



18 de Setembro de 2011

- » Busca Avançada
- » Revistas
- » Livros
- » Expediente
- » Conheça a Editora
- » Dados das Publicações
- » Agenda
- » Cápsulas
- » Serviços
- » Links

Imprimir

Especial**Depressão na gestação e uso de inibidores da recaptação da serotonina***Depression during pregnancy and therapeutic use of serotonin reuptake inhibitors***Rossana Mizunski Peres**

Médica pediatra, mestre em Genética e Biologia Molecular - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Doutoranda em Ciências - Departamento de Genética - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

**Candice Emanuele Simões dos Santos
Rafaela Ferreira Herman**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, bolsistas do Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos (Siat) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS.

Diego da Rosa Miltersteiner

Universidade Luterana do Brasil (Ulbra), estagiário do Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos (Siat) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS.

Vivian Missaglia

Bióloga, estagiária do Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos (Siat) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - RS. Curso de Especialização em Toxicologia Aplicada - Pontifícia Universidade Católica de Porto Alegre.

Maria Teresa Vieira Sanseverino

Médica pediatra e geneticista do Serviço de Genética Médica - Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Mestre em Bioquímica - Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Lavinia Schüler-Faccini

Médica, professora adjunta de Genética - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Coordenadora do Sistema Nacional de Informações sobre Agentes Teratogênicos (Siat) - Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Doutora em Genética, Universidade Federal do Rio Grande do Sul e pós-doutorado no Hospital for Sick Children - Toronto - Canadá.

Endereço para correspondência:

*Dra. Rossana Mizunski Peres - Sistema Nacional de Informações Sobre Agentes Teratogênicos (Siat) - Serviço de Genética Médica - Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Rua Ramiro Barcelos, 2350 - 3º andar
CEP 90035-003 - Porto Alegre - RS - Tel.: (51) 316-8008
Fax: (51) 316-8010 - E-mail: siat@hcpa.ufrgs.br*

© Copyright Moreira Jr. Editora. Todos os direitos reservados.

Unitermos: defeitos congênitos, teratogênese, transtornos depressivos, inibidores da recaptação da serotonina (IRSs).

Untermis: birth defects, teratogenesis, depressive disorders, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs).

Numeração de páginas na revista impressa: **59 à 64**

Resumo

Os transtornos depressivos são considerados problemas psiquiátricos comuns e de gravidade significativa, sendo mais comuns em mulheres do que em homens. Adicionalmente, a gestação é um período de importantes alterações emocionais para a mulher, levando a um aumento do estresse e um maior risco para o surgimento de transtornos depressivos. Pelo fato da proporção de pacientes recebendo inibidores da recaptação da serotonina (IRSs) estar aumentando consideravelmente na população em geral pela sua aparente segurança, está também ocorrendo um aumento de exposições a estes agentes durante a gestação. Há, porém, poucos estudos sobre a segurança destas drogas no que concerne à gestação e à lactação. Este artigo revisa a literatura atual sobre o uso desta classe de antidepressivos na gestação. Baseado nestes estudos, a fluoxetina é uma medicação segura durante a gestação, apesar de não haver um consenso em relação aos prováveis efeitos neurocomportamentais a longo prazo. Igualmente, outros IRSs, como a sertralina e a paroxetina não parecem ser teratogênicos, mas esta inferência é limitada devido aos pequenos números amostrais encontrados nestes estudos. Levando-se em conta que os transtornos depressivos não tratados podem ser prejudiciais ao

curso da gestação, a decisão de se prescrever um antidepressivo IRS para uma gestante deve ser feita individualmente, considerando a gravidade do transtorno depressivo em questão e pesando o risco da exposição pré-natal versus o risco de recorrência da doença conseqüente à interrupção da terapêutica.

