



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS ARARANGUÁ
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO BACHARELADO EM MEDICINA

Camilla Couto Beirão
Isadora Caroline Bitencourt

**USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GESTAÇÃO E O AUTISMO COMO
DESFECHO: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Araranguá

2024

Camilla Couto Beirão
Isadora Caroline Bitencourt

**Uso de Antidepressivos Durante a
Gestação e o Autismo Como Desfecho:
Uma Revisão Integrativa**

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado ao Curso de Medicina do Departamento de Ciências da Saúde do Centro de Ciências, Tecnologias e Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina - Campus Araranguá como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ritele Hernandez da Silva

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Melissa Negro-Dellacqua

Araranguá

2024

Ficha catalográfica gerada por meio de sistema automatizado gerenciado pela BU/UFSC.
Dados inseridos pelo próprio autor.

Beirão, Camilla Couto

uso de antidepressivos durante a gestação e o autismo
como desfecho : uma revisão integrativa / Camilla Couto
Beirão, Isadora Caroline Bitencourt ; orientadora, Ritele
Hernandez Da Silva, coorientadora, Melissa Negro-
Dellacqua, 2024.

39 p.

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -
Universidade Federal de Santa Catarina, Campus Araranguá,
Graduação em Medicina, Araranguá, 2024.

Inclui referências.

1. Medicina. 2. antidepressivos. 3. gestação . 4.
autismo. I. Bitencourt, Isadora Caroline. II. Da Silva,
Ritele Hernandez. III. Negro-Dellacqua, Melissa . IV.
Universidade Federal de Santa Catarina. Graduação em
Medicina. V. Título.

Camilla Couto Beirão
Isadora Caroline Bitencourt

**Uso de antidepressivos durante a gestação e o autismo como desfecho: uma revisão
integrativa**

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de Uso de Antidepressivos Durante a Gestação e o Autismo como Desfecho - Uma Revisão Integrativa e aprovado em sua forma final pelo Curso de Medicina.

Araranguá, 25 de junho de 2024.

Coordenação do Curso

Banca examinadora

Prof^ª. Dr^ª. Ritele Hernandez da Silva
Orientadora

Prof^ª. Dr^ª. Simone Antunes Farias
Universidade Federal de Santa Catarina

Dr^ª. Geovana Dagostin Savi Bortolotto
Universidade Federal de Santa Catarina

Araranguá, 2024.

RESUMO

Atualmente, a depressão demonstra alta prevalência durante o período gestacional, porém existe uma vasta hesitação relacionada a utilização de antidepressivo neste ínterim, pois diversos estudos associam a exposição intrauterina a antidepressivos e o desenvolvimento de diversos desfechos negativos, dentre os mais citados, o transtorno do espectro autista (TEA). Com isso, o objetivo central do estudo foi compreender se existe associação entre uso de antidepressivos durante a gestação e o desenvolvimento de transtorno do espectro autista (TEA) como desfecho. Para isso, foi realizado uma revisão integrativa da literatura utilizando as plataformas PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e o ScienceDirect, incluindo artigos publicados entre 2014 a 02 de abril de 2024, direcionados à pesquisa do uso de antidepressivos durante a gestação e autismo como possível desfecho, através dos seguintes descritores "Antidepressant agents"; "pregnancy"; "autistic disorder". Como resultado, foram encontrados 160 estudos disponíveis no total, restando 16 artigos após remoção de pesquisas repetidas ou que não se encaixavam nos critérios de inclusão. Após revisão detalhada, dos 16 artigos selecionados apenas 3 encontraram o referido desfecho. Por fim, foi observado que o autismo parece estar mais relacionado com a depressão materna do que com o uso de antidepressivos durante a gestação.

Palavras-chave: antidepressivos; depressão; gestação; autismo.

ABSTRACT

Depression is currently highly prevalent during pregnancy, but there is a great deal of hesitation about the use of antidepressants in the meantime, as several studies have associated intrauterine exposure to antidepressants with the development of various negative outcomes, including autism spectrum disorder (ASD). The main aim of this study was to understand whether there is an association between the use of antidepressants during pregnancy and the development of autism spectrum disorder (ASD) as an outcome. To this end, an integrative literature review was carried out using the PubMed, Virtual Health Library (VHL) and ScienceDirect platforms, including articles published between 2014 and April 2, 2024, aimed at researching the use of antidepressants during pregnancy and autism as a possible outcome, using the following descriptors "Antidepressant agents"; "pregnancy"; "autistic disorder". As a result, a total of 160 studies were found, leaving 16 articles after removing repeated searches or those that did not fit the inclusion criteria. After a detailed review, of the 16 articles selected, only 3 found the aforementioned outcome. Finally, it was observed that autism seems to be more related to maternal depression than to the use of antidepressants during pregnancy.

Keywords: depression; antidepressive agents, pregnancy, autistic disorder.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	1
2 DESENVOLVIMENTO.....	3
2.1 METODOLOGIA.....	3
2.2 RESULTADOS E DISCUSSÕES.....	4
2.2.1 AUSÊNCIA DE RELAÇÃO COM O AUTISMO.....	16
2.2.2 AUTISMO COMO DESFECHO.....	21
3 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	23
REFERÊNCIAS.....	25

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, Quinta Edição (DSM-5), a depressão no periparto, é descrita como o episódio depressivo que ocorre durante a gravidez ou nas quatro primeiras semanas após o parto. Dessa maneira, inclui a depressão durante a gravidez como um transtorno do periparto. O transtorno depressivo maior (TDM) é frequente durante a gestação, principalmente em países em desenvolvimento (Febrasgo, 2018). A maior incidência nesses países ocorre devido a influência socioeconômica (Wickramaratne *et al.*, 2022). Além dos fatores socioeconômicos, história de depressão anterior, eventos estressores no último ano, ansiedade durante a gestação, falta de uma rede de apoio, baixa escolaridade, tabagismo, ser mãe solteira e uma gravidez não planejada ou não desejada, também contribuem para o risco de depressão nesse grupo de mulheres (Lancaster *et al.*, 2010).

Foi demonstrado que as mulheres têm mais chances de desenvolverem depressão durante a gravidez do que em qualquer outro período da vida. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), em dados publicados em 2022, 20% das mulheres terão doença mental durante a gestação ou pós-parto (ONU News, 2022). A depressão gestacional é acompanhada de diversos fatores de riscos materno-fetais, como pré eclampsia, diabetes gestacional, alterações cerebrais e comportamentais na prole, parto prematuro, aborto (Febrasgo, 2018), complicações perinatais, baixas pontuações na Escala de Apgar, aumento nos índices de internações neonatais, interrupção da amamentação e aumento do risco de abuso infantil e negligência (Febrasgo, 2020). Diante ao exposto, gestantes que apresentam depressão são classificadas como portadoras de gravidez de alto risco (Febrasgo, 2018).

