

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM VIGILÂNCIA SANITÁRIA
FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ
INSTITUTO NACIONAL DE CONTROLE DE QUALIDADE EM SAÚDE – INCQS

Jessica Salvador Areias de Araújo

**EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A ANTIDEPRESSIVOS E RISCO DE TRANSTORNOS
PSIQUIÁTRICOS E DO NEURODESENVOLVIMENTO EM
CRIANÇAS/ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Rio de Janeiro

2019

Jessica Salvador Areias de Araújo

EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A ANTIDEPRESSIVOS E RISCO DE TRANSTORNOS
PSIQUIÁTRICOS E DO NEURODESENVOLVIMENTO EM
CRIANÇAS/ADOLESCENTES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Tese apresentada ao curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Orientadores: Isabella Fernandes Delgado e
Francisco José Roma Paumgarten

Rio de Janeiro

2019

Catálogo na fonte

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde

Biblioteca

Salvador Areias de Araujo, Jessica

Exposição pré-natal a antidepressivos e risco de transtornos psiquiátricos e do neurodesenvolvimento em crianças/adolescentes: uma revisão sistemática./ Jessica Salvador Areias de Araujo. - Rio de Janeiro: INCQS/FIOCRUZ, 2019.

120 f. : il. ; fig.

Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária) - Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2019.

Orientadora: Isabella Fernandes Delgado.

Co-orientador: Francisco José Roma Paumgarten.

1. Revisão. 2. Antidepressivos. 3. Transtorno do Espectro Autista. 4. Transtorno do Deficit de Atenção com Hiperatividade. 5. gravidez.
I. Título.

Prenatal exposure to antidepressants and risk of psychiatric and neurodevelopment disorders in children/adolescents: a systematic review.

Jessica Salvador Areias de Araújo

Exposição pré-natal a antidepressivos e risco de transtornos psiquiátricos e do neurodesenvolvimento em crianças/adolescentes: uma revisão sistemática

Tese apresentada ao curso de Doutorado do Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde, da Fundação Oswaldo Cruz, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Aprovado em 29/03/2019.

BANCA EXAMINADORA:

Helena Pereira da Silva Zamith (Doutor)

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - Fiocruz

Thiago Estevam Parente Martins (Doutor)

Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca - Fiocruz

Elizabeth Valverde Macedo (Doutor)

Faculdade de Farmácia- Universidade Federal Fluminense - UFF

ORIENTADOR(ES)

Isabella Fernandes Delgado (Doutor)

Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - Fiocruz

Francisco José Roma Paumgarten (Doutor)

Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca - Fiocruz

À Deus,
aos meus pais, amigos e todos
que de alguma forma influenciaram
a continuar e concluir mais esta etapa.

AGRADECIMENTOS

Agradeço inicialmente aos meus orientadores Isabella Fernandes Delgado e Francisco José Roma Paumgartten pela contribuição com suas experiências e vivências, incentivo e confiança ao longo de todas as etapas para finalização de mais um trabalho.

A Dra Kátia Christina Leandro, coordenadora da Pós-graduação, pelo apoio e amizade desde a época do Mestrado Acadêmico, dando suporte nos momentos mais difíceis, orientando e ajudando sempre que possível.

A Dra Helena Pereira da Silva Zamith pelo acompanhamento de todo meu histórico de pesquisa na Pós-graduação, contribuições nos diversos Seminários apresentados e especialmente nas bancas de Seminários III e de Defesa.

A Dra Elizabeth Valverde Macedo por toda amizade, incentivo, preocupação e acompanhamento no Mestrado e Doutorado e apoio em todos momentos.

A Dr. Thiago Estevam Parente Martins pela colaboração e apoio nos momentos mais difíceis, desde Seminários II, III e na Defesa.

Aos Bibliotecários Leonardo Simonini e Angelina Pereira da Silva pelo treinamento e suporte no uso das bases de dados e gerenciador de referências, importantíssimo para minha pesquisa.

A Armando Lucas Cherem da Cunha pelo companheirismo, suporte e apoio durante Mestrado e Doutorado e principalmente em minha vida.

A Cesar Gomes de Queiroz por permitir que continuasse mais esta etapa profissional.

A Rosangela Ribeiro de Carvalho pela amizade, incentivo e acolhimento no Laboratório de Toxicologia Ambiental (ENSP/Fiocruz).

A todos que de alguma maneira motivaram e mantiveram minha vontade e esperança de que concretizaria este estudo, os meus sinceros agradecimentos.

RESUMO

Evidências disponíveis atualmente mostram que a segurança de antidepressivos (ADs) ainda não é totalmente esclarecida, e a decisão de prescrever esse tipo de medicamento durante a gestação deve levar em consideração a gravidade da depressão. Sabe-se que todos os medicamentos psicotrópicos se difundem através da placenta, expondo o feto a algum risco- aborto, malformações congênitas e desordens do neurodesenvolvimento, como por exemplo o transtorno do espectro autista (TEA), transtorno do *deficit* de atenção e/ou hiperatividade (TDAH), transtorno intelectual, de fala e linguagem, dentre outros. Nenhum destes medicamentos foi avaliado quanto a possíveis riscos decorrentes do uso durante a gravidez. O presente trabalho tem por objetivo realizar análise sistemática dos estudos epidemiológicos sobre os efeitos para o desenvolvimento neurocomportamental e a cognição de crianças/adolescentes decorrentes de exposição *in utero* a ADs. As bases de dados PubMed, EMBASE, BIREME/BVS foram pesquisadas para identificar estudos de associações entre o uso de ADs na gravidez e o desenvolvimento de transtornos neurodesenvolvimentais e psiquiátricos. Vinte estudos abordaram os riscos de TEA e/ou TDAH, enquanto 30 se concentraram em *deficits* cognitivos e de desenvolvimento em bebês ou crianças em idade pré-escolar. A maioria dos estudos não detectou associação entre o uso de ADs no período pré-natal e o desenvolvimento de TEA após ajuste de razões de risco para depressão materna ou transtornos psiquiátricos. Alguns estudos mostraram que a depressão materna, independentemente de ser tratada ou não tratada, aumenta os riscos de TEA. Sete estudos não encontraram aumento no risco de TDAH associado à exposição pré-natal aos inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), o AD mais comumente usado. Nenhuma evidência consistente foi encontrada associando o uso de ADs na gravidez aos *deficits* neurocognitivos do desenvolvimento em lactentes ou pré-escolares. Um confundimento residual por indicação (gravidade da depressão) permaneceu em quase todos os estudos. Esta revisão sistemática não encontrou evidências consistentes sugerindo que o uso de ADs na gravidez aumenta os riscos de TEA, TDAH e *deficits* de desenvolvimento neurocognitivo. Alguns estudos, no entanto, encontraram evidências de que a depressão materna aumenta os riscos de TEA.

Palavras-chave: Revisão Sistemática. Antidepressivos. Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina. Inibidores de Recaptação de Noradrenalina e Serotonina. Agentes Antidepressivos Tricíclicos. Transtorno do Espectro Autista. Transtorno de *Deficit* de Atenção e/ou Hiperatividade. Transtornos Neurocognitivos. Transtornos Psiquiátricos. Gravidez. Criança. Prole. Progenie.

ABSTRACT

Evidence available in the world about safety of antidepressants (ADs) is not yet fully understood, and the decision to prescribe this type of medication during a pregnancy should consider the depression severity. It is known that all psychotropic medications spread through the placenta, exposing fetus to some risk - abortion, congenital malformations and neurodevelopmental disorders, such as autism spectrum disorder (ASD), attention deficit disorder and/or hyperactivity (ADHD), intellectual, speech and language disorders, among others. None of these medications have been evaluated for potential risks arising from the use during pregnancy. The objective of the present study is to perform a systematic review of epidemiological studies about effects on neurobehavioral development and cognition of children/adolescents due to *in utero* exposure to ADs. The databases PubMed, EMBASE, BIREME/BVS were searched to identify studies about associations between use of ADs in pregnancy and development of neurodevelopmental and psychiatric disorders. Twenty studies addressed the risks of ASD and/or ADHD, while 30 focused on cognitive and developmental deficits in infants or preschoolers. Most studies did not detect an association between use of ADs in the prenatal period and the development of ASD after adjusting risk ratios for maternal depression or psychiatric disorders. Some studies have shown that maternal depression, whether treated or untreated, increases the risk of ASD. Seven studies did not find an increase on the risk of ADHD associated with prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), the most commonly used AD. No consistent evidence was found linking use of ADs in pregnancy to neurocognitive developmental deficits in infants or preschoolers. A residual confounding by indication (depression severity) remained in almost all studies.

Key-words: Systematic Review. Antidepressants. Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Serotonin–Norepinephrine Reuptake Inhibitors. Tricyclic Antidepressive Agents. Autism Spectrum Disorders. Attention *Deficit* With Hyperactivity Disorder. Neurocognitive Disorders. Psychiatric Disorders. Pregnancy. Child. Offspring. Progeny.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Síntese de Monoaminas	17
Figura 2 - Regulação da liberação de NA e 5-HT e ação dos antidepressivos	23
Figura 3 - Delineamento Esquematizado de Estudo de Caso-controle	36
Figura 4 - Delineamento Esquematizado de Estudo de Coorte Prospectivo e Retrospectivo	37
Figura 5 - Fluxo de informações através das diferentes fases de uma revisão sistemática	46
Figura 6 - <i>Newcastle Ottawa Scale</i> para estudos do tipo caso-controle	48
Figura 7 - <i>Newcastle Ottawa Scale</i> para estudos do tipo coorte	49
Figura 8 - Fluxograma da revisão sistemática	52

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática segundo <i>NewCastle Ottawa Scale</i>	54
--	----

LISTA DE SIGLAS

5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)
5-HTP	5-hidroxitriptofano
5-HTTLPR	<i>Serotonin-transporter-linked polymorphic region</i>
AADC	L-aminoácido aromático descarboxilase
AAIDD	<i>American Association on Intellectual and Developmental Disabilities</i>
AAP	Academia Americana de Pediatria
ABRASCO	Associação Brasileira de Saúde Coletiva
ACh	acetilcolina
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
AD	Antidepressivo
ADT	Antidepressivo tricíclico, ou do inglês TCA
AND	Operador booleano para restrição de busca, onde os resultados recuperados devem conter um termo e o outro.
APA	<i>American Psychiatric Association</i>
APGAR	Índice de Apgar desenvolvido pela Dra. Virginia Apgar para avaliação clínica de hígidez no 1º e 5º minuto de vida, classificando se a criança nasceu sem asfixia ou com asfixia leve, moderada ou grave.
ASHA	<i>American Speech-Language-Hearing Association</i>
Bayley-III	<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i> , 3ª edição
BAP	<i>The British Association for Psychopharmacology</i>
BIREME	Biblioteca Regional de Medicina
BPN	baixo peso ao nascer
BSID	<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i>
BSID-II	<i>Bayley Scales of Infant and Toddler Development</i> , 2ª edição
BVS	Biblioteca Virtual em Saúde
CANMAT	<i>Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments</i>
CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CID	Código Internacional das Doenças (em inglês, ICD)
DA	Dopamina
DBH	Dopamina β -hidroxilase

DI	Deficiência intelectual
DPP	Depressão pós-parto
DSM	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
EEG	Eletroencefalografia
EHPA	Eixo hipotálamo-pituitária- adrenal
EMBASE	<i>Excerpta Medica dataBase</i>
EPA	<i>Environmental Protection Agency</i>
EPDS	<i>Edinburgh Postnatal Depression Scale</i>
HR	<i>Hazard ratio</i>
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%; reflete um nível de significância de 0,05.
IRNS	Inibidores de Recaptação de Noradrenalina e Serotonina, ou do inglês SNRI
ISRS	Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina ou 5-Hidroxitriptamina, ou do inglês SSRI
L-dopa	Levodopa
MAO	Monoaminaoxidase
iMAO	Ininidores da monoaminaoxidase
MeSH Tree	<i>Medical Subject Headings Tree</i>
MS	Ministério da Saúde
NA	Noradrenalina
NCHS	National Center for Health Statistics
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NICE	<i>National Institute for Clinical Excellence</i>
NIMH	<i>National Institute of Mental Health</i>
NOS	<i>Newcastle Ottawa Scale</i>
NRI	<i>Norepinephrine reuptake inhibitors</i>
NT	Neurotransmissor
OHRI	<i>Ottawa Health Research Institute</i>
OR	Operador booleano para ampliação de busca, onde os resultados recuperados devem conter um termo ou o outro.
PIG	Pequenos para a idade gestacional
PNMT	Feniletanolamina N-metiltransferase
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>

PROSPERO *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews*

PUBMED Motor de busca de livre acesso à base de dados MEDLINE

QI Quociente de inteligência

SNC Sistema nervoso central

TDAH Transtorno do *deficit* de atenção e/ou hiperatividade

TDM Transtorno depressivo maior

TEA Transtorno do espectro autista

TH Tirosina hidroxilase

TPH Triptofano hidroxilase

TSH Hormônio estimulante da tireóide

WHO *World Health Organization*

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 Depressão	16
1.1.1 Diagnóstico, tratamento e controle da depressão	19
1.2 Tratamento farmacológico da depressão	21
1.2.1 Antidepressivo tricíclico (ADT) e inibidores de recaptção de noradrenalina e serotonina (IRNS).....	23
1.2.2 Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS).....	24
1.3 Depressão e gravidez	24
1.3.1 Riscos da depressão na gravidez: tratar ou não tratar?	25
1.3.2 Tratamento da depressão na grávida e efeitos pós-natais na criança e no adolescente	28
1.4 Pesquisa em Vigilância Sanitária e os tipos de estudos epidemiológicos	34
1.4.1 Estudos observacionais.....	34
1.4.1.1 <i>Ecológicos</i>	35
1.4.1.2 <i>Transversais ou de prevalência</i>	35
1.4.1.3 <i>Caso-controle</i>	35
1.4.1.4 <i>Coorte</i>	36
1.4.2 Estudos intervencionais ou experimentais	37
1.4.2.1 <i>Estudo clínico</i>	37
1.4.2.2 <i>Ensaio de campo</i>	38
2 OBJETIVO GERAL	39
2.1 Objetivos específicos	39
3 METODOLOGIA	40
3.1 Registro da revisão sistemática	40
3.2 Estratégia de busca	40
3.3 Elegibilidade e seleção de estudos	44
3.3.1 Critérios de inclusão	44
3.3.2 Critérios de exclusão	44
3.4 Extração de dados	46
3.5 Avaliação da qualidade dos estudos	47
3.6 Apresentação dos resultados da revisão sistemática	50

4 RESULTADOS.....	51
4.1 Resultados da busca de estudos sobre associações entre exposição pré-natal a antidepressivos e riscos de transtornos psiquiátricos e do neurodesenvolvimento	51
4.2 Avaliação da qualidade dos estudos.....	52
4.3 Análise de resultados da revisão sistemática	55
4.3.1 Transtorno do espectro autista (TEA).....	55
4.3.2 Transtorno do <i>deficit</i> de atenção e/ou hiperatividade (TDAH).....	56
4.3.3 Doenças psiquiátricas de início mais tardio.....	57
4.3.4 <i>Deficits</i> de desenvolvimento e cognitivos em bebês e crianças pré-escolares .	57
5 DISCUSSÃO	60
6 CONCLUSÃO	73
REFERÊNCIAS.....	74
APÊNDICE A - REGISTRO PROSPECTIVO DA REVISÃO SISTEMÁTICA NA PLATAFORMA PROSPERO	91
APÊNDICE B - ESTUDOS INCLUÍDOS NA SÍNTESE QUALITATIVA DA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A ANTIDEPRESSIVOS E RISCO DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E DO NEURODESENVOLVIMENTO EM CRIANÇAS/ADOLESCENTES (N=50).....	98
APÊNDICE C - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA NA PROLE (N=16).....	103
APÊNDICE D - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E TRANSTORNO DO <i>DEFICIT</i> DE ATENÇÃO E/OU HIPERATIVIDADE NA PROLE (N=8)	111
APÊNDICE E - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E <i>DEFICITS</i> COGNITIVOS E DO DESENVOLVIMENTO EM BEBÊS E CRIANÇAS NA IDADE PRÉ-ESCOLAR (N=30).....	115
APÊNDICE F - ARTIGO DE SUBMISSÃO À PUBLICAÇÃO.....	120

1 INTRODUÇÃO

1.1 Depressão

Segundo a Associação Americana de Psiquiatria (2018), depressão (transtorno depressivo maior- TDM) é uma doença médica comum que afeta negativamente a forma como o indivíduo se sente, a forma de pensar e agir. A doença ocasiona tristeza, pessimismo, baixa auto-estima, dentre outros sintomas, que aparecem com frequência e podem combinar-se entre si, podendo levar a uma variedade de problemas emocionais e físicos e diminuir a capacidade laboral e doméstica (BVS, 2018).

A depressão afeta aproximadamente um em cada 15 adultos (6,7%) por ano, e ainda, uma em cada seis pessoas (16,6%) experimentará depressão em algum momento de sua vida (APA, 2018). Em 2015, a Organização Mundial de Saúde (OMS/WHO) estimou a depressão em 322 milhões de pessoas ou 4,4% da população mundial (WHO, 2017).

A depressão pode acontecer em qualquer idade, mas muitas vezes começa na idade adulta e mais comumente em mulheres (5,1%) do que em homens (3,6%) (WHO, 2017). Atualmente é reconhecida como ocorrendo em crianças e adolescentes, embora às vezes apresenta-se mais como uma irritabilidade proeminente do que baixo humor. Muitos distúrbios de humor e ansiedade crônicos em adultos começam como altos níveis de ansiedade em crianças (NIMH, 2018).

As pesquisas atuais sugerem que a depressão é causada pela interação de fatores bioquímicos e biológicos, genéticos, sociais e ambientais. Alguns mecanismos apresentam particularidades da doença e se fundamentam em algumas hipóteses:

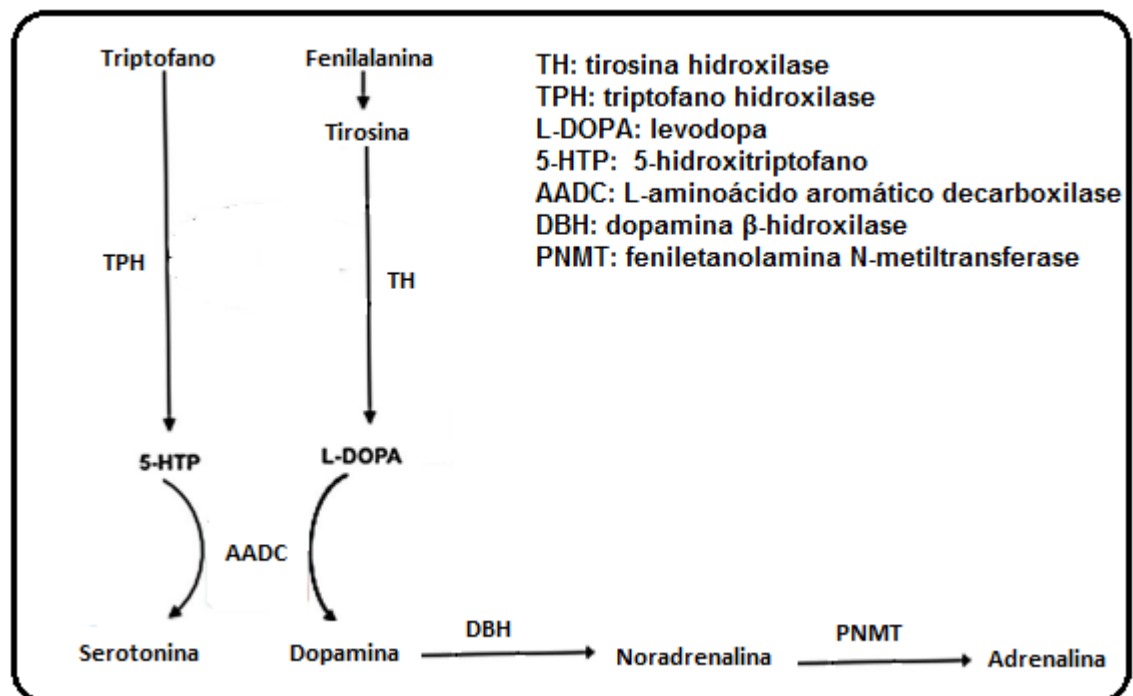
a) Hipótese das Monoaminas:

Monoaminas são substâncias derivadas de aminoácidos por processo de descarboxilação. Os neurotransmissores (NT) monoamínicos incluem as catecolaminas - dopamina (DA), noradrenalina (NA) e adrenalina - e serotonina ou 5-hidroxitriptamina (5-HT).

Os substratos iniciais para síntese de DA e 5-HT são os aminoácidos aromáticos tirosina e triptofano, que entram no cérebro através do grande

transportador de aminoácidos neutros. Eles são hidroxilados pela tirosina hidroxilase (TH) e triptofano hidroxilase (TPH) à levodopa (L-dopa) e 5-hidroxitriptofano (5-HTP), respectivamente, e ambos são posteriormente descarboxilados pela L-aminoácido aromático decarboxilase (AADC) para produzir os NTs ativos dopamina e serotonina. Por sua vez, a norepinefrina e a epinefrina são derivadas a partir de mudanças metabólicas da dopamina através da dopamina β -hidroxilase (DBH) e feniletanolamina N-metiltransferase (PNMT), respectivamente, conforme esquema abaixo na Figura 1 (adaptado de NG; HEALES; KURIAN, 2014).

Figura 1 - Síntese de Monoaminas



Fonte: (adaptado de NG; HEALES; KURIAN, 2014).

A hipótese das monoaminas, principal teoria bioquímica da depressão, proposta em 1965 por Schildkraut, afirma que a depressão é causada por *deficit* funcional de transmissores do tipo monoaminas (NA e 5-HT) em certos locais do cérebro. Algumas inconsistências nesta hipótese indicam sua insuficiência para explicar a depressão. Por exemplo, (i) alterações bioquímicas (metabólitos, enzimas, transportadores de monoaminas) associadas à depressão têm sido, em vários estudos, idênticas às alterações observadas em pacientes maníacos; (ii) anfetamina e cocaína não tem ações antidepressivas, apesar de sua capacidade de aumentar a transmissão das monoaminas e (iii) o fato de que alguns antidepressivos (ADs)

cl clinicamente eficazes não causarem aumento da transmissão das monoaminas (RANG; DALE, 2007).

b) Hipótese neuroendócrina: a hiperatividade crônica prejudica a regulação do eixo hipotálamo-pituitária- adrenal (EHPA), que é uma das características biológicas mais consistentes do transtorno depressivo maior (TDM), corroborado com evidências sobre os níveis de cortisol matinal na faixa mais alta de normalidade como sendo um fator de risco para o TDM (GOODYER et al., 2000; HARRIS et al., 2000; OTTE et al., 2016). Em geral, estas alterações são compatíveis com a transmissão deficiente de monoaminas, mas não são específicas de síndromes depressivas (RANG; DALE, 2007).

c) Hipótese neurodegenerativa: No nível biológico, a alteração da neuroplasticidade com os sintomas da depressão promove a neurogênese (processo pelo qual novos neurônios são gerados no cérebro adulto a partir de células-tronco) na tentativa de redução deste estresse. Esta teoria foi embasada em trabalhos de revisão de Duman (2004) e Charney e Manji (2004) sobre a depressão associada à perda neuronal no hipocampo e córtex pré-frontal. As terapias antidepressivas de diferentes tipos atuam por inibição ou realmente reversão desta perda por estimularem a neurogênese (DUMAN, 2004 *apud* RANG; DALE, 2007; CHARNEY; MANJI, 2004 *apud* RANG; DALE, 2007).

d) Hipótese Genética: Parentes de primeiro grau de pacientes com TDM mostram um risco três vezes maior de desenvolver a doença. A herança genética para este distúrbio foi quantificada em 35% dos casos (CUIJPERS, 2014 *apud* OTTE et al., 2016). Além disso, estudos recentes em mais de 100.000 indivíduos indicaram vários *loci* significativos do genoma para neuroticismo, um fenótipo que está fortemente correlacionado com TDM (SMITH et al., 2016; OKBAY et al., 2016).

e) Hipótese social/ambiental: Baixo nível socioeconômico ou falta de apoio social podem contribuir para o risco de desenvolver TDM. O *status* socioeconômico (por exemplo, pobreza, desemprego, baixa escolaridade) é um dos determinantes para evolução da depressão, além de outros fatores como habitação inadequada, violência, desastres naturais, guerra, conflitos etc. Evidências mais recentes mostram que maus tratos na infância (abuso físico e sexual, negligência psicológica, exposição à violência doméstica ou separação precoce dos pais) aumentam substancialmente o risco de depressão do adulto (LI; D'ARCY; MENG, 2016).

1.1.1 Diagnóstico, tratamento e controle da depressão

A identificação da depressão é baseada em sinais e sintomas específicos que geram algum grau de comprometimento funcional e social. O diagnóstico, classificação e tratamento do transtorno, entretanto, não podem ser somente sustentados com o conhecimento destes fatores. Algumas particularidades individuais tais como personalidade, histórico familiar, dificuldades pré-mórbidas (por exemplo, abuso sexual), psicológicas, problemas sociais e de relacionamento podem impactar no quadro depressivo (BRITISH PSYCHOLOGICAL SOCIETY & THE ROYAL COLLEGE OF PSYCHIATRISTS, 2010).

Para diagnóstico de depressão os sinais e sintomas devem estar presentes por no mínimo duas semanas, a maior parte dos dias e quase todos os dias, sendo: humor persistente triste, ansioso ou "vazio"; sentimentos de desesperança ou pessimismo; irritabilidade; sentimentos de culpa, inutilidade ou desamparo; perda de interesse ou prazer em passatempos e atividades corriqueiras; diminuição de energia ou fadiga; dificuldade em concentrar, lembrar ou tomar decisões; dificuldade para dormir, despertar (início da manhã) ou ultrapassar o sono; alterações de apetite e/ou peso; pensamentos de morte ou suicídio (NIMH, 2018).

A forma mais comum de classificação da depressão é aquela que diferencia a depressão bipolar e a depressão unipolar (CARLSON, 2002 *apud* CANALE; FURLAN, 2006). A primeira caracterizada por longos períodos de depressão intercalados com episódios de mania (euforia), e a segunda por um estado contínuo ou periódico de depressão. Além desta classificação, Louzã Neto e colaboradores (1995) inclui subtipos depressivos, tais como (*apud* CANALE; FURLAN, 2006):

a) Distímia: quadro depressivo leve, intermitente, de início insidioso, em que o indivíduo sofre oscilações de humor depressivo súbitas ou contínuas, de intensidade variável ao longo do dia e de um dia a outro, durante anos.

b) Ciclotímia: caracteriza-se por instabilidade persistente do humor com alternância de inúmeros períodos distímicos.

c) Depressão endógena ou melancólica: possui gênese biológica, não importando se existe ou não fator psicogênico desencadeante.

d) Depressão atípica: humor reativo a estímulos e inversão dos sintomas vegetativos da depressão endógena (hipersonia, aumento do apetite e do peso).

e) Depressão sazonal: caracterizada por episódios depressivos recorrentes no outono e no inverno e ausência de depressão na primavera e no verão.

f) Depressão psicótica: trata-se de depressão grave, com presença de delírios e/ou alucinações, podendo ocorrer turvação da consciência em casos mais graves.

g) Depressão recorrente breve: depressivos que apresentam sintomas por menos de duas semanas, um a dois episódios ao mês, pelo período de um ano.

Para padronização dos termos médicos e classificação correta das desordens mentais usualmente são utilizados códigos como o Código Internacional das Doenças (CID, em inglês, ICD) e/ou o Manual de Diagnóstico e Estatística de Desordens Mentais (do inglês, DSM) da Associação Americana de Psiquiatria (APA), que apresentam suas versões mais atualizadas harmonizadas (DSM-5, 2013 e ICD-11, 2018).

Atualmente algumas escalas para avaliação da depressão são utilizadas por pesquisadores e clínicos, tais como a *Hamilton Depression Rating Scale* e a *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*. A avaliação por meio de questionário em ambas as escalas gradua os sintomas mais freqüentes tais como humor depressivo, sentimento de culpa, suicídio, insônia, atividades e trabalho, atividade motora (retardo ou agitação), ansiedade, sintomas genitais (perda de libido e alterações menstruais), sintomas compulsivos, obsessivos, paranóicos, perda de peso etc. A pontuação final obtida com as respostas do questionário classificam o tipo de depressão como normal, média, moderada, severa ou muito severa (HAMILTON, 1960).

Em relação à detecção de depressão durante a gravidez ainda não existem escalas com esta finalidade. Autores têm utilizado a *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS) (CLARK, 2000; AREIAS et al., 1996) e também o *Pregnancy Risk Questionnaire*, uma escala de 18 itens que lista fatores de risco psicossociais para depressão pós-parto. Outro instrumento utilizado é o *Postpartum Depression Predictors Inventory*, uma lista de verificação que idealmente deve ser preenchida em cada um dos três trimestres de gravidez e que também acessa fatores de risco psicossociais (BECK, 1998).

As recomendações para prática clínica no Brasil com vistas ao diagnóstico da depressão tem embasamento nos critérios contidos no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), elaborado pela Associação Americana de

Psiquiatria (*American Psychiatric Association- APA*), e que está em sua 5ª edição (DSM-V). Já no cenário internacional, algumas entidades possuem recomendações para tratamento e controle da depressão, destacando-se a APA, já mencionada, com sede nos Estados Unidos da América; o *National Institute for Clinical Excellence* (NICE), no Reino Unido e o *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT), no Canadá.

No Guia para Prática Clínica e Controle da Depressão (GAUTAM; BATRA, 2004), e ainda, nas recomendações contidas em guia sobre tratamento da depressão do NICE (2010) e em diretrizes práticas para o tratamento de pacientes com depressão da APA (2010), são enfatizados como deve ser tratada a depressão. Na fase aguda da doença, o tratamento inicial consiste de no mínimo 6-12 semanas para indução da remissão, incluindo farmacoterapia, psicoterapia, a combinação de medicamentos e psicoterapia ou terapia eletroconvulsiva. Nesta fase é observada melhora substancial, mas incompleta. Após atingir a remissão, o paciente entra na fase de continuação para prevenir recaída, isto é, a re-emergência de sintomas depressivos significativos ou disfunção após remissão. A fase de continuação usualmente tem duração de 16-24 semanas. Pacientes que completaram com sucesso a fase de continuação sem relapso entram na fase de manutenção do tratamento, com finalidade de proteção à possíveis recorrências de episódios depressivos maiores. A duração da fase de manutenção irá depender da frequência e gravidade dos episódios depressivos maiores anteriores (GAUTAM; BATRA, 2004).

