta etapa. Obrigada por seres o meu porto seguro e por acreditares sempre nas minhas capacidades.

Agradeço à minha madrinha de curso Joana, por ter sido um dos maiores apoios desde o primeiro dia. Obrigada por acreditares mais em mim do que eu própria e me por fazeres ver que sou capaz de fazer tudo a que me proponho. Foste a melhor escolha que poderia ter feito.

À minha irmã Joana, por estar sempre disponível para me apoiar, por ser a minha companheira da vida e por aplaudir todas as minhas conquistas como se fossem dela.

Aos meus pais, as pessoas mais importantes da minha vida. Sem vocês ao meu lado nada disto era possível. Obrigada por me fazerem sentir a filha mais amada do mundo, por me ensinarem a nunca desistir e a lutar sempre pelos meus objetivos. Obrigada por todo o vosso esforço e por me deixarem sair do ninho, por mais difícil que tivesse sido. Obrigada por todas as chamadas diárias para combater a saudade, obrigada por todas as mensagens de motivação nos momentos mais difíceis, obrigada por apesar de estarem longe, estarem sempre presentes. Graças a vocês os meus sonhos tornam-se realidade.

Resumo

O uso de antidepressivos no tratamento de transtornos depressivos na mulher que planeie engravidar, na mulher grávida ou a amamentar ainda se encontra associado a um certo grau de incerteza. Até à data, a segurança deste tipo de fármacos ainda não se encontra totalmente esclarecida, existindo ainda uma grande percentagem de mulheres que interrompem a terapêutica durante a gravidez. Aquando da prescrição de fármacos antidepressivos é necessário o estabelecimento de uma relação benefício-risco favorável, pelos efeitos que poderão causar tanto na mulher como no feto.

Esta revisão sumariza os mecanismos de ação dos fármacos antidepressivos, assim como os seus potenciais efeitos adversos. Por outro lado, resume as alterações fisiológicas observadas na gravidez e o seu impacto geral nos parâmetros farmacocinéticos dos fármacos. Com este trabalho foi possível sistematizar as recomendações terapêuticas relativas à prescrição de antidepressivos na fase de pré-conceção e no período perinatal, analisar os efeitos no feto, a curto e longo prazo, após utilização desta classe terapêutica durante o período gestacional, compreender a fisiopatologia e tratamento da depressão pós-parto e determinar quais os fármacos antidepressivos mais seguros na amamentação.

Existem evidências clínicas de que a utilização de antidepressivos no período gestacional se encontra associado a riscos para o bebé em desenvolvimento como: Malformações Congénitas, Síndrome de Abstinência Neonatal, Hipertensão Pulmonar Persistente no Recém-Nascido, Perturbação do Espectro do Autismo e Transtornos Depressivos, comprometendo de certo modo a sua futura qualidade de vida. Além disso, verificou-se que apesar da etiologia da depressão pós-parto ainda não se encontrar totalmente esclarecida, foram recentemente aprovados fármacos com indicação terapêutica específica para esta patologia. A amamentação deve continuar a ser incentivada em mulheres medicadas com antidepressivos, sendo a sertralina e a paroxetina os fármacos com menor taxa de transferência para o leite materno.

Palavras-Chave: Antidepressivos, Depressão, Gravidez, Riscos Associados, Segurança.

Abstract

The use of antidepressants in the treatment of depressive disorders in women planning to conceive, in pregnant women or in breastfeeding women is, to date, lacking certainty. The safety of this type of drug has not yet been fully understood, and there is still a large percentage of women who have discontinued therapy during pregnancy. When prescribing antidepressant medications, it is necessary to establish a favourable benefit-risk relationship, due to the effects they may have on both the woman and the foetus.

This review summarizes the mechanisms of action of antidepressant medications, as well as their potential adverse effects. On the other hand, we summarize the physiological changes observed in pregnancy and their general impact on the pharmacokinetic ranges of medications. With this work it was possible to systematize the therapeutic recommendations regarding the prescription of antidepressants in the pre-conception phase and in the perinatal period. Moreover, the work analyses the effects on the foetus, taking into account the short and long term effects, after using this therapeutic class during the gestational period, bringing to an understanding the pathophysiology and treatment of postpartum depression and determine which antidepressant medications are safest during breastfeeding.

The clinical evidence points the use of antidepressants during pregnancy with risks for the developing baby, such as: Congenital Malformations, Neonatal Abstinence Syndrome, Persistent Pulmonary Hypertension in the Newborn, Autism Spectrum Disorder and Depressive Disorders, compromising to a certain extent their future quality of life. Furthermore, although the etiology of postpartum depression is not yet fully understood, medications with specific therapeutic indications for this pathology have recently been approved. Breastfeeding should continue to be encouraged in women taking antidepressants, with Sertraline and Paroxetine being the medications with the lowest transfer rates into breast milk.

Keywords: Antidepressants, Depression, Pregnancy, Associated Risks, Safety.

Índice Geral

Agradecimentos	iii
Resumo	v
Abstract.....	vii
Índice Geral.....	ix
Índice de Figuras	xi
Índice de Quadros	xii
Índice de Tabelas	xii
Lista de abreviaturas e siglas	xiii
1. Secção Introdutória.....	1
1.1. Introdução	1
1.2. Metodologia.....	2
2. Antidepressivos	3
2.1. Definição e classificação farmacoterapêutica	3
2.2. Cronologia da descoberta e utilização clínica	4
2.3. Prevalência da utilização de antidepressivos	7
2.4. Farmacodinâmica e Farmacocinética dos antidepressivos.....	9
2.4.1. Mecanismos de ação.....	9
2.4.2. Efeitos Adversos	12
2.4.3. Propriedades farmacocinéticas.....	14
3. Alterações fisiológicas na mulher grávida e o seu impacto nos parâmetros farmacocinéticos	15
4. Prescrição de antidepressivos – Normas e <i>guidelines</i>	19
5. Terapêutica antidepressiva no período de pré-concepção- Orientações	24
6. Efeitos da utilização de antidepressivos durante o período gestacional no desenvolvimento do feto	27
6.1. Aborto espontâneo	27

6.2.	Malformações congénitas.....	29
7.	Efeitos da utilização de antidepressivos durante o período gestacional na criança	32
7.1.	Parto prematuro	32
7.2.	Síndrome de abstinência neonatal	33
7.3.	Hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido	35
7.4.	Perturbação do espectro do autismo	36
7.5.	Perturbação de hiperatividade e défice de atenção	38
7.6.	Transtornos depressivos.....	39
8.	Depressão pós-parto.....	41
8.1.	Prevalência	41
8.2.	Sintomatologia.....	41
8.3.	Diagnóstico.....	42
8.4.	Fisiopatologia	42
8.5.	Tratamento Farmacológico	46
9.	Amamentação	47
9.1.	Prevalência	48
9.2.	Benefícios.....	49
9.3.	Fatores que determinam passagem de fármacos para o leite materno.....	50
9.4.	Farmacocinética da criança	51
9.5.	Amamentação e Antidepressivos.....	52
10.	Conclusão	54
	Referências Bibliográficas.....	56

Índice de Figuras

Figura 2.1- Dose Diária Definida por 1000 habitantes por dia de antidepressivos na população portuguesa de 2010 a 2021	7
Figura 2.2 – Evolução do consumo de antidepressivos nos países da OCDE de 2015 a 2021.....	8
Figura 2.3- Número de embalagens de antidepressivos dispensadas em Portugal Continental no ano de 2020.....	9
Figura 2.4: Mecanismo de ação das principais classes de antidepressivos.....	11
Figura 3.1: Representação das alterações hormonais durante a gravidez	16
Figura 8.1: Representação de três polimorfismos diferentes	44
Figura 8.2: Estrutura da brexanolona	47
Figura 8.3: Estrutura da zuranolona	47
Figura 9.1: Percentagem de crianças de 0 a 5 meses com aleitamento materno exclusivo, por país e região do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) em 2021	48

Índice de Quadros

Quadro 2.1: Classificação de antidepressivos consoante o seu mecanismo de ação	4
Quadro 2.2- Afinidade dos antidepressivos a diversos transportadores e recetores	12
Quadro 2.3- Efeitos adversos comuns associados às subclasses de antidepressivos e a sua frequência	14
Quadro 4.1: Resumo das recomendações propostas pelas <i>guidelines</i> internacionais relativamente à utilização de fármacos antidepressivos (AD) na pré-conceção e na gravidez	20
Quadro 4.2: Resumo das recomendações propostas pelas <i>guidelines</i> internacionais relativamente à utilização de fármacos antidepressivos (AD) no pós-parto e recomendações de medicação.....	21
Quadro 4.3: Dose recomendada de antidepressivos para mulheres grávidas ou a amamentar de acordo com a <i>guideline</i> de orientação terapêutica proposta pela Kaiser Permanente Washington.....	23
Quadro 5.1: Recomendações de tratamento de depressão na pré-conceção.....	25
Quadro 5.2: Métodos de substituição de antidepressivos	26
Quadro 8.1: Sintomas de DPP.....	41
Quadro 8.2: Genes com importância na DPP	45
Quadro 9.1: Benefícios da amamentação para a mãe.....	49
Quadro 9.2: Benefícios da amamentação para o bebé	49
Quadro 9.3: Fatores que influenciam a farmacocinética na criança.....	51

Índice de Tabelas

Tabela 9.1: Dose infantil relativa, em percentagem, dos antidepressivos.....	52
---	----

Lista de abreviaturas e siglas

- 5-HT-** 5-Hidroxitriptamina (Serotonina)
- ACOG-** *American College of Obstetricians and Gynaecologists*
- ADT-** Antidepressivo(s) Tricíclico(s)
- AME-** Aleitamento Exclusivo Materno
- APA-** *American Psychiatric Association*
- BAP-** *British Association for Psychopharmacology*
- BC-** *British Columbia Reproductive Mental Health Program & Perinatal Services British Columbia*
- BDNF-** Fator Neurotrófico Derivado do Cérebro
- CANMAT-** *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments*
- COMT-** Catecol-O-Metiltransferase
- COPE-** *Centre of Perinatal Excellence*
- DPP-** Depressão Pós-Parto
- EPDS-** Escala de Depressão Pós-parto de Edimburgo
- EUA-** Estados Unidos da América
- FDA-** *Food and Drug Administration*
- GABA-** ácido γ -aminobutírico
- HPPRN-** Hipertensão Pulmonar Persistente no Recém-Nascido
- HR-** *Hazard Ratio*
- IC-** Intervalo de Confiança
- IL-** Interleucina
- IMAO-** Inibidor(es) da Monoamina Oxidase
- IRSN-** Inibidor(es) da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
- ISRS-** Inibidor(es) Seletivos da Recaptação de Serotonina
- KP-** *Kaiser Permanente Washington*
- MAO-** Monoamina Oxidase
- MOH-** *Ministry of Health*
- NA-** Noradrenalina
- NCBI-** *National Centre for Biotechnology Information*
- NDGS-** Norma Direção Geral de Saúde
- NET-** Transportador de Noradrenalina

NHS- *Spanish Ministry of Health, Social Services and Equality*
NICE- *National Institute for Health and Care Excellence*
OCDE- Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico
OMS- Organização Mundial da Saúde
OR- *Odds Ratio*
PEA- Perturbação do Espectro do Autismo
PHDA- Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção
PubMed- *National Library of Medicine*
RANZCP- *Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*
RR- Risco Relativo
SAN- Síndrome de Abstinência Neonatal
SERT- Transportador de Serotonina
SIGN- *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*
Th- Célula T auxiliar
TPH2- Triptofano Hidroxilase 2
UNICEF- Fundo das Nações Unidas para a Infância

1. Secção Introdutória

1.1. Introdução

Os antidepressivos são um grupo terapêutico utilizado maioritariamente para tratar transtornos depressivos, no entanto são igualmente úteis no tratamento de outras doenças, como transtornos de ansiedade, transtornos alimentares, controlo da dor crónica, cessação tabágica e enurese noturna em crianças (1). Esta classe farmacológica atua através de diferentes mecanismos de ação que interferem com a transmissão de neurotransmissores, como a dopamina, a serotonina e a noradrenalina, nas sinapses nervosas do Sistema Nervoso Central, aumentando os seus níveis neuroniais e induzindo alterações adaptativas dos seus recetores a nível pré-sináptico, assim como alterações no número de recetores pós-sinápticos (1).

Mais de 40% das mulheres interrompem a terapêutica antidepressiva durante a gravidez (2). Esta interrupção encontra-se relacionada com o facto de o uso de fármacos antidepressivos durante a gestação ser uma preocupação devido aos efeitos que estes podem causar no feto. Não obstante, a suspensão da terapêutica antidepressiva na grávida poderá igualmente acarretar consequências graves tanto para a mulher como para o feto, implicando frequentemente o estabelecimento de uma relação benefício-risco favorável. Assim, é necessário compreender quais as classes de antidepressivos mais seguras para utilizar durante a gravidez e no período de amamentação, assim como quais os ajustes necessários implementar a uma terapêutica antidepressiva prévia numa fase de pré-conceção.

Posto isto, a presente dissertação consiste numa revisão bibliográfica, que irá abordar temas como o ajuste da terapêutica antidepressiva na fase de pré-conceção; os fatores a ter em consideração na prescrição de antidepressivos na mulher grávida e a amamentar; os efeitos da utilização de antidepressivos durante o período gestacional no feto; a fisiopatologia da depressão pós-parto; e por fim uma abordagem das perspetivas futuras na terapêutica antidepressiva em mulheres grávidas.

1.2. Metodologia

Para a concretização da presente dissertação, foi realizada uma pesquisa bibliográfica com o recuso a diversas bases de dados eletrónicas, como o *National Centre for Biotechnology Information* (NCBI), o *National Library of Medicine* (PubMed), *Google Scholar* e bases de dados de informação médica como o *UpToDate*, recorrendo também a livros de farmacoterapia e farmacologia. Na pesquisa foram utilizados os seguintes termos de forma isolada ou conjugada : “*adverse effects*”, “*antidepressants*”, “*attention-deficit hyperactivity disorder*”, “*autism spectrum disorder*”, “*breastfeeding*”, “*congenital malformations*”, “*depressive disorders*”, “*fetal development*”, “*guidelines*”, “*history*”, “*lactation*”, “*neonatal abstinence syndrome*”, “*offspring*”, “*persistent pulmonary hypertension in the newborn*”, “*pharmacodynamics*”, “*pharmacokinetics*”, “*physiological changes*”, “*postpartum depression*”, “*pregnancy*”, “*pregnant woman*”, “*premature birth*”, “*prevalence*”, “*pre-conception*” e “*spontaneous abortion*”.

Além disso, foram também consultados *sites* de instituições nacionais e internacionais de saúde de forma a obter informação sobre as normas de prescrição de antidepressivos na mulher grávida.

2. Antidepressivos

2.1. Definição e classificação farmacoterapêutica

Os antidepressivos, também conhecidos como antidepressores, são fármacos cujas ações farmacológicas se fazem sentir maioritariamente no Sistema Nervoso Central (1). Desta forma é uma classe terapêutica que, além de ser frequentemente utilizada no tratamento de perturbações depressivas, é também indicada para o controlo de ansiedade, na perturbação de pânico, em transtornos alimentares e como adjuvante no tratamento da dor crónica (1).

Segundo a Classificação *Anatomical Therapeutic Chemical Code* (ATC) da Organização Mundial da Saúde, os antidepressivos exibem o código N06A (3). Significa então que se encontram no grupo farmacoterapêutico do Sistema Nervoso (N), e no subgrupo dos fármacos psicoanalépticos (06), com a denominação A (3).

De acordo com o Despacho n.º 4742/2014 do Ministério da Saúde, de 21 de março, que aprova a classificação farmacoterapêutica de medicamentos, os Antidepressivos estão incluídos no grupo farmacoterapêutico 2, referente ao Sistema Nervoso Central, e no subgrupo 9 designado por Psicofármacos. Neste subgrupo existe ainda a divisão entre as classes: 1- Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos; 2- Antipsicóticos; 3- Antidepressores; 4- Lítio. Desta forma, os Antidepressivos encontram-se no grupo 2.9.3 (4).

Existem alguns antidepressivos que se encontram classificados segundo a sua estrutura química. Estes estão divididos em antidepressivos unicíclicos, tricíclicos e tetracíclicos, como são exemplo o bupropiom, a amitriptilina e a mirtazapina, respetivamente (5). Na prática clínica, os antidepressivos são classificados de acordo com o seu mecanismo de ação, sendo divididos em diferentes subclasses como se pode verificar no Quadro 2.1.

Quadro 2.1: Classificação de antidepressivos consoante o seu mecanismo de ação (1,6)

Classes	Fármacos
Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)	fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram e escitalopram
Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN)	venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina e milnaciprano
Antidepressivos Tricíclicos (ADT)	imipramina, amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, doxepina e maprotilina
Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO)	fenzelina, selegilina, mocoblemida e pirlindol
Inibidores Seletivos da Noradrenalina	reboxetina
Antidepressivos Atípicos	bupropiom, mirtazapina, nefazodona, trazodona, vilazodona, vortioxetina e agomelatina

2.2. Cronologia da descoberta e utilização clínica

Na primeira metade do século XX, os distúrbios depressivos não apresentavam um tratamento farmacológico (7). Assim, ao longo deste período, os tratamentos de escolha para doentes com distúrbios depressivos consistiam em tratamentos de choque químico e terapia eletroconvulsiva (8).

Foi em 1950, com a síntese da clorpromazina, que se iniciou uma década histórica na área da psicofarmacologia. Ao longo desta década, foram descobertas duas subclasses de fármacos antidepressivos, sendo considerados fármacos de primeira geração: Inibidores da Monoamina Oxidase (IMAO) e Antidepressivos Tricíclicos (ADT) (9,10).

O primeiro IMAO a ser descoberto foi a iproniazida. Esta descoberta ocorreu durante a realização de um estudo sobre um possível tratamento da tuberculose, em que se concluiu que a iproniazida inibia a enzima Monoamina Oxidase (MAO) (10). Desta forma, nos anos seguintes foram desenvolvidos outros IMAO, fazendo com que no início da década de 60, esta classe fosse frequentemente prescrita. No entanto, ao serem reportados efeitos adversos severos como convulsões, arritmias cardíacas, colapso e em alguns casos mortes, concluiu-se que esta classe apresentava problemas de segurança, devido a interações medicamentosas e alimentares (10).

Na mesma altura da descoberta dos IMAO, decorreu a descoberta da imipramina, o primeiro Antidepressivo Tricíclico. Foi durante um teste para o tratamento da esquizofrenia, que o composto G2235, mais tarde denominado de imipramina, foi reconhecido como tendo propriedades antidepressivas (7). Tal como os IMAO, a imipramina originava efeitos adversos preocupantes, no entanto, continuou a ser muito utilizada no final da década de 50, uma vez que esta constituía até então a melhor alternativa para o tratamento da depressão (10). Nos anos seguintes, foram desenvolvidos derivados da imipramina, como a doxepina, nortriptilina, amitriptilina e clomipramina, de forma a tentar diminuir os efeitos adversos existentes, surgindo assim a classe de ADT. Esta classe foi extensamente utilizada, até ao aparecimento de uma nova classe: os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) (10).

Nos anos 70 do século XX, a fluoxetina foi o primeiro fármaco da classe dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) a ser introduzido no mercado (11). Os ISRS foram o primeiro subgrupo de psicofármacos que foi desenvolvido através de uma pesquisa racional. Os fármacos desta classe foram desenvolvidos tendo como modelo a fluoxetina, com o objetivo de atuarem num local específico, diminuindo assim os problemas de tolerabilidade e segurança (7,11). Os ISRS tornaram-se a classe mais prescrita na altura, devido a todas as vantagens que trouxeram sob o ponto de vista farmacoterapêutico relativamente às outras classes, tais como a sua utilização diversificada, a segurança em caso de sobredosagem e o seu baixo custo (5,7,10).

A última classe a ser desenvolvida foi a dos Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (IRSN), por volta do ano 1990, com o objetivo de diminuir os efeitos indesejáveis dos fármacos anteriormente descobertos, mimetizando a sua ação (10). Esta classe, juntamente com os ISRS, é denominada de antidepressivos de segunda geração, sendo os mais utilizados devido à sua maior eficácia e segurança, relativamente aos antidepressivos da primeira geração (12).