Introdução

É estimado que cerca de um terço da população apresenta sintomas depressivos, tais como tristeza e desapontamento, sendo que quando estes sintomas se tornam qualitativamente diferentes, interferindo com a função normal e, portanto, sendo considerados patológicos, eles passam a ser denominados de transtornos depressivos (Wisner et al., 1999). Os transtornos depressivos fazem parte dos distúrbios de humor e abrangem uma ampla gama de patologias, as quais apresentam como ponto em comum um humor deprimido, sendo que a severidade e duração deste varia para cada distúrbio (Tabela 1).

Tabela 1 - Transtornos depressivos isolados (não associados com outras patologias psiquiátricas)

Tipo de transtorno	Definição
1. Transtorno depressivo maior	Um ou mais episódios de depressão unipolar com duração mínima, duas semanas. Experiência em pelo menos cinco sintomas de uma lista que inclui alterações no apetite e no peso, mudanças no sono e na atividade, perda de energia, sentimentos de culpa, problemas de raciocinar e de tomar decisões e pensamentos recorrentes de morte ou suicídio.
2. Transtorno distímico	Sintomas que são menos severos que os sintomas de transtorno depressivo maior, com duração de pelo menos dois anos.
3. Transtorno depressivo menor	Sintomas não alcançam a severidade necessária para o diagnóstico de transtorno depressivo maior, com duração de, no mínimo, duas semanas.
4. Transtorno depressivo breve	Sintomas alcançam a severidade do transtorno depressivo maior, com um tempo de duração inferior a duas semanas recorrente e são recorrentes. Apresenta a mesma morbidade do transtorno depressivo maior.
5. Transtorno disfórico	Sintomas suficientemente graves para interferir com o trabalho ou outras atividades cotidianas: humor deprimido, pré-menstrual ansiedade marcante, labilidade afetiva, diminuição de interesse nas atividades, ocorrendo no período pré-menstrual.

Fonte: Kaplan & Sadock, 1998.

Tabela 2 - Dados epidemiológicos dos transtornos depressivos na população em geral

	Sintomas depressivos	T.D ⁺ .maior	Distímia	T.D ⁺ .menor	T.D ⁺ . breve recorrente	T. disfórico pré-menstrual
Prevalência	33,3%	16,1%	3,6%	5%	5%-10%	2%-10% das mulheres
Proporção mulher/homem	1,7/1	2/1	2,3/1	Mais comum em mulheres	1/1	-
Faixa etária	Afeta igualmente pessoas em qualquer idade	Mais freqüente em adultos jovens	Adultos e meia-idade	Afeta igualmente pessoas em qualquer idade	Mais freqüente em adultos jovens	

TD: Transtorno depressivo

Fonte: Kaplan & Sadock, 1998; Doris et al., 1999.

Os transtornos depressivos, principalmente aqueles com um quadro clínico mais grave, como o transtorno depressivo maior, causam, além de sofrimento para o paciente, também aumento do risco de suicídio, custo adicional em termos de saúde pública devido a uma maior incidência de internações e perda da produtividade, tendo, deste modo, relevância tanto em termos de diagnóstico como de manejo (Goldman et al., 1999).

Em relação à epidemiologia dos transtornos depressivos, a freqüência destes varia de acordo com o tipo de transtorno, assim como em relação ao sexo e a idade (Burke et al., 1991; Fombonne, 1994; Doris et al., 1999; Goldman et al., 1999). É de consenso, na literatura, que a maior parte destes transtornos ocorre com maior freqüência no sexo feminino, sendo esta diferença explicada mais por fatores sociais do que culturais, mas não podendo descartar-se fatores hormonais (McEwen et al., 1998; Maier et al., 1999) (Tabela 2).

Pelo fato de certos transtornos depressivos, mais notadamente o transtorno depressivo maior, ser mais freqüente no sexo feminino e pelo fato de estar ocorrendo um aumento na sua incidência em faixas etárias cada vez mais jovens, como os anos reprodutivos (Yonkers, 1998), não é surpreendente encontrarmos os eventos gestação e depressão em concomitância em uma paciente.