O controle da depressão, de maneira geral, é realizado com medicamentos, psicoterapia ou uma combinação dos dois. Se esses tratamentos não reduzem os sintomas, a terapia eletroconvulsiva e outras terapias de estimulação cerebral podem ser opções para explorar (NIMH, 2018).

1.2 Tratamento farmacológico da depressão

NT são mediadores químicos responsáveis pela comunicação entre um neurônio e outro, no sentido de um gerar ou modular uma resposta no nível celular, ocorrendo a chamada sinapse química. Os NT são sintetizados por neurônios pré-

sinápticos, armazenados dentro de vesículas e posteriormente liberados em fendas sinápticas para interação com receptores de membrana celular pós-sináptica.

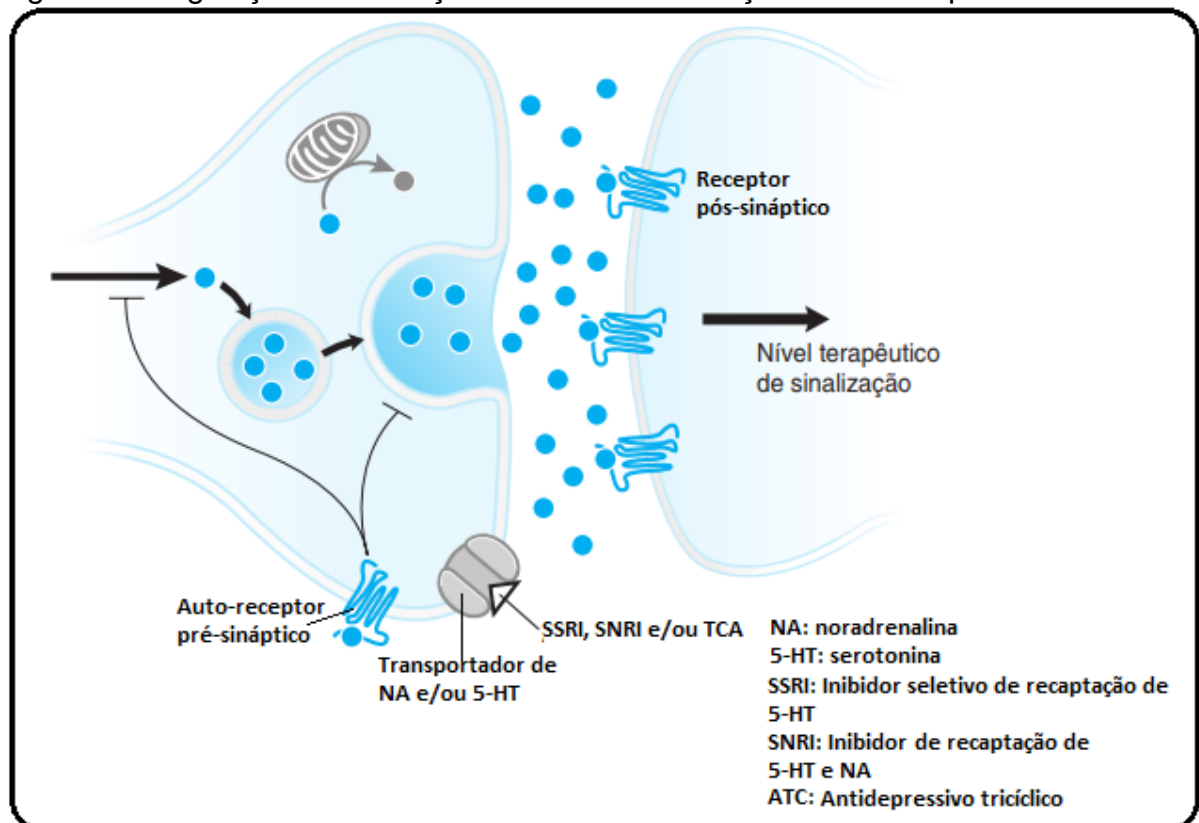
Alguns NT tais como NA, 5-HT, DA e acetilcolina (ACh), exercem efeitos de modulação e integração sobre outras atividades corticais e subcorticais e estão envolvidos na regulação da atividade psicomotora, apetite, sono e, provavelmente, do humor (LAFER; VALLADA FILHO, 1999).

Inicialmente, a depressão foi relacionada à redução nos níveis das monoaminas (5-HT, NA e DA) após a descoberta de que substâncias como o anti-hipertensivo reserpina reduzia seus níveis e que alguns pacientes fazendo uso deste medicamento desenvolveram TDM (OTTE et al., 2016).

Embora existam diversas teorias para desenvolvimento da depressão, a hipótese das monoaminas continua sendo o enfoque terapêutico mais bem sucedido para tratamento da doença.

Para o tratamento da depressão são rotineiramente usados antidepressivos que têm por objetivo inibir a recaptação dos NT, principalmente NA e 5-HT, e manter um nível elevado dos mesmos na fenda sináptica (espaço onde ocorre comunicação entre dois neurônios), aumentando a interação destes com a membrana celular pós-sináptica. Conforme ilustrado na Figura 2, os antidepressivos tricíclicos (ADT), inibidores de recaptação de NA e 5-HT (IRNS) e inibidores seletivos de recaptação de 5-HT (ISRS) atuam bloqueando o transportador destes NT aumentando a concentração destes na fenda sináptica. Além disso, o uso crônico de antidepressivos resulta em dessensibilização dos auto-receptores pré-sinápticos. Em consequência, ocorre redução na inibição da síntese de neurotransmissor e da exocitose. O efeito final consiste em aumento de atividade dos receptores pós-sinápticos, levando a uma resposta terapêutica (GOLAN, 2009).

Figura 2 - Regulação da liberação de NA e 5-HT e ação dos antidepressivos



Fonte: (adaptado de GOLAN, 2009).

Os antidepressivos têm seu uso clínico relacionado à depressão endógena, ou seja, aquela que pode aparecer sem nenhuma causa externa ou psicológica identificável (por exemplo, estresse), moderada a grave, especialmente com sintomatologia associada à insônia e pouco apetite, e ainda, em estados obsessivos e fóbicos (RANG ; DALE, 2007).

1.2.1 Antidepressivo tricíclico (ADT) e inibidores de recaptção de noradrenalina e serotonina (IRNS)

Os ADT têm sua estrutura estreitamente relacionada à dos fenotiazínicos, sendo portanto inicialmente sintetizados (em 1949) como antipsicóticos em potencial. A imipramina, o primeiro ADT, foi primeiramente experimentada como antipsicótico, sendo mais tarde com a hipótese das monoaminas testada sua ação antidepressiva (RANG; DALE, 2007).

Os ADT e os IRNS atuam principalmente inibindo a recaptção de NA e/ou 5-HT pelas terminações nervosas monoaminérgicas, por competição pelo sítio de

ligação do transportador das monoaminas. A síntese, armazenamento e liberação das monoaminas não são afetadas diretamente, embora alguns ADT pareçam aumentar indiretamente a liberação do NT por bloqueio dos receptores adrenérgicos α_2 pré-sinápticos (RANG; DALE, 2007).

Apesar do uso clínico como no tratamento da depressão, podem causar sedação, hipotensão postural, visão embaçada, constipação e ainda apresentam risco de causar arritmias ventriculares (RANG; DALE, 2007). Os IRNS possuem um perfil farmacológico mais seguro e com menos efeitos adversos do que fármacos da classe dos ADT, podendo causar náuseas, diarreia e insônia.

1.2.2 Inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS)

Os ISRS bloqueiam o transporte neuronal da 5-HT imediatamente e de forma prolongada, promovendo o aumento da disponibilidade sináptica da 5-HT e estimulando grande número de receptores 5-HT. Como consequência destas ações, há melhora dos sintomas relacionados à ansiedade e depressão (BRUNTON, 2010).

Possuem ações semelhantes em eficácia e tempo de duração às dos ADT, porém menor risco de cardiotoxicidade e menor sedação. Alguns efeitos colaterais incluem náuseas, insônia e disfunção sexual (RANG; DALE, 2007).

1.3 Depressão e gravidez

De acordo com o *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), programa da *National Center for Health Statistics* (NCHS) nos EUA, entre os anos de 2013–2016, as mulheres (10,4%) foram quase duas vezes mais propensas a ter depressão do que os homens (5,5%), sendo este padrão observado em todas as faixas etárias avaliadas (20-39, 40-59, \geq 60 anos de idade) (BRODY et al., 2018).

Além disso, segundo Carlson (2002), o risco de desenvolvimento da depressão nas mulheres é cerca de duas vezes maior do que nos homens, especialmente a depressão bipolar, possivelmente por mudanças hormonais decorrentes de variações no ciclo menstrual, gravidez, aborto, período pós-parto, pré-menopausa e menopausa (CRESPO DE SOUZA; CECHINEL, 2013; ALBERT,

2015). O período puerperal é também considerado como momento de considerável mudança nos níveis do hormônio estimulante da tireóide (TSH), prolactina, gonadotrofinas e hormônios gonadais (SZPUNAR; PARRY, 2018). Segundo Rosenfield e Smith (2012), os gatilhos para desenvolvimento da depressão parecem diferir entre os sexos, com as mulheres apresentando mais frequentemente sintomas internalizantes (retraimento social, tristeza, queixas somáticas, medo) e os homens apresentando sintomas externalizantes (hiperatividade, agressividade, hostilidade, comportamento antissocial).

Depressão e ansiedade também são comuns durante a gravidez, particularmente no primeiro trimestre. Algumas mulheres que são deprimidas ou ansiosas na gravidez também ficam deprimidas após o parto e, certos fatores de risco, por exemplo, a falta do apoio do parceiro, são comuns à depressão nos dois momentos (APPLEBY; KOREN; SHARP, 1999).

A depressão pós-parto (DPP) é um distúrbio clínico comum com sintomas idênticos aos do TDM não-puerperal com a ressalva de que as mulheres são tipicamente muito mais ansiosas, com preocupação freqüente sobre a capacidade de cuidar de seu novo filho e a saúde do bebê (MARCUS, 2009). É de se saber que entre 9 e 23% das mulheres terão experiência clínica de ansiedade durante a gravidez (ou seja, período pré-natal) e 11 a 21% durante o período pós-parto (DENNIS; FALAH-HASSANI; SHIRI, 2017; FAIRBROTHER; JANSSEN; ANTONY, 2016).

Neste sentido, diversas preocupações acerca de prevenir e/ou tratar depressão/ansiedade na mulher grávida são levantados por pesquisadores e especialistas da área tais como, eficácia de um tratamento farmacológico (HOFFBRAND; HOWARD; CRAWLEY, 2001; HOWARD et al., 2005; SHARP et al., 2010), transferência do medicamento via placentária e/ou leite materno (STOWE et al., 2000; HENDRICK et al., 2003; BOYCE; HACKETT; ILETT, 2011; MÜLLER et al., 2013; VELASQUEZ; BONNIN, 2016), efeitos adversos dos medicamentos antidepressivos na mãe ou no feto/lactente (LIND et al., 2013; ANANTH; FRIEDMAN, 2014; JIMENEZ-SOLEM, 2014; STRANDBERG-LARSEN, 2015; JORDAN et al., 2016; LASSEN; ENNIS; DAMKIER, 2016).

1.3.1 Riscos da depressão na gravidez: tratar ou não tratar?

A talidomida foi comercializada pela primeira vez no final da década de 1950 como um sedativo e usado no tratamento de náuseas em gestantes. Dentro de alguns anos do uso generalizado de talidomida na Europa, Austrália e Japão, aproximadamente 10.000 crianças nasceram com focomelia, uma anomalia congênita caracterizada pelo encurtamento dos membros do feto, levando à proibição da talidomida na maioria dos países no ano de 1961 (KIM; SCIALLI, 2011). Após esta grande tragédia, inicia-se um tempo de reflexão sobre as práticas médicas, especificamente sobre o uso de medicamentos na gestação. O resultado da proibição da talidomida cria uma nova preocupação em relação a possíveis medicamentos teratogênicos (MUZIK; HAMILTON, 2016).

Com o notável aumento do uso de novos medicamentos psicotrópicos há uma crescente preocupação em relação à capacidade destas drogas de produzir malformações congênitas no feto. Por óbvias razões éticas, não é possível conduzir estudos controlados randomizados sobre a segurança de psicofármacos nas gestantes e, assim sendo, os médicos baseiam-se em estudos reprodutivos em animais, relatos de casos e estudos retrospectivos para o uso dessas drogas (CRESPO DE SOUZA; CECHINEL, 2013).

A hipótese de que a exposição a antidepressivos durante a gravidez possa aumentar o risco de desenvolvimento de transtornos do neurodesenvolvimento como transtorno do espectro autista (TEA) e transtorno do *deficit* de atenção e/ou hiperatividade (TDAH) e/ou *deficits* cognitivos é baseada na informação de que, estas substâncias, ao inibir a recaptção de 5-HT na fenda sináptica, disponibilizariam este NT, que age como um fator de crescimento do tecido nervoso, para modular a plasticidade neuronal e a formação de sinapses (LESCH; WAIDER, 2012). No entanto, a longo prazo, por meio de *feedback* negativo, o desenvolvimento do circuito 5-HT poderia ser limitado, levando à redução do tônus serotoninérgico e a níveis mais baixos de 5-HT no cérebro durante o desenvolvimento (OBERLANDER et al., 2009).

Em revisão realizada por Lima e Tsunehiro (2008) sobre as principais repercussões materno-fetais da depressão na gravidez podem ser destacados os seguintes impactos para a mulher grávida: alterações na qualidade de vida relacionada à saúde, complicações na gestação, depressão puerperal, pré-eclâmpsia e trabalho de parto prematuro, principalmente em gestantes de classe

socioeconômica baixa. Além disso, evidências demonstram risco aumentado por fumar, abuso de drogas, má nutrição, conflitos maritais e conseqüentemente recorrência da depressão (LE STRAT, 2011; STEWART; VIGOD, 2016).

Em contrapartida, o não tratamento dos sintomas depressivos na mãe grávida pode ocasionar no feto/criança elevação de NA e cortisol, baixo peso ao nascer, menor idade gestacional ao nascimento, distúrbios do sono e desenvolvimento infantil prejudicado até os três anos de idade (LIMA E TSUNECIRO, 2008).

Um estudo de coorte prospectivo evidenciou que depressão no período pré-natal em mães que não relataram sintomas depressivos pós-parto estava associado com atraso de desenvolvimento em crianças de 18 meses de vida (DEAVE, 2008). Em estudos mais recentes, também foi demonstrado que a depressão durante gravidez seria um importante fator de risco para bebês nascidos prematuramente e pequenos para a idade gestacional (PIG), e possivelmente, com baixo peso ao nascer (BPN), além de ocasionar efeitos sobre o desenvolvimento fetal (GROTE et al., 2010; SZEGDA et al., 2014; STANEVA et al., 2015; GENTILE, 2017).

Sintomas de ansiedade e transtornos de ansiedade são comumente relatados como um problema de saúde mental infantil (KESSLER et al., 2005). Em revisão da literatura de McLean e colaboradores (2018) é evidenciado que o sofrimento materno pré-natal constitui um fator de risco para a sintomatologia de ansiedade na criança (MCLEAN; COBHAM; SIMCOCK, 2018).

A Associação Britânica de Psicofarmacologia (do inglês BAP) publicou em 2017 um guia consensual para uso de psicotrópicos durante período pré-natal e pós-parto, citando diversos riscos de não tratar depressão durante a gravidez, tendo sido citado episódios de recaída da doença durante a gravidez e no período pós-natal, problemas no crescimento fetal, parto prematuro, taxas mais altas de internação nas unidades neonatais devido a desfechos na gravidez e no desenvolvimento dos descendentes.

Deve-se lembrar que o risco para o feto não é apenas em função da ocorrência da exposição, mas relaciona-se sobremaneira ao tipo de exposição – dose, época e duração – e aos fatores preexistentes e concorrentes, que modulam o risco (DE JONG-VAN DEN BERG et al., 1992 *apud* OSORIO-DE-CASTRO et al., 2004). Geralmente, os efeitos da terapia farmacológica são discutidos quase que exclusivamente no contexto de seus riscos no primeiro trimestre, quando ocorre a

organogênese. Entretanto, os medicamentos psicotrópicos podem ser prejudiciais mesmo após a formação dos órgãos, onde a exposição intrauterina no segundo e terceiro trimestres podem levar a complicações pós-natais (CRESPO DE SOUZA; CECHINEL, 2013).

A APA e a Associação Americana de Obstetras e Ginecologistas (ACOG) reconhecem que as mulheres grávidas não devem ficar sem tratamento simplesmente devido aos efeitos fetais e neonatais da depressão pois estes não estão claramente determinados (KIM et al., 2010).

1.3.2 Tratamento da depressão na grávida e efeitos pós-natais na criança e no adolescente

Evidências disponíveis atualmente mostram que a segurança de antidepressivos ainda não está totalmente esclarecida, e a decisão de prescrever esses medicamentos na gestação deve levar em consideração a gravidade da depressão (CRESPO DE SOUZA; CECHINEL, 2013).

De fato, um conjunto de investigações observacionais e metanálises indicam que o uso materno de ISRS no primeiro trimestre de gestação apresenta um risco levemente maior de malformações congênitas, particularmente defeitos cardíacos (BÉRARD; ZHAO; SHEEHY, 2017; BÉRARD et al., 2017; GAO et al., 2018). Alguns estudos também revelaram associações entre o uso materno de antidepressivos não-ISRS e desfechos adversos da gravidez além de anomalias congênitas, como parto prematuro, baixo peso ao nascer (BPN) e complicações perinatais (KÄLLÉN, 2004; GENTILE, 2014).

No Guia de Controle da Depressão da Mulher Grávida (2010), publicado em consenso entre APA e ACOG, quando diagnosticado depressão suave à moderada a psicoterapia é recomendada como tratamento de primeira linha e para casos mais graves, assim como a maioria das diretrizes destas duas instituições, o enfoque é no uso de antidepressivos durante a gravidez (KIM et al., 2010).

As diretrizes fornecem três esquemas de avaliação clínica em mulheres com depressão: 1) mulheres que se apresentam para aconselhamento pré-conceitual; 2) mulheres grávidas com depressão, não usando antidepressivos; e 3) mulheres grávidas com depressão, usando antidepressivos. Se o histórico de depressão

moderada a grave é recorrente ou está passando por episódio depressivo moderado a grave, as diretrizes recomendam iniciação ou continuação de um antidepressivo. A descontinuação dos antidepressivos são recomendados somente em cenários clínicos de mulheres minimamente sintomática durante 6 meses ou mais e sem história de recaída sintomática significativa de uso de medicamento (KIM et al., 2010).

Com relação a farmacocinética, pode-se dizer que todos os medicamentos psicotrópicos difundem-se através da placenta, expondo o feto a algum grau de risco. Nenhum destes medicamentos foi avaliado quanto a possíveis riscos decorrentes do uso durante a gravidez. Por razões éticas óbvias, não é possível realizar estudos controlados randomizados sobre segurança de medicamentos em mulheres grávidas. (VIGUERA et al., 2002).

Muitos medicamentos podem causar neurotoxicidade durante o período desenvolvimento e iniciar uma cascata de alterações que geram efeitos que se manifestam como *deficits* transitórios ou persistentes (RICE; BARONE JR, 2000) e possivelmente aumentariam os riscos de distúrbios do neurodesenvolvimento, tais como TEA e de TDAH e/ou *deficits* cognitivos (ROTEM-KOHAVI; OBERLANDER, 2017).

Desordens do neurodesenvolvimento como TEA, TDAH, retardo mental e paralisia cerebral possuem custo elevado de tratamento e podem causar incapacidade ao longo da vida. Suas causas, em sua maioria são desconhecidas, entretanto vários fatores de risco podem ser considerados para se estabelecer determinantes dos transtornos do neurodesenvolvimento, destacando-se fatores socioculturais (nutrição, cuidados pré-natais, educação, QI materno), médicos (baixo peso ao nascer, exposição pré-natal ao álcool, tabaco e drogas) genéticos (anomalias cromossômicas) e ambientais (exposições químicas) (GRANDJEAN; LANDRIGAN, 2006).

Em se tratando de transtornos intelectuais, fatores pré-natais (desordens cromossômicas, uso de drogas e hábito de fumar dos pais, desnutrição materna, dentre outros), fatores perinatais (prematuridade, desordens neonatais, falta de acesso a cuidados de parto, etc) e fatores pós-natais (desnutrição, meningoencefalites, desordens convulsivas, falta de estimulação adequada, dentre

outros) podem coexistir com a deficiência intelectual (SCHWARTZMAN; LEDERMAN, 2017).

O termo geral "transtornos do neurodesenvolvimento" diz respeito aos *deficits* de desenvolvimento que produzem deficiências de funcionamento pessoal, social, acadêmico ou ocupacional. Essas condições têm início no período de desenvolvimento após o nascimento, muitas vezes antes da criança entrar na escola primária. Para alguns distúrbios, a apresentação clínica inclui sintomas tanto de excesso como *deficits* e atrasos na obtenção dos marcos esperados, ocorrendo freqüentemente concomitância de mais de uma condição. Por exemplo, indivíduos com TEA comumente apresentam também deficiência intelectual (transtorno do desenvolvimento intelectual). Crianças com TDAH via de regra têm deficiência de aprendizagem (DSM-5, 2013).

No processo de neurodesenvolvimento, segundo Rice e Barone (2000), há vários períodos críticos para estruturação do Sistema Nervoso Central (SNC). Durante as fases pré e pós-natal, ocorrem proliferação e migração celular, formação de sinapses (sinaptogênese) e da bainha de mielina, processos importantes para construção e funcionalidade do SNC (RICE; BARONE JR, 2000). A 5-HT constitui, durante o desenvolvimento, fator estimulador para formação de redes neuronais e modulação de um amplo espectro de funções nervosas essenciais, tais como a percepção, cognição e respostas emocionais do cérebro maduro (LESCH; WAIDER, 2012).

O transtorno do desenvolvimento intelectual é caracterizado por *deficits* de capacidades mentais genéricas, como raciocínio, solução de problemas, planejamento, pensamento abstrato, juízo, aprendizagem acadêmica e aprendizagem pela experiência. O indivíduo com este transtorno não consegue atingir padrões de independência pessoal e responsabilidade social em um ou mais aspectos da vida diária, incluindo comunicação, participação social, funcionamento acadêmico ou profissional e independência pessoal em casa ou na comunidade (DSM-5, 2013).

A deficiência intelectual (DI) caracteriza-se por limitações evidentes do funcionamento intelectual e do comportamento adaptativo, tais como *deficits* de habilidades adaptativas conceituais, sociais e práticas. Essas limitações estão

presentes antes dos 18 anos (AAIDD, 2019) e podem ser causadas por inúmeros fatores ambientais e genéticos (DUARTE, 2018).

Em 1997, Mazer e colaboradores demonstram que a redução de 5-HT durante sinaptogênese está associada a *deficits* de aprendizagem em roedores, indicando a importância deste NT para comunicação neuronal (MAZER et al., 1997). Esse e outros estudos experimentais são consistentes com a hipótese de que a exposição pré-natal a ADs inibidores da recaptação de serotonina podem estar relacionados a *deficits* cognitivos.

Outro tipo de transtorno do neurodesenvolvimento é o de linguagem e comunicação que se manifesta por dificuldades em verbalizar ideias e compreender a linguagem, para fins de comunicação, além dos limites da variação normal esperada para a idade e nível cultural (ICD-11, 2018). Segundo a Associação Americana de Fala-Linguagem-Audição (do inglês ASHA), algumas condições estão associadas aos transtornos da linguagem e da comunicação, como por exemplo TEA, TDAH, fenda labial e palatal, lesão cerebral no hemisfério direito e traumatismo craniano (ASHA, 2018).

O TEA, geralmente diagnosticado em crianças entre 3-4 anos de idade (CDC, 2019), compreende um conjunto de diversas condições, que anteriormente eram diagnosticadas separadamente: transtornos globais do desenvolvimento; autismo infantil; autismo atípico; síndrome de asperger; outros transtornos globais do desenvolvimento e transtornos globais não especificados do desenvolvimento (ICD-11). Crianças diagnosticadas com TEA possuem *deficits* persistentes de comunicação e interação social em múltiplos contextos, incluindo *deficits* de reciprocidade social, em comportamentos não verbais de comunicação usados para interagir com outras pessoas e em habilidades para desenvolver, manter e compreender relacionamentos sociais (DSM-5).

A etiologia do TEA ainda é desconhecida, entretanto, a tendência atual é considerá-la como uma síndrome de origem multicausal envolvendo fatores genéticos, neurológicos e sociais da criança (VOLKMAR; MCPARTLAND, 2014).

O diagnóstico se faz pelo quadro clínico, conforme critérios estabelecidos pelo ICD-11(2018), tais como a presença de padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades, podendo apresentar concomitantemente ou não comprometimento intelectual ou da linguagem. Em alguns casos, os

sintomas podem estar associados a alguma condição médica ou genética conhecida, por exemplo, a síndrome do cromossomo X frágil, esclerose tuberosa ou anormalidades do cromossomo 15 envolvendo a região 15q11-13 ou à fator ambiental (BOLTON, 2009; DSM-5). Pesquisas recentes encontraram níveis séricos de 5-HT elevados em pacientes com autismo (ANDERSON; HERTZIG; MCBRIDE, 2012; HRANILOVIC et al., 2007; MULDER et al., 2004; GABRIELLE et al., 2014) e maior nível de 5-HT plaquetária em um terço dos indivíduos com autismo (LEVENTHAL et al., 1990), revelando importantes fatores endócrinos que poderiam contribuir para compreensão da fisiopatologia da doença.

O tratamento do TEA é sintomático e visa gerenciar os altos níveis de energia, incapacidade de concentração, depressão ou convulsões. Não existem medicamentos que possam curar o transtorno, somente tratar os sintomas relacionados (CDC, 2019).

O TDAH, caracterizado por um padrão persistente (pelo menos 6 meses) de desatenção e/ou hiperatividade-impulsividade, tem início durante o período de desenvolvimento, tipicamente no início até a metade da infância (ICD-11, 2018). De acordo com dados estatísticos do CDC, geralmente o diagnóstico de TDAH ocorre em crianças em idade escolar antes dos 12 anos de idade (CDC, 2019).

Alguns estudos sugerem que o TDAH pode ter uma base genética-ambiental e ter uma relação com 5-HT. Retz e colaboradores (2008) demonstram em seu estudo que a variante “longa” do gene 5-HTTLPR, promotor do transportador da 5-HT, por interação com fatores ambientais, pode exacerbar os sintomas de TDAH. Entretanto, outros estudos indicam também que contribuem para surgimento do TDAH o ambiente familiar, o estresse emocional e o conflito entre os pais (GROMISCH, 2018).

Na infância, o TDAH frequentemente se sobrepõe a transtornos em geral considerados "de externalização", tais como o transtorno de oposição desafiante e o transtorno da conduta. O TDAH costuma persistir na vida adulta, resultando em prejuízos no funcionamento social, acadêmico e profissional (DSM-5, 2013).

O TDAH se enquadra na categoria de transtornos do neurodesenvolvimento, mas os mesmos possuem características que também podem colocá-lo junto aos transtornos disruptivos, do controle de impulsos e de conduta. Os grupos de trabalho reconhecem, no entanto, que futuramente o enquadramento nesta categoria de

transtorno pode sofrer alteração (DSM-5, 2013). Embora não se conheça a causa do TDAH, é provável que o TDAH tenha causalidade multifatorial, o que poderia explicar a heterogeneidade desse transtorno. Neste sentido, o TDAH caracteriza-se por uma diversidade de comorbidades psiquiátricas, perfis clínicos variados, padrões de comprometimento neurocognitivo e trajetórias de desenvolvimento e a ampla gama de anomalias cerebrais estruturais e funcionais (LUO et al., 2019).

De acordo com a apresentação dos sintomas pode-se caracterizar três subtipos de TDAH. No caso da predominância do *deficit* de atenção, o paciente apresenta seis ou mais sintomas que se incluem nesta categoria. O paciente também pode ter hiperatividade e sintomas impulsivos, porém em quantitativo menor (cinco ou menos desta categoria). O mesmo ocorre com o subtipo predominantemente hiperativo-impulsivo do TDAH: o paciente tem seis ou mais sintomas de hiperatividade e impulsividade, podendo ter também sintomas de desatenção (cinco ou menos sintomas). Com o subtipo combinado de TDAH, o paciente tem seis ou mais sintomas de desatenção e hiperatividade/impulsividade (GROMISCH, 2018).

O tratamento para o TDAH é essencialmente sintomático e pode incluir terapia comportamental e medicamentosa. Para crianças de 6 anos de idade ou mais, a Academia Americana de Pediatria (AAP) recomenda tanto a terapia comportamental quanto a farmacológica, preferencialmente as duas juntas. Para crianças pequenas (com menos de 6 anos de idade), a terapia comportamental é recomendada como a primeira linha de tratamento antes do uso de medicamentos (CDC, 2019).

Além dos transtornos já mencionados, existe o transtorno de coordenação motora do desenvolvimento que corresponde a um atraso significativo na aquisição de habilidades motoras grossas e finas e prejuízo na execução de habilidades motoras coordenadas. Manifesta-se através da inabilidade, lentidão ou imprecisão do desempenho motor, ocorrendo durante o período de desenvolvimento e tipicamente aparente desde a infância (ICD-11, 2018).

O transtorno do movimento estereotipado é diagnosticado quando um indivíduo apresenta comportamento motor repetitivo, aparentemente direcionado e sem propósito, como agitar as mãos, balançar o corpo, bater a cabeça, morder-se ou machucar-se (DSM-5, 2013).

Os transtornos de tique caracterizam-se pela presença de tiques motores ou vocais, que são movimentos ou vocalizações repentinos, rápidos, recorrentes, não ritmados e estereotipados (DSM-5, 2013).

