



## Depressão perinatal: balanço entre uso de antidepressivos e riscos no concepto

ISSN 1810-0791 Vol. 4, Nº 11  
Brasília, outubro de 2007

Lenita Wannmacher\*

### Resumo

O balanço entre os efeitos nocivos da depressão perinatal ou do tratamento com antidepressivos, especialmente inibidores seletivos da serotonina (ISRS), sobre o feto e o recém-nascido é difícil de determinar com base nos estudos contemporâneos. A depressão não-tratada compromete a ligação mãe-filho, o desenvolvimento cognitivo e emocional do recém-nascido, a amamentação e outros cuidados exigidos pela criança. Os resultados sobre riscos são controversos, relativamente a malformações congênitas maiores e a outras complicações ao nascimento. Não se observou efeito de classe entre ISRS, mas a análise individual desses medicamentos também é conflitante. De todos eles, a paroxetina, dada em doses altas no primeiro trimestre da gestação, é a que mais consistentemente associa-se a malformações cardíacas. Apesar disso, os autores recomendam a prescrição de antidepressivos quando a gravidade da doença é maior ou há história prévia de depressão. O uso desses medicamentos durante a amamentação não se associou a efeitos nocivos no lactente.



### Introdução

**D**epressão gestacional e depressão pós-parto vêm sendo agora designadas como depressão perinatal, período que pode iniciar mais frequentemente no terceiro trimestre gestacional e continuar até três meses do pós-parto. Os sintomas são similares aos da depressão em outras fases da vida (tristeza, distúrbio do sono, falta de apetite, falta de concentração, irritabilidade), adicionados de

culpa pela incapacidade de cuidar adequadamente do recém-nascido<sup>1</sup>.

A prevalência de depressão nesse período é similar à de mulheres não-gestantes (12-13%)<sup>1</sup>. A incidência tende a ser maior em países em desenvolvimento. Na Índia, a depressão ocorreu em 59 mães (23%) entre sexta e oitava semanas após o parto. A doença relacionou-se a pobreza, relação

\*Lenita Wannmacher é médica e professora de Farmacologia Clínica, aposentada da Universidade Federal do Rio Grande do Sul e da Universidade de Passo Fundo, RS. Atua como consultora do Núcleo de Assistência Farmacêutica da ENSP/FIOCRUZ para a questão de seleção e uso racional de medicamentos. É membro do Comitê de Especialistas em Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS, Genebra, para o período 2005-2009. É autora de quatro livros de Farmacologia Clínica.

marital problemática e sexo do recém-nascido (especialmente após nascimento de meninas)<sup>2</sup>.

A maioria dos episódios resolve espontaneamente, mas um quarto das mães deprimidas ainda tem sintomas em um ano, o que pode comprometer ligação mãe-filho, desenvolvimento cognitivo e emocional do recém-nascido, amamentação e outros cuidados exigidos pela criança, especialmente em famílias com privações socioeconômicas. A depressão também parece associar-se a diferenças no comportamento neonatal e prematuridade. Em mulheres cuja depressão ultrapassa os seis meses posteriores ao parto, a interação positiva com o filho fica mais prejudicada do que naquelas em que cessou antes disso. Esse é importante fator a ser considerado na tomada de decisão de intervir em tal condição<sup>1</sup>.

A gestação favorece a recidiva de depressão maior. Mulheres que suspendem tratamento antidepressivo ao iniciar a gravidez têm grande chance de ter depressão antes do parto<sup>3</sup>.

O tratamento da depressão perinatal tem implicações para a mãe e o desenvolvimento do recém-nascido, especialmente quando sob amamentação natural. Inclui medidas não-medicamentosas (psicoterapia, terapia cognitivo-comportamental, aconselhamento, exercício físico, terapia com luz) e medicamentosas.

O tratamento com antidepressivos é o foco dessa revisão; ela está direcionada a auxiliar no balanço entre benefício e riscos acarretados à mãe e ao conceito e a responder às seguintes perguntas:

- O que fazer com uma mulher que se torna deprimida e requer tratamento durante a gestação ou por meses após o parto?
- Quais são as conseqüências de curto e longo prazo nas crianças expostas à doença materna ou ao tratamento farmacológico?
- Quais são as conseqüências de curto e longo prazo para o lactente de uma mãe que precisa de tratamento antidepressivo?