Mulheres em idade reprodutiva apresentam alto risco para o transtorno depressivo maior,

estimando-se que de 10% a 25% das mulheres podem ter tal distúrbio em qualquer momento de suas vidas. Além disso, o pico de prevalência vai dos 25 aos 44 anos de idade, o qual abrange significativa parte dos anos férteis femininos (Burke et al., 1991; Stotland & Stotland, 1999; Wisner et al., 1999).

Estudos recentes não validam a teoria de que a gravidez seja protetora contra o desenvolvimento de depressão como era sugerido anteriormente (Pinzon et al., 2000). Por isso, não é surpreendente encontrarmos que os transtornos depressivos na gestação apresentem frequência de 9% (Stuart et al., 1998), sendo que, no Brasil, estes episódios de depressão ocorrem em até 38% das gestantes de baixa renda (Da Silva et al., 1998). Os distúrbios de humor leves no período pós-natal (postpartum blues) afetam cerca de 19,1% das puérperas (Stuart et al., 1998). A depressão pós-parto afeta cerca de 10% a 15% das mães em vários estudos conduzidos em países diferentes (Steiner, 1998; Stuart et al., 1998; Yonkers, 1998). Já em um estudo realizado no Brasil (Da Silva et al., 1998), a depressão pós-parto alcançou a frequência de 42,8% nas puérperas de baixa renda.

Em vista destas estatísticas, a depressão na gestação é uma questão pertinente para estudos epidemiológicos, pelo seu impacto na população de gestantes devido à sua alta prevalência.

Efeito dos transtornos depressivos sobre a gestação

O não tratamento de uma gestante com transtornos depressivos de maior gravidade acarreta riscos importantes tanto para a paciente deprimida como para a saúde embriofetal. A depressão per se costuma estar associada com um maior risco para a gestação, porém há poucos estudos epidemiológicos a respeito do efeito da depressão sobre a saúde embriofetal, não tendo sido possível precisar os riscos embriofetais oriundos de tal quadro. Isso se deve a dificuldade de se isolar alguns fatores de confusão associados ao quadro depressivo, como baixa renda, ausência de parceiro e uso de drogas lícitas e ilícitas. Contudo, há evidências recentes, apesar de limitadas, associando o não controle de um transtorno depressivo na gestante com um efeito deletério sobre a saúde materna e embriofetal:

1. Para a gestante, o risco é a piora do quadro depressivo o qual, sem medicação, pode levar ao suicídio em até 15% dos casos de transtorno depressivo maior (Altshuler et al., 1996; Kaplan & Sadock, 1998) e ao aumento do risco de pré-eclâmpsia (Kurki et al., 2000);
2. Para a saúde embriofetal, tanto a curto como a longo prazo, a presença de um transtorno depressivo grave, não controlado, causando estresse na gestação, pode levar a baixo peso ao nascimento (Wadwha et al., 1993; Paarlberg et al., 1999), prematuridade (Orr & Miller, 1995; Zucchi, 1998), pobre adaptação neonatal, menor socialização e menor grau de exploração de ambientes na primeira infância e distúrbios comportamentais e cognitivos (Field, 1998).

Portanto, o manejo farmacológico dos transtornos depressivos durante a gestação é uma questão complexa para o médico que se depara com tais quadros, pelo fato de haver situações nas quais a interrupção da medicação pela gestante pode levar a exacerbação de seus sintomas, acarretando então mais riscos para o feto do que a manutenção de seu uso. Deste modo, é preciso equacionar os possíveis efeitos da manutenção do tratamento para o feto versus os riscos da interrupção de tais medicações para a saúde da gestante (Mortola, 1989; Altshuler et al., 1996; Goldaber, 1997).