Apesar das claras vantagens que estas novas subclasses trouxeram, ainda existem problemas relacionados com a terapêutica antidepressiva que se encontram por resolver, tais como a percentagem considerável de doentes que não respondem ao tratamento e o intervalo de tempo observado desde o início da terapêutica até à resposta (11). Desta forma, ao longo dos anos, têm-se procurado soluções para estes problemas, levando à introdução de novos fármacos com mecanismos de ação diferentes dos antidepressivos

previamente utilizados, não sendo deste modo incluídos em nenhuma das subclasses anteriores (7). Alguns exemplos destes fármacos são a reboxetina, um Inibidor Seletivo da Recaptação de Noradrenalina (ISRN), a nefazodona e a mirtazapina, que são Antidepressivos Atípicos, dado que se comportam como Antagonista dos Recetores 5-HT_{2A} e Antagonista dos Recetores Pré-sinápticos α_2 , respetivamente (6,7).

Atualmente, os antidepressivos, têm como principal indicação terapêutica o tratamento de depressão moderada ou grave (1,5,13). No entanto, estes fármacos também constituem a 1ª linha de tratamento de várias patologias como a ansiedade generalizada, perturbações de pânico com ou sem agorafobia, perturbação de stress pós-traumático, ansiedade social e perturbação obsessivo-compulsiva (13).

Na utilização clínica, é necessário ter em conta alguns fatores na seleção da terapêutica antidepressiva, tais como: resposta à terapêutica antidepressiva em casos anteriores; preferências do doente; eficácia e efetividade relativas; custo do tratamento; efeitos adversos; segurança em caso de sobredosagem e possíveis interações medicamentosas (14,15). Além disso, é também importante ter em conta a idade e género do doente (5,15).

2.3. Prevalência da utilização de antidepressivos

Nos últimos anos, o consumo de antidepressivos em Portugal tem apresentado uma tendência crescente, tal como se pode verificar na Figura 2.1, na qual se observa um aumento de aproximadamente 78% do consumo de antidepressivos na última década (16).

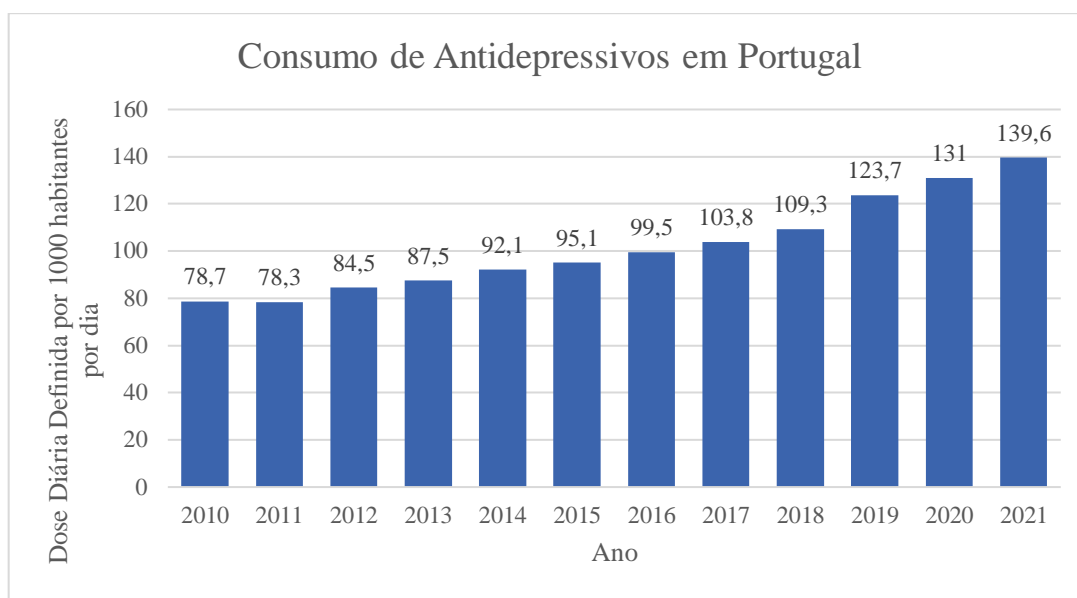


Figura 2.1- Dose Diária Definida por 1000 habitantes por dia de antidepressivos na população portuguesa de 2010 a 2021 [Adaptado de (16)].

Atualmente, Portugal é o 2º país da Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico (OCDE) com maior consumo de antidepressivos, tal como se pode verificar na Figura 2.2 (16). Este elevado consumo de antidepressivos poderá ser justificado pelo aumento da disponibilidade de medicamentos mais eficazes e do respetivo aumento da sua prescrição (16). A mudança de atitude dos doentes e profissionais de saúde também poderá justificar este aumento, uma vez que o tema “Saúde Mental” se está a tornar cada vez menos tabu, fazendo com que mais pessoas procurem ajuda para cuidar da sua saúde mental, culminando frequentemente na prescrição de antidepressivos. Por outro lado, no início da pandemia da doença por coronavírus 2019 (Covid-19), a prevalência de ansiedade e depressão duplicou em alguns países europeus, levando ao aumento acentuado do consumo de antidepressivos (16).

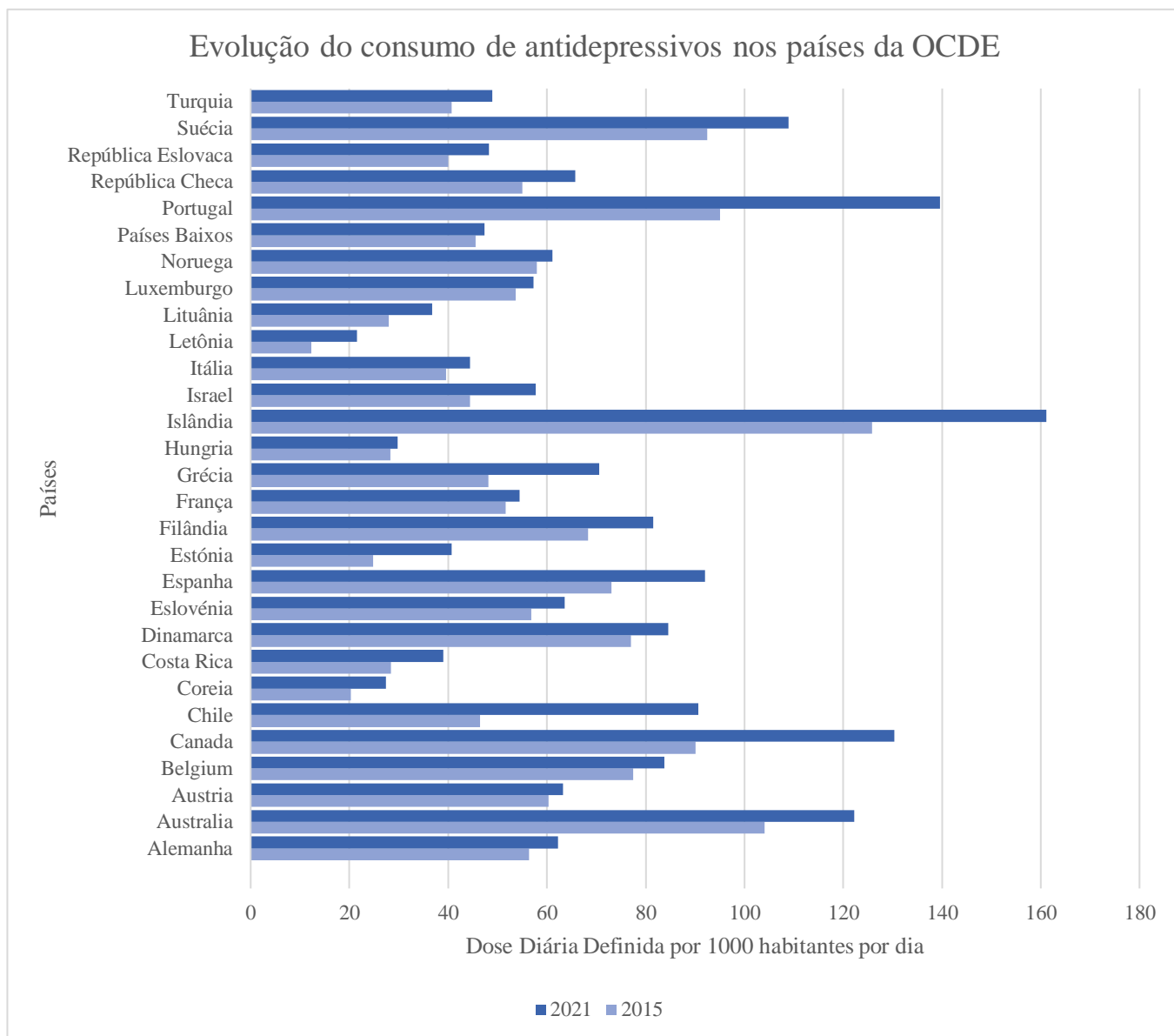


Figura 2.2 – Evolução do consumo de antidepressivos nos países da OCDE de 2015 a 2021(16). Nota: dados de 2021 ou 2020.

Na Figura 2.3. podemos observar quais os fármacos mais dispensados no ano de 2020 em Portugal. Nesse ano, a classe de fármacos mais prescrita foi a dos ISRS, sendo a sertralina o fármaco mais consumido entre os portugueses.

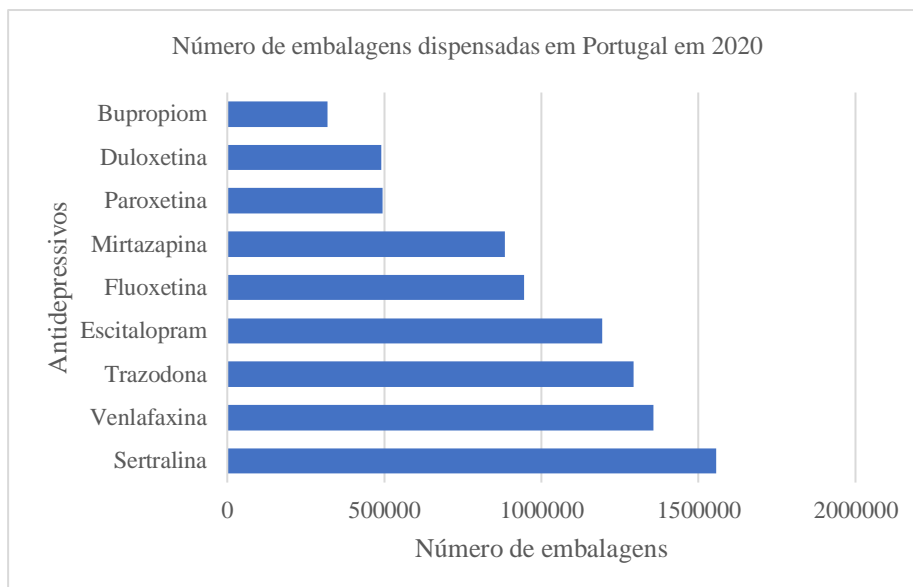


Figura 2.3- Número de embalagens de antidepressivos dispensadas em Portugal Continental no ano de 2020 [Adaptado de (17)].

2.4. Farmacodinâmica e Farmacocinética dos antidepressivos

2.4.1. Mecanismos de ação

São várias as teorias que explicam a depressão, no entanto, a mais aceite é a *hipótese das monoaminas*, proposta em 1965 por *Schildkraut* (18,19). Esta teoria afirma que as perturbações depressivas se devem a um défice de neurotransmissores, como as monoaminas serotonina (5-HT) e noradrenalina (NA), já os episódios de mania encontram-se relacionados com o seu excesso (19). Assim, o mecanismo mais comum de ação dos antidepressivos é a inibição dos transportadores responsáveis pela recaptação neuronal destes neurotransmissores, nomeadamente o Transportador de Serotonina (SERT) e o Transportador de Noradrenalina (NET) ou de ambos, levando ao aumento da concentração de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica (5). As subclasses de antidepressivos responsáveis por este mecanismo são os ISRS e os IRSN.

Os ISRS ao ligarem-se ao transportador SERT, vão aumentar a concentração de 5-HT na fenda sináptica inibindo seletivamente a sua recaptação (12,20). Já os IRSN além de se ligarem ao SERT, ligam-se também ao NET, inibindo desta forma a recaptação da 5-HT e da NA, aumentando consequentemente a concentração de serotonina e noradrenalina na fenda sináptica (12,20). É de salientar que a venlafaxina e o seu metabolito ativo, assim como a duloxetina, apresentam uma potência de inibição de

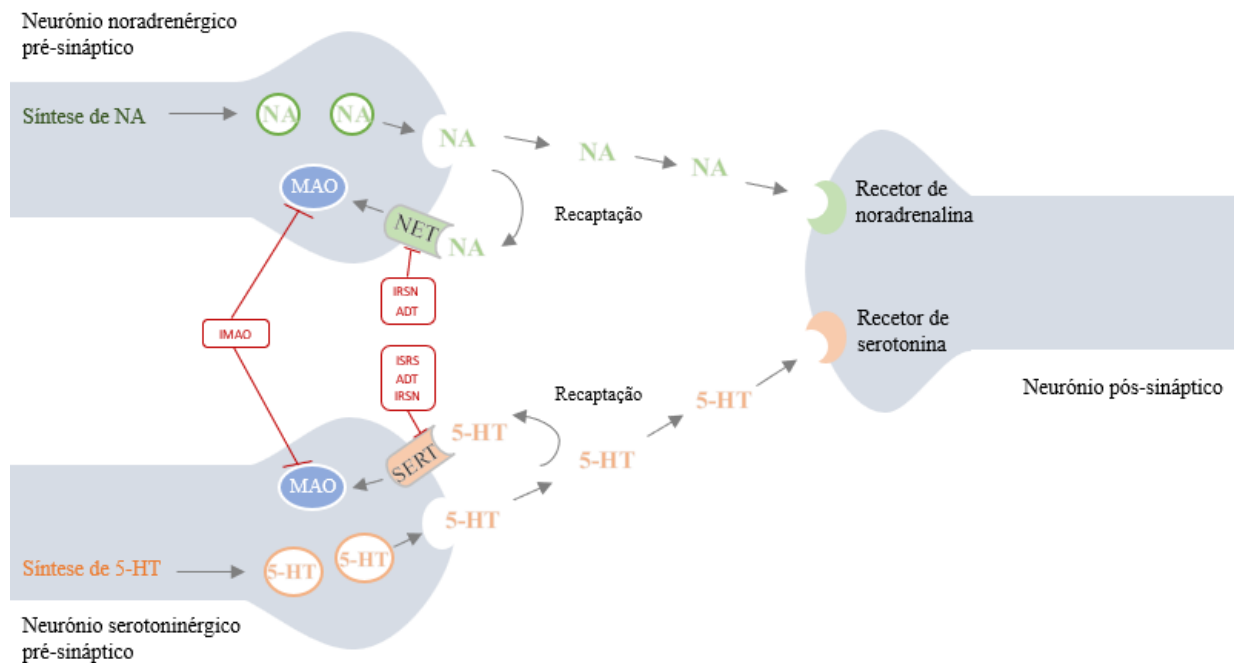
recaptação de 5-HT superior à de recaptação de noradrenalina, acabando por apresentar um efeito inibidor sequencial, atuando primeiro no transportador 5-HT (21).

Os ADT também inibem os transportadores responsáveis pela recaptação de 5-HT e NA, ou seja, o SERT e o NET, respetivamente. No entanto, bloqueiam igualmente outros recetores como os histamínicos, muscarínicos e alfa-adrenérgicos. Ao não existir uma especificidade para nenhum dos recetores, a ação farmacológica nestes recetores é responsável pelo aparecimento de vários efeitos adversos (19). Assim, fármacos que pertencem aos ADT devem ser administrados uma vez por dia, de preferência ao deitar para minimizar a perceção dos efeitos colaterais por parte do doente.

Outro mecanismo que poderá levar a um aumento da disponibilidade das monoaminas na fenda sináptica é a inibição da enzima MAO, que se encontra presente na membrana mitocondrial externa das células e é responsável pela desaminação oxidativa de amins endógenas e exógenas (5,12,22). Os fármacos responsáveis por esta inibição são os IMAO. A MAO é uma enzima que apresenta duas isoformas, a MAO-A e a MAO-B. A isoforma A, é mais abundante no intestino e é responsável pela desaminação da serotonina, noradrenalina e adrenalina, já a MAO-B expressa-se maioritariamente no cérebro e metaboliza a dopamina, benzilamina e outras amins (22). Os IMAO podem ser classificados conforme a sua seletividade para a MAO-A, MAO-B ou não seletividade, e conforme exibam um efeito reversível ou irreversível(22,23). No tratamento da depressão e ansiedade, os IMAO usados são os inibidores não seletivos e os inibidores reversíveis da MAO-A, enquanto a inibição da MAO-B se encontra comumente associada ao tratamento da doença de Parkinson (1,22).

Os antidepressivos atípicos, são um grupo de fármacos com ações em diferentes locais, não apresentando apenas o mecanismo de inibição mais usual referente à ação no SERT e/ou NET (6). Estes antidepressivos bloqueiam a recaptação de serotonina, recetores pós sinápticos 5-HT_{2A}, recetores histamínicos e recetores pré-sinápticos α_2 -adrenérgicos (1,6).

Na Figura 2.4, encontram-se esquematizados os mecanismos de ação das principais subclasses de antidepressivos, ADT, IMAO, IRSN e ISRS (12).



ADT: Antidepressivo Tricíclico; IMAO: Inibidor da Monoamina Oxidase; IRSN: Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; MAO: Monoamina Oxidase; NA: Noradrenalina; NE: Transportador de Noradrenalina; SERT: Transportador de Serotonina; 5-HT: Serotonina

Figura 2.4: Mecanismo de ação das principais classes de antidepressivos [Adaptado de (12)].

No Quadro 2.2. encontra-se informação mais pormenorizada do efeito dos antidepressivos nos diversos recetores e transportadores (1,5).

Tal como foi abordado, conclui-se que os ISRS, ISRS e IMAO são subclasses cujo mecanismo de ação se baseia maioritariamente na inibição do SERT, do SERT e NET, e da MAO, respetivamente, podendo-se observar que não têm uma ação significativa sobre os outros recetores (5). Os ADT são antidepressivos que além de inibirem o SERT e/ou NET têm ação nos recetores muscarínicos, histamínicos e α -adrenérgicos (5). Os antidepressivos atípicos, como o bupropiom e mirtazapina, inibem a recaptação de NA e dopamina e inibem os recetores histamínicos, respetivamente (1,5).

Quadro 2.2- Afinidade dos antidepressivos a diversos transportadores e recetores (1,5).

Transportador/ Recetor Antidepressivo	Muscarínico	$\alpha 1$	H ₁	5-HT ₂	NET	SERT
Amitriptilina	+++	+++	++	0/+	+	++
Bupropiom	0	0	0	0	0/+	0
Citalopram, Escitalopram	0	0	0	0	0	+++
Clomipramina	+	++	+	+	+	+++
Doxepina	++	+++	+++	0/+	+	+
Fluoxetina	0	0	0	0/+	0	+++
Fluvoxamina	0	0	0	0	0	+++
Imipramina	++	+	+	0/+	+	++
Maprotilina	+	+	++	0/+	++	0
Mirtazapina	0	0	+++	+	+	0
Nortriptilina	+	+	+	+	++	+
Paroxetina	+	0	0	0	+	+++
Sertralina	0	0	0	0	0	+++
Trazodona	0	++	0/+	++	0	+
Trimipramina	++	++	+++	0/+	0	0
Venlafaxina	0	0	0	0	+	++

$\alpha 1$: recetor alfa 1 adrenérgico; H₁: recetor de histamina 1; 5-HT₂: recetor 5-HT₂ de serotonina; NET: transportador de noradrenalina; SERT: transportador de serotonina

0/+ : afinidade mínima; +: afinidade leve; ++: afinidade moderada; +++: alta afinidade.

2.4.2. Efeitos Adversos

Ainda que alguns efeitos adversos sejam comuns a todos os antidepressivos, a maior parte dos efeitos adversos relaciona-se com o mecanismo de ação, fazendo com que estes sejam específicos para cada subclasse de antidepressivos (5).

Os ISRS, devido à sua ação seletiva, são a subclasse de antidepressivos que apresenta um perfil de efeitos adversos mais tolerável. O uso de antidepressivos desta subclasse pode causar distúrbios gastrointestinais, agitação, ansiedade, alterações de sono, sedação, tremores, perda de libido, cefaleias e excesso de peso (sobretudo com a paroxetina) (20,24).

Os IRSN, além de possuírem os mesmos efeitos secundários causados pelos ISRS, apresentam também efeitos cardiovasculares como a taquicardia, hipertensão ou hipotensão, relacionado com o uso da venlafaxina (25).