Os dados para fundamentar as respostas são insuficientes, devido a aspectos práticos e éticos que dificultam estudos de intervenção. Por isso, é necessário valer-se de estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles e levan-

tamentos em bancos de dados) que fornecem informações em que fatores de confusão podem falsear os desfechos. O sensacionalismo que muitas vezes acompanha desfechos negativos reforça a importância de estimular novas e rigorosas pesquisas nesse campo<sup>4</sup>.

## Uso de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)

Fluoxetina, paroxetina e sertralina têm sido comparadas a placebo, antidepressivos tricíclicos e medidas não-medicamentosas, isoladas ou associadas a medicamentos. Embora poucos sejam tais estudos, agentes tricíclicos apresentaram resultados similares aos dos ISRS. Há falta de pesquisa na área, principalmente a que avalie riscos de longo prazo sobre o desenvolvimento de crianças nascidas de mães que usaram antidepressivos.

### Benefício

O benefício de tratamento foi avaliado fundamentalmente por escalas de depressão, em estudos com pequeno número de participantes, de curta e média duração e com baixa qualidade metodológica. Alguns citados e criticados pelo *Clinical Evidence*,<sup>1</sup> mostram que fluoxetina (20 mg) superou o placebo; paroxetina (50 mg) isolada apresentou resultados similares aos da associação de paroxetina e terapia cognitivo-comportamental; sertralina (50-200 mg) não foi significativamente diferente de nortriptilina (75-150 mg) em 8 semanas. Porém, significativamente mais mulheres desistiram de tomar sertralina em comparação com nortriptilina (42% com sertralina vs. 24% com nortriptilina;  $P = 0,03$ )<sup>5</sup>.

### Riscos para o feto e o recém-nascido

Tanto a depressão materna quanto a exposição pré-natal a ISRS alteram a saúde neonatal. Distinguir os efeitos de cada influência permanece um desafio.

Em estudo populacional<sup>6</sup>, dados referentes a desfechos de recém-nascidos foram cruzados com dados de saúde materna e prescrições maternas pré-natais durante um período de 39 meses. A comparação se fez com mães deprimidas tratadas com ou sem ISRS e com controles não-expostos.

Depressão durante a gestação foi encontrada em 14% das gestantes, tendo a exposição a ISRS aumentado de 2,3% a 5,0% no período de estudo. Os recém-nascidos expostos apresentaram menor peso ao nascer em comparação aos de mães deprimidas sem uso daqueles fármacos, bem como aumentou a proporção de crianças nascidas com menos de 37 semanas. Ainda nos recém-nascidos expostos a ISRS ocorreu maior proporção de doença respiratória neonatal (13,9% vs. 7,8%), icterícia (9,4% vs. 7,5%) e problemas de amamentação (3,9% vs. 2,4%) em comparação a neonatos de mães que não os receberam.

Em outro estudo de base populacional<sup>7</sup>, foram analisados registros de 1782 gestantes que receberam ISRS, tendo como objetivo desfechos detectados nos recém-nascidos, em comparação com controles não-expostos onde a comparação foi sempre interna. Também se compararam tais desfechos em neonatos submetidos à exposição em diferentes trimestres da gestação.

Malformações maiores não foram mais comuns em fetos e neonatos de mulheres em uso de ISRS no primeiro trimestre da gestação ( $n = 1.398$ ) quando comparados aos das que não os usaram ( $P = 0,4$ ). Quando os antidepressivos foram usados no terceiro trimestre, 15,7% dos neonatos precisaram ser tratados em unidade de cuidados especiais em comparação a 11,2% dos expostos somente no primeiro trimestre (OR ajustado: 1,6; IC95%: 1,1-2,2;  $P = 0,009$ ). Não houve aumento de risco de prematuridade, baixo peso ao nascer ou pequena idade gestacional em qualquer trimestre de uso em comparação à exposição no primeiro trimestre.

Em estudo de casos e controles<sup>8</sup>, 14 lactentes com hipertensão pulmonar primária (HPP) haviam sido expostos a ISRS depois da vigésima semana da gestação. Nos controles, houve seis recém-nascidos com HPP (OR ajustada = 6,1; IC95%: 2,2-16,8). O risco para essa condição não aumentou com exposição aos ISRS antes da 20<sup>a</sup> semana ou com uso materno de antidepressivos de outra categoria em qualquer momento da gravidez.

Em coorte de base populacional<sup>9</sup>, gestantes que receberam ISRS no primeiro trimestre da gestação tiveram crianças com malformações congênicas na proporção de 4,9%, em comparação às que não

foram medicadas com aqueles fármacos (3,4%), correspondendo a risco relativo ajustado de 1,34 (IC95%: 1,00-1,79). De 453 mulheres com prescrições durante segundo e terceiro meses da gravidez, nasceram 31 (6,8%) crianças com malformações (RR ajustado = 1,84; IC95%: 1,25-2,71). Tal resultado sugere que o uso em fases mais tardias aumenta o risco.

