

ANTIDEPRESSIVOS NA GESTAÇÃO: ASSOCIAÇÕES COM DESFECHOS NEONATAIS E NEURODESENVOLVIMENTO INFANTIL — UMA REVISÃO INTEGRATIVA

ANTIDEPRESSANTS DURING PREGNANCY: ASSOCIATIONS WITH NEONATAL OUTCOMES AND CHILD NEURODEVELOPMENT — AN INTEGRATIVE REVIEW

Gabriela Paula Vidor¹, Larissa Cristina Castagna Pivetta¹, Nataly Nunes Ladeira Ramalho Verissimo Campos²

1. Acadêmico do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná; 2. Professor(a) do curso de Medicina da Afya Centro Universitário de Pato Branco, Pato Branco, Paraná.
larissapivetta1010@gmail.com

Eixo Temático: 01

RRESUMO

A depressão durante a gestação é frequente e pode exigir tratamento farmacológico, especialmente em casos moderados ou graves. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) estão entre os antidepressivos mais utilizados, porém sua exposição intrauterina gera preocupações sobre segurança neonatal e possíveis efeitos no neurodesenvolvimento.¹ O objetivo desta revisão foi analisar as evidências sobre a associação entre exposição pré-natal a antidepressivos e desfechos neonatais e do neurodesenvolvimento infantil. Foi realizada revisão integrativa da literatura, com busca estruturada na PubMed, utilizando descritores relacionados a antidepressivos, gestação, exposição pré-natal, recém-nascidos, desenvolvimento infantil, TEA e TDAH. A exposição a ISRS no final da gestação está associada a maior ocorrência de adaptação neonatal tardia, geralmente transitória, e a pequeno aumento relativo do risco de hipertensão pulmonar persistente, embora o risco absoluto permaneça baixo.^{2, 3} Quanto ao neurodesenvolvimento, os resultados são heterogêneos, com pequenas associações descritas para desenvolvimento motor e achados menos consistentes para cognição e linguagem.⁴⁻⁶ Associações com TEA e TDAH são atenuadas ou desaparecem após melhor controle da depressão materna e de fatores familiares e de confundimento.⁷⁻⁹ Assim, a evidência atual não sustenta relação causal consistente entre exposição pré-natal a antidepressivos e déficits permanentes do neurodesenvolvimento. A decisão terapêutica deve individualizar riscos e benefícios, considerando a gravidade da doença materna, medicamento, dose, fase gestacional e risco de recaída.

Palavras-chave: Antidepressivos; Gestação; Exposição pré-natal; Recém-nascido; Neurodesenvolvimento; Depressão materna.

ABSTRACT

Depression during pregnancy is common and may require pharmacological treatment, particularly in moderate or severe cases. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) are among the most commonly used antidepressants; however, intrauterine exposure raises concerns regarding neonatal safety and possible effects on neurodevelopment.¹ The objective of this review was to analyze the evidence on the association between prenatal antidepressant exposure and neonatal and child neurodevelopmental outcomes. An integrative literature review was conducted through a structured PubMed search using descriptors related to antidepressants, pregnancy, prenatal exposure, newborns, child development, ASD, and ADHD. SSRI exposure in late pregnancy is associated with a higher occurrence of delayed neonatal adaptation, generally transient, and a small relative increase in the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn, although the absolute risk remains low.^{2,3} Regarding neurodevelopment, results are heterogeneous, with small associations described for motor development and less consistent findings for cognition and language.⁴⁻⁶ Associations with ASD and ADHD are attenuated or disappear after better control for maternal depression, familial factors, and confounding.⁷⁻⁹ Thus, current evidence does not support a consistent causal relationship between prenatal antidepressant exposure and permanent neurodevelopmental deficits. Treatment decisions should individualize risks and benefits, considering the severity of maternal illness, medication, dosage, gestational stage, and risk of relapse.

Keywords: Antidepressants; Pregnancy; Prenatal Exposure; Newborn; Neurodevelopment; Maternal Depression.