Os IMAO apresentam maioritariamente efeitos como sudorese, hipotensão ortostática, taquicardia, náuseas e xerostomia (1,5). No entanto, nesta subclasse, o efeito adverso mais grave associado é a crise hipertensiva potencialmente fatal, isto porque indivíduos tratados com IMAO são incapazes de degradar a tiramina, uma amina simpaticomimética de ação indireta, que ao ser ingerida em excesso atravessa o fígado sem ser metabolizada/inativada, provocando a libertação aumentada de catecolaminas endógenas (1). Assim, indivíduos tratados com IMAO devem ter restrições alimentares, nomeadamente, evitar o consumo de alimentos ricos em tiramina, como queijos, salmão, cerveja e favas (1). No entanto, os IMAO mais recentes e disponíveis em Portugal, como a moclobemida, têm especificidade para a MAO-A, permitindo que a MAO-B se encontre livre para metabolizar a tiramina, atenuando os problemas de interação com alimentos que se verificavam nesta subclasse (1).

Os ADT, apresentam principalmente efeitos anticolinérgicos resultantes do bloqueio dos recetores muscarínicos, como são exemplo a xerostomia, gosto metálico, tonturas, obstipação, visão turva e retenção urinária (1,5). Além disso, também podem estar associados a hipotensão ortostática e sedação, devido ao seu efeito a nível dos recetores α_1 -adrenérgicos e ação anti-histamínica, respetivamente (5).

Alguns dos efeitos relacionados com os Antidepressivos Atípicos, como a mirtazapina, são a sedação, ganho de peso e aumento de apetite (12). Enquanto o bupropiom, apresenta um risco de convulsões elevado, sendo este proporcional à dose administrada (12).

Um efeito reportado pela *Food and Drug Administration* (FDA) transversal a todos os antidepressivos e de grande relevância, é o agravamento de sintomas e aumento do risco de suicídio em pessoas com menos de vinte e cinco anos (5). Desta forma, é fundamental existir uma monitorização rigorosa dos doentes por parte do médico (26).

No Quadro 2.3, estão apresentados os principais efeitos adversos associados às diferentes subclasses de antidepressivos.

Quadro 2.3- Efeitos adversos comuns associados às subclasses de antidepressivos e a sua frequência [Adaptado de (1)].

Classe	Efeitos adversos	Convulsões	Sedação	Hipotensão ortostática	Efeitos anticolinérgicos	Efeitos gastrointestinais	Efeitos cardíacos	Ganho de peso
ADT		++/+++	++/+++	+/++	++/+++	0/+	++/+++	+/++
Antidepressivos atípicos		0	+++	0	0	+/++	0	0
IMAO		0	0	+	0	0	0	+++
ISRS		0	0	0	0	+++	0	0
IRSN		0	0/+	0/+	0	+++	0	0/+

ADT: antidepressivos tricíclicos; **IMAO:** inibidor da monoamina oxidase; **IRSN:** inibidor da recaptação de serotonina e noradrenalina; **ISRS:** inibidor seletivo da recaptação de serotonina.

0: nunca; 0/+ : pouco intenso; +: raramente; ++: ocasionalmente; +++: frequente

2.4.3. Propriedades farmacocinéticas

Os antidepressivos no geral apresentam várias propriedades farmacocinéticas semelhantes (5). Maioritariamente, os antidepressivos apresentam uma rápida absorção oral e atingem níveis plasmáticos máximos em 2 a 3 horas nesta via de administração, além disso são uma subclasse que apresenta uma elevada ligação às proteínas plasmáticas, e que sofre metabolismo hepático, sendo excretados maioritariamente por via renal (5).

Os ISRS são todos ativos oralmente e apresentam tempos de semi-vida compreendidos entre as 14 e 38 horas, à exceção da fluoxetina, uma vez que o seu metabolito ativo, a norfluoxetina, apresenta um tempo de semi-vida três vezes maior do que o fármaco-mãe, fazendo com que a fluoxetina exiba um tempo de semi-vida entre 48 e 72 horas (5,12). A fluoxetina e paroxetina inibem a isoenzima do citocromo P450 CYP2D6, responsável pela eliminação dos ADT, existindo então a possibilidade de ocorrência de interações medicamentosas entre estas duas subclasses (5,6).

A venlafaxina, um IRSN, é substrato do CYP2D6, que, ao ser metabolizada no fígado origina o seu metabolito ativo, a desvenlafaxina (5,6). Tanto o milnaciprano como a venlafaxina, são os antidepressivos com a menor ligação às proteínas plasmáticas, apresentando uma percentagem de ligação de 13 e 27%, respetivamente (5). Já a duloxetina, é extensamente transformada em metabolitos inativos no fígado, sendo necessário evitá-la em doentes com disfunção hepática. Este último antidepressivo inibe a isoenzima CYP2D6, podendo aumentar a concentração plasmática de fármacos substratos desta enzima (5,6).

Os ADT usualmente são bem absorvidos numa administração oral e apresentam tempos de semi-vida relativamente longos (5,6). De forma a diminuir a percepção dos efeitos sedativos, devido aos tempos de semi-vida longos, a maioria dos fármacos desta classe é administrada numa toma única diária e à noite (5) Os ADT são excretados por via renal como metabolitos inativos (6).

Os IMAO sofrem extenso efeito de primeira passagem, diminuindo significativamente a sua biodisponibilidade (5,6). Esta subclasse é biotransformada no fígado e excretada na urina (6). A enzima MAO, necessita de tempo para regenerar quando ocorre a sua inativação irreversível, assim de forma a evitar elevados níveis de serotonina na fenda sináptica e como consequência levar ao desenvolvimento do síndrome serotoninérgico, deve existir um intervalo mínimo de 2 semanas após o fim do tratamento com um fármaco desta classe (à exceção da moclobemida) e o início de outra classe de antidepressivos (6,27). A nefazodona inibe o CYP3A4, podendo interagir com fármacos metabolizados por esta isoenzima (5).

3. Alterações fisiológicas na mulher grávida e o seu impacto nos parâmetros farmacocinéticos

Durante a gravidez são várias as mudanças fisiológicas que ocorrem na mulher com o objetivo de favorecer o desenvolvimento e crescimento do feto, sem comprometer o bem-estar da grávida (28,29). As alterações fisiológicas que ocorrem podem muitas vezes afetar a farmacocinética e farmacodinâmica dos fármacos administrados pela grávida, sendo necessário realizar frequentemente ajuste de doses (29,30).

As principais alterações hormonais decorrentes da gravidez encontram-se representadas na Figura 3.1.

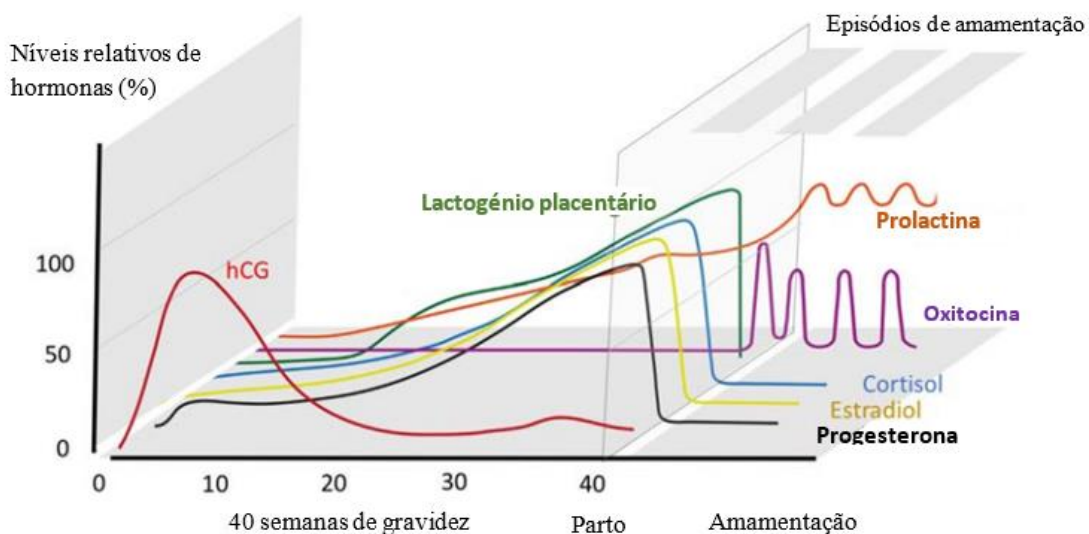


Figura 3.1: Representação das alterações hormonais durante a gravidez [Adaptado de (181)].

As hormonas sexuais, progesterona e estrogénio durante a gravidez sofrem um aumento drástico das suas concentrações (30). Na mulher não grávida a concentração de progesterona varia de 10 a 35 ng/mL na fase lútea do ciclo menstrual, enquanto que na gravidez atinge concentrações entre 100 e 300 ng/mL (30). A concentração de estrogénio na mulher não grávida é aproximadamente 50 pg/mL, enquanto numa mulher grávida atinge os 25.000 pg/mL(30).

Além do aumento de concentração destas hormonas, na gravidez ocorre a produção de hormonas necessárias à manutenção da gestação, tais como a gonadotrofina coriónica humana (hCG) e a hormona lactogénio placentário (31). Ambas são hormonas exclusivas produzidas pela placenta, sendo que a hCG é responsável pela manutenção do corpo lúteo, garantindo a secreção contínua de progesterona até que a placenta o consiga realizar, enquanto que a hormona lactogénio placentário é responsável por aumentar a resistência da mulher grávida à ação da insulina, reduzindo a captação de glicose pelos tecidos maternos, ajudando deste modo o crescimento fetal, uma vez que irá fazer com que exista uma maior quantidade de glicose e nutrientes disponível para o feto (31).

- **Absorção de fármacos**

A absorção dos fármacos é um processo dependente da via de administração e que na mulher grávida sofre alterações adicionais (29).

Na mulher grávida, a absorção dos fármacos por via inalatória é superior devido ao aumento do débito cardíaco que conseqüentemente leva ao incremento da quantidade de fármaco absorvido pelos alvéolos pulmonares. O aumento do fluxo sanguíneo inerente à gravidez conduz a um aumento da absorção de fármacos administrados pela via cutânea, assim como fármacos administrados por via intramuscular, cuja absorção aumenta devido à elevação da perfusão periférica (32).

Durante o primeiro trimestre de gestação é comum a ocorrência de náuseas e vômitos levando à diminuição da biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral, desta forma, a administração de medicação oral deve ser realizada quando as náuseas são mínimas (29). O aumento dos níveis de progesterona durante a gravidez provoca uma diminuição da produção de ácido gástrico, levando ao aumento do pH gástrico. Este aumento reduz a absorção de ácidos fracos, como é o caso do ácido acetilsalicílico, e aumenta a difusão de bases fracas, como é exemplo a cafeína (29,33). A concentração elevada de progesterona é também responsável pelas alterações gastrointestinais durante a gravidez como a diminuição da motilidade gastrointestinal e o prolongamento do esvaziamento gástrico (29). Estas alterações na absorção provocam um atraso no pico de concentração máxima. No entanto, o efeito destas alterações do ponto de vista clínico não será significativo se considerarmos fármacos administrados oralmente que apresentem uma margem terapêutica ampla (32).

- **Distribuição de fármacos**

O volume de distribuição, é um parâmetro que indica a extensão da distribuição do fármaco e é importante para definir a dose de fármaco a administrar de forma a atingir a concentração plasmática desejada. A distribuição de fármacos é influenciada por diversos fatores, tais como, o fluxo sanguíneo, a ligação às proteínas plasmáticas, a afinidade pelos tecidos, a lipossolubilidade e a quantidade total de água corporal (32).

Na gravidez, a distribuição dos fármacos é afetada por alterações no sistema cardiovascular, como o aumento do débito cardíaco que inicia no primeiro trimestre, provocando um aumento na velocidade de distribuição das substâncias aos tecidos

(29,34). A gravidez é também caracterizada pelo aumento do volume plasmático em cerca de 42% e o aumento da água corporal total, contribuindo assim para o aumento do volume de distribuição de fármacos hidrofílicos e para a diminuição da sua concentração plasmática (29). Por outro lado, a gordura corporal materna, que aumenta em cerca de 4 kg, favorece a ligação tecidual de fármacos lipofílicos levando à diminuição da sua excreção, e contribui para o aumento do volume de distribuição das substâncias hidrofóbicas (29,35). Ao longo da gestação ocorre uma diminuição dos níveis de proteínas plasmáticas, nomeadamente a albumina e da glicoproteína ácida alfa-1 diminuindo assim a extensão da ligação dos fármacos a estas proteínas. Esta diminuição conduz a maiores concentrações de fármaco na forma livre e proporciona uma maior distribuição de fármaco para os tecidos (29,32).

O aumento da perfusão uterina e a adição de um novo compartimento feto-placentário são fenómenos que também contribuem para as alterações no volume de distribuição. O fluxo sanguíneo para o útero aumenta cerca de 10 vezes e, tanto o feto como o líquido amniótico, podem atuar como compartimentos adicionais fazendo com que haja um possível aumento da acumulação de fármaco e um aumento no volume de distribuição (29).

- **Metabolismo dos fármacos**

As alterações que ocorrem no metabolismo de fármacos durante a gravidez podem ter implicações na respetiva dose. Nas mulheres grávidas, as reações de fase I oxidativas encontram-se alteradas uma vez que existe um aumento da atividade do CYP2A4, CYP2A6, CYP2D5 e CYP2C9 e uma diminuição gradual na atividade do CYP1A2 e CYP2C19, influenciando as concentrações dos substratos destas isoenzimas (29). A atividade da enzima uridina difosfato glicuronosiltransferase (UGT), enzima de fase II, também se encontra alterada durante todos os trimestres de gestação, atingindo um aumento na ordem de 300% no terceiro trimestre (29). O aumento do fluxo sanguíneo hepático também terá implicações ao nível do metabolismo, acelerando-o (30).

- **Eliminação dos fármacos**

O impacto da gravidez na excreção dos fármacos encontra-se relacionado com o aumento do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular. Na gravidez, o aumento do débito cardíaco é acompanhado pelo aumento do fluxo sanguíneo renal, provocando um aumento de 50% na taxa de filtração glomerular. Assim, fármacos que sejam excretados exclusivamente por filtração glomerular irão exibir um aumento da sua eliminação durante a gravidez (29,30).

O aumento da secreção tubular de alguns fármacos encontra-se associado com o aumento da atividade da glicoproteína-p (P-gp) que conseqüentemente eleva a eliminação de fármacos que correspondam a seus substratos (29,36).

4. Prescrição de antidepressivos – Normas e *guidelines*

A nível mundial, a depressão é mais prevalente no sexo feminino, atingindo aproximadamente 5,1% das mulheres, do que no sexo masculino, que afeta aproximadamente 3,6% dos homens (37). A depressão é o transtorno mental mais comum na gravidez, apresentando uma prevalência de 16,4% (38,39). É no período perinatal, que abrange a gravidez e o pós-parto, que a ocorrência deste transtorno aumenta (6). Assim, em caso de depressão perinatal, o tratamento com um fármaco antidepressivo envolve decisões complexas. De forma a facilitar estas decisões, vários países devolveram *guidelines* terapêuticas para ajudar os médicos na escolha do melhor tratamento de forma a ser mais eficaz e menos prejudicial à mãe e ao feto.

Os Quadros 4.1 e 4.2 apresentam um resumo das recomendações propostas pelas *guidelines* disponíveis a nível mundial sobre o tratamento da depressão perinatal e o uso de antidepressivos nesse período.

Foram avaliadas treze *guidelines*, sendo que sete são específicas para o tratamento de depressão perinatal e as restantes, são *guidelines* para o tratamento geral da depressão que incluem recomendações para o período perinatal.

Quadro 4.1: Resumo das recomendações propostas pelas *guidelines* internacionais relativamente à utilização de fármacos antidepressivos (AD) na pré-conceção e na gravidez [Adaptado de (53)].

Guideline	País de Origem	Ano de Publicação	Específico Altura Perinatal	Pré-conceção				Gravidez			
				Planeamento da gravidez	Descontinuar AD	Psicoterapia (1º episódio depressivo)	Medicação (1º episódio depressivo)	Continuar AD	Descontinuar AD	Psicoterapia (1º episódio depressivo)	Medicação (1º episódio depressivo)
ACOG (41)	EUA	2008	✓							0	+
APA (42)	EUA	2010	×	+		+		+		+	
BAP (43)	Reino Unido	2017	✓	+				+			
BC (44)	Canadá	2014	✓	+	+/-			0	+/-	+	
CANMAT (45)	Canadá	2016	×							+	
COPE (46)	Austrália	2017	✓	+		+	+			+	
KP (47)	EUA	2021	✓							0	
MOH (48)	Singapura	2012	×					0		+	
NDGS (26)	Portugal	2012	×								+
NHS (49)	Espanha	2014	×								
NICE (50)	Reino Unido	2020	✓	+		+	+	0		+	
RANZCP (51)	Austrália e Nova Zelândia	2020	×	+						+	
SIGN (52)	Escócia	2012	✓					+	-	+	

✓: sim; +: aconselhado pela *guideline*; -: desaconselhado pela *guideline*; +/-: depende do risco de recaída; 0: mencionado mas sem recomendação específica.

ACOG: American College of Obstetricians and Gynaecologists; **APA:** American Psychiatric Association; **BAP:** British Association for Psychopharmacology; **BC:** British Columbia Reproductive Mental Health Program & Perinatal Services British Columbia; **CANMAT:** Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments; **COPE:** Centre of Perinatal Excellence; **EUA:** Estados Unidos da América; **KP:** Kaiser Permanente Washington; **MOH:** Ministry of Health, Singapore; **NDGS:** Norma Direção Geral de Saúde; **NHS:** Spanish Ministry of Health, Social Services and Equality; **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence; **RANZCP:** Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; **SIGN:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

Quadro 4.2: Resumo das recomendações propostas pelas *guidelines* internacionais relativamente à utilização de fármacos antidepressivos (AD) no pós-parto e recomendações de medicação [Adaptado de (53)].

Guideline	País de Origem	Ano de Publicação	Específico Alta Perinatal	Pós-parto					Recomendações de Medicação					
				Continuar AD	Mudar AD	Psicoterapia (1º episódio depressivo)	Medicação (1º episódio depressivo)	Amamentação	Medicação preferencial			Medicação não recomendada		
									PC	G	PP	PC	G	PP
ACOG (41)	EUA	2008	✓									Paroxetina	Paroxetina	
APA (42)	EUA	2010	×			0	0	+					Paroxetina	
BAP (43)	Reino Unido	2017	✓	+				+			Sertralina			
BC (44)	Canadá	2014	✓	+				+				Paroxetina	Paroxetina	
CANMAT (45)	Canadá	2016	×			+	+	+		Sertralina, escitalopram e citalopram	Sertralina, escitalopram e citalopram			
COPE (46)	Austrália	2017	✓			+	+	+						
KP (47)	EUA	2021	✓	+				+		Sertralina	Sertralina		Paroxetina	
MOH (48)	Singapura	2012	×			+								
NDGS (26)	Portugal	2012	×	0							Fluoxetina e sertralina		Bupropiom	
NHS (49)	Espanha	2014	×							Sertralina				
NICE (50)	Reino Unido	2020	✓	0	0	+		+						
RANZCP (51)	Austrália e Nova Zelândia	2020	×										Paroxetina, fluoxetina e venlafaxina	
SIGN (52)	Reino Unido	2012	✓			+	+	+					Paroxetina	

✓: sim; +: aconselhado pela *guideline*; -: desaconselhado pela *guideline*; 0: mencionado mas sem recomendação específica.

ACOG: American College of Obstetricians and Gynaecologists; **APA:** American Psychiatric Association; **BAP:** British Association for Psychopharmacology; **BC:** British Columbia Reproductive Mental Health Program & Perinatal Services British Columbia; **CANMAT:** Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments; **COPE:** Centre of Perinatal Excellence; **EUA:** Estados Unidos da América; **G:** Gravidez; **KP:** Kaiser Permanente Washington; **MOH:** Ministry of Health, Singapore.; **NDGS:** Norma Direção Geral de Saúde; **NHS:** Spanish Ministry of Health, Social Services and Equality; **NICE:** National Institute for Health and Care Excellence; **PC:** Pré-conceção; **PP:** Pós-parto; **RANZCP:** Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists; **SIGN:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

- **Pré-concepção**

A *guideline* da BC apenas apoia a descontinuação de antidepressivos caso o risco de recaída da mulher seja baixo, de outra forma, esta aconselha a continuação do tratamento com a medicação eficaz até ao momento (44). Tal como a BC, também as recomendações da SIGN, são as de que uma mulher que planeie engravidar e esteja a tomar antidepressivos proceda à sua cessação caso se encontre estável e com baixo risco de sofrer uma recaída (52).

As diretrizes da APA, da COPE e da NICE recomendam a psicoterapia como tratamento inicial para nova sintomatologia depressiva, sendo que em casos mais graves as *guidelines* da COPE e da NICE aconselham o uso de antidepressivos (42,46,50).