Distúrbios cognitivos são caracterizados por sintomas, sinais e achados clínicos indicativos de um distúrbio nas habilidades e processos mentais relacionados à atenção, memória, julgamento, raciocínio, resolução de problemas, tomada de decisão ou compreensão, ou a integração dessas funções (ICD-11, 2018). Estudos indicam que o sistema serotoninérgico (5-HT) possui importante papel na função de memória (MENESES, 1999; BUHOT, MARTIN, SEGUT, 2000). Yasuno e colaboradores (2003) demonstraram que existe correlação significativa negativa entre a função de memória explícita e a ligação do receptor 5-HT1A localizada no hipocampo bilateral onde os receptores 5-HT1A pós-sinápticos estão em grande concentração.

1.4 Pesquisa em Vigilância Sanitária e os tipos de estudos epidemiológicos

A Epidemiologia pode ser conceituada como ciência que estuda o processo saúde-doença na sociedade, analisando a distribuição e os fatores determinantes das doenças, danos à saúde e eventos associados à saúde coletiva, propondo medidas específicas de prevenção, controle ou erradicação de doenças e fornecendo indicadores que sirvam de suporte ao planejamento, administração e avaliação das ações de saúde. (MS, 2005, p.33)

A Epidemiologia é um dos pilares da Saúde Pública, e como tal deve estar estreitamente incorporada às políticas, programas e serviços públicos de saúde. (ABRASCO, 2005).

Por meio do método epidemiológico, é possível estudar a frequência, a distribuição e os determinantes dos eventos relacionados à saúde. Objetiva conhecer e mapear o perfil de saúde-doença nas coletividades humanas (MS, 2005).

1.4.1 Estudos Observacionais

Aqueles que avaliam se existe associação entre um determinado fator e um desfecho sem, entretanto, intervir diretamente na relação analisada.

1.4.1.1 *Ecológicos*

Os estudos ecológicos (ou de correlação) são úteis para testar ou gerar hipóteses. Em um estudo ecológico, as unidades de análise são grupos de pessoas, ao invés de indivíduos (BONITA; BEAGLEHOLE; KJELLSTRÖM, 2010). Compara-se a ocorrência da doença/condição relacionada à saúde e a exposição de interesse entre agregados de indivíduos (populações de países, regiões ou municípios, por exemplo) para verificar a possível existência de associação entre elas (LIMA-COSTA; BARRETO, 2003). Os dados desses agregados são comparados a outros agregados ou no tempo (séries temporais) ou ambos.

1.4.1.2 *Transversais ou de Prevalência*

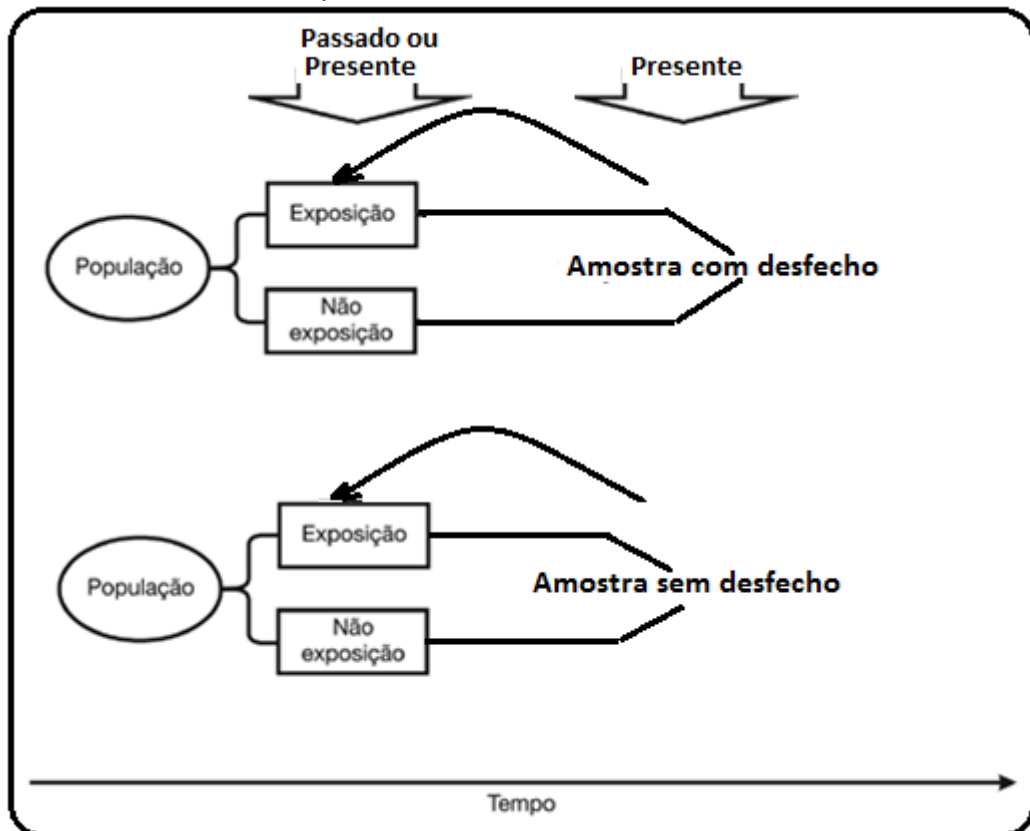
Os estudos transversais (ou de prevalência) são estudos de curta duração que comparam a ocorrência do efeito em dois grupos, mensurando-se a proporção da prevalência do risco à saúde que se quer estudar. A comparação ocorre entre pessoas expostas (todas ou uma amostra) ao fator que se quer estudar (grupo estudo) e pessoas não expostas (grupo comparação) (BRASIL, 2002 *apud* GUSMÃO E SILVA FILHO, 2015).

1.4.1.3 *Caso-controle*

São estudos que se iniciam com a identificação dos indivíduos com a doença (casos) e, para efeito de comparação, indivíduos sem a doença (controles), podendo ter caráter exploratório, onde criam hipóteses para futuras investigações ou caráter confirmatórios, onde testam as hipótese(s) pré-estabelecida(s), e são direcionados para a investigação de fator(es) suspeito(s) (REGO, 2010).

Conforme ilustrado na Figura 3, os grupos de estudo são definidos pelo desfecho e comparados com base em algum suposto atributo causal a partir da avaliação quanto à exposição a algum fator de risco.

Figura 3 - Delineamento Esquemático de Estudo Caso-controlado

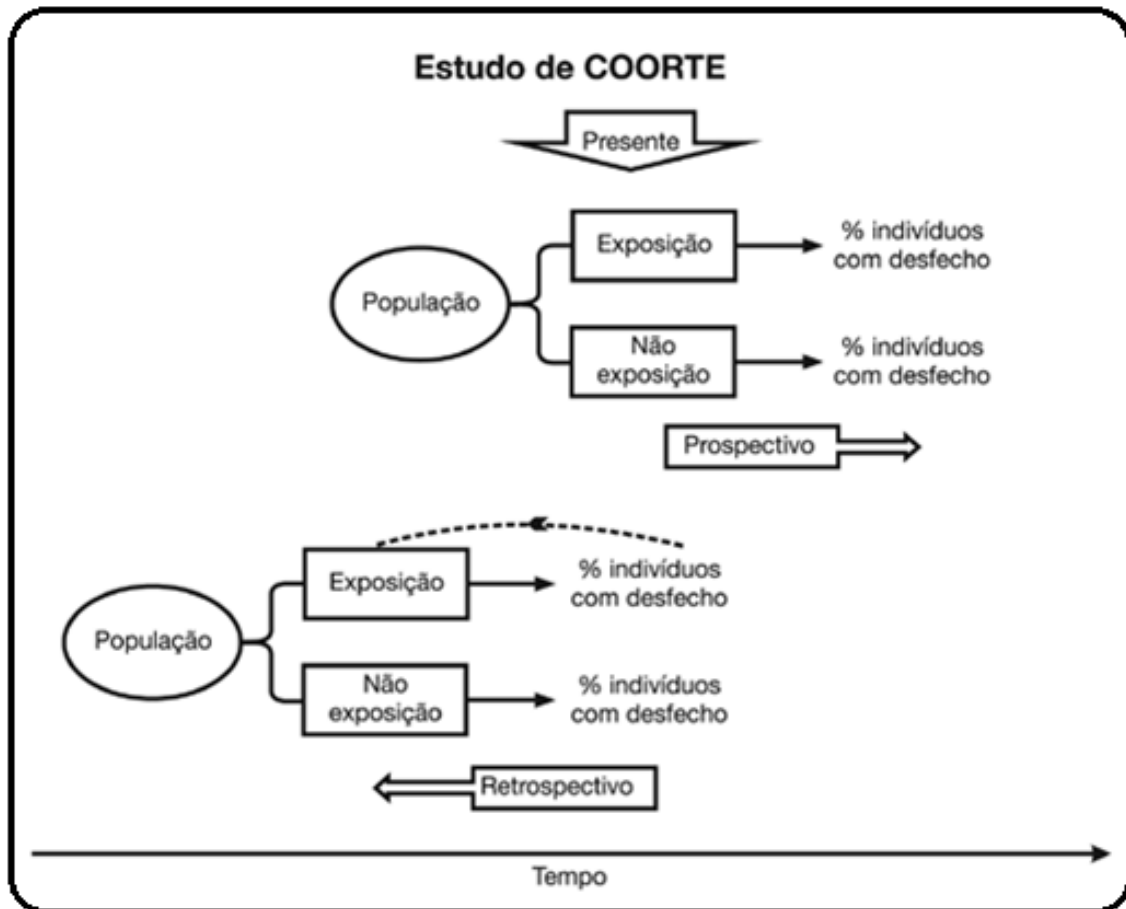


Fonte: (adaptado de SCHULZ; GRIMES, 2002b).

1.4.1.4 Coorte

Um estudo de coorte acompanha dois ou mais grupos da exposição ao desfecho, comparando a experiência de um grupo exposto a algum fator com outro grupo não exposto ao fator (SCHULZ; GRIMES, 2002a). Conforme ilustrado pela Figura 4, os estudos de coorte podem ser prospectivos ou retrospectivos. No primeiro caso, o pesquisador distribui os indivíduos em dois grupos - expostos e não expostos - a um fator em estudo. Em seguida acompanha os indivíduos durante um determinado período de tempo para analisar a incidência de uma doença ou situação clínica entre os expostos e não expostos. Dessa forma, o parâmetro a ser estudado é a presença ou não da doença (HOCHMAN et al., 2005). Já na coorte retrospectiva (ou não concorrente) o investigador inicia o estudo quando a exposição, a passagem do tempo e o desfecho já ocorreram, ou seja, os dados de interesse já existem, estando este reconstruindo, historicamente, a coorte (SUZUMURA et al., 2008).

Figura 4 - Delineamento Esquemático de Estudo de Coorte Prospectivo e Retrospectivo



Fonte: (SUZUMURA et al., 2008).

1.4.2 Estudos intervencionais ou experimentais

Caracterizam-se pela manipulação artificial da intervenção por parte do pesquisador, administrando-se uma intervenção e observando-se seu efeito sobre o desfecho (NEDEL; SILVEIRA, 2016).

1.4.2.1 Estudo Clínico

Tem por objetivo estudar os efeitos de uma intervenção em particular, onde os indivíduos são selecionados aleatoriamente ou não e alocados em grupos de intervenção e controle, sendo avaliados e comparados os desfechos entre esses grupos (BONITA; BEAGLEHOLE; KJELLSTRÖM, 2010).

1.4.2.2 *Ensaio de Campo*

Ensaio de campo, em contraste com os estudos clínicos, envolvem pessoas que estão livres de doença, mas sob risco de desenvolvê-la. Os dados são coletados usualmente entre pessoas da população geral não institucionalizadas. Podem ser utilizados para avaliar intervenções que objetivam reduzir a exposição sem necessariamente medir a ocorrência dos efeitos sobre a saúde (BONITA; BEAGLEHOLE; KJELLSTRÖM, 2010).

2 OBJETIVO GERAL

Realizar revisão sistemática dos estudos epidemiológicos sobre os riscos de transtornos psiquiátricos e do neurodesenvolvimento em crianças/adolescentes decorrentes de exposição pré-natal a antidepressivos das classes dos inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS), inibidores de recaptção de noradrenalina e serotonina (IRNS) e tricíclicos (ADT).

2.1 Objetivos específicos

- a) Realizar registro prospectivo da revisão sistemática na plataforma PROSPERO;
- b) Buscar avaliações de riscos da exposição pré-natal a antidepressivos das classes dos ISRS, IRNS e ADT sobre o neurodesenvolvimento, comportamento e cognição de crianças/ adolescentes;
- c) Avaliar a qualidade dos estudos selecionados e suas respectivas conclusões;
- d) Comparar os resultados com revisões anteriores destacando possíveis atualizações frente às categorias de estudos (transtorno do espectro autista, transtorno do *deficit* de atenção e/ou hiperatividade, comportamento, cognição, inteligência, linguagem/fala, desenvolvimento motor).

3 METODOLOGIA

A revisão sistemática foi conduzida de forma a alcançar os objetivos específicos conforme as recomendações do guia *Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* - PRISMA (MOHER et al., 2009).

3.1 Registro da revisão sistemática

Para busca de avaliações de riscos da exposição pré-natal a antidepressivos sobre o neurodesenvolvimento, comportamento e cognição de crianças/adolescentes, inicialmente foi registrado (CRD42018080950) o estudo em base internacional de registro prospectivo de revisões sistemáticas - PROSPERO 2017, conforme APÊNDICE A.

3.2 Estratégia de busca

As buscas foram realizadas nas seguintes bases de dados eletrônicas PUBMED, EMBASE, Bireme/BVS, incluindo estudos observacionais (coorte prospectivo e retrospectivo e caso- controle) escritos em português, inglês ou espanhol, com inclusão de referências desde a criação das bases até 20 de abril de 2018, com período estendido até 02 de dezembro de 2018 (PUBMED) e 01 de janeiro de 2019 (EMBASE).

A questão norteadora foi " A exposição pré-natal a antidepressivos prejudica o desenvolvimento neurocomportamental e a cognição de crianças/adolescentes?", onde os domínios/condições de estudo são transtornos de ansiedade, bipolar, de humor, neurocognitivos, do neurodesenvolvimento e espectro de esquizofrenia.

A estratégia de busca baseou-se em uma combinação principal "Exposição (antidepressivos) + Desfecho (desordens mentais)" considerando os termos médicos (MeSH Tree) da classe de antidepressivo (com suas variações) associado aos termos médicos (MeSH Tree) para desordens mentais associado ao termo "*pregnancy*". Buscas específicas foram realizadas adicionando-se os termos "*child*", "*offspring*" e "*progeny*", separadamente à busca principal, conforme abaixo:

- Buscas Principais: Classe terapêutica do antidepressivo (termo médico) AND desordem mental (termo médico) AND ao termo “pregnancy”

- Buscas Específicas:

a) Classe terapêutica do antidepressivo (termo médico) AND desordens mentais (Termo médico) AND “*pregnancy*” AND “*child*”;

b). Classe terapêutica do antidepressivo (termo médico) AND desordens mentais(Termo médico) AND “*pregnancy*” AND “*offspring*”;

c). Classe terapêutica do antidepressivo (termo médico) AND desordens mentais(Termo médico) AND “*pregnancy*” AND “*progeny*”.

- Termos de Entrada para Classes Terapêuticas:

a) Serotonin Uptake Inhibitors OR

5-HT Uptake Inhibitors OR

5-Hydroxytryptamine Uptake Inhibitors OR

Selective Serotonin Reuptake Inhibitors OR

Serotonin Reuptake Inhibitors

b) SNRIs OR

SSRIs and NRIs OR

Serotonin and Noradrenaline Uptake Inhibitors OR

Serotonin and Noradrenaline Reuptake Inhibitors OR

Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors OR

Serotonin and Norepinephrine Uptake Inhibitors

c) Antidepressant Drugs, Tricyclic OR

Antidepressants, Tricyclic OR

Tricyclic Antidepressive Agents

- Termos de Entrada para as Desordens Mentais

a) Anxiety Disorders

Agoraphobia

Anxiety, Separation

Neurocirculatory Asthenia

Neurotic Disorders
 Obsessive-Compulsive Disorder
 Panic Disorder
 Phobic Disorders

b) Bipolar disorder

c) Mood Disorders

Depressive Disorder
 Cyclothymic Disorder

d) Motor Disorders

e) Neurocognitive Disorders

Amnesia
 Alcohol Amnestic Disorder
 Amnesia, Anterograde
 Amnesia, Retrograde
 Amnesia, Transient Global
 Cognition Disorders
 Auditory Perceptual Disorders
 Huntington Disease
 Cognitive Dysfunction
 Consciousness Disorders
 Delirium
 Emergence Delirium
 Dementia
 AIDS Dementia Complex
 Alzheimer Disease
 Aphasia, Primary Progressive
 Creutzfeldt-Jakob Syndrome
 Dementia, Vascular
 Diffuse Neurofibrillary Tangles with Calcification

Frontotemporal Lobar Degeneration

Huntington Disease

Kluver-Bucy Syndrome

Lewy Body Disease

Dyslexia, Acquired

Alexia, Pure

f) Neurodevelopmental Disorders

Anxiety, Separation

Attention *Deficit* and Disruptive Behavior Disorders

Attention *Deficit* Disorder with Hyperactivity

Conduct Disorder

Child Behavior Disorders

Child Development Disorders, Pervasive

Asperger Syndrome

Autism Spectrum Disorder

Autistic Disorder

Communication Disorders

Childhood-Onset Fluency Disorder

Social Communication Disorder

Speech Sound Disorder

Developmental Disabilities

Intellectual Disability

Learning Disorders

Dyscalculia

Dyslexia

Specific Learning Disorder

Motor Skills Disorders

Mutism

Reactive Attachment Disorder

Schizophrenia, Childhood

Stereotypic Movement Disorder

Tic Disorders

Tourette Syndrome

g) Schizophrenia Spectrum

Affective Disorders, Psychotic

Capgras Syndrome

Delusional Parasitosis

Morgellons Disease

Paranoid Disorders

Psychotic Disorders

Psychoses, Substance-Induced

Schizophrenia

3.3 Elegibilidade e seleção de estudos

3.3.1 Critérios de inclusão

Os estudos foram considerados potencialmente elegíveis para inclusão na revisão se investigassem em crianças, nascidas de mães com qualquer exposição a antidepressivos durante a gravidez, os seguintes distúrbios/*deficits*:

- a) distúrbios do neurodesenvolvimento, como TEA, TDAH e outros;
- b) transtornos esquizofrênicos, afetivos ou de ansiedade, ou
- c) *deficits* cognitivos.

3.3.2 Critérios de exclusão

Os artigos não foram elegíveis para revisão se satisfizessem qualquer um dos critérios de exclusão, nomeadamente:

- a) estudos vivos realizados em animais;
- b) investigações *in vitro* / *ex-vivo*;
- c) estudos epidemiológicos transversais, ecológicos e não analíticos, relatos de casos, séries de casos;
- d) cartas, editoriais, resenhas, metanálises, notas, comentários, diretrizes clínicas, artigo de opinião;

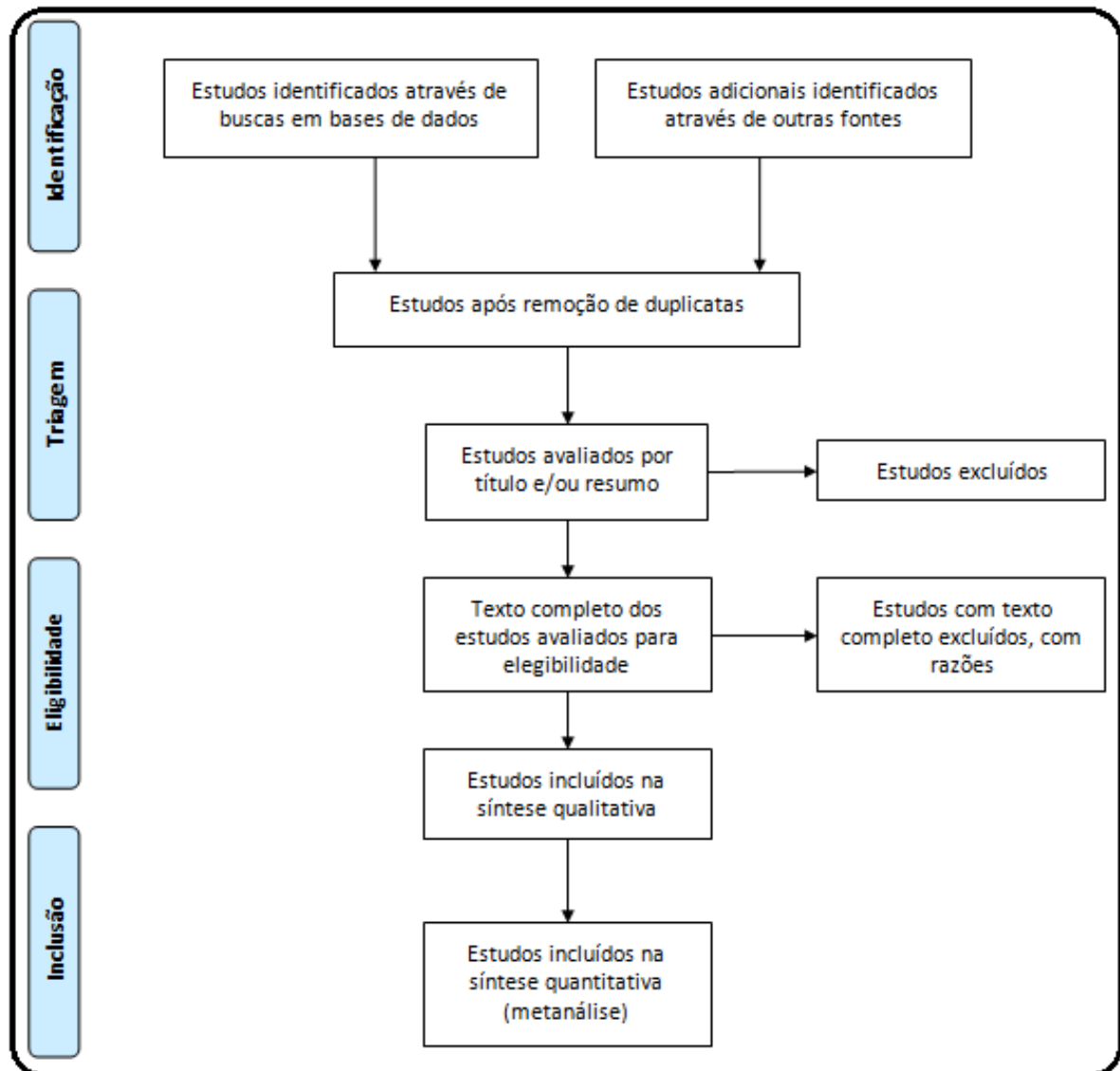
- e) texto completo do artigo não disponível e
- f) artigos não disponíveis em inglês, português, espanhol, alemão ou francês.

Títulos, resumos e textos completos de artigos foram (independentemente) selecionados, por dois revisores para identificar estudos que potencialmente atendem aos critérios de inclusão. A seleção nas bases de dados eletrônicas não excluiu artigos por ano de publicação, ou seja, a inclusão iniciou desde o ano de criação da base até 20 de abril de 2018, com período estendido até 02 de dezembro de 2018 (PUBMED) e 01 de janeiro de 2019 (EMBASE). O texto completo dos estudos foi avaliado independentemente para elegibilidade por dois revisores, observando-se os critérios de inclusão e exclusão.

As discordâncias entre os dois revisores sobre a elegibilidade dos estudos foram resolvidas através de reuniões entre estes, com previsão de um terceiro revisor em caso de ainda não haver consenso entre os mesmos.

As fases da revisão sistemática podem ser representadas através de um fluxograma de informações conforme apresentado abaixo (Figura 5).

Figura 5 - Fluxo de informações através das diferentes fases de uma revisão sistemática



Fonte: (adaptado de MOHER, 2009).

3.4 Extração de dados

As informações extraídas foram baseadas na lista de verificação da *STROBE Statement* (von ELM et al., 2007), aplicados para estudos observacionais. Os seguintes itens foram incluídos: *design* do estudo/ características da amostra, tipo de antidepressivo utilizado, classe terapêutica, trimestre/ período da gravidez em que a exposição ocorreu, participantes, resultado(s) principais, limitações, avaliação da qualidade dos estudos com *Newcastle Ottawa Scale* (NOS) e conclusões.

3.5 Avaliação da qualidade dos estudos

A qualidade metodológica dos estudos selecionados foi avaliada empregando *Newcastle Ottawa Scale* para estudos observacionais (caso-controle e coorte) (WELLS et al., 2018). Esta escala avalia, por meio de pontuação (máxima = 9), o risco de viés dos estudos realizados para critérios seleção dos pacientes, comparabilidade dos grupos no estudo, métodos para avaliação dos desfechos (estudos de coorte), comprovação da exposição (caso-controle), seguimento adequado (estudos de coorte)/ Taxa de não-resposta (caso-controle). A escala é ilustrada conforme as figuras 6 e 7 seguintes.

Figura 6- Newcastle Ottawa Scale para estudos do tipo caso-controle

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
CASE CONTROL STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Exposure categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Is the case definition adequate?
 - a) yes, with independent validation *
 - b) yes, eg record linkage or based on self reports
 - c) no description
- 2) Representativeness of the cases
 - a) consecutive or obviously representative series of cases *
 - b) potential for selection biases or not stated
- 3) Selection of Controls
 - a) community controls *
 - b) hospital controls
 - c) no description
- 4) Definition of Controls
 - a) no history of disease (endpoint) *
 - b) no description of source

Comparability

- 1) Comparability of cases and controls on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (Select the most important factor.) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Exposure

- 1) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview where blind to case/control status *
 - c) interview not blinded to case/control status
 - d) written self report or medical record only
 - e) no description
- 2) Same method of ascertainment for cases and controls
 - a) yes *
 - b) no
- 3) Non-Response rate
 - a) same rate for both groups *
 - b) non respondents described
 - c) rate different and no designation

Fonte: (OHRI, 2018).

Figura 7- Newcastle Ottawa Scale para estudos do tipo coorte

**NEWCASTLE - OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE
COHORT STUDIES**

Note: A study can be awarded a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) truly representative of the average _____ (describe) in the community *
 - b) somewhat representative of the average _____ in the community *
 - c) selected group of users eg nurses, volunteers
 - d) no description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non exposed cohort
 - a) drawn from the same community as the exposed cohort *
 - b) drawn from a different source
 - c) no description of the derivation of the non exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) secure record (eg surgical records) *
 - b) structured interview *
 - c) written self report
 - d) no description
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) yes *
 - b) no

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis
 - a) study controls for _____ (select the most important factor) *
 - b) study controls for any additional factor * (This criteria could be modified to indicate specific control for a second important factor.)

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) independent blind assessment *
 - b) record linkage *
 - c) self report
 - d) no description
- 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) yes (select an adequate follow up period for outcome of interest) *
 - b) no
- 3) Adequacy of follow up of cohorts
 - a) complete follow up - all subjects accounted for *
 - b) subjects lost to follow up unlikely to introduce bias - small number lost - > ____ % (select an adequate %) follow up, or description provided of those lost) *
 - c) follow up rate < ____ % (select an adequate %) and no description of those lost
 - d) no statement

3.6 Apresentação dos resultados da revisão sistemática

Os resultados foram resumidos em Quadros por desfecho encontrado, conforme as categorias elencadas abaixo. A coleta das informações incluem autor, ano de publicação, características da amostragem, tipo de antidepressivo utilizado e/ou classe terapêutica, trimestre da gravidez ou período em que a exposição ocorreu (antes ou durante a gravidez), resultado(s) principais do estudo, análises de subgrupos (se houver) e conclusões finais.

As categorias de estudo foram discutidas em subtítulos distintos, conforme abaixo:

1- TEA

2- TDAH

3- Doenças psiquiátricas de início mais tardio

4- *Deficits* do neurodesenvolvimento e cognitivos (exemplos: de comportamento, inteligência, linguagem/fala e motores)

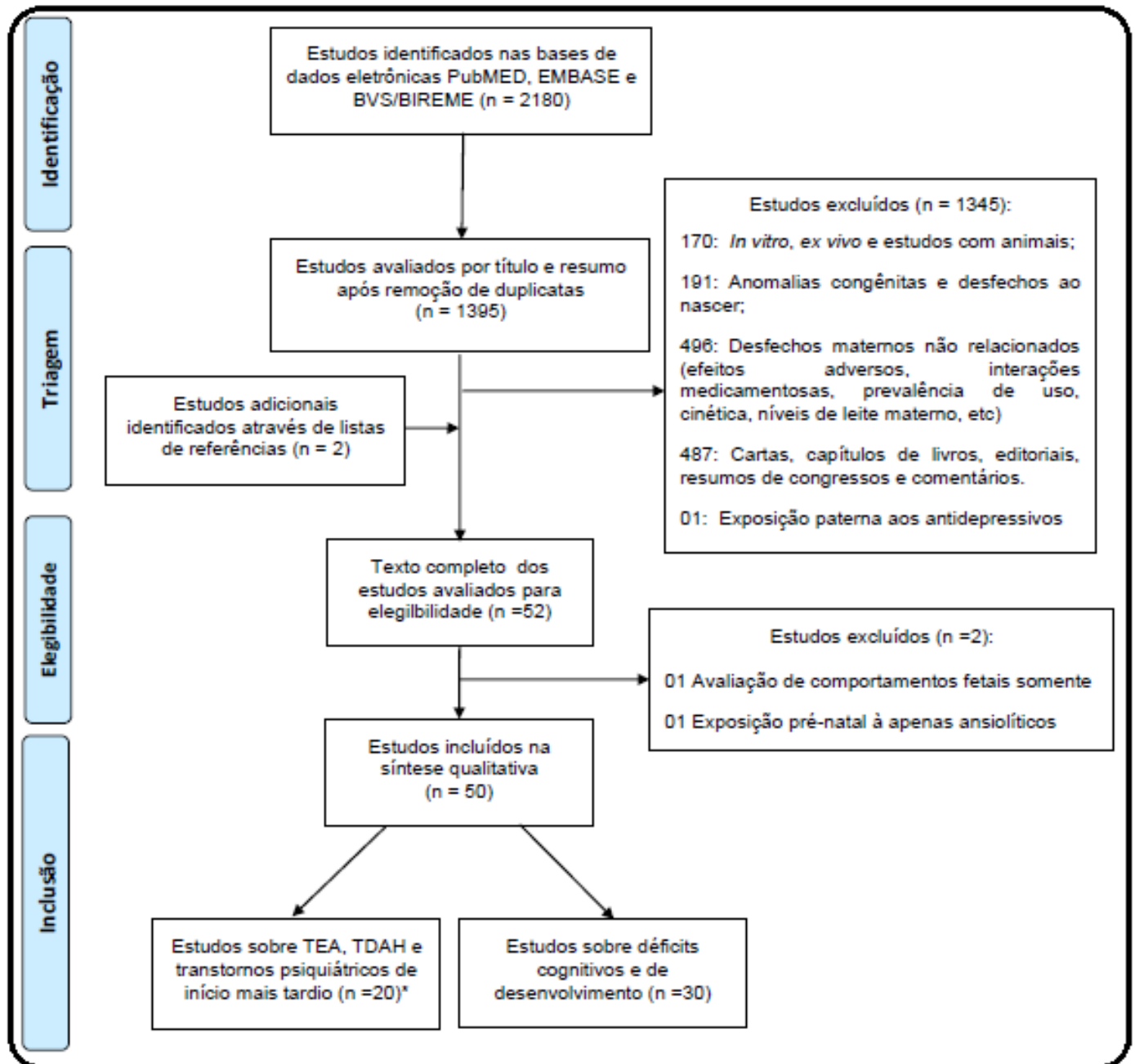
4 RESULTADOS

4.1 Resultados da busca de estudos sobre associações entre exposição pré-natal a antidepressivos e riscos de transtornos psiquiátricos e do neurodesenvolvimento

A fase de identificação dos estudos resultou em 2180 citações nas três bases de dados eletrônicas (PUBMED, EMBASE e BVS/BIREME). Em seguida à remoção de duplicatas entre as bases o total identificado foi de 1395 citações. Após avaliação dos títulos e resumos considerando os critérios de inclusão e exclusão, 52 estudos foram qualificados para leitura do texto completo. As razões para exclusão dos estudos nesta etapa foram: estudos *in vitro*, *ex vivo* e com animais (n= 170); anomalias congênitas e desfechos ao nascer (n=191); desfechos maternos não relacionados tais como, efeitos adversos, interações medicamentosas, prevalência de uso, cinética, níveis de leite materno etc (n= 496); cartas, capítulos de livros, editoriais, resumos de congressos e comentários (n= 487); exposição paterna aos ADs (1). Com a leitura dos 52 estudos, 2 foram excluídos por avaliar somente comportamentos fetais (n = 1) e considerar a exposição pré-natal a apenas ansiolíticos (n=1), sendo incluídos na síntese qualitativa estudos sobre sobre TEA, TDAH e transtornos psiquiátricos de início mais tardio (n=20) e deficits cognitivos e de desenvolvimento (n=30). Um estudo finlandês (MALM et al., 2016) investigou o impacto da exposição gestacional a ISRSs sobre transtornos psiquiátricos na prole, incluindo não apenas o TEA e o TDAH, mas também a ansiedade e a depressão em adolescentes precoces.