Para o tratamento do TDM em mulheres grávidas, deve-se analisar o risco de não tratar o transtorno, considerar primeiramente um tratamento não farmacológico, conhecer os fatores de risco *versus* benefício do tratamento farmacológico e orientar a paciente acerca da melhor escolha (Febrasgo, 2018). Segundo o autor, recomenda-se a monoterapia e o uso das menores doses com efeito terapêutico. A

dependem da gravidade, mulheres com depressão de leve a moderada, sem história de depressão severa, podem recorrer à psicoterapia (Chaudron, 2013). Para gestantes com sintomas severos, recorrências ou a falta de acesso a psicoterapia, existe a necessidade do uso de antidepressivos. Os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) são os antidepressivos mais frequentemente recomendados, seguidos por inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina e serotonina (IRSNs), tricíclicos, e, raramente, inibidores da monominoxidase (IMAOs) (Ramos *et al.*, 2007).

Há uma infinidade de estudos que buscam encontrar associações entre o uso de antidepressivos durante a gestação e seus riscos. O uso de paroxetina durante o primeiro trimestre de gravidez, por exemplo, foi associado ao aumento de risco de malformações cardíacas (Bar-oz, 2007). Uma metanálise mais recente, revelou que o uso de paroxetina aumentou o risco de malformações cardíacas, mas não defeitos cardíacos septais e que a fluoxetina está relacionada com malformações cardíacas e defeitos septais (Grigoriadis, 2014). Grigoriadis (2014) ainda encontrou associação entre uso de ISRSs e a hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, porém o aumento do risco não justifica a interrupção do uso.

Entretanto, o uso de antidepressivos durante a gestação tem sido alvo de controvérsias, e devido ao aumento da prevalência do transtorno do espectro autista (TEA) e a necessidade do uso de antidepressivos durante a gestação, aumentam-se as pesquisas sobre uma possível associação entre ambos (Robinson, 2015). Uma metanálise encontrou associação entre o uso de ISRSs pela mãe e o aumento do risco de TEA em crianças (Man *et al.*, 2015). Outro estudo, encontrou evidências da associação entre o uso de ISRSs durante a gestação e o risco de autismo, comparando grupo exposto e não exposto (Kim *et al.*, 2019). Em contrapartida, em sua revisão, Robinson (2015), concluiu que existem mais evidências de que o uso de antidepressivos durante o período não causam autismo, do que evidências de que causam. Por fim, uma pesquisa utilizando controle de irmãos expostos e não expostos, não encontrou risco aumentado de autismo associado à exposição de antidepressivos durante o primeiro trimestre (Sujan, 2017).

O TEA é considerado um transtorno do neurodesenvolvimento pelo DSM-5,

caracterizado por alterações na comunicação e subsistemas da linguagem (pragmática, gramática, semântica, sintaxe, fonologia e morfologia na linguagem oral e escrita) com graus distintos de comprometimento e, por isso, considerada um espectro (Vogindroukas *et al.*, 2022). Apresenta prevalência em cerca de 1% da população mundial, predominantemente no sexo masculino (Lai; Lombardo; Baron-Cohen, 2014). Nos Estados Unidos, 1 em cada 36 crianças de 8 anos possuem autismo, sendo que em 2000 a prevalência era 1 em 150 crianças (Maenner, 2023). Dessa forma, os números mostram um aumento significativo na prevalência do transtorno no país. Com a etiologia não definida, acredita-se que seja decorrente da interação genética e ambiental (Kaplan *et al.*, 2017).

Diante desse contexto, o embate entre os estudos que exploram a possível ligação entre o uso de antidepressivos e o desenvolvimento do autismo evidenciou a urgência de uma análise minuciosa das relações causais. Nesse sentido, nossa meta é investigar se a administração de antidepressivos durante a gestação está associada à patogênese do TEA na prole por meio de uma revisão integrativa da literatura.

2 METODOLOGIA

Este estudo consiste em uma revisão integrativa da literatura, uma abordagem metodológica de pesquisa bibliográfica cujo propósito reside na seleção e análise criteriosa, além da síntese dos resultados mais pertinentes relacionados ao tema (Pompeo; Rossi; Galvão, 2009). Este método de estudo se caracteriza como uma modalidade mais abrangente que permite a inclusão de diversas abordagens metodológicas, sejam elas qualitativas ou quantitativas (Souza, Silva; Carvalho, 2010).

O presente estudo pautou-se na seguinte pergunta norteadora: “O uso de antidepressivos durante a gestação influencia no desenvolvimento do autismo como desfecho?” A seleção dos artigos a serem incluídos no espaço amostral foi realizada mediante a pesquisa em periódicos nacionais e internacionais que estão indexados em plataformas amplamente empregadas no âmbito acadêmico, tais como,

PubMed, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e ScienceDirect. A chave de busca de acordo com os descritores segundo o DeCS/MeSH (Descritores em Ciências da Saúde): "antidepressive agents" AND "pregnancy" AND "autistic disorder" e "antidepressivos" E "gestação" E "autismo". Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos publicados na íntegra (*Full Text* e *Free Full Text*), em inglês e/ou português, que retratam a temática referente ao uso de antidepressivos durante a gestação e o autismo como possível desfecho, publicados entre Janeiro de 2014 a 02 de Abril de 2024. Como critério de exclusão, adotou-se produções acadêmicas em outras línguas, ensaios clínicos, editoriais, comentários e artigos que não se enquadram em qualquer um dos critérios de inclusão. Para coleta de dados, foi utilizado o roteiro de pesquisa elaborado pelos autores, contemplando os seguintes itens: título, autores e ano, método/delineamento, objetivos e conclusão do estudo. A busca principal foi realizada de forma independente por 2 autores, que selecionaram e analisaram os artigos.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

No presente estudo, utilizaram-se os seguintes descritores: "antidepressive agents" AND "pregnancy" AND "autistic disorder" e "antidepressivos" E "gestação" E "autismo".

A busca das referências dos artigos se deu nas plataformas já descritas anteriormente (Pubmed, BVS, ScienceDirect). No total foram encontrados 160 artigos, tendo sido excluídos 32 artigos por não se enquadrarem no período de publicação do estudo. Ao excluir as publicações que não se encaixavam no eixo temático, restaram 92 artigos. Dentro deste número, 74 artigos adequaram-se nos critérios de exclusão ou eram repetidos, restando, portanto, 16 artigos para estudo (Tabela 1).

Tabela 1 - Artigos encontrados nas plataformas conforme critérios de seleção

Critérios de seleção	Plataforma PubMed	Plataforma BVS	Plataforma ScienceDirect	Total de artigos para revisão
1ª seleção: descritores em inglês e português	27	90	43	160
2ª seleção: 10 anos	26	88	14	128
3ª seleção: eixo temático	24	68	0	92
4ª seleção: aplicação dos critérios de exclusão e artigos repetidos	3	13	0	16

Fonte: Elaborado pelas autoras (2024).

O Quadro 1 mostra os artigos que foram obtidos como resultado da presente revisão integrativa. Como os tópicos abordados são de grande abrangência e diferem entre si, a discussão será categorizada com os principais efeitos e dividida em subtópicos: a) Ausência de relação com o autismo e; b) Autismo como desfecho.

Quadro 1 - Síntese de análise dos artigos selecionados a partir dos critérios de inclusão e exclusão obtidos como resultado da presente revisão integrativa.