- **Gravidez**

Em caso de descoberta de gravidez, são três as *guidelines* que recomendam a continuação do antidepressivo usado até ao momento (42,43,52). Já as diretrizes BC e NICE abordam a possibilidade de continuar a terapêutica antidepressiva, no entanto, não aconselham ou desencorajam especificamente (44,50). Relativamente à mudança de antidepressivo aquando da descoberta da gravidez, tanto a diretriz BC como a SIGN não recomendam fazê-lo no caso da medicação tomada até ao momento ser efetiva (44,52).

É um consenso entre todas as *guidelines* que antes de iniciar qualquer tratamento na gravidez, todos os benefícios e riscos dos antidepressivos devem ser discutidos com a doente para que possam ser tomadas decisões bem informadas sobre o melhor tratamento a escolher.

Considerando um tratamento inicial de depressão durante a gravidez, a maioria das *guidelines* avaliadas concordam em iniciar com psicoterapia em casos de depressão leve a moderada de forma a minimizar os efeitos da medicação na grávida e no feto. Já no caso de depressão grave, aí deve optar-se por usar antidepressivos como terapia inicial. As diretrizes da ACOG são as únicas que recomendam o uso de antidepressivos como primeira opção no tratamento da depressão ao invés da psicoterapia, independentemente da gravidade dos sintomas (41).

A KP é a única *guideline* que apresenta uma recomendação de dose de sertralina e escitalopram para mulheres grávidas ou a amamentar, como se pode ver no Quadro 4.3.

Quadro 4.3: Dose recomendada de antidepressivos para mulheres grávidas ou a amamentar de acordo com a *guideline* de orientação terapêutica proposta pela Kaiser Permanente Washington [Adaptado de (47)].

Linha	Fármaco	Dose inicial	Titulação (Se a resposta clínica depois de 2-4 semanas for nula)	Intervalo dose terapêutica
1 ^a	Sertralina	50 mg diários durante 7 dias, depois aumentar para 100 mg diários.	Aumentar 50 mg a cada semana durante 4 semanas.	50-200 mg
2 ^a	Escitalopram	5 mg diários durante 7 dias, depois aumentar para 10 mg diários.	Aumentar para 20 mg diários.	10-20 mg

- **Pós-parto**

O pós-parto é um período vulnerável para a recorrência de episódios depressivos. Assim, as *guidelines* BAP, BC e KP recomendam a continuação do uso do antidepressivo que apresentou efetividade durante a gravidez, ou, caso a mulher não se encontre sob terapêutica com nenhum fármaco antidepressivo, deve considerar-se como primeira linha os ISRS (43,44,47).

Para novos episódios depressivos, a maioria das *guidelines* recomendam a psicoterapia como tratamento inicial em casos de depressão leve a moderada, sendo que em casos de depressão grave, o uso de antidepressivos será o mais recomendado.

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a amamentação é uma das formas mais eficazes de garantir a saúde e a sobrevivência de uma criança, sendo que o leite materno fornece nutrientes que o bebê necessita nos primeiros meses de vida (54). Assim, a maioria das diretrizes recomenda o incentivo à amamentação independentemente do fármaco que a mãe esteja a tomar.

- **Recomendações de Medicação**

A maioria das *guidelines* não é a favor do uso da paroxetina durante a gravidez, isto porque o seu uso encontra-se associado a um maior risco de malformações cardiovasculares congênitas no recém-nascido (47,55). Além disso, as diretrizes da ACOG, recomendam que mulheres que tenham sido expostas à paroxetina no início da gravidez realizem uma ecocardiografia fetal (41). No entanto, durante a amamentação, a *guideline* espanhola afirma que a paroxetina pode ser utilizada (49).

As diretrizes de Espanha referem a fluoxetina como o fármaco de preferência, no entanto, as diretrizes da RANZCP afirmam que a fluoxetina é um fármaco a evitar durante a gravidez e pós-parto devido à sua presença no leite materno e ao seu longo tempo de semi-vida (45,51).

No geral, o fármaco que reúne maior consenso no que respeita à sua utilização preferencial durante a gravidez e pós-parto é a sertralina.

5. Terapêutica antidepressiva no período de pré-conceção- Orientações

Cerca de 50% das gestações no mundo não são planeadas e atitudes de risco para o desenvolvimento fetal podem ocorrer antes da perceção da gravidez (56). Assim, o planeamento de uma gravidez através de cuidados pré-concepcionais deve ser entendido como um investimento. Os cuidados pré-concepcionais têm como principal objetivo avaliar o estado de saúde da futura mãe e tomar as medidas necessárias para preparar a gravidez, identificando e abordando os aspetos comportamentais que podem representar um risco para a gestação (57) A avaliação da futura mãe passa por saber quais os problemas de saúde que esta apresenta assim como qual a medicação que utiliza no momento.

Quando doentes com depressão se apresentam numa consulta de pré-conceção, o médico deve determinar qual o grau de depressão que a doente apresenta. As decisões sobre a continuação ou iniciação de um tratamento antidepressivo devem ser individualizadas. Como abordado anteriormente, algumas *guidelines* sugerem a continuação e otimização da medicação antidepressiva, caso a doente apresente sintomas depressivos moderados a graves (44). No entanto, caso o risco de recaída seja baixo ou a doente se encontre clinicamente estável por 4 a 6 meses, a recomendação da *guideline* da BC é a gradual descontinuação da medicação (Quadro 5.1) (44,52).

Quadro 5.1: Recomendações de tratamento de depressão na pré-concepção (44)

Clinicamente estável por 4 a 6 meses e com risco de recaída baixo	Sintomático e/ou clinicamente estável mas com risco de recaída alto
Se estiver a tomar antidepressivos: considerar tentativa de descontinuação gradual	Se estiver a tomar antidepressivos: continuar o tratamento com medicação eficaz até ao momento
Se não puder descontinuar o antidepressivo: continuar o tratamento com a medicação eficaz até ao momento	Se não estiver a tomar antidepressivo e for necessário: considerar ISRS como 1ª opção ou IRSN como 2ª opção. Se possível, evitar paroxetina no primeiro trimestre

A otimização da medicação antidepressiva pode passar pela troca de medicação ou adição de outra medicação. Robiyanto *et al.* (2023), realizaram um estudo recente com o objetivo de estudar os padrões de substituição e ajuste de dose dos antidepressivos prescritos em mulheres no período pré-concepcional e nos primeiros seis meses de gravidez (58). De entre as mulheres que trocaram de antidepressivos, tanto as que usavam os fármacos em monoterapia, como as que se encontravam submetidas a uma terapêutica antidepressiva em combinação antes da gravidez, acabaram por trocar o(s) agente(s) terapêutico(s) em causa para outra substância ativa em regime de monoterapia durante a gravidez. Cerca de 82 % das mulheres que já usavam um ISRS antes da gravidez, mudaram para um ISRS diferente durante a gestação (58).

Relativamente aos padrões de substituição, os antidepressivos mais substituídos foram o citalopram, a paroxetina e a venlafaxina, enquanto que a fluoxetina e a sertralina foram as alternativas mais utilizadas (58). Relativamente à dose aplicada dos antidepressivos, o estudo concluiu que não foram demonstradas diferenças substanciais antes e durante a gravidez, à exceção da sertralina cujas doentes que continuaram a terapêutica trocaram para a menor dose (58).

A pré-concepção é o período mais propício a implementar ajustes à terapêutica antidepressiva, no entanto, a substituição de antidepressivos por vezes causa sintomas de descontinuação ou recaídas. Desta forma, a mudança de um antidepressivo para outro

requer observação cuidadosa e cautela. O Quadro 5.2, apresenta métodos de substituição de um antidepressivo para outro.

Quadro 5.2:Métodos de substituição de antidepressivos (27)

Método	Etapas
Substituição Conservadora	<ul style="list-style-type: none"> - Primeiro antidepressivo é reduzido gradualmente e interrompido - Intervalo de eliminação sem medicamento (igual a 5 tempos de semi-vida do primeiro antidepressivo) - Novo antidepressivo é iniciado de acordo com a dose recomendada
Substituição Moderada	<ul style="list-style-type: none"> - Primeiro antidepressivo é reduzido gradualmente e interrompido - Intervalo de eliminação sem medicamento (2-4 dias) - Novo antidepressivo iniciado com dose baixa
Substituição Direta	<ul style="list-style-type: none"> - Primeiro antidepressivo é interrompido - Segundo antidepressivo iniciado no dia a seguir com dose recomendada
Substituição Cruzada	<ul style="list-style-type: none"> - Primeiro antidepressivo é reduzido gradualmente e interrompido - O segundo antidepressivo é introduzido numa dose baixa durante a redução do primeiro - A dose do segundo antidepressivo é aumentada para o nível terapêutico quando o primeiro antidepressivo tiver sido interrompido

É importante salientar que os métodos apresentados não se aplicam aos IMAO que apresentam recomendações específicas, uma vez que ao se substituir um IMAO para qualquer outro antidepressivo, à exceção da agomelatina, é obrigatório um intervalo de eliminação de duas a três semanas (27).

6. Efeitos da utilização de antidepressivos durante o período gestacional no desenvolvimento do feto

São vários os estudos que relatam efeitos adversos no feto devido ao uso materno de antidepressivos durante a gravidez. Exemplos dos efeitos negativos são a ocorrência de aborto espontâneo, parto prematuro, malformações congênitas, hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido, síndrome de abstinência neonatal e atraso no desenvolvimento neurocognitivo. Desta forma, são frequentemente realizados estudos sobre a associação entre o uso de fármacos antidepressivos durante o período gestacional e os riscos que ocorrem no feto.

6.1. Aborto espontâneo

O aborto espontâneo define-se como a interrupção de uma gravidez antes das vinte semanas de gestação devido a uma causa natural ou acidental (59). Estima-se que 10% das gestações clinicamente reconhecidas terminam em aborto espontâneo (60). Em mais de metade dos abortos espontâneos, uma das causas mais importantes de perda de gravidez são as anomalias cromossômicas fetais (61,62)

Ao longo dos anos, têm sido realizados diversos estudos cujo objetivo é avaliar a relação de causalidade entre o uso de antidepressivos durante a gravidez e a ocorrência de um aborto espontâneo.

Quatro meta-análises comprovam aumentos no risco de aborto espontâneo associado ao uso de fármacos antidepressivos durante o período gestacional. Hemels *et al.* (2005) conduziram uma meta-análise de 6 estudos coorte que relataram um aumento de 3,9% no risco de aborto espontâneo nas gestações expostas a antidepressivos comparativamente com as gestações de controlo (Risco relativo (RR¹)=1,45; Intervalo de confiança 95% (IC 95%²): 1,19-1,77) (63). Nikfar *et al.* (2012) recorreram a 7 estudos coorte para realizar a

¹RR= risco relativo, probabilidade de ocorrência de doença nas pessoas expostas comparada à probabilidade de ocorrência de doença em pessoas não expostas (185).

² IC 95%= intervalo de confiança com nível de confiança de 95% (185).

sua meta-análise, relatando um *Odds Ratio* (OR³) 1,87; IC 95%: 1,5-2,33, chegando assim à mesma conclusão que a meta-análise anterior (64). Já em 2013, Ross *et al.* (2013) realizaram uma meta-análise que incluiu 3 estudos sobre o aborto espontâneo, avaliando 1503 gravidezes expostas a antidepressivos, que acabou por estar em concordância com as meta-análises anteriores, apresentando um OR de 1,47 (IC 95%: 0,99-2,17) (65). Mais recentemente, em 2020, Dexiu Xing *et al.*, conduziram uma meta-análise recorrendo a 14 estudos coorte e 2 estudos caso-controlo (66). Segundo os estudos de coorte e caso-controlo, mulheres grávidas que receberam antidepressivos durante a gravidez apresentaram riscos ligeiramente elevados de ocorrência de aborto espontâneo (RR= 1,49; IC 95%: 1,29-1,73 e OR = 1,69; IC 95%: 1,40- 2,05; respetivamente) (66).

Evans-Hoeker *et al.* (2018) determinou que este risco aumentado da perda de gravidez entre mulheres tratadas com antidepressivos no primeiro trimestre estaria apenas associado ao uso de fármacos que não pertencem aos ISRS, não tendo sido estabelecida nenhuma relação de causalidade com esta última subclasse terapêutica (67). Também Anderson *et al.* (2014) concluíram no seu estudo que tanto as mulheres expostas a ISRS durante o início da gravidez como as mulheres que tinham descontinuado o tratamento com ISRS antes da gravidez apresentavam o mesmo risco de sofrer um aborto espontâneo (68), reforçando assim a premissa de que não existiria uma relação causal entre o uso de ISRS e o aborto espontâneo.

Kjaersgaard *et al.* (2013) ao realizarem um estudo de base populacional, encontraram evidências de que mulheres com diagnóstico de depressão que utilizavam ISRS ou ADT, apresentavam um risco praticamente nulo de aborto espontâneo (69). Estas evidências parecem sugerir que o aumento de risco de aborto espontâneo pode estar relacionado com a patologia e não propriamente com o uso de fármacos antidepressivos.

Em 2010, Broy *et al.* e Nakhai-Pour *et al.* declararam que a utilização de venlafaxina e paroxetina por mulheres grávidas seria um fator de risco para a ocorrência de aborto espontâneo (70,71). Anos mais tarde, Kjaersgaard *et al.* (2013) acrescentaram que existia também uma associação de risco com o uso de duloxetina e mirtazapina (69).

³ OR= *Odds Ratio*, é a razão entre a possibilidade de ocorrência e possibilidade de não ocorrência de doença entre os que têm uma dada característica e os que não têm (estudos de coorte), ou é a razão entre a possibilidade de estar exposto e a possibilidade de não estar exposto entre os que apresentam a doença e os que não a apresentam (estudos caso-controlo) (185)

Recentemente, Ankarfeld *et al.* (2021) realizaram um estudo observacional em que avaliaram a associação entre a exposição da mulher à duloxetina durante a gravidez e o aborto espontâneo. Foram usados os dados de 1.019.967 gravidezes, incluindo 1.212 gravidezes expostas à duloxetina, concluindo-se que a exposição à duloxetina durante o período gestacional não contribui para o aumento do risco de ocorrer um aborto espontâneo (72).

De uma forma global, através dos resultados dos estudos apresentados, o uso de antidepressivos durante a gravidez pode estar associado a um aumento pequeno, mas estatisticamente significativo, do risco de acontecer um aborto espontâneo. No entanto, as conclusões dos estudos disponíveis são contraditórias, sugerindo uma falta de consenso em relação ao uso de antidepressivos e o risco de ocorrer um aborto espontâneo. Muitos estudos não controlam adequadamente os fatores de risco importantes para o aborto espontâneo, como são exemplo a idade materna, o consumo de tabaco, o histórico anterior de aborto, o grau de depressão materna e o uso de medicamentos que possam elevar o risco de aborto espontâneo, fazendo com que não seja possível estabelecer de forma rigorosa uma associação causal. Além disso, as comparações das meta-análises devem ser realizadas com cautela, uma vez que apesar de poderem ser comparadas, as medidas de associação utilizadas não foram as mesmas, podendo por vezes induzir em erro.

6.2. Malformações congénitas

As malformações congénitas, também chamadas de anomalias congénitas são alterações estruturais ou funcionais presentes num recém-nascido, que ocorrem durante a gestação. Estas podem ser identificadas durante a gravidez, no nascimento, ou alguns dias após o nascimento (73). Em Portugal, entre 2018 e 2019, a prevalência de anomalias congénitas foi de 144,02 casos por cada 10.000 nascimentos (74).

Os resultados dos estudos sobre o uso de antidepressivos durante a gravidez e a ocorrência de malformações congénitas entram muitas vezes em conflito. A maior parte dos estudos disponíveis diz respeito à segurança dos ISRS, que são considerados o tratamento de primeira linha no tratamento da depressão e são os antidepressivos mais utilizados na gravidez (75). Existem evidências de que os efeitos teratogénicos dos ISRS podem resultar do impacto da serotonina sobre o feto. Estudos em animais mostram que o neurotransmissor 5-HT é importante na diferenciação das células do miocárdio e na

formação dos septos cardíacos, assim sendo, um aumento na quantidade de serotonina resultante do uso de ISRS pode estar associado a defeitos cardiovasculares (76).

Apesar de todos os fármacos da classe dos ISRS apresentarem mecanismos de ação semelhantes, artigos recentes demonstram que o seu potencial teratogénico é diferente. Segundo Uguz *et al.* (2020) que realizaram uma revisão sistemática das 15 meta-análises mais atuais, concluíram que existe uma associação positiva entre o uso de ISRS no primeiro trimestre e o risco de anomalias congénitas *major* (77). Contudo, quando é analisado o impacto do uso de ISRS individualmente, de entre os vários ISRS a paroxetina e a fluoxetina são os que parecem ter menor segurança tanto para defeitos cardíacos como para anomalias congénitas *major* (77).

Bérard *et al.* (2020) realizaram um estudo de coorte prospetivo com base populacional recorrendo a bases de dados do Canadá (55). O objetivo deste estudo foi determinar a associação entre a exposição a antidepressivos no primeiro trimestre e o risco de malformações congénitas. Ao ajustarem os resultados para possíveis fatores de confundimento, o uso de ADT foi associado a um aumento do risco de defeitos nos olhos, ouvidos, cara e pescoço, assim como defeitos digestivos (55).

Também Bérard *et al.* (2016) realizaram uma meta-análise onde incluíram 23 estudos, em que ao comparar grávidas não expostas à paroxetina com as que usaram paroxetina no primeiro trimestre, as últimas apresentaram um aumento de 23% e 28% no risco do feto desenvolver malformações congénitas *major* e malformações cardíacas, respetivamente (78). Anos antes Bérard *et al.* (2007) já tinham realizado um estudo observacional em que demonstraram que a exposição gestacional à paroxetina durante o primeiro trimestre estaria significativamente associada a malformações congénitas *major* e malformações cardíacas em doses superiores a 25mg/dia (79).

Recentemente, tem sido estudada a associação entre o uso da duloxetina e a ocorrência de malformações congénitas. Tanto Ankarfeldt *et al.* (2021), como Huybrechts *et al.* (2020), realizaram estudos observacionais onde participaram 2.132.163 e 8.419.882 mulheres grávidas, respetivamente (80,81). Em ambos os estudos foram considerados quatro grupos de comparação diferentes: mulheres não expostas à duloxetina (duloxetina *versus* nenhum tratamento medicamentoso); mulheres expostas a ISRS (duloxetina *versus* a classe de fármacos antidepressivos mais utilizada); mulheres expostas à venlafaxina (segurança duloxetina *versus* outro IRSN) e mulheres expostas à duloxetina antes, mas

não durante a gravidez (estudar segurança da continuidade durante a gravidez) (80,81). Segundo os dois estudos concluiu-se que não existe um aumento do risco de malformações congénitas *major* entre mulheres expostas à duloxetina durante a gravidez, no entanto, Huybrechts *et al.* (2020), relata que o uso de duloxetina pode estar associado a um risco aumentado da hemorragia pós-parto e a um pequeno risco aumentado de malformações cardíacas (80,81)

De entre os ISRS, a sertralina é um dos mais frequentemente utilizados em Portugal e no mundo (17,82). Shen *et al.* (2017), ao analisarem os resultados de 12 estudos coorte na sua meta-análise, descobriram que o uso de sertralina apresentou riscos aumentados, com significado estatístico, de 36% e 35% de ocorrência de malformações cardíacas, bem como defeitos septais atriais e/ou ventriculares, respetivamente (82). Contudo, existem outros estudos que afirmam que não existe uma associação causal significativa entre o uso de sertralina e malformações cardíacas (83).

A meta-análise de Vries *et al.* (2021) ao sintetizar 20 estudos observacionais na matéria, demonstrou que o uso de qualquer antidepressivo durante o primeiro trimestre aumenta 1,3 vezes o risco de defeitos cardíacos congénitos comparando com o grupo que não usou este tipo de medicação durante a gravidez (84). Além disso, foi ainda demonstrado que os ISRS e IRSN acabam por apresentar um maior risco de causar defeitos cardíacos congénitos comparativamente aos ADT (84).

Resumidamente, ao analisar as mais recentes meta-análises e estudos observacionais, concluiu-se que o risco de ocorrência de anomalias congénitas varia entre subclasses de antidepressivos e fármacos antidepressivos individualmente, sendo então um fator que deve ser considerado ao efetuar decisões clínicas sobre o uso de antidepressivos durante a gravidez. No entanto, a existência de fatores de confundimento nas meta-análises e estudos observacionais analisados tornam difícil a tradução das evidências retratadas na literatura para a prática clínica.

É também importante o desenvolvimento de mais estudos para examinar o papel do uso ISRS durante a gravidez em anomalias de outros sistemas do organismo humano além do sistema cardiovascular.