Segue abaixo ilustração do processo de inclusão dos estudos na síntese qualitativa (Figura 6).

Figura 8 – Fluxograma da revisão sistemática



Fonte: (Do autor, 2019).

* Quatro estudos avaliam concomitantemente TEA e TDAH.

Os dados dos 50 artigos incluídos estão relacionados em ordem alfabética por autor, ano de publicação e título do estudo conforme APÊNDICE B.

4.2 Avaliação da qualidade dos estudos

No Quadro 1 estão relacionados os resultados obtidos com a aplicação do *Newcastle Ottawa Scale* para avaliação da qualidade metodológica dos estudos

(caso-controle ou coorte) incluídos nesta revisão sistemática. A aplicação da escala foi realizada somente para estudos que utilizaram medidas de correlação para avaliar aumento do risco de desenvolvimento de determinado desfecho frente à exposição pré-natal à antidepressivos, visando futuramente a inclusão destes em síntese quantitativa (metanálise).

Quadro 1 - Avaliação da qualidade dos estudos incluídos na revisão sistemática segundo *NewCastle Ottawa Scale*

Estudo (ano, País)	Seleção	Comparabilidade	Exposição (caso-controle)	Desfecho (coorte)	Pontuação Total
Figuroa (2010, EUA)	-	-	-	-	N/A*
Croen et al. (2011, EUA)	2	1	3	-	6
Hviid et al. (2013, Dinamarca)	4	1	-	3	8
Laugesen et al. (2013, Dinamarca)	4	1	-	3	8
Rai et al. (2013, Suécia)	4	1	3	-	8
Sørensen et al. (2013, Dinamarca)	4	1	-	3	8
El Marroun et al. (2014, Holanda)	4	1	-	1	6
Gidaya et al. (2014, Dinamarca)	4	1	3	-	8
Harrington et al. (2014, EUA)	4	1	3	-	8
Clements et al. (2015, EUA)	3	1	3	-	7
Boukhris et al. (2016, Canadá)	4	1	-	3	8
Castro et al. (2016, EUA)	3	1	3	-	7
Malm et al. (2016, Finlândia)	3	1	-	3	7
Boukhris et al. (2017, Canadá)	4	1	-	3	8
Brown et al. (2017, Canadá)	4	1	-	3	8
Man et al. (2017, China)	4	1	-	3	8
Rai et al. (2017, Suécia)	4	1	-	3	8
Sujan et al. (2017, Suécia)	4	1	-	3	8
Viktorin et al. (2017, Suécia)	4	1	-	3	8
Hagberg; Robijn; Jick (2018, EUA)	4	2	-	3	9

Fonte: (Do autor, 2019).

N/A: Não aplicável, estudo transversal.

4.3 Análise de resultados da revisão sistemática

Os estudos encontrados nesta revisão sistemática tem seus resultados apresentados conforme os desfechos avaliados, sendo:

4.3.1 TEA;

4.3.2 TDAH;

4.3.3 Doenças psiquiátricas de início mais tardio e

4.3.4 *Deficits* do neurodesenvolvimento e cognitivos (i.e. comportamento, inteligência, linguagem/fala e motores).

4.3.1 Transtorno do espectro autista (TEA)

Os estudos encontrados que abordam TEA na descendência associado ao uso de antidepressivos durante a gravidez estão descritos no APÊNDICE C.

Dezesseis (16) estudos observacionais avaliaram se a exposição pré-natal aos ADs está associada ao aumento do risco de desenvolver TEA e cinco (5) dessas investigações não encontraram associação (HVIID et al., 2013; CASTRO et al., 2016; MALM et al., 2016; BROWN et al., 2017, VIKTORIN et al., 2017). Três (3) outros estudos encontraram associações fracas entre o uso de ADs e TEA, que não foram significativas quando as análises sofreram ajustes para possíveis fatores de confusão, como depressão materna subjacente ou histórico de transtornos psiquiátricos (SØRENSEN et al., 2013; CLEMENTS et al., 2015; SUJAN et al., 2017). Um estudo de Hagberg e colaboradores (2018) encontrou uma associação quando o grupo não exposto (sem exposição a AD e nenhum histórico de depressão) foi comparado a um grupo exposto a ambos ADs e depressão materna, mas nenhuma associação quando comparado com o uso de AD para distúrbios não depressivos. No entanto, investigações de 6 dentre 16 coortes e caso-controle (aninhado em população de coortes populacionais) descreveram que a exposição pré-natal aos ADs foi modestamente associada a TEA (CROEN et al., 2011; BOUKHRIS et al., 2016; GIDAYA et al., 2014), TEA em meninos (HARRINGTON et al., 2014) e TEA sem deficiência intelectual (RAI et al., 2013; RAI et al., 2017).

Um estudo encontrado nesta revisão avaliou se a exposição pré-natal à ISRS estava associada a escores mais altos de traços autistas em crianças. El Marroun e

colaboradores (2014) encontraram uma modesta associação entre o uso materno (auto-relatado) de ISRS na gravidez e maiores escores para traços autistas em crianças, avaliadas por *checklists* de comportamento infantil e uma escala de resposta social (*Social Responsiveness Scale*). Como as mulheres deprimidas tendem a superestimar os problemas com seus filhos e uma confusão residual por indicação de ISRS (gravidade da depressão materna) permaneceu, as associações do uso de ISRS na gravidez com escores mais altos de traços autistas em crianças podem ser não causais.

4.3.2 Transtorno do *deficit* de atenção e/ou hiperatividade (TDAH)

No APÊNDICE D são mostrados os estudos incluídos sobre TDAH em crianças cujas mães fizeram uso de antidepressivos durante a gravidez.

Quatro dos oito estudos que examinaram uma possível associação entre o uso de AD na gravidez e TDAH não encontraram associação entre exposição e desfecho (LAUGESEN et al., 2013; CASTRO et al., 2016; MALM et al., 2016; SUJAN et al., 2017). Três estudos adicionais não revelaram nenhuma associação de TDAH com o uso materno de ISRS, mas eles descobriram que esse distúrbio estava - fracamente a moderadamente - associado à exposição pré-natal a não-ISRS, ADT e antidepressivos atípicos (FIGUEROA et al., 2010; BOUKHRIS et al., 2017; MAN et al., 2017).

Figuroa e colaboradores (2010) relataram que o uso materno de ISRS e ADs (diferente de bupropiona) durante a gravidez não aumentou o risco de TDAH em crianças com 5 anos ou menos. A exposição a bupropiona no período pré-natal, por outro lado, foi moderadamente associada ao TDAH, especialmente quando a exposição ocorreu no 2º trimestre de gestação. A bupropiona inibe a recaptação de NA e DA e, adicionalmente, libera esses neurotransmissores na fenda sináptica. Este antidepressivo atípico é frequentemente usado para tratar pacientes depressivos resistentes aos ISRS (geralmente combinados com outro AD), e como terapia adjunta para cessação do tabagismo, perda de peso e TDAH (ZISOOK et al., 2006; DUNNER, 2014; PATEL et al., 2016). Boukhris e colaboradores (2017) verificaram que o uso de ADT no 2º/3º trimestres da gravidez estava fracamente associado ao TDAH mesmo após considerar histórico materno de depressão. Um

estudo de base populacional de Man e colaboradores (2017) descreveu que o uso de não-ISRS na gravidez foi associado a um modesto aumento no risco de TDAH na descendência, mas uma subsequente análise de irmãos não mostrou associação.

Finalmente, um estudo de caso-controle de Clements e colaboradores (2015) encontrou uma modesta associação de TDAH com exposição pré-natal a AD (ISRS e não-ISRS), especialmente durante o 1º trimestre de gestação. A associação relatada por Clements et al (2015) foi significativa mesmo após ajuste com estimativas de risco para história materna de depressão.

4.3.3 Doenças psiquiátricas de início mais tardio

Malm et al (2016) relataram que a exposição pré-natal aos ISRS aumenta modestamente os riscos de depressão na prole (ISRS expostos *versus* não expostos, após ajuste para transtorno psiquiátrico materno; HR: 1,78; IC 95%: (1,12-2,82). Neste estudo de coorte de dimensão nacional, baseado em registros finlandeses, a incidência cumulativa de diagnósticos de depressão foi determinada até a adolescência (14 anos). Apesar do ajuste para doença psiquiátrica materna, a gravidade do transtorno depressivo das mães permaneceu como uma confusão incompletamente controlada (“residual”) por indicação. A associação de ISRS com depressão entre os filhos foi detectada (HR ajustado; IC95%: 1,84; 1,14-2,97) para exposições antes da concepção, isto é, o uso de ISRS foi interrompido durante a gravidez. Neste estudo, os autores não encontraram nenhuma associação de uso de ISRS durante gestação com diagnóstico de ansiedade em crianças expostas no período pré- natal.

Nenhum outro estudo selecionado examinou uma possível associação entre a exposição pré-natal a AD e transtornos psiquiátricos de início tardio, como a esquizofrenia (GOGTAIL et al., 2011), e transtornos afetivos e de ansiedade (JONES, 2013).

4.3.4 *Deficits* de desenvolvimento e cognitivos em bebês e crianças na idade pré-escolar

No APÊNDICE E são mostrados os estudos sobre *deficits* de desenvolvimento e cognitivos em crianças na idade pré-escolar associados ao uso de antidepressivos pelas mães durante a gravidez. Os estudos apesar de não serem tipicamente caso-controle e/ou coorte foram incluídos pois atendiam aos critérios de inclusão já descritos.

A pesquisa recuperou 30 estudos sobre os efeitos da exposição pré-natal aos ADs no desenvolvimento e cognição de crianças menores de 5 anos. A maioria destes 30 estudos não encontrou associação entre o uso pré-natal de ADs (maioria ISRS) e *deficits* de inteligência e/ou cognição (NULMAN et al., 1997; 2002; 2012; CASPER et al., 2003; AUSTIN et al., 2013; ERIKSEN et al. 2015; JOHNSON et al., 2016; HERMANSEN et al., 2016; EL MARROUN et al., 2017; VIKTORIN et al., 2017), fala/linguagem (HANDAL et al., 2016b), desenvolvimento motor (HANDAL et al., 2016a) e comportamento (REEBYE et al., 2002; MISRI et al., 2006; OBERLANDER et al., 2007; CASPER et al., 2011; AUSTIN et al., 2013; PEDERSEN et al., 2013; BATTON et al., 2013; SANTUCCI et al., 2014; GRZESKOWIAK et al., 2016; LUPATELLI et al., 2018). Alguns estudos, entretanto, indicaram que um transtorno depressivo materno, independentemente de ser tratado com AD ou não durante a gravidez, pode aumentar ligeiramente os riscos de *deficits* de QI e desenvolvimento de linguagem (NULMAN et al., 2002), competência de linguagem (SKURTVEIT et al., 2014) e desenvolvimento do comportamento (PEDERSEN et al., 2013; GRZESKOWIAK et al., 2016).

Seis estudos (MISRI et al., 2006; OBERLANDER et al., 2007; HANLEY; BRAIN; OBERLANDER, 2015; HERMANSEN et al., 2016; EL MARROUN et al., 2017; LUPATELLI et al., 2018) avaliaram o impacto da exposição a ADs no período pré-natal (principalmente ISRS) nos níveis de comportamentos internalizantes e/ou externalizantes em crianças pré-escolares. Segundo Achenbach (1991), os problemas emocionais e de comportamento são caracterizados por padrões sintomáticos, os quais podem ser divididos em dois tipos, denominados por ele como externalizantes e internalizantes. Os transtornos externalizantes são aqueles que se expressam em relação à outras pessoas. Referem-se a comportamentos como dificuldade em controlar impulsos, hiperatividade, agressividade e presença de raiva e delinquência. Comumente estão ligados ao transtorno da conduta e ao transtorno desafiador opositivo. Os transtornos internalizantes são os que se

expressam em relação ao próprio indivíduo. Caracterizam-se pela tristeza, retraimento, queixas somáticas e medo. Geralmente estão relacionados aos transtornos de humor (depressão) e ansiedade (ACHENBACH; HOWELL, 1993; APA, 2002 *apud* HESS; FALCKE, 2013).

Comportamentos internalizantes (ou distúrbios) são comportamentos negativos das crianças caracterizados principalmente por processos direcionados para dentro, com foco no próprio, tais como ansiedade, medo, retraimento social, somatização e depressão. Em contraste com os comportamentos internalizantes, os comportamentos ou distúrbios externalizantes são direcionados para fora (o mundo externo) como hostilidade, comportamento antissocial e agressão.

Um estudo evidenciou que em período pré-natal tanto o uso de ISRS quanto a depressão aumentavam os riscos de comportamentos externalizantes, enquanto os ISRS aumentavam os riscos de internalizar comportamentos (EL MARROUN et al., 2017). Outra investigação relatou que inibidores de recaptção de serotonina pré-natal está associada à comportamentos internalizantes, mas não externalizantes, na primeira infância (HANLEY; BRAIN; OBERLANDER, 2015). Oberlander e colaboradores (2007) descreveram que ISRS e depressão pré-natal não estão associados ao comportamento de externalização da criança, enquanto o humor materno recente está relacionado a alteração neste tipo de comportamento. Dois estudos adicionais não encontraram associação entre o uso pré-natal de ISRS ou ADs com comportamentos internalizantes (MISRI et al., 2006) e externalizantes (LUPATELLI et al., 2018).

Em geral, os achados anteriores não mostraram associação consistente entre o uso de ISRS e depressão pré-natais com comportamentos internalizantes ou externalizantes de crianças.

5 DISCUSSÃO

A qualidade metodológica dos estudos de coorte e caso-controle selecionados para revisão variou de aceitável a muito boa (escores NOS 6 a 9), sendo que 16 e 8 estudos investigaram riscos de TEA e/ou TDAH, respectivamente, em crianças nascidas de mães tratadas com ADs durante a gravidez (APÊNDICE C e D). Os 30 estudos de investigação dos riscos de prejuízos para o desenvolvimento neurocognitivo (APÊNDICE E) apresentam grande heterogeneidade quanto ao desenho e instrumentos (escalas) usados para avaliar os desfechos. Além disso não são tipicamente estudos do tipo caso-controle ou coorte, o que inviabiliza a aplicação da escala NOS para avaliar a qualidade metodológica.

Apenas um estudo (MALM et al., 2016) abordou os riscos de doenças psiquiátricas de início mais tardio na vida dos indivíduos. Sabe-se que os sintomas da esquizofrenia geralmente se manifestam no final da adolescência ou início da idade adulta. A esquizofrenia é classificada como de início precoce quando ocorre o aparecimento de sintomas psicóticos específicos e prejuízos nas funções adaptativas entre os 13 e os 17 anos. A esquizofrenia é considerada de início muito precoce quando os sintomas se manifestam antes dos 13 anos de idade (TENGAN; MAIA, 2004). Tal como no caso da esquizofrenia de adultos, as causas da esquizofrenia de crianças e jovens não são bem compreendidas. Nenhuma causa única da esquizofrenia foi identificada. A hipótese de que a doença tem relação com a vulnerabilidade ao estresse (ZUBIN; SPRING, 1977), e está associada a diferenças individuais, que podem ter origem genética, social, fisiológica ou psicológica é a hipótese mais aceita para explicar em termos genéricos o desenvolvimento da esquizofrenia (BRITISH PSYCHOLOGICAL SOCIETY & THE ROYAL COLLEGE OF PSYCHIATRISTS, 2013).

Esta revisão não identificou nenhum estudo que tivesse investigado a associação da exposição pré-natal a ADs e o risco de esquizofrenia, e apenas um estudo (MALM et al., 2016) incluído na síntese qualitativa avaliou o risco de depressão e ansiedade em crianças expostas *in utero*. Há certamente uma necessidade urgente de pesquisa epidemiológica de boa qualidade para preencher essa lacuna do conhecimento.

A persistência residual do confundimento por indicação foi uma deficiência metodológica que teve impacto importante na interpretação da maioria dos achados de pesquisa. Quando encontramos uma associação significativa entre o tratamento (exposição) e um desfecho (doença, *deficit*), é necessário excluir a possibilidade deste desfecho ter sido causado pela condição mórbida para a qual o tratamento foi indicado, ou por algum outro fator associado à indicação do tratamento, e não pelo tratamento em si. A associação entre a exposição e o desfecho pode ser espúria, não causal. Nestes casos, a remoção do tratamento (exposição), mas não da condição para a qual ele foi indicado, não terá qualquer impacto na prevalência do desfecho na população.

Os ADs são medicamentos indicados precipuamente para o tratamento de transtornos depressivos. Assim sendo, existe a possibilidade das associações resultarem da condição materna para a qual o medicamento foi prescrito (i.e., depressão) e não da intervenção farmacológica. Em outras palavras, as associações entre transtornos do neurodesenvolvimento infantil (TEA e TDAH) e o uso materno de ADs na gravidez, encontradas por alguns estudos, podem ser não-causais. A variável de confusão incompletamente controlada (“residual”) pode persistir em alguns estudos, apesar das tentativas de controlá-la no desenho da investigação, ou na análise de seus resultados através de procedimentos estatísticos voltadas para eliminar a influência deste tipo de viés (FEWELL; DAVEY SMITH; STERN, 2007 *apud* KYRIACOU; LEWIS, 2016). Alguns estudos não tentaram controlar a confusão por indicação e simplesmente compararam a prole de mães deprimidas tratadas com AD com a prole de mulheres grávidas não tratadas porque não sofriam de depressão. Esses estudos geralmente encontraram um risco maior de TEA/TDAH entre crianças expostas no período pré-natal aos ADs. Na maioria dos estudos, entretanto, os pesquisadores procuraram controlar esse fator de confusão na etapa de análise estatística, ajustando as razões de risco para efeitos dicotômicos de presença ou ausência de depressão materna e/ou história de transtornos psiquiátricos, ou ainda, analisando uma sub-coorte de irmãos maternos.

Em quase todos os estudos incluídos em que os autores tentaram ajustar as estimativas de risco para presença/ausência de depressão, e/ou doença psiquiátrica materna, permaneceu um confundimento residual por indicação, ou melhor, o “confundimento por gravidade” da indicação (KYRIACOU; LEWIS, 2016). É plausível

supor que as depressões mais graves sejam mais frequentemente tratadas com ADs na gravidez do que as depressões menos graves. Assim, o tratamento farmacológico pode ser um marcador (ou substituto) que indica as formas mais graves de depressão. Portanto, o ajuste dicotômico para presença/ausência de depressão é falho porque não considera a gravidade da doença materna; e os transtornos depressivos mais graves (depressão maior) – e não os mais brandos – poderiam estar associados de forma causal com o maior risco dos desfechos avaliados na prole (TEA, TDAH, ou outros). A falta de ajuste adequado para a gravidade da depressão materna pode ter levado a associações espúrias da exposição a ADs na gravidez com qualquer desfecho mórbido na prole exposta *in utero*. Pode haver umnexo causal entre o desfecho (TEA, TDAH ou outro transtorno do neurodesenvolvimento) e a doença depressiva de maior gravidade da mãe.

Depressão e a ansiedade materna ocorrem em 10 a 20% das gestações e mães com transtornos depressivos durante a gravidez tendem a apresentar recorrências dos sintomas no período pós-natal. Há indícios de que a depressão e ansiedade maternas no período pós-natal podem afetar negativamente a relação mãe-filho e, portanto, o desenvolvimento neurocomportamental e a saúde mental dos filhos no longo prazo (JOHN-LARKIN; KELSAY, 2016). Tanto os traços genéticos herdados (GUPTA; STATE, 2007; MITCHELL, 2011), quanto os fatores ambientais, como a interação anormal entre mãe e filho em virtude da depressão, podem fornecer explicações plausíveis para associações entre transtornos depressivos maternos e riscos aumentados de distúrbios do neurodesenvolvimento e psiquiátricos na prole.

Há evidências de que alguns *loci* relacionados à susceptibilidade a transtornos mentais podem modular o risco de mais de uma desordem e até mesmo diversas condições como esquizofrenia, TEA, epilepsia, transtorno bipolar, TDM, TDAH e outras doenças psiquiátricas (MITCHELL, 2011). Estudos de ocorrência em famílias revelam agrupamento significativo de transtornos neuropsiquiátricos, incluindo depressão, transtorno bipolar, transtorno obsessivo compulsivo, fobia social, transtornos de ansiedade, alcoolismo, abuso de substâncias, convulsões e tiques motores, em adição aos fenótipos de TEA em parentes de casos-índice (probandos) de autismo (MILES, 2011). Como descrito por Grizenko et al. (2012), em desenho de estudo intrafamiliar, crianças que tiveram mães estressadas durante

a gravidez apresentavam sintomas mais severos de TDAH do que um irmão não exposto, o que sugere a interação dos fatores genéticos e ambientais.

No estudo de Malm e colaboradores (2016), por exemplo, fatores de risco herdados para depressão maior foram variáveis ocultas que poderiam ter influenciado a aparente associação entre o uso de ISRS na gestação e transtornos depressivos na prole adolescente. Embora a associação tenha sido significativa após o ajuste para doença psiquiátrica materna, Malm et al. (2016) não ajustaram suas razões de risco para a gravidade da depressão materna. O uso de ISRS na gravidez pode ter sido um substituto ou marcador de transtornos depressivos maternos mais graves e, como mencionado, a depressão maior tem um componente genético e hereditário.

Uma revisão feita por McLean e colaboradores (2018) avaliou os efeitos da exposição intra-uterina a tipos variados de estresse materno pré-natal (ansiedade, depressão, sofrimento psicológico, etc) sobre os sintomas de ansiedade em crianças. Os autores concluíram que o sofrimento materno durante a gravidez (período pré-natal) possivelmente constitui um fator de risco para a ansiedade infantil (MCLEAN; COBHAM; SIMCOCK, 2018).

Além disso, vários estudos forneceram evidências de que a depressão materna pode afetar negativamente o vínculo mãe-filho, o desenvolvimento infantil e a saúde mental (KINGSTON; TOUGH; WHITFIELD, 2012). Há também evidências crescentes de que a exposição pré-natal à ansiedade possa ter efeitos negativos sobre o desenvolvimento da prole até a adolescência (BETTS et al., 2014). A noção de que o transtorno depressivo materno pode ser um fator de risco independente para desfechos adversos da gravidez e distúrbios do neurodesenvolvimento dos filhos, não é apenas plausível, mas também é consistente com os achados de estudos observacionais.

Evidências recentes sugerem que a ausência de bem-estar emocional da mãe durante a gravidez pode ter um impacto significativo sobre o desenvolvimento neurocomportamental, causando problemas emocionais ou cognitivos, entre os quais um aumento do risco de *deficit* de atenção/hiperatividade, ansiedade e atraso de linguagem na criança (TALGE; NEAL; GLOVER, 2007). Um exemplo neste sentido foi fornecido por um estudo prospectivo longitudinal de uma grande coorte. Este estudo prospectivo no longo prazo demonstrou, após o ajuste para múltiplos

fatores de confusão, que a ansiedade materna e depressão na gravidez são fatores preditivos de anormalidades duradouras do comportamento e problemas emocionais da criança, efeitos estes que tem não apenas significância estatística, mas também clínica (O'DONNELL et al., 2014).

Diversos estudos e revisões sistemáticas, com ou sem metanálise, evidenciaram que a depressão materna não tratada, e a ansiedade e/ou estresse durante a gravidez, estão associados a modestos aumentos do risco de desfechos adversos da gravidez, tais como nascimentos prematuros, baixo peso ao nascer, bebês pequenos para a idade gestacional, distúrbios comportamentais (GROTE et al., 2010; STRAUB et al., 2012; SZEGDA, 2014; STANEVA et al., 2015; NADEEM; RAFIQUE; CHACHAR, 2018). Neste sentido, uma investigação revelou que a depressão materna não tratada provoca reações notadas no feto em desenvolvimento, tais como hiperatividade, irregularidade da frequência cardíaca fetal e alterações dos padrões eletroencefalográficos (EEG) (GENTILE, 2017). Além disso, a saúde mental materna positiva durante o período pré-natal foi associada à cognição, linguagem e competências da prole. Estes estudos indicam que a boa saúde mental da mãe pode afetar o desenvolvimento de uma criança de modo positivo o que contrasta com as vulnerabilidades socioemocionais, mais comumente relacionadas à depressão e ansiedade materna (PHUA et al., 2017).

O impacto da depressão materna sobre o desenvolvimento infantil e saúde mental da prole tem sido menos explorado por estudos observacionais. No entanto, algumas pesquisas forneceram evidências indiretas de tal associação da depressão materna não tratada com medicamentos com os TEA. Uma forte evidência nesta linha foi obtida por estudos que mostraram que a exposição materna aos ADs, restrita ao período anterior à concepção (pré-concepção), aumentava os riscos de TEA na prole (HVIID et al., 2013; GIDAYA et al., 2014; CLEMENTS et al., 2015; CASTRO et al., 2016). A terapia com ADs antes da gravidez indica que estas mulheres sofriam de um distúrbio depressivo grave o suficiente para exigir uma intervenção farmacológica. É difícil vislumbrar, por outro lado, como uma exposição aos ADs limitada ao período anterior à concepção (pré-concepção) poderia ter algum efeito prejudicial sobre o desenvolvimento posterior do conceito. Além disso, as associações de TEA com o uso de AD na gravidez detectadas por vários estudos deixaram de ser significativas após o ajuste para transtornos psiquiátricos maternos.

Recentemente, Hagberg e colaboradores (2018) relataram que a depressão materna não tratada, mas não o uso de AD na gravidez para distúrbios diferentes da depressão, aumentou os riscos de TEA na prole. Usando a duração do último episódio de depressão como uma variável indicadora ou substituta para a gravidade do distúrbio depressivo, os autores observaram que o risco de TEA aumentava com o aumento da gravidade da depressão materna. Conjuntamente, esses achados são consistentes com a interpretação de que a história de depressão materna pode ser um fator de risco independente para o TEA (GAO et al., 2015; ANDRADE, 2017; AYANO; MARAVILLA, ALATI, 2018).

Gêmeos, irmãos completos e meio-irmãos são cada vez mais usados como grupos de comparação em estudos pareados de coorte e caso-controle (FRISELL et al., 2012). As análises comparativas entre irmãos são úteis para desvendar associações que sofrem a influência de variáveis de confusão relacionadas a fatores genéticos e ambientais pós-natais, incluindo os efeitos prejudiciais dos sintomas depressivos maternos na interação mãe-criança e suas consequências para o desfecho de interesse (KORHONEN et al., 2019; LUND et al., 2019; MUGHAL, et al., 2019). Em princípio, tal estratégia para controlar potenciais fatores de confusão no desenho do estudo parece ser melhor do que simplesmente ajustar as razões de risco na análise estatística dos resultados usando dados dicotômicos sobre a presença/ausência de história materna de depressão.

Estudos de discordância entre irmãos são particularmente adequados para examinar a relação de exposições pré-natais a desfechos observados nos filhos. Ao utilizar a discordância das exposições ou condições maternas ao longo das gestações para indicar variação na experiência *in utero* de irmãos maternos do mesmo sexo (admitindo-se que irmãos do mesmo sexo compartilham aspectos suficientemente estáveis do ambiente familiar e predisposição genética) a estratégia de análise comparativa entre irmãos reduz substancialmente as variáveis de confundimento (DONOVAN; SUSSER, 2011). No entanto, uma possível desvantagem da análise de sub-coortes de irmãos maternos em coortes populacionais, é que esta abordagem reduz drasticamente o tamanho da amostra e, portanto, o poder estatístico da análise (OBEL et al., 2016).