INTRODUÇÃO

A depressão durante a gestação constitui importante problema de saúde materno-infantil, podendo repercutir no funcionamento psicossocial materno, na adesão ao pré-natal e na interação mãe-filho. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS) estão entre os antidepressivos mais utilizados durante a gestação.¹

A exposição fetal a medicamentos psicotrópicos ocorre por transferência placentária e deve ser analisada conforme o período gestacional, as características farmacológicas do medicamento, a dose e as condições clínicas maternas. A avaliação da segurança é complexa, pois a própria depressão materna, sua gravidade, comorbidades, fatores socioeconômicos e características familiares podem influenciar os desfechos infantis.^{4,6}

Entre os desfechos neonatais após exposição a ISRS estão alterações da adaptação neonatal, necessidade de suporte respiratório, irritabilidade, tremores e dificuldades alimentares.²

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido também foi associada à exposição a ISRS no final da gestação.³

Quanto aos efeitos de longo prazo, estudos avaliaram desenvolvimento motor, linguagem, cognição, TEA e TDAH, com resultados inconsistentes. Quanto ao desempenho motor, houve associação entre exposição pré-natal a antidepressivos e a piora deste, mas destacou heterogeneidade metodológica e controle limitado de confundidores.⁸ Estudos posteriores, também encontraram resultados pequenos ou inconsistentes.⁹

Estudos observacionais inicialmente sugeriram associação entre exposição pré-natal a antidepressivos e TEA ou TDAH. Entretanto, fatores familiares, genéticos e ambientais, sugerem importante contribuição.^{5, 7}

Diante da necessidade de equilibrar a saúde mental materna e a segurança fetal e infantil, torna-se relevante sintetizar criticamente as evidências, distinguindo associação estatística de causalidade e considerando as principais limitações metodológicas.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, realizada a partir de busca estruturada na base PubMed, utilizando descritores e palavras-chave como: “Antidepressive Agents”, “Pregnancy”, “Prenatal Exposure Delayed Effects”, “Infant, Newborn”, “Child Development”, “Autism Spectrum Disorder” e “Attention Deficit Disorder with Hyperactivity”.

Foram priorizados estudos observacionais em humanos, incluindo coortes populacionais e estudos de caso-controle, além de revisões sistemáticas e meta-análises relevantes, publicados em inglês, português ou espanhol, que abordassem exposição a antidepressivos durante a gestação e pelo menos um desfecho neonatal ou relacionado ao neurodesenvolvimento infantil. Foram excluídos estudos exclusivamente experimentais em animais, publicações sem avaliação de desfechos infantis e estudos sem relação direta com a exposição pré-natal a antidepressivos.

A síntese dos resultados foi realizada de forma qualitativa e organizada em três eixos: (1) adaptação e morbidade neonatal; (2) desenvolvimento motor, cognitivo e de linguagem; e (3) TEA, TDAH e outros desfechos relacionados ao neurodesenvolvimento.

Por se tratar de revisão baseada exclusivamente em dados secundários provenientes de estudos publicados, não houve coleta de dados individuais de pacientes nem necessidade de submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Sobre os desfechos neonatais, um estudo concluiu que a adaptação neonatal tardia ocorreu em 11,2% dos recém-nascidos expostos e em 4,4% dos não expostos aos ISRS. A associação permaneceu após ajuste para características maternas e apresentou relação dose-resposta.²

A hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido também foi investigada em estudos observacionais e meta-análises. Grigoriadis et al.³ identificaram associação entre exposição a ISRS no final da gestação e hipertensão pulmonar persistente. Entretanto, demonstra que o risco absoluto permanece baixo.³

A respeito das alterações no desenvolvimento motor, cognitivo e da linguagem, a meta-análise de Grove et al.⁸, que incluiu 18 estudos, encontrou associação entre exposição pré-natal a antidepressivos e pior desempenho motor, mas destacou heterogeneidade entre os estudos e controle limitado de potenciais confundidores, recomendando cautela na interpretação causal.⁸

A coorte 3D avaliou 1.489 binômios mãe-filho. Aos dois anos, observou-se associação negativa entre exposição e desenvolvimento motor, sem associações significativas com desenvolvimento cognitivo ou de linguagem. Após ajuste para sintomas depressivos e estresse materno durante a gestação, as associações permaneceram de pequena magnitude.⁹

As associações entre exposição pré-natal a antidepressivos e TEA ou TDAH constituem um dos aspectos mais controversos da literatura.