7. Efeitos da utilização de antidepressivos durante o período gestacional na criança

7.1. Parto prematuro

O parto prematuro refere-se ao nascimento de uma criança antes das 37 semanas de gestação. No geral, no que diz respeito à ocorrência de um parto prematuro, muitos são os estudos observacionais que documentaram um risco aumentado associado à exposição a antidepressivos durante a gestação (85–89). Contudo, nem todos os estudos estão de acordo com os resultados obtidos (90–92).

Cantarutti *et al.* (2016) , observaram no estudo de coorte prospectivo que realizaram, um aumento de 20 % na prevalência de parto prematuro em mulheres que usaram antidepressivos durante a gravidez em comparação com as que não tiveram nenhuma exposição. (93)

Segundo o estudo de coorte de Venkatesh *et al.* (2016) em que foram examinadas 831 mulheres com depressão, aquelas com sintomas depressivos e que não foram tratadas com medicação antidepressiva tiveram maior probabilidade de parto prematuro (94). Por oposição, tal aumento de risco não foi demonstrado entre mulheres com depressão e que foram tratadas com antidepressivos. Esta descoberta deve ser mais estudada uma vez que contrasta com estudos anteriores, em que as mulheres tratadas com antidepressivos durante a gravidez aparentam apresentar piores resultados obstétricos.

Recentemente, Su *et al.* (2023), no seu estudo de coorte retrospectivo, ao compararem mulheres grávidas deprimidas com e sem exposição a antidepressivos (7.488 e 1.969, respetivamente), demonstraram que tanto a depressão como o tratamento com antidepressivos durante a gravidez aumentam individualmente os riscos de a criança nascer antes das 37 semanas de gestação (88). Em 2016, Eke *et al.*, ao realizarem uma meta-análise de 8 estudos de coorte, relataram que mulheres que tinham utilizado ISRS durante o terceiro trimestre tinham um maior risco de parto prematuro em comparação com as que tinham usado no primeiro trimestre (95). Além disso o risco permanecia significativa quando eram comparadas mulheres deprimidas que tinham utilizado ISRS durante a gravidez com mulheres deprimidas que não tinham tomado ISRS (95). Desta forma, entende-se que a própria depressão poderá estar associada com evento de parto prematuro.

A mais recente meta-análise realizada por Chang *et al.* (2020), recorreu a 23 estudos de coorte prospectivos de forma a estudar a associação entre o uso de antidepressivos durante a gravidez e o risco de parto prematuro, especialmente em mulheres deprimidas (96). Os resultados desta análise indicam que o risco de parto prematuro aumentou em mulheres com depressão que usaram antidepressivos durante a gravidez (RR= 1,58; IC 95%: 1,23-2,04). Relativamente ao uso específico de ISRS em mulheres deprimidas, foram observados resultados semelhantes (RR=1,46; IC 95%: 1,32-1,61) (96).

Resumindo, nas meta-análises mais recentes, existe evidências de um maior risco de ocorrência de um parto prematuro associado ao uso de antidepressivos durante a gravidez. No entanto, mais uma vez, ainda não está claro se este aumento é independente de outros fatores de confundimento, como o grau da depressão e outras comorbilidades psiquiátricas.

7.2. Síndrome de abstinência neonatal

A síndrome de abstinência neonatal (SAN) é um grupo de manifestações clínicas observadas em recém-nascidos devido à exposição intrauterina a medicamentos (97). Os sintomas predominantes desta síndrome incluem manifestações do sistema nervoso central, gastrointestinais e autonómicas (97,98). Sintomas relacionados com sistema nervoso central incluem hiperirritabilidade, nervosismo, tremores e em casos mais graves, convulsões. Relativamente aos sintomas gastrointestinais, a regurgitação, vômito e diarreia estão associados. Já as manifestações autonómicas estão relacionadas com taquipneia, soluços, engasgos e alterações de cor (97,98). Wang *et al.* (2021), descrevem ainda a hipotonia, a hipoglicemia, a taquicardia, a respiração rápida, a hipertonia e o desconforto respiratório como sinais característicos da abstinência neonatal (99) Até hoje, a fisiopatologia desta condição permanece desconhecida, no entanto, são vários os fatores neonatais e maternos que afetam a expressão dos sintomas, como são exemplo a idade gestacional, a genética e o abuso materno de múltiplas substâncias ou tabagismo (97).

O uso materno de ISRS durante o terceiro trimestre de gravidez tem sido associado à SAN, tal como se concluiu na mais recente meta-análise realizada por Wang *et al.* (2021) ao sintetizarem 13 estudos na matéria (99). Brumbaugh *et al.* (2023) chegaram às mesmas conclusões no seu estudo coorte, adicionando, no entanto, que o risco de

desenvolver SAN seria maior em recém-nascidos expostos a doses elevadas de ISRS em comparação com recém-nascidos expostos a doses *standard* (100).

A elevada prevalência da SAN foi confirmada pela revisão sistemática e meta-análise realizada por Grigoriadis *et al.* (2013), que identificaram uma significativa associação entre a exposição de antidepressivos e o desenvolvimento de SAN (OR= 5,07; IC 95%: 3,25-7,90) (101)

Warburton *et al.* (2010) , realizaram um estudo de base populacional recorrendo a 119.547 registos de nascimento em que compararam o risco de existirem resultados neonatais adversos com a exposição, ou suspensão, de ISRS nos últimos 14 dias de gestação (102). Os autores concluíram que não existia uma diferença significativa no risco de desenvolver sinais de SAN entre recém-nascidos expostos e recém-nascidos cujas mães tenham suspenso a terapêutica antidepressiva nos últimos 14 dias de gestação, sendo assim necessário realizar mais estudos para determinar se a suspensão do tratamento no final do terceiro trimestre reduz, ou não, o risco de desenvolver SAN (102).

Curiosamente, alguns dos estudos realizados sobre esta temática relatam um risco aumentado de desenvolver SAN associado ao uso de paroxetina e fluoxetina, em comparação com os outros ISRS (103). Kievit *et al.* (2013), relacionam o aumento deste risco com o tempo semi-vida dos ISRS, sendo que os ISRS com tempo de semi-vida curta, como a paroxetina causam mais abstinência em comparação com os que têm tempo de semi-vida longa como a fluoxetina (103–105).

Em suma, apesar de nem todos os resultados se manifestarem consensuais, os estudos publicados recentemente demonstram uma associação estatística e clinicamente significativa entre a exposição a antidepressivos e a ocorrência de SAN, estando descrito que 10 a 30 % dos recém-nascidos expostos a ISRS ou IRSN, no terceiro trimestre da gravidez desenvolvem SAN (99,100,106,107). No entanto, é sempre necessário interpretar os sinais da SAN com cautela uma vez que o uso de outras substâncias, como opioides, álcool, cocaína e nicotina, causam sinais igualmente consistentes com esta condição.

7.3. Hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido

A hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPRN) é uma condição que normalmente ocorre minutos após o parto e que resulta da ausência do relaxamento da vascularização pulmonar no feto durante o período de transição para a vida extrauterina (108,109). Esta condição é uma das principais causas da morbimortalidade neonatal e é caracterizada pelo aumento da resistência vascular pulmonar provocando uma diminuição do fluxo sanguíneo pulmonar, essencial para oxigenação extrauterina e sobrevivência do recém-nascido (109). A HPPRN é relativamente rara e apresenta uma incidência de aproximadamente 2 por cada 1.000 nascidos-vivos (109). Os sintomas desta condição podem variar em gravidade, desde desconforto respiratório leve, hipoxia, até ao alto risco de asfixia grave e suas complicações, como lesões neurológicas, disfunção de órgãos e morte (109,110).

Um estudo caso-controlo realizado por Chambers *et al.* (2006) envolvendo 377 recém-nascidos com HPPRN demonstrou que, o risco de ocorrer HPPRN entre os expostos a ISRS após as 20 semanas de gestação era seis vezes maior (OR ajustado = 6,1; IC 95%: 2,2-16,8) que entre os não expostos (111). Em contrapartida, tanto o uso de ISRS antes da 20ª semana de gestação como o uso de antidepressivos não ISRS em qualquer momento da gravidez, não foi associado a um risco aumentado de HPPRN (111).

Recentemente, Munk-Olsen *et al.* (2021) realizaram um estudo coorte de base populacional recorrendo a 1.246.347 recém-nascidos (112). De 28.822 recém-nascidos expostos a antidepressivos durante a gravidez, apenas 79 apresentaram HPPRN, apresentando um (OR ajustado= 1,29; IC 95%: 0,95-1,74) (112). Além disso, resultados detalhados confirmaram o que Chambers *et al.* (2006) afirmaram, uma vez que foram demonstradas diferenças no risco por exposição no início ou no final da gestação (≤ 20 semanas de gestação: OR = 0,80; IC 95%: 0,51-1,25; ≥ 20 semanas de gestação: OR = 2,01; IC 95%: 1,32-3,05) (112). Por outro lado, foi observado que, com mais de 20 semanas de gestação, o risco de desenvolver HPPRN é maior quando há exposição a antidepressivos não ISRS do que com exposição a ISRS (OR = 2,56, IC 95%: 1,54-4,25 e OR = 1,36; IC 95%: 0,95-1,95, respetivamente) (112).

No entanto, nem todos os artigos estão de acordo, como o estudo de coorte retrospectivo realizado por Andrade *et al.* (2009) que recorreram a 1.104 bebés expostos a antidepressivos no terceiro trimestre, e a revisão retrospectiva realizada por Wichman *et*

al. (2009) que utilizaram os registos médicos de 25.214 partos (808 dos quais envolveram exposição a ISRS durante a gravidez) (113,114). Ambos os estudos não encontraram nenhuma associação entre o uso de ISRS durante a gravidez e a ocorrência de HPPRN (113,114).

A mais recente meta-análise desenvolvida por Masarwa *et al.* (2019) sintetizou 11 estudos na matéria em que um total de 156.978 mulheres e os seus recém-nascidos foram expostos a ISRS ou IRSN durante a gravidez (108). De acordo com esta meta-análise, a exposição a ISRS ou IRSN durante a gravidez está associada a um risco aumentado de HPPRN. Masarwa *et al.* (2019) realizaram ainda uma meta-análise em rede onde compararam os ISRS individualmente, descobrindo que a sertralina é a que apresenta menor risco de HPPRN, facto plausível uma vez que foi demonstrado que a sertralina atravessa a placenta em menor percentagem do que os outros ISRS (108,115).

Devido a conflito de evidências, em 2011 a FDA concluiu que seria prematuro aferir algo sobre uma possível ligação entre o uso de ISRS na gravidez e HPPRN. Desta forma, a FDA aconselhou os profissionais de saúde a não alterarem a sua prática clínica de tratamento da depressão durante a gravidez, informação que se encontrou atualizada até fevereiro de 2018 (116).

7.4. Perturbação do espectro do autismo

Segundo o Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge, o autismo, também denominado de Perturbação do Espectro do Autismo (PEA) é “uma condição médica do sistema nervoso central que se manifesta na infância e que se caracteriza por dificuldades na comunicação e interação social por comportamentos, interesses ou atividades repetitivos e estereotipados” (117).

Diferentes meta-análises de estudos observacionais sugerem que a exposição intrauterina a ISRS e IRSN não está associada com o risco de desenvolver distúrbios do espectro do autismo em crianças. Brown *et al.* (2017). recorreram a 4 estudos caso-controlo e 2 estudos de coorte, onde concluíram que a associação entre a exposição materna a ISRS no primeiro trimestre e o autismo infantil não era clara (118). A meta-análise realizada por Mezzacappa *et al.* (2017) que recorreu aos mesmos 2 estudos de coorte que o estudo anterior, observou resultados semelhantes aos anteriormente descritos (119).

Numa meta-análise de 4 estudos observacionais, o risco de PEA em crianças expostas a antidepressivos durante a gestação foi comparável ao risco dos irmãos não expostos (OR = 0,9; IC 95%: 0,5-1,4) (120). Também um estudo de coorte retrospectivo realizado por Sujan *et al.* (2017) que incluiu mais de 24.000 crianças acompanhadas durante 15 anos, concluiu que o risco de PEA foi comparável entre os irmãos expostos e não expostos a antidepressivos durante a gravidez (Hazard ratio (HR⁴) = 0,8; IC 95%: 0,6-1,1) (86).

Mezzacappa *et al.* (2017) realizaram uma meta-análise em que 6 estudos caso-controlo compararam a exposição *in utero* a antidepressivos (principalmente ISRS) com casos de crianças que evidenciavam tinham PEA e controlos que não apresentavam PEA (119). Após os resultados serem ajustados ao histórico de transtornos psiquiátricos maternos, foi concluído que o uso de antidepressivos foi maior nos casos que tinham PEA do que nos controlos (119). Além disso, a exposição pré-concepcional a antidepressivos foi significativamente associada a um risco aumentado de PEA, desta forma, os autores concluíram que o tratamento de distúrbios psiquiátricos maternos antes da gravidez, poderá ter um papel mais marcante no desenvolvimento de PEA do que a exposição pré-natal a antidepressivos, sugerindo uma confusão por indicação (119). Já anteriormente Kaplau *et al.* (2016) realizaram uma meta-análise de 6 estudos, onde compararam casos de crianças com autismo e controlos sem autismo, e tal como Mezzacappa *et al.* (2017), sugeriram que o risco de autismo seria, em parte, impulsionado pela perturbação psiquiátrica subjacente e não pelo uso materno de ISRS (121).

Em suma, a literatura conhecida até hoje não é totalmente clara em relação à existência de uma relação causal entre o uso de ISRS e a PEA, uma vez que os estudos que associam o uso pré-natal de ISRS e o autismo apresentam confundimento por indicação e outras fontes de viés que tornam difícil separar os efeitos da medicação de fatores genéticos e ambientais, bem como de doenças psiquiátricas maternas pré-existentes e em curso. O consenso entre a comunidade científica é que a PEA é causada por fatores genéticos que alteram o desenvolvimento do cérebro (117).

⁴HR = Hazard ratio, estimativa do risco relativo

7.5. Perturbação de hiperatividade e défice de atenção

A Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA) é uma perturbação com causas genéticas no neuro-desenvolvimento da criança (122). É uma perturbação que normalmente manifesta-se na infância e pode prolongar-se até à idade adulta, apresentando sintomas como a falta de atenção, impulsividade e inquietação (122).

Halvorsen *et al.* (2019) realizaram uma revisão sistemática e subsequentes meta-análises de 7 estudos (5 estudos de coorte e 2 estudos caso-controlo) que examinaram a associação entre exposição a ISRS no útero e desenvolvimento de PHDA (123). Os resultados das meta-análises demonstraram um resultado estatisticamente significativo na associação entre exposição *in utero* a ISRS e PHDA nos dados provenientes dos estudos de coorte, mas não para os dados dos estudos caso-controlo. Porém, houve também resultados significantes no aumento do risco de PHDA com a exposição a ISRS durante o primeiro trimestre, tanto tendo por base os dados de estudos de coorte como os de caso-controlo (123).

Apesar de existirem estudos que sugerem que a exposição a antidepressivos durante a gestação se encontra associada a um risco aumentado de PHDA, vários estudos apoiam a hipótese que a doença mental materna confunde a associação observada (123,124). Se mulheres com transtornos depressivos ou outras indicações para ISRS tiverem maior probabilidade de ter filhos com PHDA, poderá ser observada uma falsa associação entre o uso de ISRS e PHDA.

Um estudo que realizou cinco meta-análises de estudos de coorte observacionais, apresentam evidências para a explicação anterior (125). Jiang *et al.* (2018), examinaram a associação entre a utilização de antidepressivos (principalmente ISRS) na mulher grávida e o desenvolvimento de PHDA na descendência (125):

Uma das meta-análises, que recorreu a seis estudos populacionais descobriu que o risco de PHDA era maior em jovens expostos *in utero* a antidepressivos do que em jovens não expostos (HR = 1,3; IC 95%: 1,1-1,6).

A meta-análise de dois estudos comparou filhos de mães com diagnóstico de perturbações psiquiátricas que foram ou não tratadas com antidepressivos durante a gravidez. Nos dois grupos avaliados, o risco de PHDA foi comparável (HR = 1,0; IC 95%: 0,8-1,2).

Três estudos foram submetidos a uma meta-análise onde se comparou os filhos de mães com transtornos psiquiátricos com os filhos de mães sem transtornos psiquiátricos, tendo em conta que nenhuma das mães utilizou antidepressivos. Concluiu-se que a PHDA ocorreu com mais frequência em filhos de mães com transtornos psiquiátricos (HR = 1,3; IC 95%: 1,2-1,4).

Uma meta-análise de três estudos descobriu que entre os filhos de mães que receberam antidepressivos antes da concepção, mas não durante a gravidez, e os filhos de mães que não receberam antidepressivos nem na pré-concepção ou período pré-natal, o uso pré-concepcional foi associado a um risco aumentado de PHDA (HR =1,8; IC 95%: 1,5-2,2).

Por fim, uma meta-análise de dois estudos descobriu que o risco de PHDA era comparável nos filhos de mães que receberam antidepressivos durante a gravidez e nos filhos de mães que receberam antidepressivos antes da concepção, mas não durante a gravidez (HR = 0,9; IC 95%: 0,7 -1.1).

Ao serem analisados em conjunto, estes resultados apoiam a falta de associação causal entre ISRS e PHDA, e a importância de escolher o grupo de controlo adequado para explicar a confusão por indicação.

Em geral, os resultados que sugerem a ligação entre o uso de antidepressivos na gravidez e o risco de PHDA em crianças parece ser superestimada uma vez que não foram controlados fatores que podem causar confundimento por indicação. Estudos futuros devem considerar a gravidade da doença psiquiátrica durante a gravidez, de forma a esclarecer se existe uma contribuição do estado psiquiátrico materno no risco de desenvolver PHDA em crianças.

7.6. Transtornos depressivos

O uso de antidepressivos durante a gravidez tem sido associado a um risco aumentado da criança ter depressão ao longo da sua vida.

Um estudo de coorte realizado por Malm *et al.* (2016), identificou três grupos distintos: 15.729 mulheres grávidas que usaram ISRS, 9.651 mulheres grávidas com transtornos psiquiátricos que não usaram ISRS durante a gravidez e 7.980 mulheres grávidas que usaram ISRS no ano anterior à gravidez, mas não durante a gravidez (126).

As crianças resultantes das gravidezes foram acompanhadas por até 14 anos após o nascimento, e após controlar potenciais fatores de confusão, as análises expuseram que a incidência cumulativa de depressão foi maior em filhos expostos a ISRS durante a gestação quando comparados com filhos de mulheres com transtornos psiquiátricos que não usaram ISRS (126). Além disso, a depressão ocorreu mais em descendentes expostos a ISRS durante a gestação do que em descendentes de mulheres que suspenderam a terapêutica de ISRS durante a gravidez (126).

Liu *et al.* (2017), realizaram um estudo de coorte de base populacional onde categorizaram as crianças em quatro grupos: não exposto (ausência de uso materno de antidepressivos antes ou durante a gravidez); descontinuação (uso materno de antidepressivos antes, mas não durante a gravidez); continuação (uso materno de antidepressivos antes e durante a gravidez) e novas usuárias (uso materno de antidepressivos apenas durante a gravidez) (127). Após ajuste para possíveis fatores de confusão, concluiu-se que a incidência cumulativa ponderada de 15 anos de ocorrer transtornos psiquiátricos na descendência foi maior no grupo de continuação do que no grupo de descontinuação (127).

Os dados obtidos em ambos estudos foram realçados no mais recente estudo realizado por Bliddal *et al.* (2023), em que confirmam que crianças expostas a ISRS durante a gravidez apresentam um maior risco de desenvolverem transtornos emocionais, como a depressão, até aos 22 anos de idade (128).

Em suma, o tratamento da depressão em mulheres grávidas pode estar associado ao risco de desenvolvimento de depressão na sua descendência, no entanto, é sempre importante ter em conta que esta associação pode ser atribuída à gravidade da depressão na mãe em combinação com a exposição a antidepressivos no útero.

8. Depressão pós-parto

A depressão pós-parto (DPP) é uma das complicações mais comuns e incapacitantes associada à gravidez e ao parto, esta apresenta sintomas debilitantes que acabam por impactar negativamente a qualidade de vida da mãe, assim como a relação desta com o recém-nascido (129,130).

8.1. Prevalência

As taxas de prevalência de DPP variam entre os países desenvolvidos e os países em desenvolvimento, existindo uma maior prevalência em mulheres de países em desenvolvimento do que em mulheres de países desenvolvidos (131). No entanto, está estimado que a DPP é observada em aproximadamente 2 em cada 1000 mulheres nos primeiros três meses após o parto (132). As taxas de prevalência absolutas da DPP têm sido difíceis de determinar devido às diferentes metodologias de investigação em termos dos instrumentos adotados para o diagnóstico de DPP, dos tempos de avaliação e das amostras consideradas.