Mecanismo de ação e frequência de uso pela população dos inibidores da recaptação da serotonina (IRSS)

Os inibidores da recaptação da serotonina (IRSS) são agentes antidepressivos que agem basicamente inibindo o transporte (recaptação) de serotonina na fenda sináptica. Seu mecanismo antidepressivo se dá por estes agentes se ligarem à proteína transportadora de serotonina e fazerem com que esta perca a afinidade por este neurotransmissor. Isso, por sua vez, permite que a serotonina se acumule e interaja com vários subtipos de receptores na sinapse neuronal, entre os quais os receptores 5HT_{1A} os quais regulam o humor (Stahl, 1998).

Esta classe de fármacos, introduzida no mercado farmacêutico efetivamente no final dos anos 80, substituiu em grande escala a prescrição dos agentes antidepressivos que estavam no mercado desde os anos 50, como os antidepressivos tricíclicos (TCAs) e os inibidores da monoaminoxidase (MAOIs), os quais costumam apresentar efeitos colaterais mais significativos (Judd, 1998), e, portanto, menor tolerabilidade, apesar de haver controvérsias quanto a este fato (Anderson, 2000). Atualmente, os IRSS como classe são os antidepressivos mais frequentemente prescritos no mundo devido à sua relativa eficácia (60% a 70%), segurança e tolerabilidade (Horst & Preskon, 1998; Isacson et al., 1999; Lawrenson et al., 2000), apesar de não haver evidências epidemiológicas em estudos recentes de metanálise de que estes sejam realmente mais eficazes que os antidepressivos tricíclicos, parecendo haver apenas uma modesta vantagem em termos de efeitos adversos (Anderson, 2000).

Os IRSS correntemente utilizados na prática médica são fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina e citalopram. A venlafaxina, apesar de estar na classe dos antidepressivos atípicos

por também inibir a recaptação de noradrenalina, apresenta também um importante efeito na inibição da recaptação de serotonina e, portanto, será discutida por nós dentro do grupo dos SSRIs (Kaplan & Sadock, 1998; Edwards & Anderson, 1999). Entre estes fármacos, a fluoxetina é a mais utilizada (Nulman & Koren, 1996). Estes fármacos diferem entre si no que concerne as suas propriedades farmacocinéticas, principalmente no tempo de meia-vida (Kaplan & Sadock, 1997).

Levando-se em conta que mais de 50% das gestações não são planejadas (Nulman & Koren, 1996; WHO, 1999) e a taxa de depressão na população mais jovem, principalmente feminina, está aumentando, é esperado encontrarmos cada vez mais gestações com exposição aos IRSs. Isso, por sua vez, requer que haja um entendimento amplo dos possíveis efeitos que estes fármacos possam ter para a saúde embriofetal. Exemplificando o impacto do uso de IRSs na população de gestantes, verificamos que em nossa amostra de gestantes atendidas no Sistema Nacional de Informações sobre agentes teratogênicos (Siat), dentre 3.419 consultas realizadas até o momento, 67 consultas (1,96%) foram devido ao uso de IRSs, sendo que a maioria das pacientes eram de gestantes (73,1%) e a fluoxetina era o agente mais utilizado entre estas pacientes (56,7%).

É bem estabelecido na literatura que todas as drogas psicotrópicas cruzam a placenta, inclusive os agentes antidepressivos, sendo que seus efeitos potenciais para o feto podem traduzir-se teoricamente em malformações, toxicidade neonatal ou seqüelas neurocomportamentais a longo prazo (Mortola, 1989; Altshuler et al., 1996). Os riscos para o feto da exposição pré-natal a medicações psicotrópicas não são bem estabelecidos, devido à heterogeneidade de estudos encontrados na literatura, vários com pequenos números amostrais e que apresentam vícios de aferição no que concerne a dificuldade de isolar os efeitos embriofetais das drogas psicoativas de possíveis fatores de confusão associados, como uso de álcool ou outras drogas pela gestante, ou a própria doença de base (Altshuler et al., 1996; Goldaber, 1997).