TÍTULO	AUTORIA E ANO	MÉTODO/ DELINEAMENTO	OBJETIVO	CONCLUSÃO
1. Should Antidepressants be Avoided in Pregnancy?	Besag e Vasey, 2023	Revisão sistemática	O objetivo desta revisão foi investigar as evidências de análises de grupos controle de irmãos para resultados adversos na prole associados à exposição a antidepressivos durante a gravidez.	Estes resultados fornecem evidências de que muitas das associações anteriormente relatadas entre a exposição pré-natal a antidepressivos e os resultados adversos na prole já não são estatisticamente significativas quando a prole exposta é comparada com irmãos não expostos. As poucas diferenças estatisticamente significativas nas análises irmão-controle eram geralmente pequenas e de significado clínico duvidoso. As decisões sobre o tratamento antidepressivo durante a gravidez devem ser tomadas individualmente, com base em evidências de estudos devidamente controlados, e não em informações enganosas baseadas em estudos que não controlaram adequadamente os fatores de confusão.

<p>2. Prenatal Antidepressant Exposures and Autism Spectrum Disorder or Traits: A Retrospective, Multi-Cohort Study.</p>	<p>Brennan et al., 2023</p>	<p>Estudo de coorte</p>	<p>A exposição pré-natal a antidepressivos tem sido associada a um risco acrescido de perturbações do desenvolvimento neurológico na infância, incluindo o transtorno do espectro autista (TEA). O estudo utilizou dados de múltiplas coortes do programa Environmental influences on Child Health Outcomes (ECHO) (N=3129) para testar esta associação e determinar se a associação se mantinha após o ajuste para a depressão materna no pré-natal e outros potenciais fatores de confusão.</p>	<p>No geral, não encontramos qualquer associação entre a exposição pré-natal a antidepressivos e os diagnósticos ou traços de TEA. A interrupção do uso de antidepressivos durante a gravidez não parece ser justificada com base no aumento do risco de TEA na descendência.</p>
--	-----------------------------	-------------------------	---	---

<p>3. Neonatal and Childhood Outcomes in Offspring of Pregnant Women Using Antidepressant Medications: A Critical Review of Current Meta-Analyses.</p>	<p>Uguz; 2020</p>	<p>Revisão sistemática</p>	<p>Realizar uma revisão crítica dos resultados das metanálises atuais sobre o risco de parto prematuro, baixo peso ao nascer, doença pulmonar persistente hipertensão, aborto espontâneo, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) e espectro do autismo em crianças expostas a antidepressivos durante a gestação.</p>	<p>Em conclusão, os resultados das meta-análises disponíveis sugerem que os recém-nascidos ou filhos de mães que usam antidepressivos durante a gravidez podem ter um risco maior de ter os resultados específicos examinados nesta revisão, em comparação com mães que não usam esses medicamentos. Apesar dos riscos mais elevados com o uso de antidepressivos, o risco absoluto parece ser baixo. Além disso, os possíveis efeitos de fatores de confusão como a psicopatologia materna subjacente e a sua comorbilidade, bem como a utilização combinada de psicotrópicos devem ser considerados na interpretação dos resultados. Os dados da meta-análise atual mostraram que o risco elevado de parto prematuro, mas não de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade e transtorno do espectro autista continuaram a ser estatisticamente significativos mesmo quando as comparações foram efetuadas com pacientes com depressão não tratada.</p>
--	-------------------	----------------------------	---	--

<p>4. Antenatal exposure to antidepressant drugs and the risk of neurodevelopmental and psychiatric disorders: a systematic review.</p>	<p>Araujo et al., 2020</p>	<p>Revisão sistemática</p>	<p>Investigar se a exposição intrauterina a antidepressivos aumenta o risco de transtornos do espectro autista (TEA), transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), esquizofrenia e outros transtornos mentais e déficits cognitivos e de desenvolvimento em lactentes e pré-escolares.</p>	<p>Este estudo não encontrou nenhuma evidência consistente de associação entre a exposição pré-natal a antidepressivos e riscos aumentados de TEA, TDAH, doenças psiquiátricas e déficits cognitivos e/ou de desenvolvimento em crianças pré-escolares.</p>
<p>5. <i>In utero</i>exposure to antidepressant medication and neonatal and child outcomes: a systematic review.</p>	<p>Fitton et al., 2019</p>	<p>Revisão sistemática</p>	<p>O objetivo deste estudo é fazer uma revisão sistemática dos estudos publicados, que relatam os resultados da prole após a exposição <i>in utero</i> a medicamentos antidepressivos, que</p>	<p>Quando comparada com um grupo de depressão não tratada, a exposição aos antidepressivos foi associada a resultados adversos no nascimento, embora não existam dados suficientes para determinar se a associação entre antidepressivos e defeitos congênitos ou perturbações do desenvolvimento é uma associação verdadeira. No entanto, embora tenhamos comparado a depressão tratada com a não tratada, ainda pode haver confusão residual, já que um grupo deprimido não tratado provavelmente terá depressão menos</p>

			utilizaram um grupo de comparação com depressão não tratada.	grave.
6. Association between maternal antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder: an updated meta-analysis.	Zhou et al., 2018	Revisão sistemática	Apresentamos uma meta-análise atualizada da associação entre o uso de antidepressivos maternos durante a gravidez e o TEA.	Não foram evidenciadas associações significativas entre o uso materno de antidepressivo durante a gestação e TEA.
7. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations.	Morales et al., 2018	Revisão sistemática de estudos observacionais	Efetuamos uma revisão sistemática destes estudos para realçar o efeito que as limitações metodológicas importantes têm nessas análises e para considerar abordagens para a realização, comunicação e	Os estudos observacionais existentes que medem o risco de TEA e TDAH, com a exposição a antidepressivos, são heterogêneos na sua concepção. As comparações clássicas entre mulheres expostas e não expostas durante a gravidez apresentam um risco elevado de confusão residual. As comparações alternativas e os estudos com irmãos podem ajudar na interpretação da causalidade e a sua utilidade requer uma avaliação mais aprofundada, incluindo a compreensão dos potenciais limitações da realização de meta-análises com esses dados.

			interpretação de estudos futuros.	
8. No Increased Risk of ASD, ADHD, or SGA with First-Trimester Antidepressant Use	Slawson, 2017	Estudo de coorte retrospectivo.	A exposição materna a um antidepressivo no primeiro trimestre da gravidez aumenta o risco de parto prematuro, pequeno para a idade gestacional (PIG), transtorno do espectro do autismo (TEA) ou transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) na prole?	O uso materno de antidepressivos durante o primeiro trimestre da gravidez está associado a um risco aumentado de parto prematuro, mas não a PIG, TEA ou TDAH. Por último, a utilização de antidepressivos durante o segundo ou terceiro trimestre também não foi associada a TEA ou TDAH.
9. Autism risk following antidepressant medication during pregnancy.	Viktorin et al., 2017	Estudo longitudinal retrospectivo-descriptivo	O objetivo do estudo foi examinar a associação entre antidepressivos maternos durante a gravidez e o TEA na descendência, investigando antidepressivos no	O uso de antidepressivo durante a gravidez não parece estar causalmente associado a um risco acrescido de TEA na prole. Em vez disso, os resultados sugerem que a associação é explicada por fatores relacionados à suscetibilidade subjacente a perturbações psiquiátricas. Com base nestes resultados, o risco de TEA na prole não deve ser um motivo para recusar o tratamento com medicamentos antidepressivos de uso corrente nas mulheres grávidas.