Todas as análises de irmãos conduzidas nos estudos incluídos nesta revisão, mostraram que não há associação entre o uso de ADs na gravidez e TEA

(SØRENSEN et al., 2013; BROWN et al., 2017; SUJAN et al., 2017; HAGBERG et al., 2018), e TDAH (LAUGESSEN et al., 2013; SUJAN et al 2017; MAN, 2017) na prole. Esses resultados sugerem que as associações encontradas entre a exposição pré-natal a ADs e TEA são espúrias e se devem provavelmente ao confundimento por indicação (gravidade da depressão materna) residual. Como vimos, traços genéticos maternos relacionados à depressão, e ao desfecho analisado (TEA) nos filhos, assim como a influencia da depressão materna sobre a relação mãe-filho e ambiente familiar são possíveis elos entre a doença depressiva da mãe e o desenvolvimento de TEA na prole.

Uma falha comum a todos os estudos revisados é o viés de classificação ou a classificação errônea não diferencial do *status* de exposição, devido à falta de confirmação da ingestão de fato dos medicamentos ADs pela mãe durante a gravidez (não aderência ao tratamento). O viés de classificação (errônea, não diferencial) neste caso resulta da potencial não aderência ao tratamento, ou seja, o AD foi prescrito e dispensado, mas a paciente não tomou regularmente o antidepressivo ou descontinou precocemente a terapia farmacológica. Como a classificação da exposição foi dicotômica (uso ou não uso do medicamento na gravidez) nos estudos analisados, o erro de classificação não diferencial pode ter enviesado a razão de risco na direção do risco nulo (ALEXANDER et al., 2015).

A avaliação da exposição (exposição binária) utilizada nos estudos incluídos levou em conta registros de prescrição e dispensação de medicamentos, mas nenhum estudo confirmou a adesão do paciente ao tratamento com ADs. O estado de exposição relevante para o resultado de interesse não é meramente uma questão de usar/não usar ADs durante a gravidez. O efeito da exposição (desfecho) provavelmente depende da magnitude (dose), do tempo e da adesão à farmacoterapia prescrita.

A não-adesão ao tratamento nas doenças crônicas constitui um grave problema de saúde pública e, provavelmente, uma das mais importantes causas de insucesso dos programas terapêuticos, representando um problema comum partilhado por quase todas as doenças de evolução crônica, incluindo as perturbações psiquiátricas (CARDOSO; BYRNE; XAVIER, 2016). A baixa adesão ao tratamento medicamentoso prescrito e, particularmente com ADs, é uma questão desafiadora na prática psiquiátrica. Estima-se que até cerca de 50% dos pacientes

psiquiátricos, incluindo aqueles com depressão maior, interrompam prematuramente a terapia medicamentosa (SANSONE; SANSONE, 2012; CHAPMAN; HORNE, 2013). A maioria das diretrizes nacionais recomenda não apenas o tratamento adequado do episódio atual, mas também 6 meses de tratamento continuado após a remissão (BRITISH PSYCHOLOGICAL SOCIETY & THE ROYAL COLLEGE OF PSYCHIATRISTS, 2010), entretanto, apesar dos ADs apresentarem bons resultados terapêuticos não é incomum a dificuldade de adesão aos mesmos devido, principalmente, ao tempo de latência para início dos seus efeitos sobre os sintomas da depressão e o surgimento dos efeitos colaterais logo no início do tratamento (SADOCK; SADOCK, 2007).

A não adesão à medicamentos também é um problema comum entre gestantes cuja atitude em relação à intervenção farmacológica pode ser influenciada pela preocupação com os efeitos nocivos da terapia farmacológica sobre o feto e outros fatores (MATSUI, 2012). Em estudo transversal de Oliveira Filho et al (2012) para avaliação da adesão terapêutica autorreferida durante a gestação foi constatado que, apesar da maioria das gestantes fazer uso de medicamentos prescritos pelos médicos durante a gestação, a taxa de adesão ao tratamento foi baixa, indicando uma necessidade de investigações adicionais sobre o impacto da não adesão durante a gestação e suas causas (OLIVEIRA FILHO et al., 2012).

A influência concomitante da gravidez e da doença depressiva materna nas altas taxas de não adesão ao tratamento constatadas em qualquer uma das duas condições isoladamente, não é inteiramente clara. A adesão pode aumentar se a paciente acreditar que a intervenção possa melhorar a saúde do bebê, ou diminuir caso acredite que esta possa ser prejudicial ou afetar negativamente o desenvolvimento da criança (OLADEJO; BEWLEY, 2012). De qualquer forma, a classificação incorreta não diferencial da exposição tende a predispor ao nulo a estimativa do efeito da exposição pré-natal aos ADs sobre a saúde da prole.

Outra desvantagem potencial dos estudos de coorte ou de caso-controle examinados nesta revisão sistemática é o fato de que quase todos eles usaram dados de registros nacionais ou territoriais (por exemplo, países escandinavos, Finlândia, Hong Kong), ou grandes bancos de dados de companhias de seguro saúde (por exemplo, EUA, Reino Unido).

A validade externa ou generalização é a extensão na qual os resultados de um estudo são aplicados para pessoas que não participam dele (BONITA, 2010). Segundo Cook e Campbell (1976 e 1979), a validade externa é alcançada quando as relações causais podem ser generalizadas para diferentes medidas, pessoas, configurações e horários (COOK; CAMPBELL, 1976; 1979 *apud* STECKLER; MCLEROY, 2008). A validade externa de um estudo é auxiliada pelo delineamento de estudo que examina hipóteses claramente estabelecidas em populações bem definidas, sendo garantida, se resultados similares forem obtidos em diferentes populações, ou seja, se tiver consistência (BONITA, 2010). Como os estudos incluídos nesta revisão, são originários de um pequeno número de países altamente desenvolvidos (Finlândia, China- Hong Kong, EUA, Canadá, Austrália, Dinamarca, Suécia, Noruega e Holanda) é possível que os resultados encontrados não sejam plenamente extrapoláveis para cenários de exposição e populações distintas como as que vivem em países em desenvolvimento da Ásia, África e América Latina, ou seja, a validade externa destes estudos pode ser em parte questionada.

O viés de publicação pode comprometer as conclusões de revisões sistemáticas e tem merecido a atenção de vários autores (JOOBER et al., 2012). Entende-se por viés de publicação a tendência dos resultados dos estudos publicados serem sistematicamente diferentes dos resultados dos estudos que não foram publicados (PEREIRA; GALVÃO, 2014). Dickersin e Min (1993) definem viés de publicação como a falha em publicar os resultados de um estudo "com base na direção ou força dos achados do estudo", ou seja, o viés de publicação ocorre quando o resultado alcançado pela pesquisa influencia a decisão de publicá-lo ou não, ou difundí-lo de alguma outra forma. O viés de publicação pode resultar de um conflito de interesse, quando os autores e/ou financiadores da pesquisa não tem interesse em tornar público resultados discordantes daqueles que interessam. Um caso típico, seria a não publicação de estudos clínicos realizados por indústria farmacêutica quando o resultado alcançado é de alguma forma desfavorável a aceitação e comercialização do produto ou medicamento investigado. O registro de ensaios clínicos antes da sua realização, hoje exigido como condição para publicação do estudo pelos principais periódicos da área médica, é um esforço para minimizar este viés. Neste caso mesmo que os autores e patrocinadores não

publiquem o estudo, a realização deste e resultados obtidos podem ser consultados na base de dados do registro de ensaios clínicos.

Em princípio, o viés de publicação pode direcionar a síntese qualitativa e/ou quantitativa de qualquer revisão sistemática. É improvável, no entanto, que qualquer estudo observacional de boa qualidade sobre o tema abordado por esta revisão sistemática tenha permanecido não publicado. Não há neste caso, aparentemente, qualquer interesse comercial ou de outra ordem que tendencie a publicação ou a não publicação dos resultados, quer sejam positivos ou negativos. Existe a possibilidade, por outro lado, de que a estratégia de busca adotada (combinações de palavras-chave e bancos de dados) não tenha sido eficaz para identificar todos os estudos relevantes. Para verificar se a estratégia de busca adotada teria de alguma forma falhado em identificar artigos de interesse, comparamos o conjunto de estudos incluídos nesta revisão com os analisados por revisões sistemáticas anteriores. Nove revisões realizadas entre 2014 e 2018 examinaram uma possível associação de ADs na gravidez com TEA (RAIS; RAIS, 2014; MAN et al., 2015; KOBAYASHI et al., 2016; HEALY; LE NOURY; MANGIN, 2015; KAPLAN et al., 2016; ANDALIB et al., 2017; MEZZACAPPA et al., 2017; KAPLAN et al., 2017; ZHOU et al., 2018). Nossa revisão sobre os riscos de TEA abrangeu não apenas todos os estudos incluídos nas revisões sistemáticas anteriores, como, além desses, também analisou dois outros estudos não avaliados na revisão mais recente publicada sobre TEA. Duas revisões, ambas publicadas em 2018, abordaram os riscos de TDAH (MAN et al., 2018; UGUZ, 2018). Novamente, este estudo contemplou não apenas todos os estudos incluídos nas revisões sistemáticas já publicadas, como também incluiu mais um estudo que não havia sido examinado pelas revisões anteriores. Uma única revisão, publicada em 2011 (GENTILE; GALBALLY, 2011), avaliou os riscos de transtornos do neurodesenvolvimento decorrentes da exposição pré-natal aos ADs. Este estudo analisou não apenas os cinco estudos incluídos na revisão anterior, mas também 25 artigos adicionais publicados desde 2011. A comparação anterior com revisões anteriores sugere que a presente revisão, abrangendo todos os três desfechos de interesse, não apenas identificou e incluiu todos os estudos analisados em revisões anteriores mas, também, incluiu novos estudos relevantes sobre as possíveis associações entre a

exposição pré-natal aos ADs e os riscos de TEA, TDAH e transtornos do neurodesenvolvimento.

Um estudo de coorte adicional de base populacional (pares mãe-recém-nascidos entre 1996-2009 e acompanhados até 2014, naturais de Manitoba-Canadá) não encontrou associação (HR, IC 95%: 0,92, 0,42-2,03) entre exposição pré-natal a ISRS ou IRSN e TEA (SINGAL et al., 2018). Este estudo (recuperado através da pesquisa EMBASE) não foi incluído na análise e no APÊNDICE C porque apenas um resumo de conferência estava disponível quando a revisão foi concluída, não sendo possível avaliar metodologia utilizada no estudo e quais fatores de confusão foram considerados para gerar os resultados.

Os transtornos do neurodesenvolvimento são, por definição, incapacidades associadas principalmente ao funcionamento deficiente do SNC (EPA, 2015), ou seja, *deficits* que afetam o comportamento, emoção, cognição, aprendizagem e memória. O conjunto de estudos sobre o desenvolvimento neurocognitivo e comportamental durante a infância (APÊNDICE E), incluindo a primeira infância (até 3 anos de idade), foi o mais heterogêneo em relação ao desenho da investigação e instrumentos usados para avaliação deste desenvolvimento. Em linhas gerais, os achados desses estudos indicaram que a exposição pré-natal aos ISRSs não prejudicou o desenvolvimento neurocomportamental e cognitivo da criança.

Para triagem e diagnóstico dos transtornos de neurodesenvolvimento e/ou cognição foram utilizados instrumentos como escalas, questionários e listas de verificação para avaliação de desenvolvimento infantil, tais como a Escala Bayley de Desenvolvimento Infantil (BSID), a *Reynell Developmental Language Scales*, a *Child Behavior Checklist* (CBCL), a *Child-Teacher Report Form* e o *Conners' Parent Rating Scale*.

Uma escala amplamente utilizada nos estudos de desenvolvimento infantil foi a BSID, utilizada para bebês com idades variando de um a 42 meses. Esta escala é usada para descrever o funcionamento atual do desenvolvimento de bebês e para auxiliar no diagnóstico e no planejamento do tratamento de bebês com atrasos ou deficiências no desenvolvimento. O teste destina-se a medir o nível de desenvolvimento de uma criança em três domínios: cognitivo, motor e comportamental (ENCYCLOPEDIA OF CHILDREN'S HEALTH, 2019).

Os resultados de um estudo de revisão sobre as propriedades psicométricas do Bayley-III (a última edição do BSID) mostraram que os componentes cognitivos, linguísticos e motores do Bayley-III superestimam o desenvolvimento, o que pode levar à sub-identificação de crianças com atraso no desenvolvimento (ANDERSON; BURNETT, 2017). Segundo Yi, Sung e Yuk (2018), o Bayley-III identificou menos crianças com atraso no desenvolvimento do que a edição anterior do teste (BSID-II), tendo o valor de corte para o atraso no desenvolvimento aumentado de 70 (BSID-II) para um escore de 78 no componente cognitivo e de linguagem do Bayley-III, e de 80 no componente motor do Bayley-III (YI; SUNG; YUK, 2018). O BSDI tem alta confiabilidade e validade, mas, a menos que os escores sejam muito baixos, seu valor preditivo para incapacidades cognitivas e motoras no longo prazo é questionável (JOHNSON; MOORE; MARLOW, 2014). Neste sentido, a relevância clínica de diferença a pequenas, embora significativas, pontuações de BDSI detectadas por alguns estudos incluídos nesta revisão não é clara.

É importante destacar que os instrumentos de triagem não confirmam atrasos do desenvolvimento e não permitem que diagnósticos sejam feitos. Eles são insuficientes para estabelecer critérios de elegibilidade de casos a serem contemplados em serviços/programas de intervenção precoce e de educação especial pré-escolar. Em vez disso, eles apenas indicam desvios dos padrões esperados para a idade e a necessidade de uma avaliação formal mais extensa, ou seja, são instrumentos para triagem de casos (AAP, 2001).

Sete estudos concluíram que a depressão materna na gravidez e/ou após o nascimento, independentemente de ser tratada ou não tratada, pode prejudicar o desenvolvimento infantil (NULMAN et al., 2002; HERMANSEN et al., 2016; SKURTVEIT et al., 2014; PEDERSEN et al., 2013; GRZESKOWIAK et al., 2016; OBERLANDER et al., 2007; MISRI et al., 2006). Esses achados mostraram que, como observado para o TEA e o TDAH, o não ajuste das razões de risco para a gravidade da depressão materna pode ter levado a associações espúrias do uso pré-natal de AD com *deficits* no desenvolvimento cognitivo e comportamental de lactentes e pré-escolares.

Os estudos observacionais longitudinais, como os incluídos nesta revisão, estão voltados para a avaliação da associação entre exposição e desfecho, mas sofrem limitações quanto ao controle de variáveis de confusão e viéses. Eles são,

portanto, abordagens limitadas para inferências causais, em virtude das propensões a vieses (seleção, memória, informação etc), e perdas de acompanhamento da população de estudo (perdas de seguimento). Um estudo clínico prospectivo, randomizado, controlado por placebo e duplo-cego está em andamento na Suécia para esclarecer se um ISRS (sertralina) e/ou depressão na gravidez podem de fato afetar desenvolvimento neurocognitivo infantil. O principal objetivo do estudo é avaliar o desenvolvimento cognitivo aos 2 anos de idade usando a escala BDSI-III. O recrutamento de mulheres grávidas para este estudo de intervenção (protocolo do estudo MAGDALENA) será concluído em 5 a 6 anos (HEINONEN et al., 2018).

6 CONCLUSÃO

Esta revisão sistemática é inédita pela abrangência, atualidade e análise da metodologia e alcance dos achados dos estudos disponíveis. A busca nas bases de dados eletrônicas (EMBASE, PubMed, BVS) foi ampla e incluiu estudos de transtornos do neurodesenvolvimento e cognição de crianças na faixa etária pré-escolar expostas *in utero* à antidepressivos, não se limitando aos transtorno do espectro autista e/ou transtornos de déficit de atenção e/ou hiperatividade, como as revisões realizadas anteriormente.

Este estudo não encontrou evidências consistentes de associação entre a exposição pré-natal aos ADs e aumento dos riscos de TEA, TDAH, doenças psiquiátricas e *deficits* cognitivos e/ou de desenvolvimento em crianças em idade pré-escolar. Neste contexto, a conclusão de que a exposição pré-natal a IRSs e/ou IRSNs não aumenta os riscos de TEA é particularmente robusta. É importante ressaltar que os resultados de alguns estudos sugerem fortemente que a depressão materna, independentemente de ser tratada ou não tratada durante a gravidez, aumenta os riscos de TEA na prole. Os resultados deste estudo sobre os riscos de distúrbios do neurodesenvolvimento, associados aqueles de revisões sistemáticas abordando os riscos de desfechos adversos da gravidez, indicaram que a melhor evidência produzida por estudos observacionais não apoia a hipótese de que a exposição materna aos IRSs/IRSNs durante a gravidez poderia acarretar riscos para o desenvolvimento pré- e pós-natal, incluindo TEA e TDAH.

REFERÊNCIAS

- AAIDD. **Definition of intellectual disability**. Disponível em: <http://aaidd.org/intellectual-disability/definition>. Acesso em: 03 fev. 2019.
- AAP. Committee on Children With Disabilities. Developmental Surveillance and Screening of Infants and Young Children. **Pediatrics**, v.108, p.192-196, 2001.
- ABRASCO. IV Plano Diretor para o Desenvolvimento da Epidemiologia no Brasil. **Rev Bras Epidemiol**, v.8, supl 1, p.1-43, 2005.
- ALBERT, P.R. Why is depression more prevalent in women? **J Psychiatry Neurosci**, v. 40, n.4, p. 219–221, 2015.
- ALEXANDER, L. K. *et al.* **Epidemiologic Research and Information Center (ERIC) Notebook. Sources of Systematic Error or Bias**. 2. ed. UNC CH Department of Epidemiology. 5p. 2015.
- ANANTH, C. V.; FRIEDMAN, A. M. Late pregnancy use of selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors is associated with increased risk of postpartum haemorrhage. **Evid Based Nurs**, v. 17, n. 3, p. 76–76, 2014.
- ANDERSON, G. M.; HERTZIG, M. E.; MCBRIDE, P. A. Brief report: platelet-poor plasma serotonin in autism. **J. Autism Dev. Disord**, v.42, p.1510–1514, 2012.
- ANDERSON, P.J; BURNETT, A. Assessing developmental delay in early childhood - concerns with the Bayley-III scales. **Clin Neuropsychol.**, v.31, n.2, p.371-381, 2017.
- ANDRADE, C. Antidepressant Exposure During Pregnancy and Risk of Autism in the Offspring, 1: Meta-Review of Meta-Analyses. **J Clin Psychiatry**, v.78, n.8, p.1047-1051, 2017.
- APA. **Practice Guideline for the Treatment of Patients With Major Depressive Disorder**. 3. ed. 2010.
- APA. **What is Depression?** Disponível em: <https://www.psychiatry.org/patients-families/depression/what-is-depression>. Acesso em: 04 jun. 2018.
- APPLEBY, L.; KOREN, G.; SHARP, D. Depression in pregnant and postnatal women: an evidence-based approach to treatment in primary care. **The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners**, v. 49, n. 447, p. 780–782, 1999.
- AREIAS, M.E.G. *et al.* Comparative Incidence of Depression in Women and Men, During Pregnancy and after Childbirth: Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale in Portuguese Mothers. **The British Journal of Psychiatry**, v.169, n. 1, p. 30-35, 1996.

- ASHA. **Child Speech and Language**. Disponível em: <https://www.asha.org/public/speech/disorders/childsandl/>. Acesso em: 20 out. 2018.
- AUSTIN, M. P. *et al.* Infant neurodevelopment following in utero exposure to antidepressant medication. **Acta Paediatrica**, v.102, p. 1054–1059, 2013.
- AYANO, G.; MARAVILLA, J.C.; ALATI, R. Risk of autistic spectrum disorder in offspring with parental mood disorders: A systematic review and meta-analysis. **J Affect Disord.**, v.248, p.185-197, 2019.
- BATTON, B. *et al.* In Utero Antidepressant Exposure and Neurodevelopment in Preterm Infants. **Am J Perinatol**, v.30, n.4, p.297–302, 2013.
- BECK, C.T. A checklist to identify women at risk for developing postpartum depression. **J Obstet Gynecol Neonatal Nurs**, v. 27, n.1, p. 39-46, 1998.
- BÉRARD, A. *et al.* SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Br J Clin Pharmacol.**,v.83, n.5, p.1126-1133, 2017.
- BÉRARD, A.; ZHAO, J.P.; SHEEHY, O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. **BMJ Open.**, v.7, n. 1, p.1-13, 2017.
- BETTS, K. S. *et al.* Maternal depressive, anxious, and stress symptoms during pregnancy predict internalizing problems in adolescence. **Depress Anxiety**, v.31, n.1, p.9-18, 2014.
- BOLTON, P. F. Medical conditions in autism spectrum disorders. **J Neurodev Disord.**, v.1, n.2, p.102–113, 2009.
- BONITA, R.; BEAGLEHOLE, R.; KJELLSTRÖM, T. **Epidemiologia básica**. 2. ed. Livraria Santos Editora Com. Imp. Ltda. 213 p. 2010.
- BOUKHRIS, T. *et al.* Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. **JAMA Pediatr**, v.170, p.117–24, 2016.
- BOUKHRIS, T. *et al.* Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Attention Deficit with or without Hyperactivity Disorder in Children. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v.31, p.363–373, 2017.
- BOYCE, P. M.; HACKETT, L. P.; ILETT, K. F. Duloxetine transfer across the placenta during pregnancy and into milk during lactation. **Archives of women's mental health**, v. 14, n. 2, p. 169–172, 2011.
- BRITISH PSYCHOLOGICAL SOCIETY & THE ROYAL COLLEGE OF PSYCHIATRISTS. **Depression: the treatment and management of depression in adults**. Leicester, UK, 2010. 707 p. (NICE Clinical Guidelines, n. 90).

BRITISH PSYCHOLOGICAL SOCIETY & THE ROYAL COLLEGE OF PSYCHIATRISTS. NICE. **Psychosis and schizophrenia in children and young people**: Recognition and Management. Leicester, UK, 2013. 510 p. (NICE Clinical Guidelines, n. 155).

BRODY, D.J. *et al.* Prevalence of Depression Among Adults Aged 20 and Over: United States, 2013–2016. U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. **NCHS Data Brief**, n.303, 2018.

BROWN, H.K. *et al.* Association between serotonergic antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children. **JAMA**, v.317, p.1544–52, 2017.

BROWN, H.K. *et al.* Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure During Pregnancy With Speech, Scholastic, and Motor Disorders in Offspring. **JAMA Psychiatry**, v.73, n.11, p.1163-1170, 2016.

BRUNTON, L. L. (ed.). **Goodman & Gilman**: manual de farmacologia e terapêutica. Porto Alegre: AMGH, 2010.

BUHOT, M. C.; MARTIN, S.; SEGU, L. Role of serotonin in memory impairment. **Annals of Medicine**, v.32, n.3, p.210-221, 2000.

BVS. **Dicas em Saúde- Depressão**. Disponível em: <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/dicas/76depressao.html>. Acesso em: 04 jun. 2018.

CANALE, A. ; FURLAN, M.M.D.P. Depressão. **Arq Mudi.**, v.10, n.2, p. 23-31, 2006.

CARDOSO, A.; Byrne, M.; Xavier, M. Adesão ao tratamento nas perturbações psiquiátricas: o impacto das atitudes e das crenças em profissionais de serviços de psiquiatria e saúde mental em Portugal. Parte I: aspetos conceptuais e metodológicos. **Rev. Port Saúde Pública**, v.34, n.3, p. 209–219, 2016.

CARLSON, N.R. **Fisiologia do comportamento**. 7. ed. Barueri: Manole, 2002. p.544-55.

CASPER, R. C. *et al.* Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. **J Pediatr**, v.142, p. 402-408, 2003.

CASPER, R. C. *et al.* Length of prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: effects on neonatal adaptation and psychomotor development. **Psychopharmacology**, v. 217, p. 211–219, 2011.

CASTRO, V. *et al.* Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study. **Transl Psychiatry**, v.6, p.1-6, 2016.

CDC. **National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities (NCBDDD)**. Disponível em: <https://www.cdc.gov/ncbddd/index.html>. Acesso em: 03 jan. 2019.

CHAPMAN, S.C; HORNE, R. Medication nonadherence and psychiatry. **Curr Opin Psychiatry.**, v. 26, n.5, p. 446-52, 2013.

CLARK, G. Discussing emotional health in pregnancy: the Edinburgh Postnatal Depression Scale. **Br J Community Nurs**, v.5, n.2, p.91-98, 2000.

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. **Mol Psychiatry**, v.20, n.6, p.727-734, 2015.

CRESPO DE SOUZA C. A.; CECHINEL, K.C. Antidepressivos na ginecologia e obstetrícia – Parte 1. **Psychiatry on line Brasil**, v. 18, n.3. 2013. Disponível em: <http://www.polbr.med.br/ano13/art0313a.php>. Acesso em: 15 ago. 2017.

CROEN, L. A. *et al.* Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. **Arch Gen Psychiatry**, v.68, p.1104–12, 2011.

DE REZENDE M. G; GARCIA-LEAL C.; DE FIGUEIREDO F.P. *et al.* Altered functioning of the HPA axis in depressed postpartum women. **J Affect Disord**, v. 193, n. 249–256, 2016.

DE VRIES, N. K. S. *et al.* Early Neurological Outcome of Young Infants Exposed to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors during Pregnancy: Results from the Observational SMOK Study. **PLoS ONE**, v.8, n.5, p. 1-8, 2013.

DEAVE, T. *et al.* The impact of maternal depression in pregnancy on early child development. **BJOG**, v.115, n.8, p.1043-1051, 2008.

DENNIS, C.L; FALAH-HASSANI, K; SHIRI, R. Prevalence of antenatal and postnatal anxiety: systematic review and meta-analysis. **Br J Psychiatry**, v. 210, n.5, p. 315–323, 2017.

DICKERSIN, K.; MIN, Y.I. Publication bias: the problem that won't go away. **Ann N Y Acad Sci.**, v. 703, p.135-48, 1993.

DONOVAN, S. J.; SUSSER, E. Commentary: advent of sibling designs. **International Journal of Epidemiology**, v.40, p.345–349, 2011.

DSM-5. **Diagnostic and statistical manual of mental disorders**. 5. ed. Washington: American Psychiatric Association, 2013.

DUARTE, R. C. B. Deficiência intelectual na criança. **Residência Pediátrica** v.8, supl. 1, p.17-25, 2018.

DUNNER, D. L. Combining antidepressants. **Shanghai Arch Psychiatry**. v.26, n.6, p.363-364, 2014.

EL MARROUN, H. *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, p. 95–102, 2014.

EL MARROUN, H. *et al.* Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and non-verbal cognitive functioning in childhood. **Journal of Psychopharmacology**, v.31, n.3, p. 346–355, 2017.

ENCYCLOPEDIA OF CHILDREN'S HEALTH. **Bayley scales of infant development**. Disponível em: <http://www.healthofchildren.com/B/Bayley-Scales-of-Infant-Development.html>. Acesso em: 09 fev. 2019.

EPA. Neurodevelopmental Disorders. *In*: EPA. **America's Children and the Environment**. 3. ed. Washington, DC, 2015. Disponível em: https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-10/documents/ace3_neurodevelopmental.pdf. Acesso em: 12 fev. 2019.

ERIKSEN, H-L. F. *et al.* No association between prenatal exposure to psychotropics and intelligence at age five. **Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica**, v.94, p. 501–507, 2015.

FAIRBROTHER, N. *et al.* Perinatal anxiety disorder prevalence and incidence. **J Affect Disord**, v. 200, p.148–155, 2016.

FERREIRA, E. *et al.* Effects of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Venlafaxine During Pregnancy in Term and Preterm Neonates. **Pediatrics**, v. 119, n. 1, p. 52-59, 2007.

FIGUEROA, R. Use of Antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring. **Dev Behav Pediatr.**, v.31, p.641–648, 2010.

FRISELL, T. *et al.* Sibling comparison designs: bias from non-shared confounders and measurement error. **Epidemiology**, v. 23, n.5, p.713-20, 2012

GABRIELE, S. *et al.* Blood serotonin levels in autism spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. **European Neuropsychopharmacology**, v.24, p.919–929, 2014.

GAO, L. *et al.* Association between Prenatal Environmental Factors and Child Autism: A Case Control Study in Tianjin, China. **Biomed Environ Sci**, v.28, n.9, p. 642-650, 2015.

GAO, S.Y. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. **BMC Med.**,v.16, n.205, p.1-14, 2018.

GAUTAM, S.; BATRA, L. Clinical practice guidelines for the management of depression. **Clinical Practice Guidelines for Psychiatrists in India**. Indian Psychiatry Society, 2004.

GENTILE, S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. **Expert Opin Drug Saf.**, v.13, n.2, p.207-225, 2014.

GENTILE, S. Untreated depression during pregnancy: short- and long-term effects in offspring: a systematic review. **Neuroscience.**, v. 342, p.154-166, 2017.

GENTILE, S.; GALBALLY, M. Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes: a systematic review. **J Affect Disord.**, v.128, n.1-2, p.1-9, 2011.

GIDAYA, N. B. *et al.* In utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and risk for autism spectrum disorder. **J Autism Dev Disord**, v.44, p.2558–67, 2014.

GOGTAY, N. *et al.* Age of onset of schizophrenia: perspectives from structural neuroimaging studies. **Schizophr Bull.** v.37, n.3, p.504-13, 2011.

GOLAN, D. E; Farmacologia da Neurotransmissão Serotoninérgica e Adrenérgica Central. *In:* GOLAN, David E.; TASHJIAN, Armen H.; ARMSTRONG, Ehrin J. **Princípios de farmacologia:** a base fisiopatológica da farmacoterapia. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

GOODYER, I.M. *et al.* Recent life events, cortisol, dehydroepiandrosterone and the onset of major depression in high-risk adolescents. **Br. J. Psychiatry**, v.177, p.499–504, 2000.

GRANDJEAN, P.; LANDRIGAN, P. J. Developmental neurotoxicity of industrial chemicals. **Lancet**, v.368, p.2167-2178, 2006.

GRIZENKO, N. *et al.* Maternal Stress during Pregnancy, ADHD Symptomatology in Children and Genotype: Gene-Environment Interaction. **J Can Acad Child Adolesc Psychiatry**, v.21, n.1, p.9-15, 2012

GROMISCH, E. S. Neurotransmitters Involved in ADHD. **Psych Central**. Disponível em: <https://psychcentral.com/lib/neurotransmitters-involved-in-adhd/>. Acesso em: 20 out. 2018.