Tabela 3 - Inibidores da recaptação da serotonina: estudos de teratogênese em animais

Fármaco	Espécie estudada	Efeito adverso na prole exposta
Fluoxetina	Ratos	Em um estudo: diminuição na quantidade de receptores corticais 3H após 90 dias do nascimento sem efeito clínico aparente. Em outros estudos, doses até 11 vezes a dose em humanos: sem efeitos adversos; doses 12 vezes maiores: mortalidade perinatal aumentada; doses de 17 vezes a dose em humanos: distúrbios de coagulação.
	Camundongos (<i>in vitro</i>)	Malformações craniofaciais devido à diminuição da proliferação e morte das células mesenquimais profundas.
Sertralina	Camundongos (<i>in vitro</i>)	Diminuição do crescimento do prosencéfalo e anomalias no 1º arco braquial.
	Ratos	Atraso na ossificação associado à toxicidade materna. Aumento na mortalidade neonatal em doses altas. Sem malformações congênicas.
	Coelhos	Sem malformações congênicas em doses altas, mas à medida que se aumenta a dose diminuiu a viabilidade e o peso胎ais.
Paroxetina	Ratos e coelhos	Sem efeitos adversos na prole.
Citalopram	Ratos	Em doses 18 vezes a dose em humanos: toxicidade materna, defeitos ósseos e vasculares na prole; em doses menores: retardo de crescimento intra-uterino e aumento da mortalidade perinatal.
Venlafaxina	Ratos	Sem malformações, aumento na perimortalidade associado a altas doses.
	Coelhos	Sem efeitos adversos.

Fonte: Shuey et al., 1992; Briggs et al., 1998; *Reproductive Toxicology Review*, 1998.

Efeitos teratogênicos dos inibidores da recaptação de serotonina (IRSs)

Em termos gerais, as análises até o momento não evidenciaram que os IRSs sejam potenciais teratogênicos. Contudo, excetuando-se a fluoxetina que apresenta estudos com números amostrais significativos, os demais fármacos desta classe apresentam números amostrais pequenos, o que impossibilita uma verdadeira estimativa dos riscos. Adicionalmente, todos os estudos até o presente momento não usaram controles com depressão e sem tratamento farmacológico a fim de se isolar o possível efeito da doença materna do efeito da depressão.

Talvez, mais preocupante do que isso, seja o fato de que qualquer substância química que aja sobre o sistema nervoso central materno (antidepressivos e demais fármacos psicoativos, por exemplo) age também sobre o sistema nervoso central fetal, sendo, até se provar o contrário, um teratogêno neurocomportamental (Schüler et al., 1998). Isto significa que qualquer psicoativo, como os IRSs, apresenta o potencial de causar um desenvolvimento anormal do sistema nervoso e, conseqüentemente, pode levar a alterações funcionais como retardo mental, déficits de aprendizado e de linguagem, entre outras (Adams, 1993).

Em relação a estudos em animais, a maioria não aponta estes fármacos como causadores de

malformações congênitas ou de efeitos adversos neurocomportamentais, excetuando-se a fluoxetina e sertralina, as quais estão associadas a malformações faciais em estudos in vitro. O aumento na taxa de perimortalidade nos estudos in vivo, por sua vez, foi associado a efeitos tóxicos maternos e não a efeitos diretos sobre os fetos expostos intra-útero (Tabela 3). Contudo, cabe ressaltar que o fenômeno de teratogênese é espécie-específico e estes dados nem sempre podem ser extrapolados para seres humanos (Schardein, 1993).

Em relação a estudos em humanos, os fármacos mais bem estudados são a fluoxetina, a sertralina, a paroxetina e o citalopram. Uma análise de 375 mulheres que, no início da gestação fizeram uso de citalopram, não evidenciou aumento na taxa de malformações congênitas nos recém-nascidos avaliados a posteriori (Ericson et al., 1999).