Todos os antidepressivos se excretam no leite em quantidades maiores ou menores<sup>1</sup>. Análise conjunta de crianças amamentadas por mães recebendo nortriptilina paroxetina e sertralina mostrou níveis séricos não-detectáveis desses antidepressivos. Dos fármacos em uso corrente, fluoxetina, no lactente, associou-se à maior proporção (22%) de níveis séricos aumentados acima de 10% das concentrações séricas médias maternas. Os dados referentes a citalopram indicaram que o fármaco produziu níveis elevados em lactentes na proporção de 17%<sup>10</sup>. A quantidade existente no leite varia com o momento em que o medicamento foi tomado e em que parte do leite foi feita a dosagem. Em geral, o uso materno não induz no lactente níveis substanciais que impeçam a amamentação. Porém, os lactentes de mães em uso de ISRS devem ser monitorizados com respeito a dificuldade de sucção, pouco ganho de peso, estado de sono, mudança comportamental etc<sup>4</sup>. Uma vez que o antidepressivo iniciado na gravidez deverá continuar no período de pós-parto, isso deve ser considerado para mães que planejam amamentar<sup>3</sup>.

A partir de dados do *National Birth Defects Prevention Study*, foi feito um estudo de casos e controles<sup>11</sup>. Considerou-se o tratamento com qualquer ISRS desde um mês até três meses depois da concepção. Não houve associação significativa entre exposição materna aos ISRS e risco aumentado de defeitos congênicos cardíacos ou da maioria de outros defeitos categorizados. Pequeno número de expostos apresentou anencefalia (nove casos), craniossinostose (24 expostos) e onfalocele (11 expostos), sendo pequenos os riscos absolutos, de modo que essas observações necessitam de confirmação proveniente de outros estudos.

Outro estudo<sup>12</sup> procurou medir a associação entre risco de defeitos ao nascer e exposição materna a ISRS no primeiro trimestre da gestação em 9849 neonatos com defeitos e 5860 neonatos sem defeitos (controles) que participaram do *Slone*

*Epidemiology Center Birth Defects Study*. O uso de ISRS não se associou significativamente a risco de craniossinostose, onfalocele e defeitos cardíacos. Análises de diferentes representantes de ISRS mostraram associações significativas entre sertralina e onfalocele (OR= 5,7; IC95%: 1,6- 20,7; três expostos) e defeitos septais (OR: 2,0; IC95%: 1,2-4,0; 13 expostos) e entre paroxetina e defeitos obstrutivos do débito do ventrículo direito (OR: 3,3; IC95%: 1,3-8,8; seis expostos). Outros ISRS e antidepressivos de categorias diferentes não aumentaram o risco de outras malformações. Os defeitos específicos foram raros e seu risco absoluto, pequeno.

A partir de registros nacionais, estudo sueco<sup>13</sup> identificou 6.481 mulheres que referiram usar ISRS no início da gravidez e seus 6.555 neonatos. Em geral, não houve aumento de risco de malformações. Paroxetina associou-se a defeitos de septo cardíaco, com risco relativo estimado em 2,22 (IC95%: 1,39-3,55) em comparação à população em geral. Porém, isso não ocorreu com outros ISRS. Não houve associação com cranioestenose ou onfalocele.

Avaliaram-se a prescrição de antidepressivos tricíclicos (AT) e de ISRS em 2201 gestantes e sua associação com complicações perinatais e defeitos congênitos nos recém-nascidos expostos *in utero*. As taxas de risco foram comparadas às de recém-nascidos cujas mães não receberam antidepressivos durante a gestação. Os neonatos expostos a ISRS e AT tiveram maior taxa de prematuridade. Recém-nascidos a termo expostos a ISRS e AT no terceiro trimestre apresentaram risco aumentado de síndrome de membrana hialina, distúrbios endócrinos e metabólicos, hipoglicemia, distúrbios na regulação térmica e convulsões. Dos 182 neonatos expostos a paroxetina, nenhum teve risco aumentado de defeitos de septos cardíacos<sup>14</sup>.

Em revisão sistemática<sup>15</sup>, os autores avaliam que tratamentos farmacológicos e não-farmacológicos para depressão perinatal associam-se a desfechos positivos e negativos. Nenhuma decisão parece destituída de risco. Porém, enfatizam os efeitos deletérios de doença mental não-tratada na mãe, com repercussões na saúde dos bebês, pelo que recomendam a intervenção.