8.2. Sintomatologia

A depressão *major* e a DPP compartilham na sua maioria os sintomas, contudo a DPP apresenta preocupações excessivas, maioritariamente relacionadas como o bem-estar do bebé. (129). Os principais sintomas encontram-se descritos no Quadro 8.1 (129,133).

Quadro 8.1: Sintomas de DPP (129,133).

Sintomas	
Distúrbios do Sono	Ansiedade
Fadiga	Irritabilidade
Distúrbios do Apetite	Preocupações obsessivas
Diminuição da Concentração	Ideação Suicida
Sentimento de Culpa	Perda de Interesse
Diminuição da Líbido	Choro Fácil e Constante

8.3. Diagnóstico

A realização de um diagnóstico diferencial é importante uma vez que alguns dos sintomas presentes na DPP são comuns a outras doenças, como é o exemplo de depressão e ansiedade que também se encontram presentes em doenças como disfunção da tiroide e anemia (129). A DPP é muitas vezes confundida com os *Baby Blues* que costumam ocorrer em mais de 50% das mulheres (134). Os *Baby Blues* apresentam sintomas como o mau humor, choro e irritabilidade, no entanto estes podem ser distinguidos da DPP pela severidade e persistência dos sintomas, uma vez que estes só costumam durar até 2 semanas pós-parto (129).

A detecção da ocorrência de DPP deve ser feita em consultas de acompanhamento com profissionais obstétricos ou de cuidados primários no período pós-parto (129). A NICE sugere a realização de uma triagem em dois passos, começando por realizar duas perguntas de triagem a todas as mulheres no pós-parto e, no caso de qualquer resposta ser positiva, aplicar a Escala de Depressão Pós-parto de Edimburgo (EPDS) ou o Questionário de Saúde do Doente (PHQ-9) (50). Já a ACOG e a *Task-Force* de Serviços Preventivos dos EUA (USPSTF do inglês, *United States Preventive Services Task Force*) recomendam a triagem utilizando apenas o EPDS (135,136). É de salientar que um resultado positivo ou uma preocupação clínica agravada deve levar a uma avaliação mais profunda e decisiva (129).

8.4. Fisiopatologia

Até ao momento, a fisiopatologia da DPP ainda não está totalmente esclarecida. No entanto, há evidências de que fatores biológicos, incluindo fatores hormonais e genéticos, assim como a função imunológica, podem desempenhar um papel importante (129).

- **Hormonas**

As alterações hormonais características da gravidez e do parto podem ser uma causa para o surgimento de DPP, uma vez que estas desempenham um papel importante no processamento de emoções, excitação e cognição (137).

Na gravidez, os níveis de estradiol, a principal hormona sexual feminina, estão 100 vezes aumentados e nos primeiros dias após o parto diminuem abruptamente, levando a

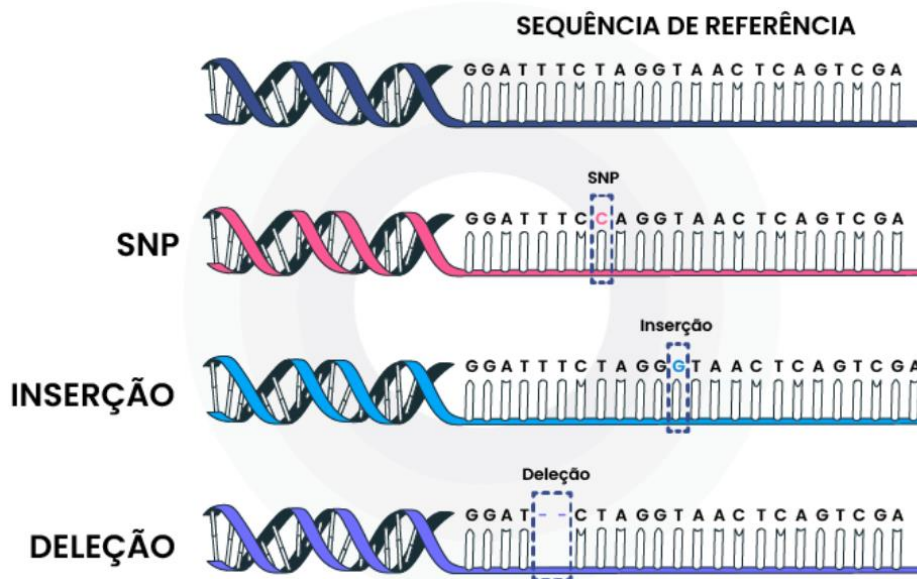
que alguns autores relacionem o efeito desta diminuição abrupta com a predisposição ao desenvolvimento de DPP (138). Como já visto anteriormente, também os níveis de progesterona variam, atingindo valores máximos durante a gravidez, e voltando ao normal após o parto (30). Esta variação vai conseqüentemente causar alterações nos níveis de alopregnanolona, um metabolito da progesterona e modulador dos recetores do ácido γ -aminobutírico (GABA), podendo estas, segundo diversos estudos, estar relacionadas com a DPP (137,139)

Skrundz *et al.* (2011), ao realizarem um estudo prospetivo com 74 mulheres grávidas, demonstraram que níveis mais baixos de oxitocina são um preditor da DPP, assim como da gravidade dos seus sintomas (140). No entanto, um estudo realizado recentemente por Massey *et al.* (2016) demonstrou que os níveis de oxitocina apenas previam sintomas de DPP em doentes com histórico de depressão (141).

As hormonas sexuais acabam por regular vários sistemas biológicos implicados na depressão, como a função da tiroide, o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, o sistema imunológico e a expressão genética (137).

- **Genética**

Estudos genéticos têm relacionado fatores hereditários específicos com a DPP (142,143). Ao longo dos últimos anos têm sido muitos os estudos que se têm dedicado à verificação do impacto das variações genéticas na DPP, sendo por isso necessário compreender o conceito de polimorfismo, que é definido como variações na sequência do ácido desoxirribonucleico (ADN) que podem ocorrer entre diferentes indivíduos ou populações (144). Na Figura 8.1. estão exemplificados alguns dos polimorfismos existentes. Estes polimorfismos podem afetar tanto a resposta individual a doenças, como a bactérias, vírus, produtos químicos e medicamentos (143).



SNP: *Single nucleotide polymorphism*

Figura 8.1: Representação de três polimorfismos diferentes [Adaptado de (145)].

Evidências da contribuição genética surgiram de estudos familiares e de gêmeos, que afirmaram que a DPP se agrupa em famílias (146,147). Estudos de genes candidatos à DPP identificaram vários polimorfismos em genes encontrados também na depressão *major*, como o gene que codifica o transportador de serotonina (SLC6A4), a triptofano hidroxilase-2 (TPH2 do inglês *tryptophan hydroxylase 2*), a catecol-o-metiltransferase (COMT), a monoamina oxidase (MAO) e o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF do inglês, *brain-derived neurotrophic factor*) (129,148). Os vários polimorfismos parecem estar associados com o aumento da suscetibilidade à DPP (148). A importância destes genes candidatos na DPP está descrita no Quadro 8.2.

Quadro 8.2: Genes com importância na DPP (148).

Gene	Relação com DPP
SLC6A4	Codifica a produção de SERT
TPH2	Catalisa a primeira etapa da síntese de serotonina
COMT	Codifica a COMT, enzima que degrada catecolaminas, incluindo dopamina, adrenalina e noradrenalina
MAO	Codifica a MAO, enzima envolvida na desaminação oxidativa de aminas, como a dopamina, noradrenalina e serotonina
BDNF	Codifica a produção da proteína BDNF, que desempenha um papel importante no desenvolvimento neural e serve como modulador de neurotransmissores.

BDNF: fator neurotrófico derivado do cérebro; **COMT:** catecol-o-metiltransferase; **MAO:** monoamina oxidase; **SLC6A4:** transportador de serotonina; **TPH2:** triptofano hidroxilase-

Também o gene do recetor alfa de estrogénio é um candidato a estudos de associação à DPP, uma vez que desempenha um papel na mediação de alterações hormonais durante o período pós-parto (148).

- **Sistema imunológico**

A alteração do sistema imunológico durante o período perinatal tem sido estudada como possível hipótese subjacente ao desenvolvimento de DPP. Existem relatos que as citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 1 (IL-1), a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), apresentam níveis elevados na gravidez (129). No entanto, não existe um consenso sobre a eventual associação entre os processos inflamatórios e a DPP, na medida em que vários são os estudos realizados no âmbito de marcadores imunológicos de DPP que descrevem observações contraditórias (149–151).

As citocinas pró-inflamatórias induzem a ativação da indoleamina-2,3-dioxigenase (IDO), enzima responsável pela metabolização do triptofano. Sendo o triptofano um precursor da serotonina, uma vez que está envolvido na síntese desta, a ativação da enzima irá reduzir os níveis de triptofano e conseqüentemente de serotonina, aumentando a suscetibilidade de desenvolver DPP (130).

Um estudo recente em humanos, realizado por Osborne *et al.* (2020), relacionou a reduzida circulação das células T à DPP, mais especificamente as células T auxiliares tipo 1 (Th1) e as células T auxiliares tipo 17 (Th17), uma vez que estas se encontravam especificamente diminuídas em doentes com a patologia (152).

8.5. Tratamento Farmacológico

O uso de medicação antidepressiva no tratamento da DPP é recomendado apenas em casos severos, ou quando a mãe não responde suficientemente à psicoterapia (129). Nestes casos, os medicamentos antidepressivos de primeira linha para o tratamento de DPP são os ISRS, nomeadamente a sertralina, uma vez que é o ISRS com mais evidências no tratamento da DPP (129,153,154). Uma revisão sistemática de três estudos realizada por Molyneaux *et al.* (2014), ao comparar o tratamento da DPP com ISRS *versus* placebo, concluiu que as doentes que tinham efetuado o tratamento com ISRS apresentavam taxas de remissão mais altas, embora não tenham especificado qual o antidepressivo mais eficaz (155). Caso as doentes sejam resistentes ou tolerem mal o tratamento com antidepressivos de primeira linha devem substituir os antidepressivos, neste caso podem mudar para um IRSN como a venlafaxina, desvenlafaxina ou duloxetina, para um ADT como a nortriptilina ou para um antidepressivo atípico como a mirtazapina (156).

Em 2019 a FDA aprovou a brexanolona, o primeiro fármaco para o tratamento de DPP moderada a grave em mulheres adultas (157) (Figura 8.2). O que diferencia a brexanolona de outros fármacos antidepressivos disponíveis é o seu mecanismo de ação. A brexanolona é um análogo exógeno da alopregnanolona, um importante metabolito da progesterona, que aumenta durante a gravidez e diminui acentuadamente após o parto (30,158). Acredita-se que esse declínio hormonal e a regulação negativa resultante dos efeitos promovidos ao nível dos recetores do ácido γ -aminobutírico A (GABA_A), desencadeiem a DPP (139). Este novo fármaco atua como um modulador alostérico positivo para o recetor GABA_A e é administrado como uma infusão intravenosa contínua durante um total de 60 horas (157–159).

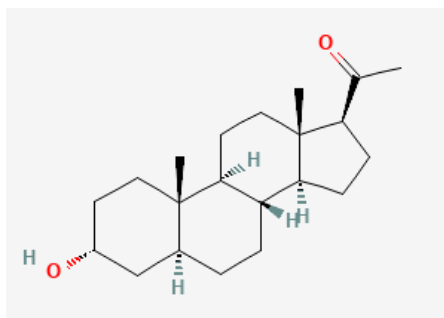


Figura 8.2: Estrutura da brexanolona (160)

Ainda mais recentemente, em agosto deste ano, a FDA aprovou o primeiro tratamento oral para a DPP, a zuranolona (161) (Figura 8.3). Este fármaco é um esteroide neuroativo que apresenta o mesmo modo de ação semelhante ao da brexanolona, uma vez que é um modulador positivo do recetor $GABA_A$ (161). A zuranolona deve ser tomada uma vez ao dia durante 14 dias à noite, sendo necessário acompanhar com uma refeição gordurosa uma vez que irá melhorar a sua absorção (162).

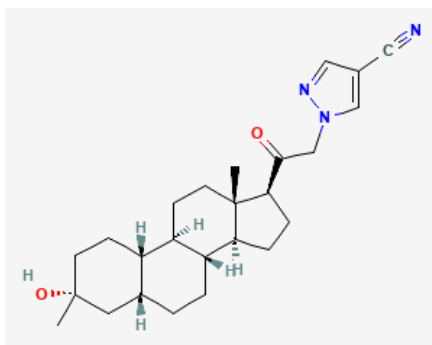


Figura 8.3: Estrutura da zuranolona (182)

9. Amamentação

A amamentação do recém-nascido com leite materno tem sido reconhecida como a melhor forma de o alimentar, trazendo benefícios no seu crescimento e desenvolvimento (163–165). Tanto a OMS como a Academia Americana de Pediatria recomendam o aleitamento materno exclusivo (AME) nos primeiros seis meses de vida do bebé, sendo depois utilizado como complemento à medida que os alimentos são progressivamente introduzidos por um ano ou mais, conforme o desejo mútuo da mãe e do bebé (54,164).

9.1. Prevalência

Como se pode observar no Figura 9.1, a percentagem de bebés com AME é superior em países e regiões em desenvolvimento do que em países e regiões desenvolvidas (166). A justificação para esta diferença pode ser devido a diversos fatores relacionados às condições socioeconómicas, culturais e de saúde presentes nesses contextos.

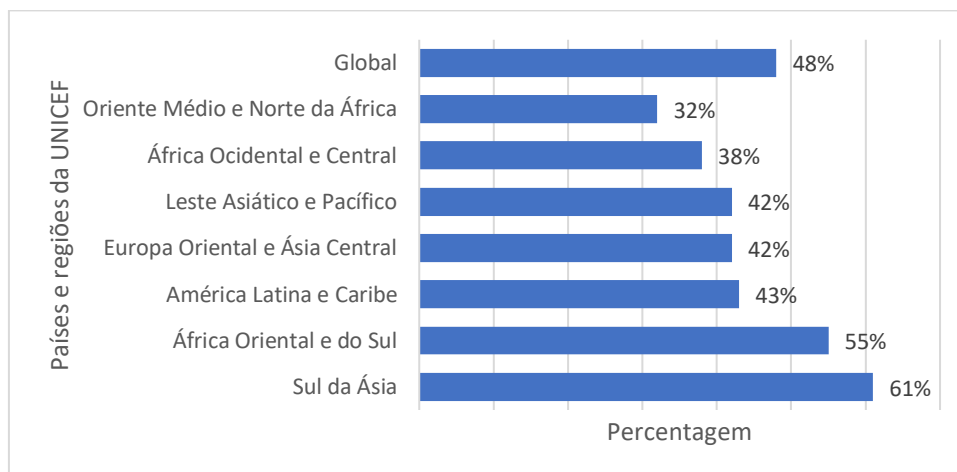


Figura 9.1: Percentagem de crianças de 0 a 5 meses com aleitamento materno exclusivo, por país e região do Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) em 2021 [Adaptado de (166)].

Em Portugal, foi realizado um estudo observacional prospetivo com o objetivo de determinar a prevalência do aleitamento materno nos primeiros seis meses de vida (167). Deste estudo, concluiu-se que dos 423 recém-nascidos estudados, a taxa de aleitamento materno foi de 94,3% à alta da maternidade, 78,2% aos três meses e 64,4% aos seis meses de idade, enquanto a de AME foi 74,2%, 51,8% e 25,6% respetivamente(167). As causas para não ocorrer AME estiveram associadas com o uso de chupeta, o atraso no contacto pele-a-pele, admissão na Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais, nível educacional materno baixo e regresso antecipado das mães ao trabalho.

9.2. Benefícios

São vários os estudos e organizações que relatam os benefícios que a amamentação apresenta, tanto para a mãe como para o bebé. Nos quadros 9.1. e 9.2. estão demonstrados alguns.

Quadro 9.1: Benefícios da amamentação para a mãe (163,168).

Benefícios da amamentação para a mãe
Perda de Peso acelerada
Redução do Risco de Cancro da Mama
Redução do Risco de Cancro do Ovário
Menor Risco de Hipertensão
Menor Risco de Diabetes tipo II
Menor Risco Infarte Agudo do Miocárdio

Quadro 9.2: Benefícios da amamentação para o bebé (163,164,168).

Benefícios da amamentação para o bebé (Diminuição do risco de)
Infeções Gastrointestinais
Infeções Respiratórias
Enterocolite Necrosante
Leucemia
Otite média
Obesidade
Diabetes <i>Mellitus</i>
Doença Celíaca
Síndrome da Morte Súbita Infantil

O uso de antidepressivos durante a amamentação levanta várias dúvidas à mãe, incluindo o possível risco de exposição do bebé à medicação através do leite materno. No entanto, sabe-se que apenas uma pequena fração da dose materna estará disponível para

ser exposta ao bebê (169). Durante a gravidez, a exposição do bebê a fármacos dependia apenas de fatores maternos, já durante a amamentação existe a influência tanto de fatores maternos como de fatores relacionados com a própria criança, e de fatores que determinam a passagem de fármacos para o leite materno (169,170).

9.3. Fatores que determinam passagem de fármacos para o leite materno

A passagem do agente terapêutico para o leite maduro depende de vários fatores, incluindo o peso molecular, solubilidade lipídica, ligação às proteínas, grau de ionização, volume de distribuição, tempo de semi-vida e pKa do fármaco (170,171).

Moléculas com peso inferior a 200 Da, são facilmente transferidas para o leite materno, e por vezes fármacos até 1000 Da ainda conseguem passar, contudo, moléculas maiores acabam por ter mais dificuldade em transpor membranas biológicas, atingindo o leite em menores quantidades (170). Tendo em conta que o epitélio mamário é uma membrana lipídica, a solubilidade lipídica é outro fator a considerar, uma vez que fármacos lipossolúveis apresentam maior probabilidade de passar para o leite materno do que fármacos hidrossolúveis. Além disso, a elevada ligação às proteínas plasmáticas, o baixo grau de ionização e as reduzidas concentrações séricas diminuem a probabilidade de o fármaco entrar no leite (170).

À medida que as concentrações do fármaco na mãe diminuem, uma concentração mais elevada de substância ativa no leite vai promover a passagem de volta para a circulação materna. Isto acontece caso o tempo de semi-vida de um fármaco seja curto ou se os intervalos entre a amamentação forem longos. O leite materno é ligeiramente mais ácido que o plasma materno, assim, fármacos com pKa compreendido entre 7 e 10 ionizam e são incapazes de atravessar a membrana lipídica, ficando contidos no compartimento do leite (170).

9.4. Farmacocinética da criança

A farmacocinética pediátrica varia muito da dos adultos e é bastante variável desde o nascimento até aos 12 anos (172). No Quadro 9.3 estão descritos os fatores que afetam a farmacocinética na criança.

Quadro 9.3: Fatores que influenciam a farmacocinética na criança (172).

Fatores que afetam a farmacocinética na criança
pH Gástrico Neutro
Trânsito Intestinal Lento
Digestão de Gordura Alterada
Diferente Conjunto de Bactérias Intestinais
Maior Permeabilidade da Barreira Hematoencefálica
Baixa Atividade das Enzimas CYP
Taxas de Eliminação Menores

CYP: Citocromo P450

Quando um bebé nasce, o pH gástrico é essencialmente neutro, sofrendo uma queda abrupta no primeiro dia e subindo gradualmente para o estado neutro por volta do décimo dia de vida. Desta forma, fármacos básicos são absorvidos mais rapidamente, comparativamente com ácidos fracos que apresentam uma absorção diminuída (172).

O trânsito intestinal nos bebés é mais lento devido à mobilidade mais lenta e ao peristaltismo desorganizado. Por outro lado, durante os primeiros meses de vida, os bebés apresentam uma digestão de gorduras alterada devido à imaturidade da secreção biliar e às variações da secreção e atividade do líquido pancreático (172). A colonização bacteriana intestinal influencia o metabolismo dos sais biliares e a motilidade gastrointestinal e é determinada pelo tipo de alimentação (leite materno ou fórmula) que o recém-nascido recebe, e pelo tipo de parto (vaginal ou cesariana) (172,173).

Após o nascimento, a barreira hematoencefálica ainda não se encontra totalmente desenvolvida sendo assim mais permeável, permitindo que certos fármacos com baixa capacidade de penetrar a barreira hematoencefálica atinjam concentrações mais elevadas no cérebro (172). A baixa atividade enzimática característica dos recém-nascidos provoca uma diminuição na taxa metabólica, em comparação com a dos adultos. Também a taxa

de eliminação está diminuída, nos recém-nascidos, devido ao facto da taxa de filtração glomerular apenas atingir valores normais aos 6 meses de vida e de o pH urinário dos bebés ser menor que o dos adultos (172).