			geral e específicos.	
10. 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.	Sujan et al., 2017	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar hipóteses alternativas para associações entre a exposição a antidepressivos no primeiro trimestre e problemas de nascimento e de desenvolvimento neurológico.	Entre os descendentes nascidos na Suécia, a exposição a antidepressivos no primeiro trimestre, em comparação com a ausência de exposição, foi associada a um modesto aumento do risco de parto prematuro, mas não a um aumento do risco de ser pequeno para a idade gestacional, de transtorno do espectro autista ou de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade.
11. Association Between Serotonergic Antidepressant Use During Pregnancy and Autism Spectrum Disorder in Children.	Brown et al., 2017	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar a associação entre o uso de antidepressivos serotoninérgicos durante a gestação e transtorno do espectro autista infantil.	Em crianças nascidas de mães que recebem cobertura pública de medicamentos em Ontário, Canadá, a exposição <i>in utero</i> a antidepressivos serotoninérgicos, em comparação com a ausência de exposição, não foi associada a perturbações do espectro autista na criança. Embora não se possa excluir uma relação causal, a associação anteriormente observada pode ser explicada por outros fatores.

<p>12. Risk for Autism Spectrum Disorders According to Period of Prenatal Antidepressant Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis.</p>	<p>Mezzacappa et al., 2017</p>	<p>Revisão sistemática</p>	<p>Realizar uma revisão sistemática da literatura e meta-análise de estudos publicados avaliando a associação entre TEA e exposição fetal a antidepressivos durante a gravidez em cada trimestre de gravidez e pré-concepção.</p>	<p>Existe uma associação significativa entre o aumento do risco de TEA e a utilização materna de antidepressivos durante a gravidez; no entanto, parece ser mais consistente durante o período pré-concepcional do que durante cada trimestre. Os transtornos psiquiátricos maternos em tratamento antes da gravidez, mais do que a exposição pré-natal a antidepressivos, podem ter um papel importante no risco de TEA. Estudos futuros devem abordar o problema deste potencial fator de confusão.</p>
<p>13. Antidepressant Exposure During Pregnancy and Risk of Autism in the Offspring, 1: Meta-Review of Meta-Analyses</p>	<p>Andrade, 2017a</p>	<p>Meta-revisão de meta-análise</p>	<p>Revisar meta-análises para elucidar se a exposição a antidepressivos durante a gestação acarreta risco aumentado de TEA na prole.</p>	<p>Apesar das diferenças nos métodos das meta-análises, os resultados foram razoavelmente consistentes. Em geral, a exposição a antidepressivos durante a gravidez foi associada a um risco acrescido de TEA na prole. No entanto, os resultados diminuíram em magnitude e significância nas análises que ajustaram as variáveis, na sua maioria, não foram significativos nas análises que controlaram a doença mental materna. Além disso, os antidepressivos foram associados a um risco acrescido, mesmo quando a exposição foi limitada ao período pré-concepcional, quando os medicamentos não poderiam ter afetado o feto.</p>

<p>14. Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population-based cohort study</p>	<p>Rai et al., 2017</p>	<p>Estudo observacional de coorte</p>	<p>Estudar a associação entre o uso materno de antidepressivos durante a gravidez e o transtorno do espectro autista (TEA) na descendência.</p>	<p>A associação entre o uso de antidepressivos durante a gravidez e o autismo, particularmente o autismo sem deficiência intelectual, pode não ser apenas um subproduto de confusão. O estudo dos potenciais mecanismos biológicos subjacentes poderiam ajudar a compreender os mecanismos modificáveis na etiologia do autismo. É importante notar que o risco absoluto de autismo foi pequeno e, hipoteticamente, se nenhuma mulher grávida tomar antidepressivos, o número de casos poderia ser potencialmente evitado seria pequeno.</p>
<p>15. Antidepressant Exposure During Pregnancy and Risk of Autism in the Offspring, 2: Do the New Studies Add Anything New?</p>	<p>Andrade, 2017b</p>	<p>Revisão</p>	<p>Analisar detalhadamente um dos cinco novos estudos e buscar ajudar o leitor a obter uma visão crítica sobre o assunto. Além disso, os métodos e as descobertas dos novos estudos foram resumidos nesta revisão.</p>	<p>Os novos estudos não alteram as conclusões das meta-análises disponíveis. De fato, pelo menos alguns dos novos dados reforçam a conclusão de que o uso de antidepressivos durante a gravidez é provavelmente um marcador de doença mais grave e que os fatores de confusão genéticos, comportamentais e ambientais inadequadamente medidos, não medidos ou desconhecidos associados a doença mais grave (e não a exposição ao antidepressivo por si só) podem ser responsáveis pelo aumento do risco de TEA.</p>

<p>16. Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study.</p>	<p>Castro et al., 2016</p>	<p>Estudo longitudinal retrospectivo-de scritivo</p>	<p>Buscar evidências nos estudos anteriores se há aumento do risco de autismo ou TDAH por uso de antidepressivos durante gravidez. Para tal, utilizou-se um método desenvolvido pelos autores, que integra informações de múltiplos sistemas de saúde da Nova Inglaterra, combinando dados de saúde materna, em registros eletrônicos de saúde, para caracterizar o diagnóstico e exposição à medicação.</p>	<p>Os resultados sugerem que os estudos anteriores da associação entre a exposição pré-natal a antidepressivos e as doenças do desenvolvimento neurológico são suscetíveis a um resultado falso-positivo, que pode surgir em parte devido à confusão por indicação. Demonstram ainda o potencial de integração de dados em estudos de registros de saúde eletrônicos que abrangem vários sistemas de saúde para permitir uma investigação de farmacovigilância eficiente.</p>
---	----------------------------	--	--	---

Fonte: elaborado pelas autoras (2024).

3. a) AUSÊNCIA DE RELAÇÃO COM O AUTISMO

A depressão gestacional representa um desafio significativo para a saúde materna e fetal. Estima-se que cerca de 10% das gestantes em todo o mundo sejam afetadas por esse transtorno, com taxas ainda mais altas em países em desenvolvimento, atingindo aproximadamente 15,6% (Marinho *et al.*, 2023). Diante desse cenário, a decisão de usar antidepressivos durante a gestação requer uma avaliação cuidadosa do risco-benefício pelo médico responsável (Nice, 2020). Os principais medicamentos prescritos para tratar a depressão gestacional são os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS) e os Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina (ISRSN), que são utilizados por cerca de 8% das grávidas (Huybrechts *et al.*, 2013). No entanto, existe uma crescente preocupação relacionada à segurança desses medicamentos e seu potencial efeito adverso fetal. Dentre eles, destacam-se os transtornos do neurodesenvolvimento (Morales *et al.*, 2018).