Adicionalmente, há apenas um estudo com avaliação cognitiva e comportamental da prole exposta intra-útero, o qual não evidencia alterações neurocomportamentais aparentes (Tabela 4).

O estudo de Pastuszak et al. (1993), demonstra aumento do risco de abortamentos, mas que não diferiu das mulheres tratadas com antidepressivos tricíclicos, não tendo sido possível, portanto, isolar os efeitos de outros fatores de confusão, como a própria doença materna. Os dados de Chambers et al. (1996) evidenciaram que recém-nascidos de mulheres que tomaram fluoxetina no primeiro trimestre teriam maior risco para malformações congênitas menores, indicando um potencial teratogênico, e que as exposições durante o terceiro trimestre estariam associadas a aumento no risco para parto prematuro, adaptação neonatal pobre, cianose na amamentação e tremores. Robert (1996), entretanto, rebate estes achados devido ao fato de que os controles utilizados eram de gestantes sem depressão, não sendo assim possível isolar o efeito da doença materna como fator de confusão, os dois grupos não foram pareados pela idade materna e que gestantes que utilizam a fluoxetina até o terceiro trimestre apresentariam um transtorno depressivo mais grave, o que poderia levar a um aumento do risco de problemas neonatais associado à doença depressiva e não ao tratamento. Adicionalmente, baseado nos estudos epidemiológicos prospectivos controlados e não controlados pertinentes ao uso de fluoxetina durante a gestação, Addis e Koren (2000) publicaram uma metanálise na qual concluíram que o uso de fluoxetina durante a gestação não está associado com efeitos teratogênicos mensuráveis em humanos, pois os odds ratios derivados dos estudos de caso-controle não foram significativos (OR:1,33; CI:0,49-3,58), assim como dos estudos de coorte. Devido a relativamente recente introdução dos outros IRSs no mercado, não existe nenhuma metanálise disponível em relação a estes para uma confirmação dos estudos dos achados anteriormente descritos.

Tabela 4 - Inibidores da recaptação da serotonina: estudos em humanos

IRS	Autores	Trimestre exposição	n	Tipo de estudo	Efeitos adversos
Fluoxetina	Goldstein et al., 1997	1ª	796	Coorte, controlado, prospectivo	Sem efeitos adversos.
	Chambers et al., 1996	1ª a 3ª	228	Coorte, controlado, prospectivo	Aumento do risco de complicações neonatais e prematuridade associado com o uso no 3º trimestre, aumento na taxa de malformações menores associado com o uso no 1º trimestre.
	Pastuszak et al., 1993	1ª	128	Coorte, controlado, prospectivo	Aumento da taxa de abortamentos, sem aumento na taxa de malformações.
	Nulman et al., 1997	1ª a 3ª	55	Coorte, controlado, prospectivo	Avaliação neuropsicomotora normal.
Sertralina	Kulin et al., 1998	1ª a 3ª	147	Coorte, controlado, prospectivo	Sem efeitos adversos.
Paroxetina	Fabricante*	1ª	62	Transversal, não controlado	Aumento na taxa de abortamentos.
	Kulin et al., 1998	1ª a 3ª	97	Coorte, controlado, prospectivo	Sem efeitos adversos.
Citalopram	Seiritz et al., 1993	1ª	1	Relato de caso	Aborto eletivo sem malformações à necrópsia.
	Ericson et al., 1999.	1ª	375	Coorte, controlado	Sem efeitos adversos.
Venlafaxina	Fabricante*	1ª	14	Transversal, não controlado	Sem efeitos adversos.
	Okobre et al., 1999	1ª a 3ª	46	Coorte, prospectivo, controlado	Sem efeitos adversos.