9.5. Amamentação e Antidepressivos

Tal como já foi referido anteriormente, as diretrizes de tratamento para DPP em mães que amamentam geralmente recomendam a psicoterapia como tratamento de primeira linha, recorrendo à terapia com antidepressivos apenas em casos mais severos (174,175). Nesses casos os ISRS são a terapêutica de primeira linha numa mulher com DPP a amamentar, apresentando boa tolerabilidade durante a amamentação.

A dose infantil relativa é um cálculo que divide a dose de fármaco que passa para a criança através do leite materno (mg/kg/dia) por dose ajustada ao peso da mãe (mg/kg/dia) (Tabela 9.3). Uma dose infantil através do leite materno inferior a 10% da dose ajustada ao peso materno é geralmente considerada segura na amamentação (176).

Tabela 9.1: Dose infantil relativa, em percentagem, dos antidepressivos [Adaptado de (176)].

Fármaco	Dose infantil relativa (%)
Bupropiom	2
Citalopram	3-10
Desvenlafaxina	5,5-8,1
Duloxetina	<1
Escitalopram	3-6
Fluoxetina	<12
Fluvoxamina	<2
Mirtazapina	0,5-3
Paroxetina	0.5-3
Sertralina	0.5-3
Venlafaxina	6-9

Como se pode observar na Tabela 9.3, a maioria dos antidepressivos é excretado no leite materno em concentrações relativamente baixas. A paroxetina, a fluvoxamina e a sertralina produzem níveis plasmáticos praticamente indetetáveis, enquanto a fluoxetina, a venlafaxina e o citalopram produzem níveis no leite materno mais próximos, e até acima, do limite estabelecido de 10% (176).

Também Weissman *et al.* (2004) chegaram a conclusões semelhantes ao realizarem uma análise agrupada a 57 estudos, em que se observou que os bebês expostos à paroxetina, nortriptilina ou sertralina tiveram menor probabilidade de apresentar concentrações séricas detetáveis (177). Na mesma análise, o uso de citalopram ou fluoxetina resultou em concentrações séricas elevadas do fármaco no bebê (177).

Irritabilidade, problemas de sono e diminuição da alimentação têm sido alguns dos efeitos adversos relatados em bebês expostos a antidepressivos através do leite materno (178,179). Os efeitos relatados são inespecíficos e não necessariamente causados pelo uso de antidepressivos, no entanto, estes foram mais frequentemente descritos em bebês cujas mães se encontram sob terapêutica com citalopram e fluoxetina (177).

Assim, muitos autores acabam por recomendar o uso de sertralina e paroxetina no pós-parto devido aos reduzidos efeitos adversos reportados e ao facto de passarem para o leite materno em baixas concentrações (171,180). Segundo vários autores, a interrupção ou substituição do tratamento antidepressivo no período do pós-parto deve ser desencorajado (179,180).

10. Conclusão

A principal indicação terapêutica dos antidepressivos é o tratamento de perturbações depressivas. O período perinatal, que engloba tanto a gravidez como o pós-parto é um dos períodos mais suscetível para desenvolver este tipo de perturbações, uma vez que envolve grandes mudanças sociais e psicológicas na mulher.

O tratamento da depressão na mulher grávida deve incluir inicialmente psicoterapia, introduzindo a terapêutica farmacológica apenas em casos mais graves. A terapia com antidepressivos na mulher grávida requer um equilíbrio entre os benefícios para a mãe e os riscos que o tratamento poderá trazer ao feto em desenvolvimento. De entre todas as subclasses de antidepressivos, aquela que reúne maior consenso científico relativamente ao seu benefício-risco é a dos ISRS, nomeadamente a sertralina.

No entanto, é importante compreender que praticamente nenhum fármaco é considerado totalmente seguro durante a gravidez como se confirmou nos resultados das pesquisas realizadas no âmbito dos efeitos do uso de antidepressivos no bebé. Aborto espontâneo, malformações congénitas, parto prematuro, SAN, HPPRN, PEA, PHDA e transtornos depressivos na descendência foram alguns dos riscos associados ao uso de antidepressivos na gravidez, variando de acordo com o tipo de antidepressivo utilizado e a altura de gravidez no qual foi tomado.

. A terapia com paroxetina não é recomendada nos primeiros três meses de gravidez, uma vez que esta se encontra associada a malformações cardíacas no feto. No entanto, na amamentação, já é uma opção farmacológica recomendada visto que a magnitude da sua transferência para o leite materno é muito reduzida, não constituindo um risco para o recém-nascido.

A interrupção da terapêutica antidepressiva durante a gravidez deve ser desaconselhada, uma vez que esta poderá acarretar consequências tão ou mais graves se o tratamento for mantido. Além disso, a amamentação deve ser incentivada em mulheres que estejam a ser medicadas, uma vez que a maioria dos antidepressivos é excretado no leite materno em concentrações baixas, não constituindo um risco significativo para o recém-nascido.

As causas da DPP ainda não estão totalmente determinadas, no entanto, fatores hormonais, genéticos e imunológicos parecem desempenhar um papel determinante nesta patologia. Recentemente, a brexanolona e a zuranolona foram os dois fármacos aprovados pela FDA especificamente para o tratamento de DPP.

Com a realização desta dissertação, é possível aferir que o uso de antidepressivos na mulher grávida continua a ser um tema sensível, associado a várias contradições e a lacunas científicas. Uma limitação aplicável a grande parte dos estudos apresentados é o facto de serem estudos observacionais que inerentemente apresentam vários fatores de confundimento, não permitindo obter resultados totalmente inequívocos. É verdade que estudos em mulheres grávidas não aceites sob o ponto de vista ético, no entanto o desenvolvimento de ensaios *in vitro* e *in vivo* que comprovem os danos fetais associados ao uso de antidepressivos poderá ser uma possibilidade a explorar.

Salienta-se ainda, a necessidade de desenvolver mais estudos utilizando outras classes de fármacos além dos ISRS e IRSN.

Referências Bibliográficas

1. Soares da Silva, P. Antidepressores. Em: *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 6ª edição. Porto: Porto Editora; Cap.15. **2014**. p. 165–173.
2. Adhikari K, Patten SB, Lee S, Metcalfe A. Adherence to and Persistence with Antidepressant Medication during Pregnancy: Does It Differ by the Class of Antidepressant Medication Prescribed? *Can J Psychiatry*. **2019**;64(3): p.199-208.
3. Organização Mundial de Saúde. International language for drug utilization research. Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Disponível em: <https://www.whooc.no/> [Acedido em abril de 2023].
4. Ministério da Saúde. Despacho n.º 4742/2014 de 21 de março. Diário da República n.º65/2014, Série II. **2014**;
5. DeBattista C. Antidepressant Agents. Em: *Basic and Clinical Pharmacology*. Katzung B. McGraw-Hill. 12ª edição; Cap. 30; **2012**. p.521–541
6. Rey, JA. Antidepressivos. Em: *Farmacologia Ilustrada*. Cunha, M. Artmed. 6ª edição. Cap.10; **2016**. p.135–145.
7. Pereira VS, Hiroaki-Sato VA. A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine. *Acta Neuropsychiatr*. **2018**; 30(6): p.307–322.
8. Lieberman JA. History of the use of antidepressants in primary care. *Primary Care Companion J Clin Psychiatry*. **2003**; 5[suppl 7]: p.6–10.
9. Braslow JT, Marder SR. History of Psychopharmacology. *Annu Ver Clin Psychol*. **2019**; 15: p.25-50.
10. Jordan AW. Antidepressants: History, science, and issues. Antidepressants: History, science, and issues. 2018. Disponível em: <https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&AuthType=ip,shib&db=nlebk&AN=1893001&lang=pt-pt&site=eds-live&scope=site> [Acedido em abril de 2023]
11. Lopez-Munoz F, Alamo C. Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *Curr Pharm Des*. **2009**; 15(14): p.1563–1586.
12. O'Donnell JM, Shelton RC. Tratamento farmacológico da depressão e dos transtornos de ansiedade. In: *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman*. AMGH Editora. 12ª edição. Cap. 15. **2012**. p. 397–415
13. Direção Geral da Saúde. Norma 041/2011 - Prescrição de Antidepressivos. **2011**. Disponível em: https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/041___Prescricao_de_Antidepressivos.pdf [Acedido em abril de 2013].
14. Caramona M, Vitória I, Teixeira M, Alcobia A, Almeida P, Horta R, et al. Normas de Orientação Terapêutica. *Ordem dos Farm*. **2011**; 1(1): p. 28–31.

15. Finley, PR. Mood Disorders I: Major Depressive Disorders. Em: *Koda-Kimble and Young's applied therapeutics: The clinical use of drugs*. Troy, DB. Lippincott Williams Wilknis. 9ª edição. Cap.79. **2009**; p. 79.1–79.37.
16. OCDE - Organização para a Cooperação e Desenvolvimento Económico. Pharmaceutical Market - Key Indicators (N06A - Antidepressants); **2023**. Disponível em: <https://stats.oecd.org/> [Acedido em abril de 2023].
17. Martins D. Análise da evolução do consumo de ansiolíticos e antidepressivos em Portugal continental entre 2010 e 2020. Universidade Fernando Pessoa; **2021**.
18. Schildkraut JJ. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. **1995**; 7(4): p.524-533.
19. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Flower RJ, Henderson G. Antidepressant drugs. In: Rang & Dale's Pharmacology. 7ª edição. London: Elsevier Health Sciences. Cap.46. **2012**. p. 564–582.
20. Bruggeman C, O'Day CS. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Toxicity. **2023**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534815/> [Acedido em abril de 2023]
21. Sansone RA, Sansone LA. Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors: A Pharmacological Comparison. *Innov Clin Neurosci*. **2014**;11(3-4): p.37–42.
22. Yamada M, Yasuhara H. Clinical Pharmacology of MAO Inhibitors: Safety and Future. *Neurotoxicology*. **2004**;25(1–2): p.215–221.
23. Villarinho JG, Fachinetto R, Pinheiro F de V, Sant'Anna G da S, Machado P, Dombrowski PA, et al. Antidepressant-like effect of the novel MAO inhibitor 2-(3,4-dimethoxy-phenyl)-4,5-dihydro-1H-imidazole (2-DMPI) in mice. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. **2012**;39(1): p.31-39.
24. Chung S. Does the use of SSRIs reduce medical care utilization and expenditures? *J Ment Health Policy Econ*. **2005**;8(3): p.119-129.
25. Stoetzer C, Papenberg B, Doll T, Völker M, Heineke J, Stoetzer M, et al. Differential inhibition of cardiac and neuronal Na⁺ channels by the selective serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors duloxetine and venlafaxine. *Eur J Pharmacol*. **2016**;783: p.1-10.
26. Direcção-Geral da Saúde. Norma 034/2012: Terapêutica Farmacológica da Depressão major e da sua Recorrência no Adulto. **2012**. Disponível em: https://ordemdosmedicos.pt/wp-content/uploads/2017/09/34_2012_Terapeutica_Farmacológica_da_Depressao_major_e_da_sua_Recorrencia_no_Adulto.pdf [Acedido em maio de 2023]
27. Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. *Aust Prescr*. **2016**;39(3): p.76-83.
28. Brito J, Oliveira R. Adaptações fisiológicas ao esforço na gravidez e pós-parto. In: *GRAVIDEZ ATIVA: Atividade Física e Saúde na Gravidez e Pós-parto*. **2016**. p. 125–140.

29. Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. Pharmacokinetics of drugs in pregnancy. *Semin Perinatol.* **2015**; 39(7): p.512–519.
30. Pinheiro A E, Stika S C. Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care. *Semin Perinatol.* **2020**;44(3):151221.
31. Reshef T, Taylor H. Endocrinology of Pregnancy. 2021. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278962/> [Acedido em maio de 2023]
32. Blackburn S. Pharmacokinetic changes in the pregnant woman. *J Perinat Neonatal Nurs.* **2012.** 26(1): p.13-14.
33. Vanagunas A. Gastrointestinal Complications in Pregnancy. *Glob Libr Women's Med.* **2008**;
34. Buxton ILO, Benet LZ. Farmacocinética: a dinâmica da absorção, distribuição, ação e eliminação dos fármacos. Em: *As Bases Farmacológicas da Terapêutica de Goodman & Gilman.* AMGH Editora. 12ª edição. Cap. 2. **2012.** p. 17–40.
35. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.* **2014**;5:65.
36. Tasnif Y, Morado J, Hebert MF. Pregnancy-related pharmacokinetic changes. *Clin Pharmacol Ther.* **2016.** 100(1): p.53-62.
37. Carvalho A. Depressão e outras perturbações mentais comuns: Enquadramento global e nacional e referência de recurso em casos emergentes. Direção-Geral da Saúde. **2018.** Disponível em: <https://www.dgs.pt/ficheiros-de-upload-2013/dms2017-depressao-e-outras-perturbacoes-mentais-comuns-pdf.aspx> [Acedido em maio de 2023]
38. Martínez-Paredes JF, Jácome-Pérez N. Depression in Pregnancy. *Rev Colomb Psiquiatr.* **2019**; 48(1): p.58–65.
39. Okagbue HI, Adamu PI, Bishop SA, Oguntunde PE, Opanuga AA, Akhmetshin EM. Systematic review of prevalence of antepartum depression during the trimesters of pregnancy. *Open Access Maced J Med Sci.* **2019**;7(9): p.1555-1560.
40. Jahan N, Went TR, Sultan W, Sapkota A, Khurshid H, Qureshi IA, et al. Untreated Depression During Pregnancy and Its Effect on Pregnancy Outcomes: A Systematic Review. *Cureus.* **2021**; 13(8): e17251.
41. ACOG Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Use of Psychiatric Medications During Pregnancy and Lactation. *Focus.* **2009**;7(3):385–400.
42. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with major depressive disorder. *Am J Psychiatric.* **2010.** Disponível em: https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/mdd-1410197717630.pdf [Acedido em junho de 2023]
43. Mcallister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, Easter A, Gilvarry E, Glover V, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the

- use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. *J Psychopharmacol.* **2017**;31(5): p.519-552.
44. BC Reproductive Mental Health Program. Best Practice Guidelines for Mental Health Disorders in the Perinatal Period. **2014**. Disponível em: <http://www.perinatalservicesbc.ca/Documents/Guidelines-Standards/Maternal/MentalHealthDisordersGuideline.pdf> [Acedido em junho de 2023]
 45. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJ Van, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry.* **2016**;61(9): p. 588–603.
 46. Centre of Perinatal Excellence. Mental Health Care in the Perinatal Period: Australian Clinical Practice Guideline. **2023**. Disponível em: https://www.cope.org.au/wp-content/uploads/2023/06/COPE_2023_Perinatal_Mental_Health_Practice_Guideline.pdf [Acedido em junho de 2023].
 47. Sparks A, Cohen A, Adjao S, Arnold B, Chan J, Dang T, et al. Perinatal Depression Screening, Diagnosis, and Treatment Guideline. Kaiser Permanente Washington. **2021**. Disponível em: <https://wa.kaiserpermanente.org/static/pdf/public/guidelines/depression-perinatal.pdf> [Acedido em junho de 2023].
 48. Chua HC, Chan LL, Chee KS, Chen YH, Chin SA, Chua PLW, et al. Ministry of Health clinical practice guidelines: Depression. *Singapore Med J.* **2012**;53(2): p.137–144.
 49. Ministry of Health Social Services and Equality. Clinical practice guideline on the management of depression in adults. **2014**; Disponível em: https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl_en.pdf [Acedido em junho de 2023].
 50. National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. **2014**. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/cg192 [Acedido em junho de 2023].
 51. Malhi GS, Bell E, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Hazell P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* **2021**; 55(1): p.7–117.
 52. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Guideline 127: Management of perinatal mood disorders. **2012**. Disponível em: https://www.sign.ac.uk/assets/sign127_update.pdf [Acedido em junho de 2023].
 53. Molenaar NM, Kamperman AM, Boyce P, Bergink V. Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: An international review. *Aust N Z J Psychiatry.* **2018**; 52(4): p.320-327

54. World Health Organization. Global Strategy for Infant and Young Child Feeding. Fifty-fourth world health assembly. **2003**. Disponível em: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/42590/9241562218.pdf?sequence=1> [Acedido em agosto de 2023].
55. Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: An updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open*. **2017**;7(1):e013372.
56. United Nations Population Fund. Seeing the unseen. The case for action in the neglected crisis of unintended pregnancy. State of the world population 2022. **2022**. Disponível em: https://www.unfpa.org/sites/default/files/pub-pdf/EN_SWP22%20report_0.pdf [Acedido em setembro de 2023].
57. Simon A. Cuidados pré-concepcionais. *Revista da Ordem dos Farmacêuticos* **2014**, p.121-122.
58. Robiyanto R, Roos M, Bos JHJ, Hak E, van Puijenbroek EP, Schuiling-Veninga CCM. Switching pattern and dose adjustment of antidepressants before and during pregnancy. *Arch Womens Ment Health*. **2023**;26(5): p.685–696.
59. Alves C, Rapp A. Spontaneous Abortion. 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560521/> [Acedido em setembro de 2023]
60. ACOG Committee on Practice Bulletins- Gynecology. Early Pregnancy Loss: Practice Bulletin Number 200. **2018**. Disponível em: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-bulletin/articles/2018/11/early-pregnancy-loss> [Acedido em setembro de 2023].
61. Moradinazar M, Najafi F, Nazar ZM, Hamzeh B, Pasdar Y, Shakiba E. Lifetime Prevalence of Abortion and Risk Factors in Women: Evidence from a Cohort Study. *J Pregnancy*. **2020**.
62. Gomez R, Hafezi N, Amrani M, Schweiger S, Dewenter MK, Thomas P, et al. Genetic findings in miscarriages and their relation to the number of previous miscarriages. *Arch Gynecol Obstet*. **2021**;303(6): p.1425-1432.
63. Hemels MEH, Einarson A, Koren G, Lanctôt KL, Einarson TR. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: A meta-analysis. Vol. 39, *Ann Pharmacother*. **2005**; 39(5): p.803-809.
64. Nikfar S, Rahimi R, Hendoiee N, Abdollahi M. Increasing the risk of spontaneous abortion and major malformations in newborns following use of serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: A systematic review and updated meta-analysis. *Daru*. **2012**; 20(1): p.75.
65. Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, Vonderporten EH, Roerecke M, Rehm J, et al. Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. **2013**;70(4): p.436-443.

66. Xing D, Wu R, Chen L, Wang T. Maternal use of antidepressants during pregnancy and risks for adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *J Psychosom Res.* **2020**; 137:110231
67. Evans-Hoeker EA, Eisenberg E, Diamond MP, Legro RS, Alvero R, Coutifaris C, et al. Major depression, antidepressant use, and male and female fertility. *Fertil Steril.* **2018**;109(5): p.879-887.
68. Andersen JT, Andersen NL, Horwitz H, Poulsen HE, Jimenez-Solem E. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage. *Obstet Gynecol.* **2014**;124(4): p.655-661.
69. Kjaersgaard MIS, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ, Olsen J, Christensen J, et al. Prenatal Antidepressant Exposure and Risk of Spontaneous Abortion – A Population-Based Study. *PLoS One.* **2013**; 8(8):e72095.
70. Broy P, Berard A. Gestational Exposure to Antidepressants and the Risk of Spontaneous Abortion: A Review. *Curr Drug Deliv.* **2010**;7(1): p.76-92.
71. Nakhai-Pour HR, Broy P, Bérard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *CMAJ.* **2010**;182(10): p.1031-1037.
72. Ankarfeldt MZ, Petersen J, Andersen JT, Fernandes MFS, Li H, Motsko SP, et al. Duloxetine Exposure During Pregnancy and the Risk of Spontaneous and Elective Abortion: A Danish Nationwide Observational Study. *Drugs Real World Outcomes.* **2021**;8(3): p.289-299.
73. Chimah OU, Emeagui KN, Ajaegbu OC, Anazor C V., Ossai CA, Fagbemi AJ, et al. Congenital malformations: Prevalence and characteristics of newborns admitted into Federal Medical Center, Asaba. *Health Sci Rep.* **2022**;5(3):e599.
74. Braz P, Machado A, Roquette R, Dias CM. Registro Nacional de Anomalias Congénitas- Relatório 2018-2019. **2022**. Disponível em: <https://www.insa.min-saude.pt/registo-nacional-de-anomalias-congenitas-relatorio-2018-2019/> [Acedido em setembro de 2023].
75. Molenaar NM, Bais B, Lambregtse-van den Berg MP, Mulder CL, Howell EA, Fox NS, et al. The international prevalence of antidepressant use before, during, and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis of timing, type of prescriptions and geographical variability. *J Affect Disord.* **2020**. 264: p.82-89.
76. Sadler TW. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and heart defects: Potential mechanisms for the observed associations. *Reprod Toxicol.* **2011**. 32(4): p.484-489.
77. Uguz F. Selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital anomalies: a systematic review of current meta-analyses. *Expert Opin Drug Saf.* **2020**; 19(12): p.1595-1604.
78. Bérard A, Iessa N, Chaabane S, Muanda FT, Boukhris T, Zhao JP. The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol.* **2016**;81(4): p.589-604.