Todavia, o desenvolvimento fetal é influenciado por uma série de fatores, como fatores genéticos (maternos e paterno) e ambiente doméstico (Hallmayer *et al.*, 2011), além da própria depressão gestacional (Kane; Garber, 2004). Sendo assim, sugere-se que a doença materna, isoladamente, seja responsável pelos desfechos negativos na prole, incluindo o TEA (Kane; Garber, 2004). Diante disso, é necessário que os estudos direcionados ao tema promovam controle dos fatores de confusão relacionados à depressão materna e ao histórico de transtorno psiquiátrico (Araujo *et al.*, 2020). Do contrário, podem levar a interpretações inconsistentes, devido à dificuldade de distinguir se os efeitos são secundários aos antidepressivos ou a própria depressão materna (Pedersen, 2017).

A utilização de antidepressivos durante a gravidez gera controvérsias, principalmente devido às complicações metodológicas em distinguir os efeitos dos antidepressivos no feto daqueles associados à depressão da mãe (Pedersen, 2017). O termo “confusão por indicação”, representa os sintomas e comportamentos associados a gravidez, ou fatores genéticos ou ambientais que contribuem para a doença mental materna (Andrade, 2017a). Nesse sentido, Pedersen (2017), traz que uma questão central é o possível impacto desses medicamentos no desenvolvimento cerebral do feto. Estudos sugerem que a depressão gestacional, por si só, representa um fator de risco para diversos desfechos negativos na prole,

incluindo o TEA (Kane; Garber, 2004 *apud* Fitton et al., 2019).

Similarmente, diversos estudos avaliados na presente revisão obtiveram constatações semelhantes, demonstrando a influência da doença psiquiátrica materna previamente referida. Por exemplo, Morales e colaboradores (2018), ao analisarem resultados de estudos observacionais, relataram que gestantes que utilizaram antidepressivos durante o período gestacional, quando comparadas a gestantes não expostas e sem histórico de depressão, demonstraram aumento significativo do risco para TEA. No entanto, quando comparadas a gestantes com histórico de depressão e outros transtornos afetivos, tal associação não permaneceu.

Do mesmo modo, a revisão sistemática de Besag e Vasey (2023) também demonstrou ausência de associação entre a exposição a antidepressivos intraútero e desenvolvimento de TEA, após controle dos fatores de confusão relacionados à depressão materna. Os autores revisaram um estudo de coorte que avaliou o risco de TEA, utilizando o total de 194.494 mães-bebês e compararam: (1) prole de gestantes com depressão e em uso de antidepressivo; (2) prole de gestantes com depressão, porém sem uso de antidepressivo; (3) prole de gestante sem depressão e sem uso de antidepressivo; (4) prole de gestantes sem depressão, mas utilizando antidepressivo para outras causas. Como resultado, a prevalência de autismo no grupo não exposto à depressão materna, bem como ao antidepressivo, foi de 9,7 casos para cada 1.000 gestações. No entanto, filhos de gestantes com depressão não tratada, expostos apenas a doença, porém não a medicação, tiveram uma prevalência de TEA semelhante a prole duplamente exposta (a depressão materna e ao antidepressivo), sendo 15,1 e 17,3, respectivamente. Em contrapartida, o grupo usuário de antidepressivo para outras causas apresentou uma prevalência de 7,4. Por conseguinte, os autores concluíram que não há associação entre a exposição de antidepressivo na gestação e aumento do risco de autismo, visto que, o uso da medicação na terapêutica de outras doenças não aumentou as taxas de TEA na prole, só apresentando aumento quando utilizada para o tratamento do transtorno depressivo.

Analogamente, a revisão sistemática de Araujo *et al.*, (2020) não encontrou relação entre a exposição e o desenvolvimento de autismo, após o controle dos fatores de confusão. Nesse estudo, foi investigado o risco da exposição intrauterina aos antidepressivos e a ocorrência de alterações do neurodesenvolvimento na

prole, contando com 50 estudos. Em relação ao TEA, foram revisados 16 artigos, dos quais 5 não apresentaram relação; 3 apresentavam fraca associação, porém, após controlado os fatores de confusão, deixaram de demonstrar tal efeito. Ainda, dentre esses 6 evidenciando moderada associação, um deles encontrou o referido efeito apenas em meninos (Harrington *et al.*, 2014), e outro encontrou aumento dos traços autistas em bebês, após exposição a ISRS, avaliados pela Lista de Verificação de Comportamento Infantil e pela Escala de Capacidade de Resposta Social (Marroun *et al.*, 2014). Por fim, os autores não encontraram achados consistentes entre a exposição a antidepressivos e o desenvolvimento de TEA, pois a depressão materna de maneira independente pode ser um fator de risco, e o não ajuste desse fator de confusão pode levar a resultados errôneos.

Da mesma maneira, o estudo de Brennan e colaboradores (2023), também não demonstrou aumento do risco de autismo, nem traços relacionados ao mesmo, após controlarem os fatores de confusão. Para isso, utilizaram a base de dados ECHO, selecionando as gestantes que fizeram uso de antidepressivos durante a gestação e prole com diagnóstico de TEA ou traços característicos. Com isso, após considerar os fatores de confusão relacionados à depressão materna e a características demográficas, não foram encontradas associações estatisticamente significativas. Em suma, os autores sugerem que o medo do desenvolvimento de autismo na prole não deve ser a causa da interrupção do uso de antidepressivo durante a gestação.

Adicionalmente, o estudo longitudinal retrospectivo-descritivo de coorte, desenvolvido por Viktorin (2017), evidenciou que o risco de TEA na descendência está relacionado ao transtorno psiquiátrico materno e não com a prescrição de antidepressivos. O autor utilizou uma base populacional de 179.007 crianças nascidas em 2006 e 2007 e seguidas até 2014, para estimar os riscos relativos de TEA. As análises feitas com grupos de gestantes com depressão não tratada, revelaram aumento do risco relativo de TEA na prole, sendo decorrentes das perturbações psiquiátricas maternas e não da utilização de antidepressivos. De maneira semelhante, em um estudo de replicação, uma associação foi relatada quando a exposição pré-gestacional e à psicoterapia pré-natal foram consideradas, sugerindo o papel de transtornos psiquiátricos em vez da medicação em si (Castro *et al.*, 2016). Além disso, Clements *et al.*, (2014) sugerem que o risco de TEAs observado com a exposição pré-natal a antidepressivos provavelmente é confundido

pela gravidade da doença mental materna. Ademais, Kaplan *et al.*, (2017) concluíram que os resultados sugerem que a confusão por indicação (doença psiquiátrica materna) conduz ao risco de TEA na descendência.