Não se definiu efeito adverso de classe para ISRS. Para cada representante avaliado individualmente,

os resultados também são conflitantes. Paroxetina tem sido o agente mais consistentemente associado a risco quando administrado em dose mais alta e precocemente na gestação. Apontam-se malformações congênitas cardíacas.

Com base em registros médicos de 1403 gestantes, estudo de casos e controles<sup>16</sup> identificou 101 neonatos com malformações maiores, havendo malformações cardíacas em 24. Após ajuste para fatores de confusão, o uso de paroxetina (OR= 1,38; IC 95%: 0,49-3,92) e o de outros ISRS (OR = 0,89; IC95%: 0,28-2,84) no primeiro trimestre da gestação não aumentou significativamente o risco de malformações cardíacas. No entanto, doses superiores a 25 mg/dia de paroxetina durante o primeiro trimestre aumentaram o risco de malformações maiores (OR ajustada = 2,23; IC95%: 1,19- 4,17) e cardíacas (OR ajustada = 3,07; IC95%: 1,00-9,42).

Metanálise<sup>17</sup> mostrou que paroxetina administrada no primeiro trimestre da gestação associou-se a malformação cardíaca (OR= 1,72; IC95%: 1,22-2,42). Nessa análise, paroxetina foi mais prescrita para tratamento de ansiedade e pânico.

Revisão<sup>18</sup> aponta que uso de paroxetina e outros ISRS no terceiro trimestre da gestação pode associar-se a síndrome de abstinência no recém-nascido, manifestada por agitação, transtorno em tônus e sucção ou convulsões.

## Conclusões

- À luz das limitadas e conflitantes evidências contemporâneas, a decisão de tratar ou não-tratar medicamentosamente a depressão perinatal continua sendo um desafio médico.
- **Não tratar depressão durante a gravidez pode gerar efeitos deletérios à mãe e ao conceito**, comprometendo ligação mãe-filho, desenvolvimento cognitivo e emocional do recém-nascido, amamentação e outros cuidados exigidos pela criança.
- **A decisão de tratar deve levar em conta** intensidade da doença, história prévia de depressão e preferências da paciente. Em casos leves, tratamentos não-farmacológicos devem ser primeiramente considerados. Em depressão mais grave, a gestante deve receber antidepressivos isolados ou em combinação com medidas não-farmacológicas.
- ISRS parecem ser benéficos na depressão perinatal, com base em sua eficácia no tratamento de distúrbios depressivos em geral.
- O risco de malformações congênitas associado à exposição antenatal de ISRS permanece controverso. Nos estudos observacionais, os riscos relativos são consistentes e maiores quando a exposição se dá mais tardiamente na gestação.
- Mesmo em estudos que detectaram malformações associadas ao uso de antidepressivos no início da gravidez, o risco absoluto foi pequeno.
- Além de malformações potenciais, ISRS podem induzir hipertensão pulmonar primária no recém-nascido, prematuridade, baixo peso ao nascer, maior necessidade de atendimento em unidade de cuidados especiais e síndrome de abstinência no recém-nascido, manifestada por agitação, transtorno em tônus e sucção ou convulsões.
- O uso de ISRS durante a amamentação não trouxe aumento de risco ao lactente, embora fluoxetina e citalopram determinassem aumento de mais de 10% nos níveis nos lactentes em relação às concentrações médias maternas.
- Paroxetina (mais de 25 mg/dia) prescrita no primeiro trimestre da gestação é o antidepressivo mais consistentemente associado a malformações congênitas, especialmente cardíacas.

## Referências Bibliográficas

1. Howard L. Postnatal depression. *BMJ Clinical Evidence*. Web publication date: 01 Apr 2007 (based on September 2006 search)
2. Patel V, Rodrigues M, DeSouza N. Gender, poverty, and postnatal depression: a study of mothers in Goa, India. *Am J Psychiatry* 2002; 159 (1): 43–47.
3. Freeman MP. Antenatal Depression: Navigating the Treatment Dilemmas. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1162-1165.
4. Yonkers KA. The Treatment of Women Suffering From Depression Who Are Either Pregnant or Breastfeeding. *Am J Psychiatry* 2007; 164: 1457-1459.
5. Wisner K, Hanusa BH, Perel JM, et al. Postpartum depression: a randomized trial of sertraline versus nortriptyline. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 353–360.
6. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006; 63(8): 898-906.
7. Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005; 106(6):1289-1296.