GROTE, N.K. *et al.* A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. **Arch Gen Psychiatry**, v.67, n.10, p. 1012-24, 2010.

GRZESKOWIAK, L. E. *et al.* Prenatal antidepressant exposure and child behavioural outcomes at 7 years of age: a study within the Danish National Birth Cohort. **BJOG**, v.123, p.1919–1928, 2016.

GUPTA, A.R.; STATE, M.W. Autismo: genética. **Rev. Bras. Psiquiatr**, v.28, p.29-38, 2006.

GUPTA, A. R.; STATE, M. W. Recent Advances in the Genetics of Autism. **Biol psychiatry**, v.61, p.429–437, 2007.

GUSMÃO, J. D. ; SILVA FILHO, W. M. **Epidemiologia aplicada a saúde pública**. Minas Gerais: Instituto Federal do Norte de Minas Gerais, 2015.

HAGBERG, K.W.; ROBIJN, A.L.; JICK, S. Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring. **Clin. Epidemiol.**, v.10, p.1599-1612, 2018.

HAMILTON, M. A rating scale for depression. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.**, v.23, p.56-62, 1960.

HANDAL, M. *et al.* Motor development in children prenatally exposed to selective serotonin reuptake inhibitors: a large population-based pregnancy cohort study. **BJOG**, v.123, p.1908–1917, 2016a.

HANDAL, M. *et al.* Prenatal Exposure to Folic Acid and Antidepressants and Language Development - A Population-Based Cohort Study. **J Clin Psychopharmacol**, v. 36, p. 333–339, 2016b.

HANLEY, G. E.; BRAIN, U.; OBERLANDER, T.F. Prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants and childhood behavior. **Pediatric research**, v. 78, n. 2, p.174-180, 2015.

HANLEY, G. E.; BRAIN, U.; OBERLANDER, T.F. Infant developmental outcomes following prenatal exposure to antidepressants, and maternal depressed mood and positive affect. **Early Human Development**, v. 89, p. 519–524, 2013.

HARRINGTON, R.A. *et al.* Prenatal SSRI use and offspring with autism spectrum disorder or developmental delay. **Pediatrics**, v.133, p.1241–1248, 2014.

HARRIS, T. O. *et al.* Morning cortisol as a risk factor for subsequent major depressive disorder in adult women. **Br. J. Psychiatry**, v. 177, p. 505–510, 2000.

HEINONEN E. *et al.* MAGDALENA: study protocol of a randomised, placebo-controlled trial on cognitive development at 2 years of age in children exposed to SSRI in utero. **BMJ Open**, v.8, n.8, e023281, 2018.

HENDRICK, V.; STOWE, Z. N.; ALTSHULER, L. L. *et al.* Placental passage of antidepressant medications. **The American journal of psychiatry**, v. 160, n. 5, p. 993–996, 2003.

HERMANSEN, T. K. *et al.* Behavior and inhibitory control in children with prenatal exposure to antidepressants and medically untreated depression. **Psychopharmacology**, v. 233, p. 1523–1535, 2016.

HERMANSEN, T. K. *et al.* Perceptual interference processing in preschool children, with and without prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. **Psychopharmacology**, v. 234, p. 339–351, 2017.

HESS, A. R. B.; FALCKE, D. Sintomas internalizantes na adolescência e as relações familiares: uma revisão sistemática da literatura. **Psico-USF**, v.18, n.2, p.263-276, 2013.

- HOCHMAN, B. *et al.* Desenhos de pesquisa. **Acta Cirúrgica Brasileira**. v. 20, supl. 2, 2005. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/acb/v20s2/v20s2a02.pdf>. Acesso em: 10 ago. 2018.
- HOFFBRAND, S.; HOWARD, L.; CRAWLEY, H. Antidepressant drug treatment for postnatal depression. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 2, n. CD002018, p. 1-13, 2001.
- HOWARD, L. M.; HOFFBRAND, S.; HENSHAW, C.; BOATH, L.; BRADLEY, E. Antidepressant prevention of postnatal depression. **The Cochrane database of systematic reviews**, v. 2, n. CD004363, p. 1-16, 2005.
- HRANILOVIC, D. *et al.* Hyperserotonemia in adults with autistic disorder. **J. Autism Dev. Disord**, v.37, p.1934–1940, 2007.
- HVIID, A. *et al.* Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. **N Engl J Med**, v.369, p.2406–2415, 2013.
- ICD-11. International Code of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics - 2018. Organização Mundial de Saúde, 2018. Disponível em: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Acesso em: 15 ago. 2018.
- JIMENEZ-SOLEM, E. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage. **Obstetrics and gynecology**, v. 124, n. 4, p. 655–661, 2014.
- JOHN-LARKIN C. S.; KELSAY, K. The integrative child and adolescent psychiatrist: Novel models of perinatal mental health care to improve maternal-infant outcomes. **Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry**, v.55, n.10, supl., p. S6, 2016.
- JOHNSON, K.C. *et al.* Preschool outcomes following prenatal antidepressant exposure: Differences in language and behavior, but not cognitive function. **J Clin Psychiatry**, v.77, n.2, p.176-182, 2016.
- JOHNSON, S.; MOORE, T.; MARLOW, N. Using the Bayley-III to assess neurodevelopmental delay: which cut-off should be used? **Pediatr Res.**, v.75, n.5, p.670-674, 2014.
- JONES, P. B. Adult mental health disorders and their age at onset. **Br J Psychiatry Suppl.**, v.54, p.5-10, 2013.
- JOOBER, R. *et al.* Publication bias: What are the challenges and can they be overcome? **J Psychiatry Neurosci.**, v. 37, n.3, p. 149–152, 2012.
- JORDAN, S.; MORRIS, J. K.; DAVIES, G. I. *et al.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Antidepressants in Pregnancy and Congenital Anomalies: Analysis of Linked Databases in Wales, Norway and Funen, Denmark. **PloS one**, v. 11, n. 12, p. 1-26, 2016.

KÄLLÉN, B. Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. **Arch Pediatr Adolesc Med.**, v.158, n.4, p.312-316, 2004.

KESSLER, R. C. *et al.* Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. **Archives of General Psychiatry**, v.62, n.6, p.593-602, 2005.

KIM, D. R. *et al.* Guidelines for the Management of Depression During Pregnancy. **Curr Psychiatry Rep**, v.12, n.4, p. 279–281, 2010.

KIM, J. H.; SCIALLI, A. R. Thalidomide: The tragedy of birth defects and the effective treatment of disease. **Toxicological Sciences**, v.122, n.1, p.1–6, 2011.

KING, B. H. Association Between Maternal Use of SSRI Medications and Autism in Their Children. **JAMA Pediatr.**, v.170, n.2, p.117-124, 2016.

KINGSTON D., TOUGH S., WHITFIELD H. Prenatal and postpartum maternal psychological distress and infant development: a systematic review. **Child Psychiatry Hum Dev**, v.43, n.5, p.683-714, 2012.

KORHONEN, L.S. *et al.* Prenatal Maternal Psychological Distress and Offspring Risk for Recurrent Respiratory Infections. **J. Pedr**, Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022347618318249>. Acesso em: 16 fev. 2019.

KYRIACOU, D. N.; LEWIS, R. J. Confounding by Indication in Clinical Research. **JAMA**, v. 316, n. 17, 2016.

LAFER, B. ; VALLADA FILHO, H.P. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Rev Bras Psiquiatr**, v.21, p.12-17, 1999.

LASSEN, D.; ENNIS, Z. N.; DAMKIER, P. First-Trimester Pregnancy Exposure to Venlafaxine or Duloxetine and Risk of Major Congenital Malformations: A Systematic Review. **Basic & clinical pharmacology & toxicology**, v. 118, n. 1, p. 32–36, 2016.

LAUGESEN, K. *et al.* In utero exposure to antidepressant drugs and risk of attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide Danish cohort study. **BMJ Open**, v.3, p.1-7, 2013.

LESCH, K.P.; WAIDER, J. Serotonin in the modulation of neural plasticity and networks: implications for neurodevelopmental disorders. **Neuron**, v..76, n.1, p.175-91, 2012.

LEVENTHAL, B.L.; COOK, E.H JR; MORFORD, M.; RAVITZ, A.; FREEDMAN, D.X. Relationships of whole blood serotonin and plasma norepinephrine within families. **J Autism Dev Disord**, v.20, n.4, p.499-511, 1990.

LI, M.; D'ARCY, C.; MENG, X. Maltreatment in childhood substantially increases the risk of adult depression and anxiety in prospective cohort studies: systematic review,

meta-analysis, and proportional attributable fractions. **Psychol. Med**, v. 46, p.717–730, 2016.

LIMA, M. O. P.; TSUNECHIRO, M. A. Repercussões materno-fetais da depressão na gravidez: uma revisão sistemática. **O Mundo da Saúde**, v.32, n.4, p.530-536, 2008.

LIMA-COSTA, M. F; BARRETO, S. M. Tipos de estudos epidemiológicos: conceitos básicos e aplicações na área do envelhecimento. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.12, n.4, 2003.

LIMBOS, M.M., JOYCE, D.P. Comparison of the ASQ and PEDS in screening for developmental delay in children presenting for primary care. **J Dev Behav Pediatr**. v.32, n.7, p.499-511, 2011.

LIND, J. N.; TINKER, S. C.; BROUSSARD, C. S. *et al.* Maternal medication and herbal use and risk for hypospadias: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997-2007. **Pharmacoepidemiology and drug safety**, v. 22, n. 7, p. 783–793, 2013.

LUND, I. O. *et al.* Is the association between maternal alcohol consumption in pregnancy and pre-school child behavior and emotional problems causal? Multiple approaches for controlling unmeasured confounding. **Addiction**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30734375>. Acesso em: 16 fev. 2019.

LUO, Y. *et al.* A Review of Heterogeneity in Attention *Deficit*/Hyperactivity Disorder (ADHD). **Front. Hum. Neurosci.**, v.13, p. 1-12, 2019.

LUPATELLI, A. *et al.* Effect of Time-Dependent Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants During Pregnancy on Behavioral, Emotional, and Social Development in Preschool-Aged Children. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v.57, n.3, p.200–208, 2018.

MALM, H. *et al.* Gestational exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and offspring psychiatric disorders: a national register-based study. **J Am Acad Child Adolesc Psychiatry**, v.55, p.359–66, 2016.

MAN, K.K.C. *et al.* Prenatal antidepressant use and risk of attention-*deficit*/hyperactivity disorder in offspring: population based cohort study. **BMJ**, v. 357, 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30734375>. Acesso em: 09 jan. 2019.

MARCUS, S.M. Depression during Pregnancy: Rates, Risks and Consequences. **Can J Clin Pharmacol**, v.16, n.1, 2009.

MATSUI, D. Adherence with drug therapy in pregnancy. **Obstet Gynecol Int.**, v. 2012, p.1-5, 2012.

MAZER, C. *et al.* Serotonin depletion during synaptogenesis leads to decreased synaptic density and learning *deficits* in the adult rat: a possible model of

neurodevelopmental disorders with cognitive *deficits*. **Brain Res.**, v.760, n 1-2, p.68-73, 1997.

MCLEAN, M. A.; COBHAM, V.E.; SIMCOCK, G. Prenatal Maternal Distress: A Risk Factor for Child Anxiety? **Clinical Child and Family Psychology Review**, v.21, p.203- 223, 2018.

MENESES, A. 5-HT system and cognition. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v.23, n.8, p.1111-1125, 1999.

MILES, J. H. Autism spectrum disorders - A genetics review. **Genet Med.**, v.13, n. 4, p. 278-94, 2011.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de vigilância em saúde. **Curso Básico de Vigilância Epidemiológica (CBVE)**. Brasília, 2005. 210 p.

MISRI, S. *et al.* Internalizing Behaviors in 4-Year-Old Children Exposed in Utero to Psychotropic Medications. **Am J Psychiatry**, v.163, n. 6, p.1026-1032, 2006.

MITCHELL, K. J. The genetics of neurodevelopmental disease. **Current Opinion in Neurobiology**, v. 21, p.197–203, 2011.

MOHER, D. *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **PLoS Med.**, v.6, n.7, e1000097. 2009. Disponível em: <https://10.1371/journal.pmed.1000097>. Acesso em: 29 dez. 2018.

MUGHAL, M. K. *et al.* Trajectories of maternal distress and risk of child developmental delays: findings from the All Our Families (AOF) pregnancy cohort. **Journal of Affective Disorders**, v. 248, p. 1-12, 2019.

MULDER, E. J. H. *et al.* Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Affect Neurobehavioral Development in the Human Fetus. **Neuropsychopharmacology**, v.36, p.1961–1971, 2011.

MULDER, E. J. Platelet serotonin levels in pervasive developmental disorders and mental retardation: diagnostic group differences, within-group distribution, and behavioral correlates. **J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry**, v.43, p.491–499, 2004.

MÜLLER, M. J. *et al.* Serotonergic overstimulation in a preterm infant after sertraline intake via breastmilk. **Breastfeeding medicine : the official journal of the Academy of Breastfeeding Medicine**, v. 8, n. 3, p. 327–329, 2013.

MUZIK, M.; HAMILTON, S.E. Use of Antidepressants During Pregnancy?: what to consider when weighing treatment with antidepressants against untreated depression. **Matern Child Health J.**, v. 20, p.2268–2279, 2016.

NADEEM S.; RAFIQUE G.; CHACHAR Y.S. Maternal depression: A major risk factor for psychosocial wellbeing among preschoolers. **Asian J Psychiatr.**, v.37, p.85-89, 2018.

NEDEL, W.L. ; SILVEIRA, F. Os diferentes delineamentos de pesquisa e suas particularidades na terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva**, v.28, n.3, p.256-260, 2016.

NG, J; HEALES, S. J. R.; KURIAN, MA. Clinical Features and Pharmacotherapy of Childhood Monoamine Neurotransmitter Disorders. **Pediatr Drugs**, v.16, p. 275–29, 2014.

NIMH. **Depression**. Disponível em:

https://www.nimh.nih.gov/health/topics/depression/index.shtml#part_145397. Acesso em: 04 jun. 2018.

NULMAN, I. *et al.* Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. **Am J Psychiatry**, v.159, n.11, p.1889–1895, 2002.

NULMAN, I. *et al.* Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. **The New England Journal of Medicine**, v.336, n.4, p.258-262, 1997.

NULMAN, I. *et al.* Neurodevelopment of Children Following Prenatal Exposure to Venlafaxine, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, or Untreated Maternal Depression. **Am J Psychiatry**, v.169, n.11, p.1165–1174, 2012.

O'DONNELL, K. J. *et al.* The persisting effect of maternal mood in pregnancy on childhood psychopathology. **Development and Psychopathology**, v. 26, p. 393–403, 2014.

OBEL, C. *et al.* The risk of attention *deficit* hyperactivity disorder in children exposed to maternal smoking during pregnancy – a re-examination using a sibling design. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 57, n.4, p. 532–537, 2016.

OBERLANDER T. F.; GINGRICH, J. A.; ANSORGE, M. S. Sustained neurobehavioral effects of exposure to SSRI antidepressants during development: molecular to clinical evidence. **Clin Pharmacol Ther**, v.86, p.672–677, 2009.

OBERLANDER, T. F. *et al.* Externalizing and Attentional Behaviors in Children of Depressed Mothers Treated With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant During Pregnancy. **Arch Pediatr Adolesc Med**, v.161, p. 22-29, 2007.

ODSBU, I. *et al.* Prenatal exposure to anxiolytics and hypnotics and language competence at 3 years of age. **Eur J Clin Pharmacol**, v.71, p.283–291, 2015.

OKBAY, A. *et al.* Genetic variants associated with subjective well-being, depressive symptoms, and neuroticism identified through genome-wide analyses. **Nat. Genet.** v. 48, p.624–633, 2016.

OLADEJO, M.; BEWLEY, S. Adherence in pregnancy: a systematic review of the literature. **Fetal and Maternal Medicine Review**, v. 23, n.3–4, p.201–229, 2012.

OLIVEIRA FILHO, A. D. *et al.* Aderência autorreferida a medicamentos prescritos durante a gestação. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, v.34, n.4, p.147-152, 2012.

OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. *et al.* O uso de medicamentos na gravidez. **Ciênc. saúde coletiva**, v.9, n.4, 2004.

OTTE, C. *et al.* Major depressive disorder. **Nature Reviews. Disease Primers**, v.2, p.1-20, 2016.

PATEL, K. *et al.* Bupropion: a systematic review and meta-analysis of effectiveness as an antidepressant. **The Adv Psychopharmacol.** v.6, n.2, p.99-144, 2016.

PEDERSEN, L. H. *et al.* Prenatal antidepressant exposure and behavioral problems in early childhood – a cohort study. **Acta Psychiatr Scand**, v.127, p.126–135, 2013.

PEREIRA, M. G.; GALVÃO, T. F. Heterogeneidade e viés de publicação em revisões sistemáticas. **Epidemiol. Serv. Saúde**, v.23, n.4, p.775-778, 2014.

PHUA, D.Y. Positive maternal mental health during pregnancy associated with specific forms of adaptive development in early childhood: Evidence from a longitudinal study. **Development and Psychopathology**, v. 29, p.1573–1587, 2017.

RAI, D. *et al.* Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. **BMJ**, v.358, p. 1-12, 2017.

RAI, D. *et al.* Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. **BMJ**, v. 346, p.1-15, 2013.

RANG, H. P.; DALE, M. M. **Farmacologia**. 6. ed. Ed. Guabanara Koogan, 2007.

REEBYE, P. N. *et al.* Affect expression in prenatally psychotropic exposed and nonexposed mother–infant dyads. **Infant mental health journal**, v.23, n.4, p. 403–416, 2002.

REGO M.A.V. Estudos caso-controle: uma breve revisão. **Gazeta Médica da Bahia**. v.79, n.1, p.101-110. 2010. Disponível em: <http://www.gmbahia.ufba.br/index.php/gmbahia/article/viewFile/1089/1046>. Acesso em: 10 ago. 2018.

RETZ, w. *et al.* A functional serotonin transporter promoter gene polymorphism increases ADHD symptoms in delinquents: Interaction with adverse childhood environment. **Psychiatry Research**, v. 158, p.123–131, 2008.

RICE, D.; BARONE, S. JR. Critical Periods of Vulnerability for the Developing Nervous System: Evidence from Humans and Animal Models. **Environ Health Perspect**, v.108, p.511-533, 2000.

ROSENFELD, S.; SMITH, D. Gender and Mental Health: Do Men and Women Have Different Amounts or Types of Problems? *In*: SCHEID, Teresa L.; BROWN, Tony N.

A Handbook for the Study of Mental Health Social Contexts, Theories, and Systems. Cambridge: Cambridge University Press, 2012. p 256-267.

ROTEM-KOHAVI, N.; OBERLANDER, T.F. Variations in neurodevelopmental outcomes in children with prenatal SSRI antidepressant exposure. **Birth Defects Res**, v.109, n.12, p. 909-923, 2017.

SADOCK, B. J.; SADOCK, V. A. **Compêndio de psiquiatria: ciência do comportamento e psiquiatria clínica.** 9. ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

SALISBURY, A. L. *et al.* Newborn neurobehavioral patterns are differentially related to prenatal maternal major depressive disorder and serotonin reuptake inhibitor treatment. **Depression and anxiety**, v. 28, p.1008–1019, 2011.

SALISBURY, A. L. *et al.* The Roles of Maternal Depression, Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment, and Concomitant Benzodiazepine Use on Infant Neurobehavioral Functioning Over the First Postnatal Month. **Am J Psychiatry**, v.173, n.2, p.147–157, 2016.

SANSONE, R. A; SANSONE, L. A. Antidepressant adherence: are patients taking their medications? **Innov Clin Neurosci.**, v.9, n.5-6, p.41-46, 2012.

SANTUCCI, A. K. *et al.* Impact of Prenatal Exposure to Serotonin Reuptake Inhibitors or Maternal Major Depressive Disorder on Infant Developmental Outcomes. **J. Clin. Psychiatry**, v. 75, n. 10, p. 1088-1095, 2014.

SCHILDKRAUT, J. J. The catecholamine hypothesis of affective disorders: a review of supporting evidence. **Am. J. Psychiatry** v.122, p.509–522, 1965.

SCHWARTZMAN, J. S. ; LEDERMAN, V. R. B. Deficiência intelectual: causas e importância do diagnóstico e intervenção precoces. **Inc. Soc.**, v.10 n.2, p.17-27, 2017.

SCHULZ, K. F.; GRIMES, D. A. Cohort studies: marching towards outcomes. **Lancet**, v.359, p.341–345, 2002a.

SCHULZ, K. F.; GRIMES, D. A. Case-control studies: research in reverse. **Lancet**, v.359, p.431–434, 2002b.

SHARP, D. J. *et al.* A pragmatic randomised controlled trial to compare antidepressants with a community-based psychosocial intervention for the treatment of women with postnatal depression: the RESPOND trial. **Health technology assessment**, v. 14, n. 43, p.1-153, 2010.

SINGAL, D. *et al.* In utero SSRI and SNRI exposure and the risk of neurodevelopmental outcomes in children: A population-based retrospective cohort study utilizing linked administrative data. **Pharmacoepidemiol Drug Saf.**, v.27, supl.2, p. 240-1, 2018.

- SKURTVEIT, S. *et al.* Prenatal exposure to antidepressants and language competence at age three: results from a large population-based pregnancy cohort in Norway. **BJOG**, v.121, p.1621–1632, 2014.
- SMITH, D. J. *et al.* Genome-wide analysis of over 106.000 individuals identifies 9 neuroticism associated loci. **Mol. Psychiatry**, v.21, p. 749–757, 2016.
- SØRENSEN, M.J. *et al.* Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. **Clin Epidemiol**, v.5, p.449-459, 2013.
- STANEVA, A. *et al.* The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. **Women Birth**, v.28, n.3, p.179-93, 2015.
- STECKLER, A.; MCLEROY, K.R. The Importance of External Validity. **American Journal of Public Health**, v. 98, n.1, 2008.
- STOWE, Z. N.; COHEN, L. S.; HOSTETTER, A. *et al.* Paroxetine in human breast milk and nursing infants. **The American journal of psychiatry**, v. 157, n. 2, p. 185–189, 2000.
- STRANDBERG-LARSEN, K. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of miscarriage - assessing potential biases. **Paediatric and perinatal epidemiology**, v. 29, n. 1, p. 72–81, 2015.
- STRAUB, H. *et al.* Antenatal depressive symptoms increase the likelihood of preterm birth. **Am J Obstet Gynecol.**, v. 207, n.4, p.329 e1-4, 2012.
- 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, p.1553–62, 2017.
- SUZUMURA, E. A. *et al.* Como Avaliar Criticamente Estudos de Coorte em Terapia Intensiva? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.20, n.1, 2008.
- SZEGDA, K. *et al.* Depression during pregnancy: a risk factor for adverse neonatal outcomes? A critical review of the literature. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 27, n.9, p.960-967, 2014.
- SZPUNAR, M. J.; PARRY, B. L. A systematic review of cortisol, thyroid-stimulating hormone, and prolactin in peripartum women with major depression. **Arch Womens Ment Health**, v.21, n.2, p.149-161, 2018.
- TALGE, N. M; NEAL, C.; GLOVER, V. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 48, n. 3/4, p. 245–261, 2007.

TAYLOR, A; GLOVER, V; MARKS, M; KAMMERER, M. Diurnal pattern of cortisol output in postnatal depression. **Psychoneuroendocrinology**, v. 34, n. 8, p. 1184, 2009.

TENGAN, S. K.; MAIA, A. K. Psicoses funcionais na infância e adolescência. **J. Pediatr.**, v. 80, n.2, supl., 2004.

OHRI. The Ottawa Hospital Research Institute. **Newcastle-Ottawa quality assessment scale**. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf. Acesso em: 09 nov. 2018.

UNWIN, L. M. *et al.* A “bottom-up” approach to aetiological research in autism spectrum disorders. **Frontiers in Human Neuroscience**, v. 7, p 1-8, 2013.

VELASQUEZ J.C.; BONNIN A. Placental transport and metabolism: Implications for the developmental effects of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) antidepressants. **Neuromethods**, v. 109, p. 245–262, 2016.

VIGOD, S.N.; WILSON, C.A.; HOWARD, L.M. Depression in pregnancy. **BMJ**, v.352, p. 1-9, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.i1547>. Acesso em: 19 de 2018.

VIGUERA, A.C.; COHEN, L.S.; BALDESSARINI, R.J.; NONACS, R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. **Can J Psychiatry**, v. 47, p. 426-36, 2002.

VIKTORIN, A. *et al.* Association of Antidepressant Medication Use During Pregnancy With Intellectual Disability in Offspring. **JAMA Psychiatry**, v.74, n.10, p.1031-1038, 2017.

VIKTORIN, A. *et al.* Autism risk following antidepressant medication during pregnancy. **Psychol Med**, v. 47, n.16, p. 2787–96, 2017.

VOLKMAR, F.R.; MCPARTLAND, J.C. From Kanner to DSM-5: autism as an evolving diagnostic concept. **Annu Rev Clin Psychol**, v.10, p.193-212, 2014.

VON ELM, E. *et al.* The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies. **PLoS Med**, v.4, n.10, e296. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0040296>. Acesso em: 29 dez. 2018.

WEIKUM, W. M. *et al.* Prenatal exposure to antidepressants and depressed maternal mood alter trajectory of infant speech perception. **PNAS**, v. 109, p. 17221–17227, 2012.

WELLS, G. A. *et al.* The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analyses. Disponível em: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Acesso em: 13 de jan. 2018.

World Health Organization. **Depression and other common mental disorders. Global Health Estimates**. Suíça, 2017. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHO-MSD-MER-2017.2-eng.pdf;jsessionid=EC0B3302BB81B1EDE0957A2206052E6A?sequence=1>. Acesso em: 04 jan. 2019.

YANG, F. *et al.* Prenatal Paternal Selective Serotonin Reuptake Inhibitors Use and Risk of ADHD in Offspring. **Pediatrics**, v.141, n.1, p. 1-11, 2018.

YASUNO, F. *et al.* Inhibitory Effect of Hippocampal 5-HT_{1A} Receptors on Human Explicit Memory. **Am J Psychiatry**, v.160, n.2, p.334-340, 2003.

YI, Y. G.; SUNG, I. Y.; YUK, J. S. Comparison of Second and Third Editions of the Bayley Scales in Children With Suspected Developmental Delay. **Ann Rehabil Med**, v.42, n.2, p. 313-320, 2018.

ZISOOK, S. *et al.* Use of bupropion in combination with serotonin reuptake inhibitors. **Biol. Psychiatry**, v.59, n.3, p. 203-10, 2006.

ZUBIN, J.; SPRING, B. Vulnerability: a new view on schizophrenia. **Journal of Abnormal Psychology**, v.86, n.2, p.103–126, 1977.

APÊNDICE A - REGISTRO PROSPECTIVO DA REVISÃO SISTEMÁTICA NA PLATAFORMA PROSPERO

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Neurodevelopmental disorders, schizophrenia, bipolar or mood disorders, anxiety disorders and cognitive impairment in children exposed in utero to antidepressants
Jessica Araujo, Francisco Paumgarten, Isabella Delgado

Citation

Jessica Araujo, Francisco Paumgarten, Isabella Delgado. Neurodevelopmental disorders, schizophrenia, bipolar or mood disorders, anxiety disorders and cognitive impairment in children exposed in utero to antidepressants. PROSPERO 2018 CRD42018080950 Available from: http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/display_record.php?ID=CRD42018080950

Review question

Does prenatal exposure to antidepressants impair neurobehavioral development and cognition of infants/adolescents?

Searches

A systematic literature search will be conducted using the following electronic bibliographic databases: Embase, PubMed and BVS/Bireme (MEDLINE, LILACS). English, Portuguese or Spanish.

Types of study to be included

We will include observational studies (including prospective and retrospective cohort studies, and case-control studies).

Condition or domain being studied

Anxiety Disorders, Bipolar disorder, Mood Disorders, Neurocognitive Disorders, Neurodevelopmental Disorders, Schizophrenia Spectrum

Participants/population

Inclusion criteria:

- 1) Papers of any publication year written in English, Portuguese or Spanish.
- 2) Papers with available information on maternal exposure to antidepressants during pregnancy.
- 3) Maternal use of antidepressant during pregnancy.
- 4) At least one adverse outcome was measured in the prenatally exposed offspring as listed. under the paragraph 'Outcomes'.
- 5) Adverse effects were not lumped together as one outcome.

Exclusion criteria:

No maternal use of antidepressant drug during pregnancy.

Intervention(s), exposure(s)

SSRI, SNRI and tricyclic antidepressants (TCA).

Exposure:

- 1) Maternal use of antidepressants during pregnancy.
- 2) Type of antidepressant used as specific as possible.
- 3) Indication of trimester/period in pregnancy when the antidepressant was used (e.g. gestational weeks, months, or trimesters of exposure/start and stop dates).

APÊNDICE A - REGISTRO PROSPECTIVO DA REVISÃO SISTEMÁTICA NA PLATAFORMA PROSPERO.

Continuação

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews


National Institute for
Health Research

4) Dosage of the antidepressant used.

Comparator(s)/control

Neurodevelopment and/or cognitive skill measures in children not exposed to antidepressants during antenatal period.

Development /cognitive function of children born to mothers who did not use antidepressant during pregnancy.

Context

Studies that met inclusion criteria.

Main outcome(s)

1) Anxiety Disorders

Agoraphobia

Anxiety, Separation

Neurocirculatory Asthenia

Neurotic Disorders

Obsessive-Compulsive Disorder

Panic Disorder

Phobic Disorders

2) Bipolar disorder

3) Mood Disorders

Depressive Disorder

Cyclothymic Disorder

4) Motor Disorders

5) Neurocognitive Disorders

Amnesia

Alcohol Amnestic Disorder

Amnesia, Anterograde

Amnesia, Retrograde

Amnesia, Transient Global

Cognition Disorders

Auditory Perceptual Disorders

Huntington Disease

APÊNDICE A - REGISTRO PROSPECTIVO DA REVISÃO SISTEMÁTICA NA PLATAFORMA PROSPERO.