Andrade (2017a) também chegou em conclusões parecidas. O autor analisou seis meta-análises publicadas entre 2016 e 2017 e todas elas encontraram riscos significativos de TEA como desfecho em crianças com mães que utilizaram antidepressivos durante a gestação. Entretanto, a inferência geral que pode ser extraída dos resultados, é que a conclusão de que a doença mental materna é um fator de confusão, foi endossada por cinco das seis meta-análises analisadas, sendo considerado um fator que pode conduzir ao aumento do risco. O único estudo discordante, apenas examinou os riscos globais, não considerando riscos em subgrupos ou períodos de exposição específicos, o que caracterizou a meta-análise como fraca quando comparada às outras analisadas pelo autor. Outro ponto de relevância, foi que os antidepressivos foram associados a um risco acrescido, mesmo quando a exposição se limitou ao período pré - concepcional, quando os medicamentos não poderiam ter afetado o feto. Em suma, analisando os artigos, parece que a doença mental materna pode explicar a maioria, ou todos, os riscos de TEA associados à exposição a antidepressivos durante a gravidez. Em outra publicação de Andrade (2017b), foram analisados cinco artigos, para determinar se eles alteram os achados anteriores. Mesmo após a publicação de novos estudos, os achados continuam, em geral, evidenciando que a confusão por indicação é uma determinante. Ainda, o autor afirma que mesmo novos estudos não serão conclusivos, sendo necessário focar nos benefícios dos tratamentos com antidepressivos no pré-natal.

Outrossim, Brennan *et al.*, (2023) e Viktorin (2017), avaliaram se o sexo biológico teria influência sobre a exposição aos antidepressivos, determinando maior ou menor risco ao desenvolvimento do autismo. Por fim, resultou em ausência de influência, indicando que o sexo biológico não interagiu com os antidepressivos, de maneira a prever aumento do risco de TEA.

Ademais, Zhou *et al.*, (2018), realizaram uma meta-análise de quatorze estudos, para encontrar associações entre o uso de antidepressivos e o TEA. Ao analisarem os oito estudos de coorte, não encontraram associação. Já nos seis estudos de caso-controle, foram encontradas associações, porém ao se ajustar a razão de probabilidade, a associação também foi insignificante. Da mesma maneira,

as análises com irmãos também resultaram em relação insignificante.

Alguns pesquisadores buscaram investigar possíveis conexões entre o uso de antidepressivos por parte das mães e o TEA como resultado, focalizando em períodos específicos durante a gestação para essa exposição. Slawson *et al.*, (2017), analisaram dados de registros na Suécia que relacionam a exposição no primeiro trimestre aos antidepressivos com o risco de nascimento pré-termo, pequeno para a idade gestacional (PIG), TEA ou transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) na prole. Obtiveram uma coorte final de descendentes com os nascidos entre 1996 e 2012 (N = 1.580.629). Na comparação entre os grupos expostos e não expostos, ocorreu maior probabilidade de nascimento pré-termo, PIG, TEA e TDAH em geral, porém nos modelos de comparação entre irmãos, a exposição não foi significativamente associada a PIG, TEA ou TDAH. Ademais, ao comparar a exposição materna a antidepressivos no primeiro trimestre com a exposição antes da gravidez apenas, não ocorreu uma associação significativa com PIG, TEA ou TDAH, apenas com nascimento pré-termo. Com base nos achados os autores afirmam que a comparação da exposição no primeiro trimestre com a exposição antes da gravidez não mostrou aumento significativo de TEA.

Além disso, o estudo de coorte retrospectivo com controle de irmãos, de Suján *et al.*, (2017), observou que descendentes expostos e não expostos demonstraram os mesmos riscos, incluindo prematuridade, PIG, TEA e TDAH. O estudo incluiu descendentes suecos nascidos entre 1996 e 2012 e acompanhados até 2013, comparando-os por fim. Como resultado, encontraram: 7,0% vs. 4,8% nasceram prematuros, 2,5% vs. 2,2% nasceram pequenos para a idade gestacional, 5,3% vs. 2,1% foram com TEA até os 15 anos e 12,6% vs. 5,5% foram diagnosticados com TDAH até os 15 anos. Porém, os irmãos não expostos tinham o mesmo risco de serem pequenos para a idade gestacional, de ter autismo e TDAH, tal como os seus irmãos expostos. Com isso, os autores salientaram que tais achados podem estar relacionados aos fatores genéticos e/ou ambientais familiares. Em adição, outro estudo de coorte retrospectivo chegou às mesmas conclusões, obtendo dados e confirmando a relação na população geral, porém quando comparados aos irmãos expostos e não expostos, não houve associações significativas (Brown *et al.*, 2017).

Por outro lado, Mazzecappa *et al.*, (2017) direcionou seus estudos para a análise de risco de acordo com cada período gestacional, bem como seu uso antes

da concepção. Como resultado, encontrou que apenas o uso de antidepressivo antes da gestação estava associado ao desenvolvimento de TEA, porém não seu uso durante o período gravídico. Em contrapartida, no estudo de Hviid *et al.*, (2013), evidenciou associação apenas com o uso da medicação em torno de 6 meses a 2 anos antes da gravidez.

Castro *et al.*, (2016), em seu estudo longitudinal retrospectivo-descritivo, desenvolveram um método para integrar dados de vários sistemas de saúde da Nova Inglaterra, fazendo corresponder dados de saúde maternos e da descendência em registros de saúde eletrônicos para caracterizar diagnósticos e exposição a medicamentos. Foram utilizados dados sociodemográficos e clínicos extraídos de três registros eletrônicos de saúde (EHRs) independentes: o sistema Partners HealthCare, que abrange o Massachusetts General Hospital (MGH), o Brigham and Women's Hospital e o Newton-Wellesley Hospital, bem como clínicas ambulatoriais afiliadas; o Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC); e o Boston Children's Hospital. Os autores compararam crianças com TEA ou TDAH em 1:3 com crianças sem distúrbio neurológico, e concluíram que não foi observado aumento significativo no risco durante a gravidez como um todo, ou com exposição durante trimestres específicos, para ambos os distúrbios. Porém, tanto para o TEA quanto para o TDAH, o uso de antidepressivos antes da gravidez foi associado a um maior risco, mesmo após ajuste para depressão materna.

Diante do exposto, destaca-se a importância do controle dos fatores de confusão, pois os resultados podem culminar na interrupção inadequada do tratamento psiquiátrico durante a gravidez, tendo impacto sobre a saúde materno fetal (Morales *et al.*, 2018), visto que a depressão gestacional não tratada também é um fator de risco para a prole (Gentile *et al.*, 2017). No entanto, demonstrou-se que a maioria das gestantes interromperam o tratamento antidepressivo devido ao medo de possíveis danos à criança (Petersen *et al.*, 2011).

3. b) AUTISMO COMO DESFECHO

Acredita-se que o uso de antidepressivos durante a gestação possa aumentar o risco de autismo na prole devido à alteração no sistema serotoninérgico fetal, visto que, a serotonina demonstra uma vasta atuação em seu

neurodesenvolvimento (Booij *et al.*, 2015). Booij *et al.*, (2015) ainda afirma que uma mudança na homeostase fetal, pode levar a alterações estruturais e funcionais nos circuitos cerebrais, principalmente em áreas sub corticais límbicas e pré-frontais, além dos ISRS atravessarem facilmente a barreira placentária e hematoencefálica do feto, e serem excretados no leite materno, podendo resultar em efeitos adversos neonatais (Rampono *et al.*, 2009). Além disso, tem sido relatado em diversos estudos observacionais a relação com o aumento do risco de distúrbios do neurodesenvolvimento em mães usuárias de antidepressivos durante o pré-natal (Araujo *et al.*, 2020). E para além do uso de antidepressivos na gestação, estudos também sugerem que a depressão gestacional, por si só, pode representar um fator de risco para diversos desfechos negativos na prole, incluindo o transtorno do espectro autista (Kane; Garber, 2004).