Conclusões

Pelo fato de que os transtornos depressivos estão aumentando em frequência ao longo das gerações e atingindo grupos cada vez mais jovens, sendo que as mulheres em idade reprodutiva e, especialmente, as gestantes apresentam maior risco de desenvolver tais patologias, é necessário se ter um conhecimento dos riscos associados à terapêutica antidepressiva durante a

gestação. Os estudos epidemiológicos até este momento não apontam os inibidores da recaptação da serotonina, que fazem parte do grupo de antidepressivos mais prescritos, como potenciais teratogênicos. Contudo, devido às limitações de tais estudos, principalmente no que concerne a números amostrais pequenos e dificuldades de mensuração de aspectos neurocomportamentais na prole exposta, o seu uso durante a gestação permanece limitado a situações em que o benefício de seu uso ultrapasse qualquer potencial risco. De um modo geral, contudo, caso haja necessidade do uso dessa classe de fármacos durante a gestação, é preferível optar-se pelos mais estudados, no caso a fluoxetina e a paroxetina.

Bibliografia

1. Adams J. Principles of neurobehavioral teratology. *Reprod Toxicol Review* 1993; 7:171-173.
2. Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med* Jan 2000; 30:1 89-94.
3. Anderson IM. Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: a meta-analysis of efficacy and tolerability. *J Affect Dis* 2000; 58:19-36.
4. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153:592-606.
5. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation*, Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ (eds), 5th ed, William & Wilkins, New York, 1998.
6. Burke KC, Burke JD, Rae DS, Regier DA. Comparing age at onset of major depression and other psychiatric disorders by birth cohorts in five US community populations. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:789-795.
7. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *New Engl J Med* 1996; 335:1010-1015.
8. Da Silva VA, Moraes Santos AR, Carvalho MS, Martins MCP, Teixeira NA. Prenatal and postnatal depression among low income Brazilian women. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31(6):799-804.
9. Doris A, Ezmeier K, Shajahan P. Depressive illness. *Lancet* 1999; 354:1369-1375.
10. Edward JG, Anderson I. Systematic review and guide to selection of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *Drugs* 1999; 57(4):507-533.
11. Ericson A, Kallen B, Wiholm B. Eur J. Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* Sep 1999; 55:503-8.
12. Field T. Emotional care of at risk infant: early interventions for infants of depressed mothers. *Pediatrics* 1998; 102(5) suppl:1305-1310.
13. Fombonne E. Increased rates of depression: update of epidemiological findings and analytical problems. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90:145-156.
14. Goldaber KG. Psychotropics. *Semin Perinatol* 1997; 21(2):154-159.
15. Goldman LS, Nielsen NH, Champion HC. Awareness, diagnosis and treatment of depression. *J Gen Intern Med* 1999; 14:569-580.
16. Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL. Effects of first-trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstet Gynecol* 1997; 89:713-718.
17. Horst WD, Preskorn SH. Mechanisms of action and clinical characteristics of three atypical antidepressants: venlafaxine, nefazodone, bupropion. *J Affective Dis* 1998; 51:237-254.
18. Isacson G, Boëthius G, Henriksson S, Jones JK, Bergman U. Selective serotonin reuptake have broadened the utilization of antidepressant treatment in accordance with recommendations. Findings from a Swedish prescription database. *J Affective Dis* 1999; 53:15-22.
19. Judd LL. A decade of antidepressant development: the SSRIs and beyond. *J Affective Dis* 1998; 51:211-213.
20. Kaplan HI, Sadock BJ. *Synopsis of Psychiatry*. Millet KE (ed), William & Wilkins, Baltimore, 1998.
21. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein-Schechman AK, Cook L, Brochu J, Rieder M, Koren G. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors - a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279(8):609-610.
22. Kurki T. Maternal depression and preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000; 95:487-490.
23. Lawrenson RA, Tyler F, Newon RB, Former RDT. The treatment of depression in UK general practice: SSRIs and tricyclic antidepressants compared. *J Affect Dis* 2000; 59:149-157.
24. Maier W, Gänssicke M, Gater R, Rezaki M, Tiemens B, Florenzano Urzúa R. Gender differences in the prevalence of depression: a survey in primary care. *J Affective Dis* 1999; 53:241-252.
25. McEwen BS, Alves SE, Bulloch K, Weiland NG. Clinically relevant basic science studies of gender differences and sex hormone effects. *Psychopharm Bull* 1998; 34(3):251-259.
26. Mortola JF. The use of psychotropic agents in pregnancy and lactation. *Psychiatric Clin North Am* 1989; 12(1): 69-87.
27. Nulman I, Koren G. The safety of fluoxetine during pregnancy and lactation. *Teratology* 1996; 53:304-308.
28. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, Kulin N, Koren G. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drug. *New Engl J Med* 1997;