8. Chambers CD, Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, Mitchell AA, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354: 579-587.
9. Wogelius P, Nørgaard M, Gislum M, Pedersen L, Munk E, Mortensen PB, Lipworth L, Sørensen HT. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology* 2006; 17(6):701-704.
10. Weissman AM, Levy BT, Hartz AJ, Bentler S, Donohue M, Ellingrod VL, Wisner KL. Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry* 2004; 161 (6): 1066-1078.
11. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM; National Birth Defects Prevention Study. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356 (26): 2684-2692.
12. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007; 356 (26): 2675-2683.
13. Källén BA, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79 (4): 301-308.
14. Davis RL, Rubanowice D, McPhillips H, Raebel MA, Andrade SE, Smith D, Yood MU, Platt R; HMO Research Network Center for Education, Research in Therapeutics. Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16 (10):1086-1094.
15. Misri S, Kendrick K. Treatment of perinatal mood and anxiety disorders: a review. *Can J Psychiatry* 2007; 52 (8): 489-498.
16. Bérard A, Ramos E, Rey E, 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):18-27.
17. Bar-Oz B, Einarson T, Einarson A, Boskovic R, O'Brien L, Malm H, Bérard A, Koren G. Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. *Clin Ther* 2007; 29(5): 918-926.
18. Anónimo. Paroxetina y otros antidepresivos, y riesgo de malformaciones congénitas. *Buttleletí Groc* 2006; 19 (4): 15.

**Vol. 4, Nº 12 - Interações de medicamentos com álcool: mitos e verdades**

© Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde - Brasil, 2007. Todos os direitos reservados.

É permitida a reprodução total ou parcial desta obra, desde que seja citada a fonte e não seja para venda ou qualquer fim comercial.

As opiniões expressas no documento por autores denominados são de sua inteira responsabilidade.

Endereço: OPAS/OMS, SEN Iote 19  
Brasília – DF, CEP 70800-400

Site: <http://www.opas.org.br/medicamentos>  
E-mail: [webmaster.hse@bra-ops-oms.org](mailto:webmaster.hse@bra-ops-oms.org)

**Uso Racional de Medicamentos: Temas Selecionados** é uma publicação da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologias da Organização Pan-Americana da Saúde/ Organização Mundial da Saúde – Representação do Brasil e do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos da Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos do Ministério da Saúde.

**Representantes institucionais:**

James Fitzgerald: Coordenador da Unidade Técnica de Medicamentos e Tecnologia. OPAS/OMS.  
Dirceu Brás Aparecido Barbano: Diretor do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Ministério da Saúde.

**Coordenação da publicação / Revisão de Texto:** Orenzio Soler (OPAS/OMS). **Texto e pesquisa:** Lenita Wannmacher (UPF-RS/Membro Efetivo do Comitê de Seleção e Uso de Medicamentos Essenciais da OMS). **Consultor de Comunicação:** Carlos Wilson de Andrade Filho (OPAS/OMS). **Normalização:** Centro de Documentação – CEDOC (OPAS/OMS). **Conselho Editorial:** Adriana Maria Parreiras Marques (OPAS/OMS); Adriana Mitsue Ivama (ANVISA); Cláudia Garcia Serpa Osório de Castro (NAF/ENSP/FIOCRUZ); Fabíola Sulpino Vieira (SE/MS); Paulo Sergio Dourado Arrais (GPUIM/UFCE); Rafael Mota Pinheiro (FURB/BLUMENAU) e Rogério Hoefler (CEBRIM/CFF). **Layout e Diagramação:** Grifo Design Ltda.

Este Boletim é direcionado aos profissionais de saúde, com linguagem simplificada, de fácil compreensão. Representa a opinião de quem capta a informação em sólidas e éticas pesquisas disponíveis, analisa e interpreta criticamente seus resultados e determina sua aplicabilidade e relevância clínica no contexto nacional. Tal opinião se guia pela hierarquia da evidência, internacionalmente estabelecida e aceita. Assim, revisões sistemáticas, metanálises e ensaios clínicos de muito bom padrão metodológico são mais considerados que estudos quase-experimentais, estes, mais do que estudos observacionais (coortes, estudos de casos e controles, estudos transversais), e ainda estes, mais do que a opinião de especialistas (consensos, diretrizes, séries e relatos de casos). É pela validade metodológica das publicações que se fazem diferentes graus de recomendação de condutas.



**Organização Pan-Americana da Saúde**  
Escritório Regional para as Américas da Organização Mundial da Saúde

Ministério da Saúde ISSN 1810-0791