O estudo de Bond *et al.*, (2020) fala que a exposição do feto a baixos níveis intracelulares de ISRS cronicamente durante a vida intrauterina, resulta em diminuição da expressão de monoamina oxidase A (MAOA). Nesse sentido, pesquisas em humanos relataram associação entre alterações na expressão da MAOA e o autismo (Tassone *et al.*, 2011), sendo a MAOA uma enzima fundamental na regulação de síntese, degradação, transferência e decomposição de serotonina (Bond *et al.*, 2020).

Uma revisão sistemática desenvolvida por Fitton *et al.*, (2019), analisou dezesseis artigos, sendo que cinco deles avaliaram a associação entre os resultados do desenvolvimento a longo prazo, dentre eles o TEA, em crianças expostas *in utero* a antidepressivos em comparação com a exposição à depressão não tratada durante a gravidez. O autor defende que, apesar dos resultados conflitantes entre os estudos, existe a indicação de que a exposição *in utero* a ISRS está associada a um aumento do risco de TEA na prole.

Do mesmo modo, a revisão sistemática de Uguz (2020), avaliou os desfechos negativos no recém-nascido e na criança após exposição a antidepressivos intraúteros em sete estudos. O autor encontrou associação significativa entre o uso de qualquer tipo de antidepressivo, tanto ISRS, quanto não-ISRS, e o desenvolvimento de TEA, mas indica que o risco absoluto é baixo, sendo cerca de 1,50 vezes.

Ademais, Rai *et al.*, (2017), analisaram 254.610 crianças e adolescentes, incluindo 5.378 com autismo, residentes no condado de Estocolmo, na Suécia em

2001-11, filhos de mães que não tomavam antidepressivos e não tinham qualquer perturbação psiquiátrica, de mães que tomaram antidepressivos durante a gravidez ou de mães com perturbações psiquiátricas que não tomaram antidepressivos durante a gravidez. Os autores encontraram uma relação pequena, sendo que 4,1% das crianças expostas a antidepressivos no útero tinham autismo, em comparação com 2,9% daquelas com histórico materno de transtorno psiquiátrico. Entretanto, os resultados parecem ser consistentes em métodos de regressão tradicionais, em pareamento de escores de propensão e na comparação de conjuntos de irmãos, o que aponta para um potencial efeito do uso de antidepressivos no risco de autismo, além de qualquer efeito causado por confusão pelo distúrbio subjacente.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Existe um grande receio acerca do uso de antidepressivos em mulheres grávidas devido seu potencial risco de desfechos negativos na prole, como o transtorno do espectro autista. No entanto, a depressão não tratada também pode fornecer riscos para o feto, bem como para a mãe.

Com base na revisão detalhada dos estudos disponíveis na literatura, sugere-se que o uso de antidepressivo durante a gestação não aumenta, de maneira significativa, o risco do desenvolvimento de autismo na prole, de forma que a maioria dos estudos que promoveram o controle dos fatores de confusão, não encontraram aumento significativo do risco de desenvolvimento de TEA. Além disso, mesmo os estudos que encontraram associações positivas, não demonstraram dados consistentes. No entanto, a depressão materna mostra-se um importante fator de confusão, pois a doença materna referida, isoladamente, aparenta fornecer o risco de TEA na prole.

Além disso, estudos precisos direcionados ao tema, com conclusões consistentes sobre o risco-benefício, são extremamente escassos, em vista das limitações relacionadas à realização de ensaios clínicos em gestantes. É de comum conhecimento, que a utilização de mulheres grávidas em pesquisas científicas enfrenta questões éticas e legais, e requer extremo cuidado. Dessa forma, as constatações disponíveis atualmente são fornecidas por estudos observacionais, os quais demonstram complicações metodológicas, conforme mencionado anteriormente. Assim, é necessário que novos estudos que avaliem a associação

entre o uso de antidepressivo durante a gestação e o desenvolvimento de autismo na prole, controle os fatores de confusão secundários à depressão gestacional, visando a obtenção de informações mais consistentes relacionadas ao tema.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, C. Antidepressant Exposure During Pregnancy and Risk of Autism in the Offspring, 1: Meta-Review of Meta-Analyses. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 78, n. 8, p. e1047–e1051, 25 out. 2017a. Disponível em: <https://doi.org/10.4088/JCP.17f11903>

ANDRADE, C. Antidepressant Exposure During Pregnancy and Risk of Autism in the Offspring, 2: Do the New Studies Add Anything New? **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 78, n. 8, p. e1052–e1056, 25 out. 2017b. Disponível em: <https://doi.org/10.4088/jcp.17f11916>

ARAUJO, J. S. A. DE; DELGADO, I. F.; PAUMGARTTEN, F. J. R. Antenatal exposure to antidepressant drugs and the risk of neurodevelopmental and psychiatric disorders: a systematic review. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 31 jan. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/0102-311X00026619>

BAR-OZ, B. et al. Paroxetine and congenital malformations: Meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. **Clinical Therapeutics**, v. 29, n. 5, p. 918–926, maio de 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.05.003>

BESAG, F. M. C.; VASEY, M. J. Should Antidepressants be Avoided in Pregnancy? **Drug Safety**, v. 46, n. 1, p. 1–17, 20 dez. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1007%2Fs40264-022-01257-1>

BOND, C.M.; JOHNSON, J.C.; CHAUDHARY, V.; MCCARTHY, E.M.; MCWHORTER, M.L.; WOEHRLE, N.S. Perinatal fluoxetine exposure results in social deficits and reduced monoamine oxidase gene expression in mice. **Brain Res**. 2020 Jan 15;1727:146282. Disponível em: doi: 10.1016/j.brainres.2019.06.001

BRENNAN, P. A. et al. Prenatal Antidepressant Exposures and Autism Spectrum Disorder or Traits: A Retrospective, Multi-Cohort Study. **Research on Child and Adolescent Psychopathology**, v. 51, n. 4, p. 513–527, 1 abr. 2023. Disponível em:

<https://doi.org/10.1007/s10802-022-01000-5>

BROWN, H. K. et al. Association Between Serotonergic Antidepressant Use During Pregnancy and Autism Spectrum Disorder in Children. **JAMA**, v. 317, n. 15, p. 1544, 18 abr. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3415>

CASTRO, V. M. et al. Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study. **Translational Psychiatry**, v. 6, n. 1, p. e708–e708, 1 jan. 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/tp.2015.190>

CHAUDRON, L. H. Complex Challenges in Treating Depression During Pregnancy. **American Journal of Psychiatry**, v. 170, n. 1, p. 12–20, jan. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12040440>

CLEMENTS, C. C. et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. **Molecular Psychiatry**, v. 20, n. 6, p. 727–734, 26 ago. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1038%2Fmp.2014.90>