- 336: 258-62.
29. Okotore B, Einarson A, Chambers CD, Matroicorvo P, Addis A, Schüler L, Koren G. Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicentre prospective controlled study. *Teratology* 1999 ; 59(6):439 (abstract).
30. Orr ST, Miller CA Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome. Review of the literature and preliminary findings. *Epidemiologic Reviews* 1995; 17:65-171.
31. Paarlberg KM, Vingerhaets JJM, Passchnier J, Dekker GA, Heinen ACJJ, van Geijin HP Psychosocial predictors of low birth weight: a prospective study. *British J Obstet Gynaecol* 1999; 106:834-841.
32. Parry B. Reproductive factors affecting the course of affective illness in women. *Psychiatric Clin North Am* 1989; 12(1):207-219.
33. Pastuszek A, Schick-Boschetto B, Zuber C, Feldkamp M, Pinelli M, Sihn S, Donnenfeld A, McCormack M, Leen-Mitchell M, Woodland C, Gardner A, Hom M, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993; 269:2246-2248.
34. Reproductive Toxicity Review Online (2001). REPROTOX, software copyright, Washington, DC © 1998.
35. Schardein JL. Principles of teratogenesis applicable to drug and chemical exposure. In: Schardein JL (ed), *Chemically Induced Birth Defects*, Marcel Dekker, Inc, New York. p. 1-59, 1993.
36. Schüler L, Sanseverino MTV, De Souza CFM, Giugliani R. Fármacos e gestação. In: Fuchs FD, Wannmacher L (eds) - *Farmacologia clínica: fundamentos da terapêutica racional*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1998; p.602-608.
37. Seifritz E, Holsboer-Trachler E, Habertur F, Hemmeter U, Poldinger W. Citalopram in pregnancy. *Am J Psychiatry* 1993; 150:1428-9.
38. Shuey DL, Sadler TW, Lauder JM. Serotonin as a regulator of craniofacial morphogenesis: site specific malformations following exposure to serotonin reuptake inhibitors. *Teratology* 1992; 46: 367-378.
39. Stahl SM. Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors-Serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects. *J Affective Dis* 1998; 51:215-235.
40. Steiner M. Perinatal mood disorders: position paper. *Psychopharm Bull* 1998; 34(3):301-306.
41. Stotland NL, Stotland NE. Depression in women. *Obstet Gynecol Surv* 1999; 54(8):519-525.
42. Stuart S, O'Hara MW, Blehar MC. Mental disorders associated with childbearing: report of the Biennial Meeting of the Marcé Society. *Psychopharm Bull* 1998; 34(3):333-338.
43. Wadwha PD, Sandman CA, Porto M, Dunkell-Schetter C, Garite TJ. The association between prenatal stress and infant birth: a prospective investigation. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:858-865.
44. WHO. UN agencies issue joint statement for reducing maternal mortality. WHO Information Office 28 october, 1999.
45. Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Frank E. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 1999; 282(13):1264-1269.
46. Zucchi M. Depressão na gravidez e prematuridade. Aspectos epistemológicos da investigação. *Cad Saúde Pública Rio de Janeiro* 1998; 15(1):89-97.

[Imprimir](#)