79. Bérard A, Ramos É, Rey É, Blais L, St.-André M, Oraichi D. First trimester exposure to paroxetine and risk of cardiac malformations in infants: The importance of dosage. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* **2007**;80(1): p.18-27.
80. Ankarfeldt MZ, Petersen J, Andersen JT, Li H, Motsko SP, Fast T, et al. Exposure to duloxetine during pregnancy and risk of congenital malformations and stillbirth: A nationwide cohort study in Denmark and Sweden. *PLoS Med.* **2021**;18(11):e1003851.
81. Huybrechts KF, Bateman BT, Pawar A, Bessette LG, Mogun H, Levin R, et al. Maternal and fetal outcomes following exposure to duloxetine in pregnancy: Cohort study. *BMJ.* 2020;368:m237.
82. Shen ZQ, Gao SY, Li SX, Zhang TN, Liu CX, Lv HC, et al. Sertraline use in the first trimester and risk of congenital anomalies: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol.* **2017**;83(4): p.909-922.
83. Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: Population based cohort study and sibling design. *BMJ.* **2015**;350:h1798.
84. De Vries C, Gadzhanova S, Sykes MJ, Ward M, Roughead E. A Systematic Review and Meta-Analysis Considering the Risk for Congenital Heart Defects of Antidepressant Classes and Individual Antidepressants. *Drug Saf.* **2021**; 44(3): p.291-312.
85. Suri R, Altshuler L, Hellemann G, Burt VK, Aquino A, Mintz J. Effects of antenatal depression and antidepressant treatment on gestational age at birth and risk of preterm birth. *Am J Psychiatry.* **2007**;164(8): p.1206-1213.
86. Sujan AC, Rickert ME, Öberg AS, Quinn PD, Hernández-Díaz S, Almqvist C, et al. Associations of Maternal Antidepressant Use During the First Trimester of Pregnancy With Preterm Birth, Small for Gestational Age, Autism Spectrum Disorder, and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Offspring. *JAMA.* **2017**;317(15): p.1553-1562.
87. Wen SW, Yang Q, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Nimrod C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* **2006**;194(4): p.961-966.
88. Su JA, Chang CC, Yang YH, Lee C pin, Chen KJ, Lin CY. Neonatal and pregnancy complications following maternal depression or antidepressant exposure: A population-based, retrospective birth cohort study. *Asian J Psychiatr.* **2023**;84:103545.
89. Roca A, Garcia-Esteve L, Imaz ML, Torres A, Hernández S, Botet F, et al. Obstetrical and neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: The relevance of dose. *J Affect Disord.* **2011**;135(1–3): p.208-215.

90. Pearson KH, Nonacs RM, Viguera AC, Heller VL, Petrillo LF, Brandes M, et al. Birth outcomes following prenatal exposure to antidepressants. *J Clin Psychiatry*. **2007**;68(8): p.1284-1289.
91. Nordeng H, Van Gelder MMHJ, Spigset O, Koren G, Einarson A, Eberhard-Gran M. Pregnancy outcome after exposure to antidepressants and the role of maternal depression: Results from the Norwegian mother and child cohort study. *J Clin Psychopharmacol*. **2012**;32(2): p.186-194.
92. Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol*. **2005**;106(6): p.1289-1296.
93. Cantarutti A, Merlino L, Monzani E, Giaquinto C, Corrao G. Is the Risk of Preterm Birth and Low Birth Weight Affected by the Use of Antidepressant Agents during Pregnancy? A Population-Based Investigation. *PLoS One*. **2016**;11(12):e0168115.
94. Venkatesh KK, Riley L, Castro VM, Perlis RH, Kaimal AJ. Association of antenatal depression symptoms and antidepressant treatment with preterm birth. *Obstet Gynecol*. **2016**;127(5): p.926–933.
95. Eke AC, Saccone G, Berghella V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG*. **2016**; 123(12): p.1900-1907.
96. Chang Q, Ma XY, Xu XR, Su H, Wu QJ, Zhao YH. Antidepressant use in depressed women during pregnancy and the risk of preterm birth: A systematic review and meta-analysis of 23 cohort studies. *Front Pharmacol*. **2020**;11: p.659.
97. Anbalagan S, Mendez MD. Neonatal Abstinence Syndrome. **2023**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551498/> [Acedido em setembro de 2023]
98. Jansson LM, Patrick SW. Neonatal Abstinence Syndrome. *Pediatr Clin North Am*. **2019**; 66(2): p. 353–367.
99. Wang J, Cosci F. Neonatal Withdrawal Syndrome following Late in utero Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Psychother Psychosom*. **2021**. 90(5): p.299-307.
100. Brumbaugh JE, Ball CT, Crook JE, Stoppel CJ, Carey WA, Bobo W V. Poor Neonatal Adaptation After Antidepressant Exposure During the Third Trimester in a Geographically Defined Cohort. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. **2023**;7(2): p.127-139.
101. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Eady A, Tomlinson G, Dennis CL, et al. The effect of prenatal antidepressant exposure on neonatal adaptation: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. **2013**; 74(4):e309-20.
102. Warburton W, Hertzman C, Oberlander TF. A register study of the impact of stopping third trimester selective serotonin reuptake inhibitor exposure on neonatal health. *Acta Psychiatr Scand*. **2010**;121(6): p.471-479.

103. Kieviet N, Dolman KM, Honig A. The use of psychotropic medication during pregnancy: How about the newborn? *Neuropsychiatr Dis Treat.* **2013**; 9: p.1257-1266.
104. Klinger G, Merlob P. Selective serotonin reuptake inhibitor induced neonatal abstinence syndrome. *Isr J Psychiatry Rela Sci.* **2008**;45(2): p.107-113.
105. Haddad PM. Antidepressant discontinuation syndromes: Clinical relevance, prevention and management. *Drug Saf.* **2001**; 24(3): p.183-197.
106. Koren G, Nordeng H. Antidepressant use during pregnancy: The benefit-risk ratio. Vol. 207, American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2012.
107. Maschi S, Clavenna A, Campi R, Schiavetti B, Bernat M, Bonati M. Neonatal outcome following pregnancy exposure to antidepressants: A prospective controlled cohort study. *BJOG.* **2008**;115(2): p.283-289.
108. Masarwa R, Bar-Oz B, Gorelik E, Reif S, Perlman A, Matok I. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn: a systematic review, meta-analysis, and network meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* **2019.** 220(1):57.e1-57.e13.
109. Martinho S, Adão R, Leite-Moreira AF, Brás-Silva C. Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn: Pathophysiological Mechanisms and Novel Therapeutic Approaches. *Front Pediatr.* **2020.** 8:342.
110. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: Systematic review and meta-analysis. *BMJ.* **2014**;348:f6932.
111. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *N Engl J Med.* **2006**;354(6): p.579–587.
112. Munk-Olsen T, Bergink V, Rommel AS, Momen N, Liu X. Association of Persistent Pulmonary Hypertension in Infants with the Timing and Type of Antidepressants in Utero. *JAMA Netw Open.* **2021**; 4(12): e2136639.
113. Wichman CL, Moore KM, Lang TR, St. Sauver JL, Heise RH, Watson WJ. Congenital heart disease associated with selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy. *Mayo Clin Proc.* **2009**;84(1): p.23-27.
114. Andrade SE, McPhillips H, Loren D, Raebel MA, Lane K, Livingston J, et al. Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* **2009**;18(3): p.246-252.
115. Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, Hwang S, Lee E, Haynes D. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry.* **2003**;160(5): p.993-996.
116. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant use during pregnancy and reports of a rare heart and lung condition in newborn babies. **2011.** Disponível em:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-selective-serotonin-reuptake-inhibitor-ssri-antidepressant-use-during> [Acedido em setembro de 2023]

117. Instituto Nacional de Saúde Doutor Ricardo Jorge. O Autismo. **2016**. Disponível em: http://issuu.com/astrid57/docs/o_autismo/1?e=0/34849594 [Acedido em setembro de 2023]
118. Brown HK, Hussain-Shamsy N, Lunsky Y, Dennis CLE, Vigod SN. The association between antenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and autism: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. **2017**; 78(1):e48-e58.
119. Mezzacappa A, Lasica PA, Gianfagna F, Cazas O, Hardy P, Falissard B, et al. Risk for autism spectrum disorders according to period of prenatal antidepressant exposure: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr*. **2017**; 171(6): p.555-563.
120. Vega ML, Newport GC, Bozhdaraj D, Saltz SB, Nemeroff CB, Newport DJ. Implementation of advanced methods for reproductive pharmacovigilance in autism: A meta-analysis of the effects of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry*. **2020**. 177(6): p.506-517.
121. Kaplan YC, Keskin-Arslan E, Acar S, Sozmen K. Prenatal selective serotonin reuptake inhibitor use and the risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis. *Reprod Toxicol*. **2016**;66: p.31-43.
122. Como lidar com a Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção (PHDA)? - Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE. **2018**. Disponível em: <https://hff.min-saude.pt/perturbacao-hiperatividade-defice-atencao/> [Acedido em setembro de 2023]
123. Halvorsen A, Hesel B, Østergaard SD, Danielsen AA. In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and development of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scand*. **2019**. 139(6): p.493-507.
124. Castro VM, Kong SW, Clements CC, Brady R, Kaimal AJ, Doyle AE, et al. Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: A replication study. *Transl Psychiatry*. **2016**;6(1): e708.
125. Jiang HY, Peng CT, Zhang X, Ruan B. Antidepressant use during pregnancy and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the children: a meta-analysis of cohort studies. *BJOG*. **2018**;125(9): p.1077-1084.
126. Malm H, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, et al. Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. **2016**;55(5): p.359-366.

127. Liu X, Agerbo E, Ingstrup KG, Musliner K, Meltzer-Brody S, Bergink V, et al. Antidepressant use during pregnancy and psychiatric disorders in offspring: Danish nationwide register based cohort study. *BMJ*. **2017**;358:j3668.
128. Bliddal M, Wesselhoeft R, Strandberg-Larsen K, Ernst MT, Weissman MM, Gingrich JA, et al. Prenatal antidepressant exposure and emotional disorders until age 22: a danish register study. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. **2023**;17(1):73
129. Stewart DE, Vigod SN. Postpartum depression: Pathophysiology, treatment, and emerging therapeutics. *Annu Rev Med*. **2019**;70: p.183-196.
130. Worthen RJ, Beurel E. Inflammatory and neurodegenerative pathophysiology implicated in postpartum depression. *Neurobiol Dis*. **2022**;165:105646.
131. Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL, Rochat T, Stein A, Milgrom J. Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. *The Lancet*. **2014**. 384(9956):1775-88.
132. Rai S, Pathak A, Sharma I. Postpartum psychiatric disorders: Early diagnosis and management. *Indian J Psychiatry*. **2015**. 57(Suppl 2): S216–S221.
133. da Silva Moraes IG, Pinheiro RT, da Silva RA, Horta BL, Sousa PLR, Faria AD. Prevalência da depressão pós-parto e fatores associados. *Rev Saude Publica*. **2006**;40(1).
134. Henshaw C. Mood disturbance in the early puerperium: A review. *Arch Womens Ment Health*. **2003**; 6 Suppl 2:S33-42.
135. Siu AL, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Baumann LC, Davidson KW, Ebell M, et al. Screening for depression in adults: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. **2016**;315(4): p.380-387.
136. ACOG Committee Opinion No. 757: Screening for Perinatal Depression., *Obstet Gynecol*. **2018**; 132(5):e208-e212.
137. Schiller CE, Meltzer-Brody S, Rubinow DR. The role of reproductive hormones in postpartum depression. *CNS Spectr*. **2015**; 20(1): p.48-59.
138. O'Hara MW, Wisner KL. Perinatal mental illness: Definition, description and aetiology. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. **2014**;28(1): p.3-12.
139. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenber R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. **2018**;392(10152): p.1058-1070.
140. Skrundz M, Bolten M, Nast I, Hellhammer DH, Meinlschmidt G. Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. *Neuropsychopharmacology*. **2011**;36(9): p.1886-1893.
141. Massey SH, Schuette SA, Pournajafi-Nazarloo H, Wisner KL, Carter CS. Interaction of oxytocin level and past depression may predict postpartum depressive symptom severity. *Arch Womens Ment Health*. **2016**;19(5): p.799-808.

142. Guintivano J, Arad M, Gould TD, Payne JL, Kaminsky ZA. Antenatal prediction of postpartum depression with blood DNA methylation biomarkers. *Mol Psychiatry*. **2014**;19(5): p.560-567.
143. Couto TC e. Postpartum depression: A systematic review of the genetics involved. *World J Psychiatry*. **2015**;5(1): p.103-111.
144. Gunter C. Polymorphism. **2023**. Disponível em: <https://www.genome.gov/genetics-glossary/Polymorphism> [Acedido em setembro de 2023]
145. Bernardeli J. Polimorfismo genético: qual seu papel na saúde humana? **2022**. Disponível em: <https://blog.varsomics.com/polimorfismo-genetico/> [Acedido em setembro de 2023]
146. Murphy-Eberenz K, Zandi PP, March D, Crowe RR, Scheftner WA, Alexander M, et al. Is perinatal depression familial? *J Affect Disord*. **2006**;90(1): p.49-55.
147. Forty L, Jones L, Macgregor S, Caesar S, Cooper C, Hough A, et al. Familiarity of postpartum depression in unipolar disorder: Results of a family study. *Am J Psychiatry*. **2006**;163(9): p.1549-1553.
148. Payne JL, Maguire J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Front Neuroendocrinol* **2019**; 52: p.165-180.
149. Simpson W, Steiner M, Coote M, Frey BN. Relationship between inflammatory biomarkers and depressive symptoms during late pregnancy and the early postpartum period: A longitudinal study. *Braz J Psychiatry*. **2016**;38(3): p190-196.
150. Corwin EJ, Johnston N, Pugh L. Symptoms of postpartum depression associated with elevated levels of interleukin-1 beta during the first month postpartum. *Biol Res Nurs*. **2008**;10(2): p.128-133.
151. Skalkidou A, Sylvén SM, Papadopoulos FC, Olovsson M, Larsson A, Sundström-Poromaa I. Risk of postpartum depression in association with serum leptin and interleukin-6 levels at delivery: A nested case-control study within the UPPSAT cohort. *Psychoneuroendocrinology*. **2009**;34(9): p.1329-1337.
152. Osborne LM, Gildea J, Kamperman AM, Hoogendijk WJG, Spicer J, Drexhage HA, et al. T-cell defects and postpartum depression. *Brain Behav Immun*. **2020**;87: p.397-403.
153. Hantsoo L, Ward-O'Brien D, Czarkowski KA, Gueorguieva R, Price LH, Epperson CN. A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of sertraline for postpartum depression. *Psychopharmacology (Berl)*. **2014**;231(5): p.939-948.
154. Milgrom J, Gemmill AW, Ericksen J, Burrows G, Buist A, Reece J. Treatment of postnatal depression with cognitive behavioural therapy, sertraline and combination therapy: A randomised controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry*. **2015**;49(3): p.236-245.
155. Molyneaux E, Howard LM, Mcgeown HR, Karia AM, Trevillion K. Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev*. **2014**; (9).

156. Viguera A. Severe postpartum unipolar major depression: Choosing treatment **2023**. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/severe-postpartum-unipolar-major-depression-choosing-treatment#H23539406> [Acedido em setembro de 2023]
157. Food and Drug Administration. FDA approves first treatment for post-partum depression. **2019**. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-post-partum-depression> [Acedido em setembro de 2012]
158. Powell JG, Garland S, Preston K, Piszczatoski C. Brexanolone (Zulresso): Finally, an FDA-Approved Treatment for Postpartum Depression. *Ann Pharmacother*. **2020**; 54(2): p.157-163.
159. Leader LD, O'Connell M, VandenBerg A. Brexanolone for Postpartum Depression: Clinical Evidence and Practical Considerations. *Pharmacotherapy*. **2019**; 39(11): p.1105-1112.
160. National Center for Biotechnology Information, PubChem. Brexanolone | C21H34O2 | CID 92786. Disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/substance/49836635> [Acedido em setembro de 2023]
161. Food and Drug Administration. FDA Approves First Oral Treatment for Postpartum Depression. **2023**. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-treatment-postpartum-depression> [Acedido em setembro de 2023]
162. Food and Drug Administration. Full prescribing information of Zurzuvae. 2023. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/217369s000lbl.pdf [Acedido em setembro de 2023]
163. Association of Women's Health, Obstetric and Neonatal Nurses. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. **2021**;50(5):e1-e5.
164. Eidelman AI, Schanler RJ. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics*. **2012**; 129(3):e827-841.
165. Horta BL, Victora CG. Long-term effects of breastfeeding: a systematic review. World Health Organization. **2013**. Disponível em: https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/79198/9789241505307_eng.pdf?isAllowed=y&sequence=1 [Acedido em setembro de 2023]
166. UNICEF. Breastfeeding. **2022**. Disponível em: <https://data.unicef.org/topic/nutrition/breastfeeding/> [Acedido em setembro de 2023]
167. Branco J, Manuel AR, Completo S, Marques J, Rodrigues Antão R, Pinto Gago C, et al. Prevalence and Predictive Factors of Exclusive Breastfeeding in the First Six Months of Life. *Acta Med Port*. **2023**; 36(6): p.416-423.

168. North K, Gao M, Allen G, Lee AC. Breastfeeding in a Global Context: Epidemiology, Impact, and Future Directions. *Clin Ther.* **2022.** 44(3): p.228-244.
169. Verstegen RHJ, Anderson PO, Ito S. Infant drug exposure via breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* **2022;**88(10): p.4322-4327.
170. Julie J, Kelsey. Drug Principles in Lactation. Women's and Men's Health. *American College of Clinical Pharmacy;* **2016.** p. 7–31.
171. Pinheiro E, Bogen DL, Hoxha D, Ciolino JD, Wisner KL. Sertraline and breastfeeding: review and meta-analysis. *Arch Womens Ment Health.* **2015.** 18(2): p.129-146.
172. Fernandez E, Perez R, Hernandez A, Tejada P, Arteta M, Ramos J. Factors and Mechanisms for Pharmacokinetic Differences between Pediatric Population and Adults. *Pharmaceutics.* **2011;**3(1):p.53–72.
173. Pinto Coelho GD, Arial Ayres LF, Barreto DS, Henriques BD, Cardoso Prado MRM, Dos Passos CM. Acquisition of microbiota according to the type of birth: An integrative review. *Rev Lat Am Enfermagem.* **2021;**29:e3446.
174. MacQueen GM, Frey BN, Ismail Z, Jaworska N, Steiner M, Lieshout RJV, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 6. Special populations: Youth, women, and the elderly. *Can J Psychiatry.* **2016;** 61(9): p.588-603.
175. Sriraman NK, Melvin K, Meltzer-Brody S, Marinelli KA, Bunik M, Noble L, et al. ABM Clinical Protocol #18: Use of Antidepressants in Breastfeeding Mothers. *Breastfeed Med.* **2015;**10(6): p.290-299.
176. Chad L, Pupco A, Bozzo P, Koren G. Update on antidepressant use during breastfeeding. *Can Fam Physician.* **2013;**59(6): p.633-634.
177. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrod VL, et al. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry.* **2004;**161(6): p.1066-1078.
178. Drugs and Lactation Database (LactMed). **2006.** Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501922/> [Acedido em setembro de 2023]
179. Schoretsanitis G, Augustin M, Saßmannshausen H, Franz C, Gründer G, Paulzen M. Antidepressants in breast milk; comparative analysis of excretion ratios. *Arch Womens Ment Health.* **2019;**22(3): p.383-390.
180. Oystein Berle J, Spigset O. Antidepressant Use During Breastfeeding. *Curr Womens Health Rev.* **2011;**7(1): p.28–34.
181. Grattan DR, Ladyman SR. Neurophysiological and cognitive changes in pregnancy. *Handb Clin Neurol.* **2020;** 171: p. 25–55.
182. National Center for Biotechnology Information, PubChem. Zuranolone | C25H35N3O2 | CID 86294073. Disponível em:

<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Zuranolone> [Acedido em setembro de 2023]