Febrasgo: Rennó Júnior J, Rocha R. **Gravidez e depressão**. São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO); 2018. (Protocolo FEBRASGO - Obstetrícia, no. 92/ Comissão Nacional Especializada em Gestação de Alto Risco). Disponível em: <https://sogirgs.org.br/area-do-associado/gravidez-e-depressao.pdf>

FITTON, C. A. et al. In utero exposure to antidepressant medication and neonatal and child outcomes: a systematic review. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 141, n. 1, p. 21–33, 15 nov. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/acps.13120>

FUENTES, D. et al. **Neuropsicologia teoria e prática**. [s.l.] Porto Alegre Artmed, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1516-44462008000300028>

GRIGORIADIS, S. et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent

pulmonary hypertension of the newborn: systematic review and meta-analysis. **BMJ**, v. 348, n. jan14 7, p. f6932–f6932, 14 jan. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.f6932>

HALLMAYER, J. Genetic Heritability and Shared Environmental Factors Among Twin Pairs With Autism. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, n. 11, p. 1095, 1 nov. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.76>

HARRINGTON, R. A. et al. Prenatal SSRI Use and Offspring With Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay. **PEDIATRICS**, v. 133, n. 5, p. e1241–e1248, 14 abr. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-3406>

HUYBRECHTS, K. F. et al. National trends in antidepressant medication treatment among publicly insured pregnant women. **General Hospital Psychiatry**, v. 35, n. 3, p. 265–271, maio de 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2012.12.010>

HVIID, A.; MELBYE, M.; PASTERNAK, B. Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors during Pregnancy and Risk of Autism. **New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 25, p. 2406–2415, 19 dez. 2013. Disponível em: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1301449>

KANE, P.; GARBER, J. The relations among depression in fathers, children's psychopathology, and father–child conflict: A meta-analysis. **Clinical Psychology Review**, v. 24, n. 3, p. 339–360, jul. 2004. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.03.004>

KAPLAN, Y. C. et al. Maternal SSRI discontinuation, use, psychiatric disorder and the risk of autism in children: a meta-analysis of cohort studies. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 83, n. 12, p. 2798–2806, 27 ago. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1111/bcp.13382>

KIM, J. Y. et al. Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. **The Lancet Psychiatry**, v. 6, n. 7, p.

590–600, jul. 2019. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30181-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30181-6)

LAI, M.-C.; LOMBARDO, M. V.; BARON-COHEN, S. Autism. **The Lancet**, v. 383, n. 9920, p. 896–910, mar. 2014. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61539-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61539-1)

LANCASTER, C. A. et al. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 202, n. 1, p. 5–14, jan. 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2009.09.007>

MAENNER, M. J. Prevalence and Characteristics of Autism Spectrum Disorder Among Children Aged 8 Years — Autism and Developmental Disabilities Monitoring Network, 11 Sites, United States, 2020. **MMWR. Surveillance Summaries**, v. 72, n. 2, 24 mar. 2023. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.ss7202a1>

MAN, K. K. C. et al. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children: A systematic review and meta-analysis of observational studies. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 49, p. 82–89, fev. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.11.020>

MARINHO, L. S. R. et al. The impact of antidepressants on human neurodevelopment: Brain organoids as experimental tools. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, set. 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2022.09.007>

MARROUN, H. E. et al. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and social responsiveness symptoms of autism: population-based study of young children. **The British Journal of Psychiatry**, v. 205, n. 2, p. 95–102, 1 ago. 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.113.127746>

MEZZACAPPA, A. et al. Risk for Autism Spectrum Disorders According to Period of Prenatal Antidepressant Exposure. **JAMA Pediatrics**, v. 171, n. 6, p. 555, 1 jun.

2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0124>

MORALES, D. R. et al. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. **BMC Medicine**, v. 16, n. 1, 15 jan. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0993-3>

NICE, 2020. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE (NICE). **Antenatal and Postnatal Mental health: Clinical Management and Service Guidance | Guidance | NICE**. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>.

PEDERSEN, L. H. The safety of antidepressants in pregnancy. **BMJ**, p. j2544, 31 maio 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2544>

PETERSEN, I. et al. Pregnancy as a Major Determinant for Discontinuation of Antidepressants. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 72, n. 07, p. 979–985, 8 mar. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.4088/jcp.10m06090blu>

POMPEO, D. A.; ROSSI, L. A.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: etapa inicial do processo de validação de diagnóstico de enfermagem. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 22, n. 4, p. 434–438, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0103-21002009000400014>

RAI, D. et al. Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. **BMJ**, p. j2811, 19 jul. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2811>

RAMOS, É. et al. Prevalence and predictors of antidepressant use in a cohort of pregnant women. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 114, n. 9, p. 1055–1064, 12 jun. 2007. Disponível em: <https://doi.org/10.1111%2Fj.1471-0528.2007.01387.x>

RAMPONO J, SIMMER K, ILETT K.F, HACKETT L.P, DOHERTY D.A, ELLIOT R,

KOK C.H, COENEN A, FORMAN T. Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. **Pharmacopsychiatry**. 2009 May;42(3):95-100. Disponível em: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1103296>.

ROBINSON, G. E. Controversies About the Use of Antidepressants in Pregnancy. **The Journal of Nervous and Mental Disease**, v. 203, n. 3, p. 159–163, mar. 2015. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/nmd.0000000000000256>

SLAWSON, D. No Increased Risk of ASD, ADHD, or SGA with First-Trimester Antidepressant Use. **American Family Physician**, v. 96, n. 4, p. 261–262, 15 ago. 2017. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2017/0815/p261.pdf>

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: O que é e como fazer? **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n. 1, p. 102–106, mar. 2010. DOI: Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S1679-45082010RW1134>

SUJAN, A. 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**, v. 317, n. 15, p. 1553, 18 abr. 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3413>

STEWART D. et al. Antenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) and serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs): Risk of psychopathology in the offspring - **Uptodate Free**. Disponível em: <https://pro.uptodatefree.ir/Show/114320>.

TASSONE, F. et al. MAOA, DBH, and SLC6A4 variants in CHARGE: a case-control study of autism spectrum disorders. **Autism Research**, v. 4, n. 4, p. 250–261, 29 abr. 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/aur.196>

UGUZ, F. Neonatal and Childhood Outcomes in Offspring of Pregnant Women Using

Antidepressant Medications: A Critical Review of Current Meta-Analyses. **The Journal of Clinical Pharmacology**, 24 ago. 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jcph.1724>

VIKTORIN, A. et al. Autism risk following antidepressant medication during pregnancy. **Psychological Medicine**, v. 47, n. 16, p. 2787–2796, 22 maio 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.1017/S0033291717001301>

VOGINDROUKAS, I. et al. Language and Speech Characteristics in Autism. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 18, p. 2367–2377, out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2147%2FNDT.S331987>

WICKRAMARATNE, P. J. et al. Social connectedness as a determinant of mental health: A scoping review. **PLOS ONE**, v. 17, n. 10, p. e0275004, 13 out. 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0275004>

ZHOU, X.-H. et al. Association between maternal antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder: an updated meta-analysis. **Molecular Autism**, v. 9, n. 1, 27 mar. 2018. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0207-7>