Uma revisão sistemática identificou que a maioria dos estudos não demonstrava associação consistente entre exposição pré-natal a antidepressivos e TEA após ajuste para depressão ou outros transtornos psiquiátricos maternos. Da mesma forma, a maioria não encontrou aumento do risco de TDAH especificamente associado à exposição a ISRS.⁶

Outra meta-análise, incluindo 18 estudos, identificou associação estatística entre exposição pré-natal a ISRS ou ISRSN e TEA ou TDAH. Entretanto, os autores ressaltaram a possibilidade de que parte das associações decorresse de confundimento não mensurado.⁷

Estudo que avaliou separadamente depressão materna e uso de antidepressivos observou aumento do risco de TEA tanto entre filhos de mulheres com depressão tratada com antidepressivos quanto entre filhos de mulheres com depressão não tratada, sugerindo que a gravidade da depressão materna poderia explicar parte importante da associação, em vez de o tratamento isoladamente constituir fator causal.⁵

CONCLUSÃO

Os achados desta revisão indicam que os possíveis efeitos da exposição pré-natal a antidepressivos variam conforme o período gestacional, o medicamento, a dose e o desfecho avaliado. Há evidência relativamente consistente de maior ocorrência de alterações transitórias de adaptação neonatal após exposição a ISRS no final da gestação, com associação persistente e possível efeito farmacológico direto.² A hipertensão pulmonar persistente também pode estar associada à exposição tardia, mas permanece pouco frequente.³ Quanto ao desenvolvimento infantil, os resultados são menos uniformes: foram observados pequenos efeitos negativos sobre o desenvolvimento motor, sem diferenças significativas consistentes em cognição e linguagem.^{8, 9} As associações com TEA e TDAH permanecem complexas, pois a depressão materna envolve fatores genéticos, ambientais, comportamentais e socioeconômicos que também influenciam o neurodesenvolvimento.^{5, 6} Estudos que reduziram esse confundimento encontraram associação entre antidepressivos e TEA tanto em mulheres com depressão tratada quanto não tratada, reforçando a possível influência da própria doença materna.⁵

Do ponto de vista clínico, a decisão sobre antidepressivos na gestação não deve considerar apenas potenciais riscos fetais, pois a depressão materna não tratada também pode trazer consequências para a gestação e para a saúde materna. A decisão deve ser individualizada, considerando gravidade e histórico da doença, medicamento e dose, período gestacional, tratamentos prévios, risco de recaída após suspensão e preferências da paciente.¹ A principal

limitação da literatura é o predomínio de estudos observacionais. Assim, os resultados devem ser interpretados como associações, e não demonstrações automáticas de causalidade, sempre levando em consideração o risco clínico da gestante.¹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Treatment and management of mental health conditions during pregnancy and postpartum: ACOG Clinical Practice Guideline No. 5. *Obstet Gynecol.* 2023;141(6):1262-1288. doi:10.1097/AOG.0000000000005202. PMID:37486661.
2. Cornet MC, Wu YW, Forquer H, Avalos LA, Sriram A, Scheffler AW, et al. Maternal treatment with selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and delayed neonatal adaptation: a population-based cohort study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2024;109(3):294-300. doi:10.1136/archdischild-2023-326049. PMID:38071585.
3. 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. doi:10.1136/bmj.f6932. PMID:24429387.
4. El Marroun H, White TJH, Verhulst FC, Tiemeier H. Maternal use of antidepressant or anxiolytic medication during pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2014;23(10):973-992. doi:10.1007/s00787-014-0558-3. PMID:24863148.
5. Hagberg KW, Robijn AL, Jick S. Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring. *Clin Epidemiol.* 2018;10:1599-1612. doi:10.2147/CLEP.S180618. PMID:30464639.
6. Araujo JS, Delgado IF, Paumgarten FJR. Antenatal exposure to antidepressant drugs and the risk of neurodevelopmental and psychiatric disorders: a systematic review. *Cad Saude Publica.* 2020;36(2):e00026619. doi:10.1590/0102-311X00026619. PMID:32022173.
7. Leshem R, Bar-Oz B, Diav-Citrin O, Gbaly S, Soliman J, Renoux C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) during pregnancy and the risk for autism spectrum disorder (ASD) and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the offspring: a true effect or a bias? A systematic review and meta-analysis. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(6):896-906. PMID:33655866.
8. Grove K, Lewis AJ, Galbally M. Prenatal antidepressant exposure and child motor development: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2018;142(1):e20180356. doi:10.1542/peds.2018-0356. PMID:29929995.
9. Tanguay N, Abdelouahab N, Simard MN, Séguin JR, Marc I, Herba CM, et al. Antidepressants use during pregnancy and child psychomotor, cognitive and language development at 2 years of age: results from the 3D Cohort Study. *Front Pharmacol.* 2023;14:1252251. doi:10.3389/fphar.2023.1252251. PMID:38035027.