Continuação

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews


National Institute for
Health Research

Cognitive Dysfunction
Consciousness Disorders
Delirium
Emergence Delirium
Dementia
AIDS Dementia Complex
Alzheimer Disease
Aphasia, Primary Progressive
Creutzfeldt-Jakob Syndrome
Dementia, Vascular
Diffuse Neurofibrillary Tangles with Calcification
Frontotemporal Lobar Degeneration
Huntington Disease
Kluver-Bucy Syndrome
Lewy Body Disease
Dyslexia, Acquired
Alexia, Pure
6) Neurodevelopmental Disorders
Anxiety, Separation
Attention Deficit and Disruptive Behavior Disorders
Attention Deficit Disorder with Hyperactivity
Conduct Disorder
Child Behavior Disorders
Child Development Disorders, Pervasive
Asperger Syndrome
Autism Spectrum Disorder
Autistic Disorder
Communication Disorders
Childhood-Onset Fluency Disorder

APÊNDICE A - REGISTRO PROSPECTIVO DA REVISÃO SISTEMÁTICA NA PLATAFORMA PROSPERO.

Continuação

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews



Social Communication Disorder

Speech Sound Disorder

Developmental Disabilities

Intellectual Disability

Learning Disorders

Dyscalculia

Dyslexia

Specific Learning Disorder

Motor Skills Disorders

Mutism

Reactive Attachment Disorder

Schizophrenia, Childhood

Stereotypic Movement Disorder

Tic Disorders

Tourette Syndrome

7) Schizophrenia Spectrum

Affective Disorders, Psychotic

Capgras Syndrome

Delusional Parasitosis

Morgellons Disease

Paranoid Disorders

Psychotic Disorders

Psychoses, Substance-Induced

Schizophrenia

Additional outcome(s)

None, all outcomes are evenly important.

Data extraction (selection and coding)

A systematic literature search will be conducted using PubMed, Embase, and BVS/Bireme.

Titles, abstracts and full texts of articles will be (independently) screened by two reviewers to identify studies that potentially meet the inclusion criteria.

APÊNDICE A - REGISTRO PROSPECTIVO DA REVISÃO SISTEMÁTICA NA PLATAFORMA PROSPERO.

Continuação

PROSPERO International prospective register of systematic reviews



The full text of potentially eligible studies will be independently assessed for eligibility by two reviewers.

Any disagreement between them over the eligibility of particular studies will be resolved through discussion or if no consensus is reached by a third reviewer.

A pre-piloted form will be used to extract data from the included studies for assessment of study quality and evidence synthesis.

Extracted information will include items of STROBE Statement checklist, applied for observational studies, such as study design, type of antidepressant used, therapeutic class, trimester/period in which the exposure occurred during pregnancy, dosage of the antidepressant used, participants, variables, outcome(s), main results, limitations.

Two reviewers will independently extract data, discrepancies will be identified and resolved through discussion (with a third reviewer author whenever necessary).

Risk of bias (quality) assessment

The methodological quality of the observational studies will be assessed with an adapted version of the Newcastle-Ottawa Scale.

The methodological quality assessment will be done (independently) by two reviewers.

Disagreements between the two reviewers over the risk of bias in particular studies will be resolved by discussion, and if a consensus is not reached by a third reviewer.

Strategy for data synthesis

We will provide a narrative synthesis of the findings from the included studies, structured around the type of antidepressant used, the trimester/period in which the exposure occurred during pregnancy, the dosage of the antidepressant used, and the main disorders found.

If feasible we will provide summaries of exposure effects for each study by calculating risk ratios (for dichotomous outcomes) or standardized mean differences (for continuous outcomes).

We anticipate that there will be limited scope for meta-analysis because of the small number of observational studies about postnatal adverse effects of prenatal drug exposure. Whenever studies evaluated the same type of antidepressant use, dosage, frequency of use and comparator, with the same outcome measure, we will pool the results using a random-effects meta-analysis, with standardized mean differences for continuous outcomes and risk ratios for binary outcomes, and calculate 95% confidence intervals and two-sided P values for each outcome.

Analysis of subgroups or subsets

Additional associations which will be analyzed if there are data available:

- 1) Sub-analyses for different type of antidepressant medication.
- 2) Sub-analyses for different type of disorders.

Sensitivity analyses will be done for:

- 1) Different sets of confounders.
- 2) For methodological quality (Newcastle Ottawa Scale).

Comparisons will be made with the results of the studies included in systematic review and the results of already existing reviews in literature.

Contact details for further information

APÊNDICE A - REGISTRO PROSPECTIVO DA REVISÃO SISTEMÁTICA NA PLATAFORMA PROSPERO.

Continuação

PROSPERO International prospective register of systematic reviews



Francisco José Roma Paumgarten
paum@ensp.fiocruz.br

Organisational affiliation of the review
Escola Nacional de Saúde Pública - Fiocruz

Review team members and their organisational affiliations
Ms Jessica Araujo. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - Fiocruz
Dr Francisco Paumgarten. Escola Nacional de Saúde Pública - Fiocruz
Dr Isabella Delgado. Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde - Fiocruz

Anticipated or actual start date
20 October 2017

Anticipated completion date
20 April 2018

Funding sources/sponsors
None

Conflicts of interest
The authors declare that they have no known conflicts of interest.

Language
English

Country
Brazil

Stage of review
Review_Ongoing

Subject index terms status
Subject indexing assigned by CRD

Subject index terms
Antidepressive Agents; Anxiety Disorders; Bipolar Disorder; Child; Cognitive Dysfunction; Humans; Mood Disorders; Neurodevelopmental Disorders; Schizophrenia

Date of registration in PROSPERO
04 January 2018

Date of publication of this version
04 January 2018

Details of any existing review of the same topic by the same authors

Stage of review at time of this submission

APÊNDICE A - REGISTRO PROSPECTIVO DA REVISÃO SISTEMÁTICA NA PLATAFORMA PROSPERO.

Continuação

PROSPERO
International prospective register of systematic reviews


National Institute for
Health Research

Stage	Started	Completed
Preliminary searches	Yes	No
Piloting of the study selection process	No	No
Formal screening of search results against eligibility criteria	No	No
Data extraction	No	No
Risk of bias (quality) assessment	No	No
Data analysis	No	No

Versions

04 January 2018

PROSPERO

This information has been provided by the named contact for this review. CRD has accepted this information in good faith and registered the review in PROSPERO. CRD bears no responsibility or liability for the content of this registration record, any associated files or external websites.

APÊNDICE B – ESTUDOS INCLUÍDOS NA SÍNTESE QUALITATIVA DA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A ANTIDEPRESSIVOS E RISCO DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E DO NEURODESENVOLVIMENTO EM CRIANÇAS/ADOLESCENTES (N=50)

Nº	Autor	Ano	Título
1	Austin et al.	2013	Infant neurodevelopment following in utero exposure to antidepressant medication
2	Batton et al.	2013	In Utero Antidepressant Exposure and Neurodevelopment in Preterm Infants
3	Boukhris et al.	2016	Antidepressant Use During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorder in Children
4	Boukhris et al.	2017	Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Attention <i>Deficit</i> with or without Hyperactivity Disorder in Children
5	Brown et al.	2016	Association of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Exposure During Pregnancy With Speech, Scholastic, and Motor Disorders in Offspring
6	Brown et al.	2017	Association Between Serotonergic Antidepressant Use During Pregnancy and Autism Spectrum Disorder in Children
7	Casper et al.	2003	Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy
8	Casper et al.	2011	Length of prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: effects on neonatal adaptation and psychomotor development
9	Castro et al.	2016	Absence of evidence for increase in risk for autism or attention- <i>deficit</i> hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study
10	Clements et al.	2015	Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention <i>deficit</i> -hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system
11	Croen et al.	2011	Antidepressant Use During Pregnancy and Childhood Autism Spectrum Disorders

continua

APÊNDICE B - ESTUDOS INCLUÍDOS NA SÍNTESE QUALITATIVA DA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A ANTIDEPRESSIVOS E RISCO DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E DO NEURODESENVOLVIMENTO EM CRIANÇAS/ADOLESCENTES (N=50)

continuação

Nº	Autor	Ano	Título
12	De Vries et al.	2013	Early Neurological Outcome of Young Infants Exposed to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors during Pregnancy: Results from the Observational SMOK Study
13	El Marroun et. al.	2014	Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and social responsiveness symptoms of autism: population-based study of young children
14	El Marroun et al.	2017	Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and non-verbal cognitive functioning in childhood
15	Eriksen et al.	2015	No association between prenatal exposure to psychotropics and intelligence at age five
16	Figuroa et al.	2010	Use of Antidepressants During Pregnancy and Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in the Offspring
17	Gidaya et al.	2014	In Utero Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Risk for Autism Spectrum Disorder
18	Grzeskowiak et al.	2016	Prenatal antidepressant exposure and child behavioural outcomes at 7 years of age: a study within the Danish National Birth Cohort
19	Hagberg; Robijn; Jick	2018	Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring
20	Handal et al.	2016a	Motor development in children prenatally exposed to selective serotonin reuptake inhibitors: a large population-based pregnancy cohort study
21	Handal et al.	2016b	Prenatal Exposure to Folic Acid and Antidepressants and Language Development

continua

APÊNDICE B - ESTUDOS INCLUÍDOS NA SÍNTESE QUALITATIVA DA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A ANTIDEPRESSIVOS E RISCO DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E DO NEURODESENVOLVIMENTO EM CRIANÇAS/ADOLESCENTES (N=50)

Continuação

Nº	Autor	Ano	Título
22	Hanley et al	2013	Infant developmental outcomes following prenatal exposure to antidepressants, and maternal depressed mood and positive affect
23	Hanley et al	2015	Prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitor antidepressants and childhood behavior
24	Harrington et al	2014	Prenatal SSRI Use and Offspring With Autism Spectrum Disorder or Developmental Delay
25	Hermansen et al	2016	Behavior and inhibitory control in children with prenatal exposure to antidepressants and medically untreated depression
26	Hermansen et al	2017	Perceptual interference processing in preschool children, with and without prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors
27	Hviid et al	2013	Use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors during Pregnancy and Risk of Autism
28	Johnson et al	2016	Preschool outcomes following prenatal antidepressant exposure: Differences in language and behavior, but not cognitive function
29	Laugesen et al	2013	In utero exposure to antidepressant drugs and risk of attention <i>deficit</i> hyperactivity disorder: a nationwide Danish cohort study
30	Lupatelli et al	2018	Effect of Time-Dependent Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressants During Pregnancy on Behavioral, Emotional, and Social Development in Preschool-Aged Children
31	Malm et al	2016	Gestational Exposure to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Offspring Psychiatric Disorders: A National Register-Based Study

Continua

APÊNDICE B - ESTUDOS INCLUÍDOS NA SÍNTESE QUALITATIVA DA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A ANTIDEPRESSIVOS E RISCO DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E DO NEURODESENVOLVIMENTO EM CRIANÇAS/ADOLESCENTES (N=50)

Continuação

Nº	Autor	Ano	Título
32	Man et al.	2017	Prenatal antidepressant use and risk of attention- <i>deficit</i> /hyperactivity disorder in offspring: population based cohort study
33	Misri et al.	2006	Internalizing Behaviors in 4-Year-Old Children Exposed in Utero to Psychotropic Medications
34	Nulman et al.	1997	Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs
35	Nulman et al.	2002	Child Development Following Exposure to Tricyclic Antidepressants or Fluoxetine Throughout Fetal Life: A Prospective, Controlled Study
36	Nulman et al.	2012	Neurodevelopment of Children Following Prenatal Exposure to Venlafaxine, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors, or Untreated Maternal Depression
37	Oberlander et al.	2007	Externalizing and Attentional Behaviors in Children of Depressed Mothers Treated With a Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Antidepressant During Pregnancy
38	Pedersen et al.	2013	Prenatal antidepressant exposure and behavioral problems in early childhood – a cohort study
39	Rai et al.	2013	Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study
40	Rai et al.	2017	Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study
41	Reebye et al.	2002	Affect expression in prenatally psychotropic exposed and nonexposed mother–infant dyads

Continua

APÊNDICE B - ESTUDOS INCLUÍDOS NA SÍNTESE QUALITATIVA DA REVISÃO SISTEMÁTICA SOBRE EXPOSIÇÃO PRÉ-NATAL A ANTIDEPRESSIVOS E RISCO DE TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS E DO NEURODESENVOLVIMENTO EM CRIANÇAS/ADOLESCENTES (N=50)

Continuação

Nº	Autor	Ano	Título
42	Salisbury et al.	2016	The Roles of Maternal Depression, Serotonin Reuptake Inhibitor Treatment, and Concomitant Benzodiazepine Use on Infant Neurobehavioral Functioning Over the First Postnatal Month
43	Salisbury et al.	2011	Newborn neurobehavioral patterns are differentially related to prenatal maternal major depressive disorder and serotonin reuptake inhibitor treatment
44	Santucci et al.	2014	Impact of Prenatal Exposure to Serotonin Reuptake Inhibitors or Maternal Major Depressive Disorder on Infant Developmental Outcomes
45	Skurtveit et al.	2014	Prenatal exposure to antidepressants and language competence at age three: results from a large population-based pregnancy cohort in Norway
46	Sørensen et al.	2013	Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders
47	Sujan et al.	2017	Associations of Maternal Antidepressant Use During the First Trimester of Pregnancy With Preterm Birth, Small for Gestational Age, Autism Spectrum Disorder, and Attention- <i>Deficit</i> /Hyperactivity Disorder in Offspring
48	Viktorin et al.	2017	Autism risk following antidepressant medication during pregnancy
49	Viktorin et al.	2017	Association of Antidepressant Medication Use During Pregnancy With Intellectual Disability in Offspring
50	Weikum et al.	2012	Prenatal exposure to antidepressants and depressed maternal mood alter trajectory of infant speech perception

APÊNDICE C - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA) NA PROLE (N= 16)

Estudo (ano, País)	Medicamento/Exposição	Design / Características das amostras (N)	Principais Resultados	Robustez/ Força e Limitações	NOS	Conclusões
Croen et al. (2011, EUA)	Todos ADs Antes e durante gravidez (1°, 2° e 3° trimestres).	População do estudo caso-controle. Crianças nascidas dentro do Programa “ <i>Kaiser Permanente Medical Care Program Northern CA</i> ” (KPNC) entre Jan 1995-Jun 1999. Casos (n=298 e suas mães): crianças com ao menos 1 diagnóstico de TEA (ICD-9-CM, códigos 299.0, 299.8). Controles (n=1507 e suas mães): crianças sem diagnóstico de TEA aleatoriamente selecionadas pelo KPNC em Jan 1995-Nov 2002. Exposição: Prescrições de ADs dispensados na farmácia KPNC.	20 (6,7%) casos TEA e 50 (3,3%) controles foram expostos a ADs durante período pré-natal. TEA e uso materno de ADs durante ano anterior ao parto: OR (95% IC): 2,2 (1,2-4,3) . TEA e exposição à AD no 1° trimestre: 3,8 (1,8-7,8) . Nenhuma associação com história de doenças mentais na ausência de exposição pré-natal aos ADs.	Nenhuma notável. Dados de dispensação das farmácias (podem não refletir o uso real), Falta de controle de uma variedade de potenciais fatores de confundimento (dados maternos/ estilo de vida).	6	Um aumento de duas vezes no risco de TEA associado à exposição pré-natal aos ADs. Risco de TEA foi ainda maior para exposições a ADs durante o 1° trimestre de gravidez.
Hviid et al. (2013, Dinamarca)	SSRI Antes e durante a gravidez	População do estudo de coorte (todas gestações únicas, 626.875 nascidos vivos) Jan 1996-Dez 2005, com acompanhamento até 01/01/2010 ou até que a criança tenha 10 anos de idade, ou em caso de morte, perda de seguimento ou receba diagnóstico de TEA (<i>Danish Psychiatric Central Register</i> ; ICD-10 códigos F84.1, F84.5, F84.8, F84.9)	3892 casos TEA (0,6%). Nenhum uso de SSRIs (antes ou durante gravidez) vs uso de SSRI durante gravidez: resultado ajust. RR (95% IC) = 1,20 (0,90-1,61). Nenhum uso de SSRI vs uso de SSRI antes mas não durante gravidez: resultado ajust. RR (95% IC) = 1,46 (1,17-1,81).	Amostra grande. Reduzido potencial de vieses de seleção e memória. Baixa prevalência de uso de SSRI relacionado à gravidez. Falta de controle de possíveis fatores de confundimento (dados da mãe/ estilo de vida)	8	Nenhuma associação significativa entre exposição pré-natal a SSRIs e aumento do risco de TEA em crianças

SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*; SNRI: *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*; non-SSRI, TCA: *tricyclic antidepressants*; iMAO: *monoamine oxidase inhibitor*; ADs: antidepressivos, OR: *odds ratio*; RR: *risk ratio*; HR: *hazard ratio*; TEA: transtorno do espectro autista; TDAH: transtorno do *deficit* de atenção e/ou hiperatividade; ajust.: ajustado; DT: desenvolvimento tradicional; vs: versus; NOS: *Newcastle Ottawa Scale* - Avaliação da qualidade metodológica

Continua

APÊNDICE C - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA) NA PROLE (N= 16)

Continuação

Estudo (ano, País)	Medicamento/Exposição	Design / Características das amostras (N)	Principais Resultados	Robustez/ Força e Limitações	NOS	Conclusões
Rai et al. (2013, Suécia)	SSRI e não-SSRI Durante a gravidez	População do estudo caso-controle aninhado (Coorte de Estocolmo, 589.114 pessoas 0-17 anos, 2001-2007). 4429 casos de TEA (2601 sem incapacidade intelectual); 43277 controles (pareados por idade e sexo). Casos de TEA:ICD9 (299.0), ICD10(F84.0) e DSM-IV (299). Uso de AD:da primeira entrevista pré-natal – registro médico de nascimento sueco.	História de depressão materna (mas não paterna) associada com TEA: OR (95% IC): 1,49 (1,08-2,08). História de depressão mais uso de AD (SSRI ou não-SSRI) na gravidez e TEA (ajust. outros transtornos diferentes de depressão): 3,34 (1,5-7,47) . Uso de AD e TEA: 1,90(1,15-3,14), AD e TEA sem incapacidade intelectual: 2,54 (1,37-4,68) .	Nenhuma notável. Depressão materna possivelmente sob confirmação. Confundimento: Uso de AD pode refletir depressão severa e, assim, a depressão grave (não o AD) estaria de fato associada ao TEA.	8	Exposição maternal à AD (SSRI e não-SSRI) na gravidez está associada com aumento do risco de TEA sem incapacidade intelectual. A associação pode ser não causal: novas pesquisas adicionais são necessárias para esclarecer se o uso de AD refletiria depressão materna grave.
Sørensen et al. (2013, Dinamarca)	Todos ADs Durante a gravidez	População do estudo de coorte de todas as crianças nascidas na Dinamarca (n=668.468) entre Jan 1996-Dez 2006. Diagnóstico de TEA em Dez 2010, do <i>Danish Psychiatric Central Register</i> (ICD-10 código F84.0, F84.1, F84.5, F84.8, F84.9). Exposição: mulheres que preencheram receita para ADs de 30 dias antes da concepção até o dia do nascimento; do <i>Danish National prescription Registry</i> (Jan 1996-Dez 2006).	Prevalência de TEA = 1,5% (5.437 crianças), média de idade no diagnóstico de 6,7 anos. TEA: Crianças expostas no período pré-natal à qualquer AD vs crianças não-expostas: HR ajust.(95% IC): 1,5 (1,2-1,9) . Dentre as nascidas de mães com desordens afetivas: qualquer AD vs não expostas; HR ajust.(95% IC): 1,2 (0,7-2,1). AD expostas vs não expostas, irmãos em famílias com pelo menos um filho com TEA: HR ajust. (95% IC): 0,9 (0,4-2,0).	Amostra grande. Reduzido potencial de vieses de seleção, memória e classificação. Dados de prescrição das farmácias (podem não refletir o uso real), Falta de controle de uma variedade de potenciais fatores de confundimento (dados maternos/ estilo de vida).	8	A associação entre exposição pré-natal a ADs e TEA não foi mais significativa quando os fatores de confusão (transtorno afetivo materno, possíveis fatores de confusão relacionados à família) foram controlados.

SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*; SNRI: *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*; non-SSRI, TCA: *tricyclic antidepressants*; iMAO: *monoamine oxidase inhibitor*; ADs: antidepressivos, OR: *odds ratio*; RR: *risk ratio*; HR: *hazard ratio*; TEA: transtorno do espectro autista; TDAH: transtorno do *deficit* de atenção e/ou hiperatividade; ajust.: ajustado; DT: desenvolvimento tradicional; vs: versus; NOS: *Newcastle Ottawa Scale* - Avaliação da qualidade metodológica.

Continua

APÊNDICE C - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA) NA PROLE (N= 16)

Continuação

Estudo (ano, País)	Medicamento/Exposição	Design / Características das amostras (N)	Principais Resultados	Robustez/ Força e Limitações	NOS	Conclusões
El Marroun et al. (2014, Holanda)	SSRI Durante a gravidez	5.976 crianças (estudo incorporado na coorte de base populacional em curso: Estudo Geração R). Nascimentos de abril de 2002 à janeiro de 2006. Exposição à SSRI: auto-relato materno avaliado por questionários, registros de prescrição de farmácias. Os pais relataram sintomas autistas (traços) usando o <i>Child Behavior Checklist</i> e o <i>Social Responsiveness Scale</i> .	OR (95% IC) ajust. (incluindo ajuste para depressão maternal pós-natal), problemas de desenvolvimento generalizados, SSRI expostos vs não-expostos: 1,91 (1,13-3,47). Traços autísticos (<i>Social Responsiveness Scale</i>) $\beta=0,15$, 95% IC 0,08-0,22.	Estudo prospectivo e uso de duas medidas de avaliação de sintomas autistas. Mulheres tratadas com SSRI podem superestimar os problemas com o filho. Avaliações clínicas de TEA não foram utilizadas. Pequeno número de crianças expostas a SSRI. Confundimento residual não pode ser descartado.	6	Resultados sugeriram associação entre exposição pré-natal a SSRI e características autistas em crianças.
Gidaya et al. (2014, Dinamarca)	SSRI Pré-concepção, 1º, 2º e 3º trimestres	População do estudo caso-controle (<i>Danish Civil Registration System</i>). Todas as crianças (filhos únicos ou em caso de nascimentos múltiplos, uma selecionada aleatoriamente) nascidas na Dinamarca (n=628.408) entre Jan 1997-Dez 2006. Diagnósticos de TEA nos casos (<i>Danish National Hospital Register</i> , Jan 1999-Mar 2011) ICD-10 códigos F84.0, F84.1, F84.5, F84.8, F84.9). Controles sem TEA, sendo 10 para cada caso. Exposição: Dispensação, registros do <i>Danish Drug Prescription Registry</i> .	1,5% dos casos e 0,7% dos controles expostos à SSRI durante a gravidez. ajust. OR (95% IC), TEA vs uso materno de SSRI (>45 dias); pré-concepção; 2,1 (1,6-2,8); 1º trimestre; 2,4 (1,7-3,3); 2º trimestre; 2,4 (1,6-3,5); 3º trimestre; 2,9 (1,9-4,4). Ajuste para: idade, sexo da criança, história materna de depressão; outras indicações de SSRI.	Amostra relativamente grande. Confundimento residual de indicação de SSRI, nenhuma avaliação da gravidade da depressão.	8	Os resultados do estudo sugerem que a exposição pré-natal à SSRI aumenta o risco de TEA na criança.

SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*; SNRI: *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*; non-SSRI, TCA: *tricyclic antidepressants*; iMAO: *monoamine oxidase inhibitor*; ADs: antidepressivos, OR: *odds ratio*; RR: *risk ratio*; HR: *hazard ratio*; TEA: transtorno do espectro autista; TDAH: transtorno do *deficit* de atenção e/ou hiperatividade; ajust.: ajustado; DT: desenvolvimento tradicional; vs: versus; NOS: *Newcastle Ottawa Scale* - Avaliação da qualidade metodológica

Continua

APÊNDICE C - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA) NA PROLE (N= 16)

Continuação

Estudo (ano, País)	Medicamento/Exposição	Design / Características das amostras (N)	Principais Resultados	Robustez/ Força e Limitações	NOS	Conclusões
Harrington et al. (2014, EUA)	SSRI 1º, 2º e 3º trimestres	População do estudo caso-controle. CHARGE: <i>Childhood Autism Risks from Genetics and Environment</i> . Pareamento mãe-filho. Crianças com 2-5 anos de idade originárias da Califórnia com TEA (n=492) ou DD não- TEA (n=154) e desenvolvimento típico, DT (n=320). Entrevista (uso de SSRI, história de doença mental, perfil socio-demográfico)	OR (95% IC): Dentre crianças do sexo masculino, exposição à SSRI: TEA x DT: 2,91 (1,07-7,93) . 1º trimestre: 3,22 (1,17-8,84) .	Amostra relativamente grande de casos. Viés potencial de memória. Confundimento residual de indicação de SSRI, nenhuma avaliação da gravidade da depressão. Nenhum dado sobre dose utilizada de SSRI.	8	Em meninos, a exposição pré-natal à SSRI aumenta o risco de TEA.
Clements et al. (2015, EUA)	SSRI e não-SSRI Pré-concepção, 1º, 2º e 3º trimestres	População do estudo caso-controle. Casos foram selecionados de registros de saúde eletrônicos do <i>The Partners Health Care</i> - EHR, (Nova Inglaterra, Boston, EUA), sendo indivíduos com 2-19 anos de idade com no mínimo um diagnóstico ICD-9 código 299, 1997-2000. Casos: 1.377 crianças com TEA; Controles: nenhum histórico prévio de TEA, TDAH ou deficiência intelectual; pareados (1:3) por ano de nascimento, hospital de nascimento, sexo, tipo de seguro (proximidade para status socioeconômico), etnia, prematuro x gestação a termo. Prescrição de AD (pacientes externos- EHR) e dispensação (pacientes internos - farmácia)	ajust. OR (95% IC); antes da gravidez (ajust.história de depressão materna) 1,62(1,17-2,23). Gravidez (pré-concepção-parto), não-ajust. 1,49 (1,01-2,18) , ajust. 1,10 (0,70-1,70), 1º trimestre 1,47 (0,81-2,61), 2º trimestre 1,34 (0,77-2,27), 3º trimestre 1,08 (0,61-1,88).	Amostra relativamente grande de casos. Confundimento residual de indicação, viés de classificação.	7	O risco de TEA associado à exposição a ADs na gravidez não foi mais significativo após o controle da depressão materna.

SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*; SNRI: *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*; non-SSRI, TCA: *tricyclic antidepressants*; iMAO: *monoamine oxidase inhibitor*; ADs: antidepressivos, OR: *odds ratio*; RR: *risk ratio*; HR: *hazard ratio*; TEA: transtorno do espectro autista; TDAH: transtorno do *deficit* de atenção e/ou hiperatividade; ajust.: ajustado; DT: desenvolvimento tradicional; vs: versus; NOS: *Newcastle Ottawa Scale* - Avaliação da qualidade metodológica

Continua

APÊNDICE C - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA) NA PROLE (N= 16)

Continuação

Estudo (ano, País)	Medicamento/Exposição	Design / Características das amostras (N)	Principais Resultados	Robustez/ Força e Limitações	NOS	Conclusões
Boukhris et al. (2016, Canadá)	Todos ADs 1º, 2º e 3º trimestres	População do estudo de coorte, Jan 1998 - Dez 2009. 145.456 crianças, filhos únicos nascidos vivos, gestação a termo. TEA: crianças com no mínimo um diagnóstico de TEA entre a data de nascimento e o final do acompanhamento.	1054 (0,7%, 4 meninos:1 menina) foram diagnosticados com TEA. Média de idade crianças - final do acompanhamento foi 6,24(3,19) anos. 2º/3º Trimestre ajust. HR (95% IC) ADs= 1,87(1,15-3,04) , SSRI = 2,17 (1,20-3,93) . Ajust. história depressão:ADs= 1,75 (1,03-2,97)	Coorte grande, 11 anos de acompanhamento, período de exposição durante gravidez. Dados de prescrição das farmácias (podem não refletir o uso real), Falta de controle de uma variedade de potenciais fatores de confundimento (dados maternos/ estilo de vida).	8	A exposição pré-natal aos ADs, particularmente SSRI, no 2º / 3º trimestre de gravidez aumenta o risco de TEA em crianças
Castro et al. (2016, EUA)	SSRI e não-SSRI Pré-concepção, 1º, 2º e 3º trimestres	População do estudo caso-controle. Casos selecionados de registros de saúde eletrônicos do <i>The Partners Health Care</i> - EHR, com 2-19 anos de idade e no mínimo um diagnóstico ICD9 código299, entre 1997-2010. Casos: 1245; Controles: sem histórico prévio de TEA, TDAH ou deficiência intelectual; pareados (1:3) por ano e hospital de nascimento, sexo, tipo de seguro (proximidade de status socioeconômico), etnia, prematuro x gestação a termo. Pares mãe-filho incluídos no estudo prévio de Clements et al (2015) foram excluídos. Prescrição de AD (pacientes externos-EHR) e dispensação (pacientes internos - farmácia).	OR (95%IC) ajust.; antes da gravidez (ajust. história materna de depressão) 1,54 (1,02-2,30) . Gravidez (pré-concepção-parto), não-ajust. 0,99 (0,63-1,51), ajust. 0,90 (0,50-1,54), 1º trimestre 0,89 (0,40-1,78), 2ºtrimestre (1,11 (0,50-2,26), 3ºtrimestre 0,85 (0,38-1,74).	Amostra relativamente grande de casos. Confundimento residual de indicação, viés de classificação.	7	Uso de ADs antes da gravidez está associada a TEA em crianças. Nenhuma associação entre o uso materno de ADs na gravidez e TEA na prole.

SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*; SNRI: *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*; non-SSRI, TCA: *tricyclic antidepressants*; iMAO: *monoamine oxidase inhibitor*; ADs: antidepressivos, OR: *odds ratio*; RR: *risk ratio*; HR: *hazard ratio*; TEA: transtorno do espectro autista; TDAH: transtorno do *deficit* de atenção e/ou hiperatividade; ajust.: ajustado; DT: desenvolvimento tradicional; vs: versus; NOS: *Newcastle Ottawa Scale* - Avaliação da qualidade metodológica

Continua

APÊNDICE C - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA) NA PROLE (N= 16)

Continuação

Estudo (ano, País)	Medicamento/Exposição	Design / Características das amostras (N)	Principais Resultados	Robustez/ Força e Limitações	NOS	Conclusões
Malm et al. (2016, Finlândia)	SSRI Durante a gravidez	População do estudo de coorte. Dados do <i>Finnish National Registers</i> . 845.345 nascidos vivos de única gestação na Finlândia entre Jan 1996-Dez 2010. Idade entre nascimento até 14 anos de idade, pareamento mãe-filho - <i>National Medical Birth Register</i> . Diagnósticos TEA: códigos ICD-8, ICD-9 e ICD-10 (desde 1996). <i>Drug Reimbursement Register</i> (compra de medicamentos - prescrição). Desfechos variáveis do TEA (ICD10, F84, excluindo síndrome de Rett's, F84.2)	TEA, ajust. HR (95% IC); SSRI na gestação vs doença psiquiátrica materna, sem medicamento, 0,88 (0,65-1,20), SSRI na gestação vs SSRI somente antes da gravidez, 1,30 (0,88-1,92), SSRI na gestação vs nenhuma doença materna, nenhum medicamento, 1,40 (1,02-1,92).	Coorte prospectiva grande. Nenhuma análise por trimestre de gravidez. Nenhuma confirmação de adesão ao tratamento. Nenhuma informação do ambiente pós-natal.	7	Levando-se em conta o distúrbio materno, a exposição pré-natal à SSRI não foi associada à aumento do risco de TEA em crianças.
Brown et al. (2017, Canadá)	SSRI e SNRI Durante a gravidez	População do estudo de coorte retrospectiva usando dados administrativos de saúde de Ontario, Canadá. Crianças (35.906 filhos únicos) nascidos de mães que receberam prescrição de medicamento (4,2% nascimentos) de 2002-2010. Desfechos acompanhados até 2014. Diagnóstico de TEA após 2 anos de idade.	TEA ajust. HR (95% IC); expostos à SSRI vs não-expostos 1,59 (1,17-2,17), comparação entre irmãos, 1,60 (0,69-3,74).	Nenhuma notável. Limitado às mulheres no plano de medicamentos financiado pelo governo de Ontario (classe social mais baixa). Potencial viés de classificação (prescrições preenchidas não utilizadas)	8	A exposição pré-natal a SSRI ou SNRI não foi associada à TEA em crianças.

SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*; SNRI: *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*; non-SSRI, TCA: *tricyclic antidepressants*; iMAO: *monoamine oxidase inhibitor*; ADs: antidepressivos, OR: *odds ratio*; RR: *risk ratio*; HR: *hazard ratio*; TEA: transtorno do espectro autista; TDAH: transtorno do *deficit* de atenção e/ou hiperatividade; ajust.: ajustado; DT: desenvolvimento tradicional; vs: versus; NOS: *Newcastle Ottawa Scale* - Avaliação da qualidade metodológica

Continua

APÊNDICE C - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA) NA PROLE (N= 16)

Continuação

Estudo (ano, País)	Medicamento/Exposição	Design / Características das amostras (N)	Principais Resultados	Robustez/ Força e Limitações	NOS	Conclusões
Rai et al. (2017, Suécia)	SSRI e não-SSRI. Durante a gravidez	População do estudo de coorte (Estocolmo, 2001-2011, 254.610 indivíduos com idade entre 4-17 anos, incluindo 5378 com TEA. TEA: ICD9 (299.0), ICD10 (F84.0) e DSM-IV (299). Uso de AD: da primeira entrevista pré-natal – registro médico de nascimento sueco.	3342 crianças expostas a ADs no período pré-natal. 4,1% tiveram TEA em comparação com uma prevalência de 2,9% entre aqueles não expostos à AD e cujas mães tinham transtornos mentais. OR ajust. (95% IC), 1,45(1,13-1,85) . O aumento do risco envolveu crianças com TEA sem incapacidade intelectual.	Amostra grande (total da população de Estocolmo) e avaliação dos casos por múltiplas fontes. Ausência de medidas detalhadas da gravidade da depressão na gravidez. Nenhuma avaliação do trimestre.	8	Associação fraca (OR=1,45) de TEA em gravidez exposta a ADs (SSRI e não-SSRI), particularmente TEA sem incapacidade intelectual.
Sujan et al. (2017, Suécia)	Todos ADs 1º trimestre	Estudo de coorte retrospectivo com prole nascida entre 1996-2012 e acompanhada até 2013, em caso de morte ou emigração. Auto-relato materno de uso no 1º trimestre e dispensação de ADs; dados do <i>Medical Birth Register</i> e do <i>Prescribed Drug Register</i> . Diagnóstico de TEA feito por especialista de acordo critério do ICD-9 e ICD-10 (registros suecos).	Análise da coorte (1.580.629 crianças, 48,6% meninas), 1,4% foram expostas (auto-relato materno) a ADs durante 1º trimestre e destas, 82% foram expostas à SSRIs. TEA expostos vs não-expostos; HR (95%IC): 2,0 (1,8-2,3) . Comparação entre irmãos ajust. gravidez, histórico de doenças psiquiátricas maternas e paternas; TEA; 0,8 (0,6-1,1).	Coorte grande. Comparação entre irmãos. Exposição conferida por ambos auto-relato materno e dispensação. Viés de memória. A abordagem baseada em registros não avaliou de forma abrangente a depressão materna e sua gravidade. Exposição somente no 1º trimestre. Maior parte SSRIs.	8	Depois de contabilizar fatores de confusão; nenhuma associação de exposição no 1º trimestre aos ADs com TEA em crianças.

SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*; SNRI: *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*; non-SSRI, TCA: *tricyclic antidepressants*; iMAO: *monoamine oxidase inhibitor*; ADs: antidepressivos, OR: *odds ratio*; RR: *risk ratio*; HR: *hazard ratio*; TEA: transtorno do espectro autista; TDAH: transtorno do déficit de atenção e/ou hiperatividade; ajust.: ajustado; DT: desenvolvimento tradicional; vs: versus; NOS: *Newcastle Ottawa Scale* - Avaliação da qualidade metodológica

Continua

APÊNDICE C - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA (TEA) NA PROLE (N= 16)

Continuação

Estudo (ano, País)	Medicamento/ Exposição	Design / Características das amostras (N)	Principais Resultados	Robustez/ Força e Limitações	NOS	Conclusões
Viktorin et al. (2017, Suécia)	Todos ADs Durante a gravidez	População do estudo de coorte de 179.007 crianças suecas nascidas entre 2006-2007 e acompanhadas até 2014 quando teriam 7 and 8anos. Mães e crianças foram identificadas através do <i>Swedish Medical Birth Register</i> . Exposição: dados de prescrição e dispensação dos medicamentos- <i>Swedish Drug Register</i> , Diagnóstico de TEA: código ICD-10 F84.0, F84.1, F84.2, F84.3, F84.4, F84.5, F84.8, F84.9 - <i>Swedish Patient Register</i> .	ASD ajust. RR (95% IC), amostra total, ADs vs não-expostos: 1,23 (0,96-1,57). Subamostra das mães com ao menos um diagnóstico de depressão ou ansiedade durante sua vida; ADs (2 dispensações dentro do período de gestação) vs não-expostos: 1,07 (0,80-1,43). citalopram/ escitalopram: 1,47 (0,92-2,35), clomipramina: 2,86 (1,04-7,82)	Coorte baseada na população de todo o país. Gravidade da doença mental materna não conhecida.	8	A exposição pré-natal a ADs não foi causalmente associada à TEA em crianças.
Hagberg; Robijn; Jick (2018, EUA)	Todos ADs Pré-concepção, 1º, 2º e 3º trimestres	Estudo de coorte (com análise aninhada caso-controle de irmãos) usando um banco de dados médico eletrônico baseado na população (<i>UK Medical Practice Research Datalink</i> , CPRD). Mães (entre 13 e 44 anos) e seus bebês nascidos vivos entre 1989 e 2011. A entrada na coorte era data de nascimento do bebê menos 365 dias. Crianças: com pelo menos 3 anos de acompanhamento após o nascimento. 3 coortes de mulheres: expostas (deprimidas tratadas com AD); deprimido sem tratamento com AD na gravidez e não-deprimido tratado com AD na gravidez. 194.494 pares mãe-bebê; 2.154 com TEA.	RR (IC 95%); não exposto vs depressão tratada: 1,72 (1,54-1,93); não exposto vs depressão não tratada: 1,50 (1,28-1,75); não exposto vs AD indicado para outras doenças que não a depressão: 0,73 (0,41-1,29). A análise de irmãos gerou resultados semelhantes aos do estudo principal. Análises adicionais indicaram que o risco de TEA aumentou com o aumento da gravidade da depressão (duração do último episódio de depressão não tratada; <12 meses vs 12-35,9 meses).	Grandes coortes de base populacional. Avaliação dos efeitos da depressão não tratada e gravidade da depressão não tratada. Nenhuma notável.	9	Mulheres grávidas com depressão têm um risco aumentado de ter um filho com TEA, quer ela tenha usado ou não AD durante a gravidez.

SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*; SNRI: *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*; non-SSRI, TCA: *tricyclic antidepressants*; iMAO: *monoamine oxidase inhibitor*; ADs: antidepressivos, OR: *odds ratio*; RR: *risk ratio*; HR: *hazard ratio*; TEA: transtorno do espectro autista; TDAH: transtorno do *deficit* de atenção e/ou hiperatividade; ajust.: ajustado; DT: desenvolvimento tradicional; vs: versus; NOS: *Newcastle Ottawa Scale* - Avaliação da qualidade metodológica.

APÊNDICE D – USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E TRANSTORNO DO DEFICIT DE ATENÇÃO E/OU HIPERATIVIDADE (TDAH) NA PROLE (N= 8)

Continuação

Estudo (ano, País)	Medicamentos/Exposição	Design / Características das amostras (N)	Principais Resultados	Robustez/ Força e Limitações	NOS	Conclusões
Figueroa (2010, EUA)	Todos ADs 1°, 2° e 3° trimestres	Estudo transversal. Dados de reembolso (empregadores auto-segurados) em 38.074 crianças nascidas entre 1997 a 2002 e suas famílias até os 4 anos de idade (1997-2006). Os dados de reembolso contêm informações sobre pedidos de prescrição de pacientes hospitalares e ambulatoriais; diagnósticos e outros. Desfecho: TDAH com 5 anos ou mais.	431 crianças (1,13%) com diagnóstico ou tratamento para TDAH antes ou com 5 anos de idade. OR (95% IC) SSRI na gravidez 0,91 (0,51-1,60); bupropiona na gravidez 3,63 (1,20-11,04) ; 1° trimestre 2,06(0,35-12,16), 2° trimestre 14,66 (3,27-65,73) , outros ADs na gravidez: 0,65 (0,09-4,79).	Nenhuma notável. O TDAH é tipicamente diagnosticado em crianças com mais de 5 anos. Os dados de prescrição podem não refletir o uso real, falta de controle - possíveis fatores de confusão (doença materna e estilo de vida)	NA	A exposição pré-natal a SSRIs e ADs além da bupropiona não foi associada à TDAH em crianças com 5 anos ou menos. Bupropiona na gravidez, especialmente no 2° trimestre, aumenta os riscos de TDAH em crianças.
Laugesen et al. (2013, Dinamarca)	Todos ADs 1°, 2° e 3° trimestres	População do estudo de coorte de gestações únicas (N=877.778) na Dinamarca (<i>Danish Medical Birth Registry</i>) de 1996 até o final de 2009. Exposição: resgate de prescrição de AD às mães, através do <i>Danish National Prescription Registry</i> . Desfecho: Diagnóstico de TDAH ou prescrição de medicamento para TDAH (<i>Danish Psychiatric Registry</i> , <i>Danish National Registry of Patients</i>). Tempo médio de acompanhamento = 8 anos.	15.008 (1,7%) da coorte de gestações únicas de nascidos vivos foram expostas à AD in utero. 12.841 (1,5%) crianças desenvolveram TDAH. SSRI o mais usado AD (78% de usuários). HR ajust. (95% IC) qualquer AD na gravidez 1,2(1,1-1,4), 1° trimestre 1,2 (1,0-1,4), 2° trimestre 1,5 (0,9-2,4), 3° trimestre 0,8 (0,3-2,0), Uso na gravidez: SSRI, 1,2 (1,0-1,5), SNRI 1,0 (0,4-2,5), TCA 1,1 (0,6-2,0), outros 1,6 (0,8-3,0). Comparação entre irmãos: 0,7 (0,4-1,4). Ex-usuários vs não-usuários: 1.6 (1.5-1.8)	Coorte grande. Possível viés de classificação da exposição. Falta de dados reais sobre uso efetivo de AD pela mãe (prescrição é um estimador).	8	O seguimento a longo prazo para o TDAH não forneceu evidências de associação entre a exposição pré-natal a ADs e o aumento do risco de TDAH.

SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*; SNRI: *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*; não-SSRI, TCA: *tricyclic antidepressants*; MAOI: *monoamine oxidase inhibitor*; ADs: antidepressivos; OR: *odds ratio*; RR: *risk ratio*; HR: *hazard ratio*; TDAH: transtorno do deficit de atenção e/ou hiperatividade; ajust.: ajustado; NA: não aplicável, estudo transversal; NOS: *Newcastle Ottawa Scale* - Avaliação da qualidade metodológica.

Continua

APÊNDICE D –USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E TRANSTORNO DO DEFICIT DE ATENÇÃO E/OU HIPERATIVIDADE (TDAH) NA PROLE (N= 8)

Estudo (ano, País)	Medicamentos/Exposição	Design / Características das amostras (N)	Principais Resultados	Robustez/ Força e Limitações	NOS	Conclusões
Clements et al. (2015, EUA)	SSRI e não-SSRI Pré-concepção, 1º, 2º e 3º trimestres	População do estudo caso-controle. Casos selecionados de registros de saúde eletrônicos do <i>The Partners Health Care - EHR</i> (Nova Inglaterra, Boston, EUA); indivíduos com 2-19 anos de idade e no mínimo um diagnóstico ICD-9 código 299, 1997-2000. Casos: 1.377 crianças com TEA; Controles: nenhum histórico prévio de TEA, TDAH ou deficiência intelectual; pareados (1:3) por ano e hospital de nascimento, sexo, tipo de seguro (prox.status socioeconômico), etnia, prematuro x gestação a termo. Prescrição de AD (pacientes externos- EHR) e dispensação (pacientes internos - farmácia)	OR Ajust. (95% IC); antes da gravidez (ajust. história materna de depressão) 1,18 (0,86-1,61). Gravidez (pré-concepção-parto), não-ajust. 2,30 (1,62-3,24), ajust. 1,81 (1,22-2,70), 1º trimestre 2,03 (1,19-3,44), 2º trimestre (0,98 (0,56-1,68), 3º trimestre 1,29 (0,76-2,15).	Amostra relativamente grande de casos. Confundimento residual de indicação, viés de classificação.	7	A exposição a ADs na gravidez foi associada a um aumento modesto no risco de TDAH, mesmo após o ajuste à depressão materna.
Castro et al. (2016, EUA)	SSRI e não-SSRI Pré-concepção, 1º, 2º e 3º trimestres	População do estudo caso-controle. Casos selecionados de registros de saúde eletrônicos do EHR, com 2-19 anos de idade e no mínimo um diagnóstico ICD9 código 299, entre 1997-2010. Casos: 1701 TDAH; Controles: sem histórico prévio de TEA, TDAH ou deficiência intelectual; pareados (1:3) por ano e hospital de nascimento, sexo, tipo de seguro (prox.status socioeconômico), etnia, prematuro x gestação a termo. Pares mãe-filho incluídos no estudo prévio de Clements et al (2015) foram excluídos. Prescrição de AD (pacientes externos- EHR) e dispensação (pacientes internos- farmácia).	OR (95% IC) ajust.; antes da gravidez (ajust. história materna de depressão) 1,50 (1,00-2,20) . Gravidez (pré-concepção-parto), não-ajust. 0,91 (0,56-1,42), ajust. 0,97 (0,53-1,69), 1º trimestre 0,69 (0,29-1,49), 2º trimestre 1,11 (0,50-2,26), 3º trimestre 0,73 (0,29-1,62).	Amostra relativamente grande de casos. Confundimento residual de indicação, viés de classificação.	7	O uso pré-gestacional de ADs foi modestamente associado à TDAH em crianças. Nenhuma associação entre o uso materno de AD na gravidez e TDAH na prole.

SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*; SNRI: *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*; não-SSRI, TCA: *tricyclic antidepressants*; MAOI: *monoamine oxidase inhibitor*; ADs: antidepressivos; OR: *odds ratio*; RR: *risk ratio*; HR: *hazard ratio*; TDAH: transtorno do deficit de atenção e/ou hiperatividade; ajust.: ajustado; NA: não aplicável, estudo transversal; NOS: *Newcastle Ottawa Scale* - Avaliação da qualidade metodológica

Continua

APÊNDICE D – USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E TRANSTORNO DO DEFICIT DE ATENÇÃO E/OU HIPERATIVIDADE (TDAH) NA PROLE (N= 8)

Continuação

Estudo (ano, País)	Medicamentos/Exposição	Design / Características das amostras (N)	Principais Resultados	Robustez/ Força e Limitações	NOS	Conclusões
Malm et al. (2016, Finlândia)	SSRI Durante a gravidez	População do estudo de coorte. Dados do <i>Finnish National Registers</i> . 845.345 nascidos vivos de única gestação na Finlândia entre Jan 1996-Dez 2010. Idade entre nascimento até 14 anos de idade, pareamento mãe-filho – <i>National Medical Birth Register</i> . Diagnósticos TDAH: códigos ICD-8, ICD-9 e ICD-10 (desde 1996). <i>Drug Reimbursement Register</i> (compra de medicamentos - prescrição). Desfechos variáveis do ADHD (ICD10, F90.0)	TDAH, ajust. HR (95% IC); SSRI gestação vs doença psiquiátrica materna, sem medicamento, 0,98 (0,77-1,24), SSRI na gestação vs SSRI somente antes da gravidez, 0,98 (0,75-1,27), SSRI na gestação vs nenhuma doença materna, nenhum medicamento, 1,66 (1,27-2,16) .	Coorte prospectiva grande. Nenhuma análise por trimestre de gravidez. Nenhuma confirmação de adesão ao tratamento. Nenhuma informação do ambiente pós-natal.	7	Levando-se em conta o distúrbio materno, a exposição pré-natal à SSRI não foi associada à aumento do risco de TDAH em crianças.
Boukhris et al. (2017, Canadá)	SSRI, SNRI, MAOI;TCA 1°, 2° e 3° trimestres	População do estudo de coorte com dados da <i>Quebec Pregnancy Children Cohort</i> (coorte em andamento). Todos nascidos vivos de gestação única a termo (n=144.406) no Quebec-Canadá em Jan 1998 – Dez 2009. Exposição: mães com ao menos um registro de prescrição de AD no <i>Prescription Drug database</i> . Desfecho: Diagnóstico de TDAH (ICD-9 ou ICD-10). Acompanhamento do nascimento ao primeiro diagnóstico, morte ou 31 Dez 2009, o que ocorrer primeiro.	4564 infants (3,2%) com diagnóstico de TDAH. Média de idade no primeiro diagnóstico 6,3 anos. HR ajust. (95% IC): AD 1° trimestre 1,0 (0,9-1,2); 2°/3° trimestres 1,3 (1,0-1,6) . 2°/3° trimestres: SSRI 1,2 (0,9-1,6), SNRI 1,4 (0,8-2,5), TCA 1,8 (1,0-3,1) , outros ADs 0,5 (0,1-2,2).	Amostra relativamente grande. Dados de prescrição pode não refletir o uso real. Falta de informação em diversos potenciais confundidores (estilo de vida materna, fumo). Possibilidade de confundimento residual de indicação.	8	Após levar em consideração a história materna de depressão/ansiedade, a exposição pré-natal a ADs, especialmente durante o segundo e terceiro trimestres, foi associada à um risco aumentado de TDAH.

SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*; SNRI: *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*; não-SSRI, TCA: *tricyclic antidepressants*; MAOI: *monoamine oxidase inhibitor*; ADs: antidepressivos; OR: *odds ratio*; RR: *risk ratio*; HR: *hazard ratio*; TDAH: transtorno do *deficit* de atenção e/ou hiperatividade; ajust.: ajustado; NA: não aplicável, estudo transversal; NOS: *Newcastle Ottawa Scale* - Avaliação da qualidade metodológica.

Continua

APÊNDICE D – USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E TRANSTORNO DO DEFICIT DE ATENÇÃO E/OU HIPERATIVIDADE (TDAH) NA PROLE (N= 8)

Continuação

Estudo (ano, País)	Medicamentos/Exposição	Design / Características das amostras (N)	Principais Resultados	Robustez/Força e Limitações	NOS	Conclusões
Man et al. (2017, China)	Todos ADs 1º, 2º e 3º trimestres	População do estudo de coorte (território de Hong Kong) aninhado em <i>Clinical Data analysis and Reporting System</i> (CDARS). Todos os nascidos vivos em Hong Kong de Jan 2001 à Dez 2009 (n=190.618). Exposição: prescrições maternas de ADs e registros de dispensação no CDARS. Desfecho TDAH após no mínimo 6 anos de acompanhamento (ICD-9-CM código 314) até Dez 2015.	5.659 crianças (3,0%) tiveram diagnóstico de TDAH. HR ajust.(95%IC),TDAH, qualquer uso de AD na gravidez vs não-usuários: 1,39 (1,07-1,82) ;1º tri. 1,43 (1,05-1,95) , 2º tri. 1,50 (1,08-2,09) , 3º tri. 1,43 (1,03-1,98) . SSRI na gravidez 1,11 (0,77 -1,60), não-SSRI na gravidez 1,59 (1,19-2,14) , 1º tri. 1,64 (1,13-2,38) , 2º tri. 1,72 (1,16-2,53) , 3º tri 1,65 (1,13-2,40) . Comparação entre irmãos: AD na gravidez 0,54 (0,17-1,74). AD não-usuários: doença mental materna vs sem doença: 1.84 (1.54-2.18)	Amostra relativamente grande. Dados de prescrição/dispensação pode não refletir o uso real. Possível viés de classificação. Confundimento residual de indicação.	8	Aumento do risco de TDAH em crianças expostas no período pré-natal a ADs e não-SSRI, mas não a SSRI. Associações poderiam ser pelo menos em parte explicadas por depressão materna ou confusão por indicação de AD.
Sujan et al. (2017, Suécia)	Todos ADs 1º trimestre	Estudo de coorte retrospectivo com prole nascida entre 1996-2012 e acompanhada até 2013, em caso de morte ou emigração. auto-relato materno de uso no 1º trimestre e dispensação de ADs; dados do <i>Medical Birth Register</i> e do <i>Prescribed Drug Register</i> . Diagnóstico de TEA feito por especialista de acordo critério do ICD-9 e ICD-10 (registros suecos).	Análise da coorte (1.580.629 crianças, 48,6% meninas), 1,4% expostas (auto-relato materno) a ADs durante 1º tri. e destas, 82% foram expostas à SSRI. TDAH expostos vs não-expostos; HR (95%IC): 2,2 (2,0-2,4) . Comparação entre irmãos, ajust. gravidez, traços maternos e paternos; TDAH; 1,0 (0,8-1,3).	Coorte grande. Comparação entre irmãos. Exposição por auto-relato materno e dispensação.Viés de memória. Registros não avaliaram de forma abrangente a depressão materna e sua gravidade. Exposição somente no 1º trimestre.	8	Depois de contabilizar fatores de confusão; nenhuma associação de exposição aos ADs no 1º trimestre com TDAH em crianças

SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*; SNRI: *serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors*; não-SSRI, TCA: *tricyclic antidepressants*; MAOI: *monoamine oxidase inhibitor*; ADs: antidepressivos; OR: *odds ratio*; RR: *risk ratio*; HR: *hazard ratio*; TDAH: transtorno do *deficit* de atenção e/ou hiperatividade; ajust.: ajustado; NA: não aplicável, estudo transversal; NOS: *Newcastle Ottawa Scale* - Avaliação da qualidade metodológica.

**APÊNDICE E - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E DEFICITS COGNITIVOS E DO DESENVOLVIMENTO
EM BEBÊS E CRIANÇAS NA IDADE PRÉ-ESCOLAR (N=30)**

Continuação

Primeiro Autor (ano, País)	Antidepressivo	Período de Exposição	Idade da Criança no momento da Avaliação	Resultados e Conclusões/ Considerações
Nulman et al. (1997, Canadá)	TCA, fluoxetina	1°, 2° e 3° trimestre	16-86 meses	TCA e fluoxetina durante gestação não afetaram o QI global, linguagem ou comportamento em crianças na idade pré-escolar.
Nulman et al. (2002, Canadá)	TCA, fluoxetina	1°, 2° e 3° trimestre	15-71 meses	TCA e fluoxetina na gravidez não afetaram o QI global da criança, o desenvolvimento da linguagem ou do comportamento. O QI foi negativamente associado à duração da depressão materna e a linguagem com número de episódios depressivos após o parto.
Reebye et al. (2002, Canadá)	SSRI e SSRI + clonazepam	Durante a gravidez	3 meses	A exposição aos SSRI e SSRI + CZP na gravidez não alterou os escores para o desenvolvimento infantil na idade de 2 meses, conforme avaliado pela escala de Bayley.
Casper et al. (2003, EUA)	SSRI	Durante gravidez	Ao nascimento e com 6-40 meses de idade.	Os recém-nascidos expostos a SSRI durante a gravidez tiveram menores escores APGAR de 1 e 5 min. Os bebês SSRI tiveram menores índices de desenvolvimento psicomotor (ajustado para APGAR). Nenhuma diferença no desenvolvimento mental. SSRI no leite materno não pode ser desconsiderado.
Misri et al. (2006, Canadá)	SSRI e SSRI + clonazepam	Durante a gravidez	48-60 meses	Os níveis de comportamentos internalizantes (medo, retraimento social e queixas somáticas) não diferiram entre crianças expostas à SSRI e SSRI + CPZ e não-expostas aos 4 anos de idade. Aumento da ansiedade/depressão materna associado ao aumento dos comportamentos internalizantes em seus filhos.
Oberlander et al. (2007, Canadá)	SSRI	Durante a gravidez	48 meses	A externalização (agressividade física / verbal, comportamento disruptivo) e os comportamentos atencionais não diferiram entre crianças expostas à SSRI durante pré-natal e não-expostas aos 4 anos de idade. Os melhores preditores de comportamentos externalizantes aos 4 anos de idade são humor materno e estresse parental, independentemente da depressão e exposição à SSRI durante gravidez.

CZP: clonazepam; VLX: venlafaxina; BZD: benzodiazepínico; AD: antidepressivo; TCA: *tricyclic antidepressant*; SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*, SRI: *serotonin reuptake inhibitor*; SNRI: *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*; QI: quociente de inteligência; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; ERP: *event-related potentials*; PrechtI: método desenvolvido por PrechtI, para avaliação da qualidade dos movimentos gerais de uma criança e funcionamento neurológico; *Flanker Test*: tipo de teste utilizado para estudar a atenção executiva, onde um estímulo alvo é cercado por informações que podem ser congruentes ou incongruentes com a resposta correta.

Continua

APÊNDICE E - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E DEFICITS COGNITIVOS E DO DESENVOLVIMENTO EM BEBÊS E CRIANÇAS NA IDADE PRÉ-ESCOLAR (N=30)

Continuação

Primeiro Autor (ano, País)	Antidepressivo	Período de Exposição	Idade da Criança no momento da Avaliação	Resultados e Conclusões/ Considerações
Casper et al. (2011, EUA)	SSRI	1°, 2° e 3° trimestre	Ao nascimento e com 14 meses de idade.	SSRI está associado com menor APGAR. Os SSRIs aumentaram os riscos para os escores dos testes psicomotores mais baixos. O desenvolvimento mental e a função motora das crianças por exame neurológico estavam dentro da faixa normal
Salisbury et al. (2011, EUA)	SSRI	Durante a gravidez	Ao nascimento e 3 semanas	SSRI está associado a menor idade gestacional (IG) ao nascimento. Controlando a IG, os expostos à SSRI apresentaram menor qualidade de movimentos e maissinais de estresse do SNC.
Nulman et al (2012, Canadá)	SNRI (VLX), SSRI	1°, 2° e 3° trimestre	36-83 meses	Os descendentes dos grupos VLX, SSRI e depressão materna não tratada tinham QIs em escala real similares. VLX e SSRI tiveram QI menor do que o QI de crianças nascidas de mulheres não deprimidas.
Weikum et al (2012, Canadá)	SSRI e VLX	Durante gravidez	<i>In utero</i> , 6 e 10 meses	Como esperado, crianças de mães não-deprimidas não-tratadas tiveram sucesso no teste de discriminação não verbal de linguagem e linguagem visual em 6 meses, porém falharam aos 10 meses, enquanto que expostas à SSRI tiveram sucesso em ambas as idades. Como esperado, os fetos de controle responderam à vogal, mas não à discriminação consonantal, enquanto os expostos a ISRS responderam tanto pela vogal como pela consoante.
Austin et al. (2013, Austrália)	ADs/ maioria SSRI	1°, 2° e 3° trimestre	18 meses	ADs (principalmente SSRI) não foram associados (<i>Bayley Scales III</i>) com resultados de desenvolvimento cognitivo, linguístico ou motor mais baixos em bebês de 18 meses de idade.
Batton et al. (2013, EUA)	SSRI	Durante gravidez	24- 36 meses	Coorte de prematuros: o uso de SSRI pré-natal não aumentou o risco de neurodesenvolvimento adverso (escala de Bayley) acima do risco-base para esse grau de prematuridade.

CZP: clonazepam; VLX: venlafaxina; BZD: benzodiazepínico; AD: antidepressivo; TCA: *tricyclic antidepressant*; SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*, SRI: *serotonin reuptake inhibitor*; SNRI: *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*; QI: quociente de inteligência; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; ERP: *event-related potentials*; *PrechtI*: método desenvolvido por PrechtI, para avaliação da qualidade dos movimentos gerais de uma criança e funcionamento neurológico; *Flanker Test*: tipo de teste utilizado para estudar a atenção executiva, onde um estímulo alvo é cercado por informações que podem ser congruentes ou incongruentes com a resposta correta.

Continua

**APÊNDICE E - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E DEFICITS COGNITIVOS E DO DESENVOLVIMENTO
EM BEBÊS E CRIANÇAS NA IDADE PRÉ-ESCOLAR (N=30)**

Continuação

Primeiro Autor (ano, País)	Antidepressivo	Período de Exposição	Idade da Criança no momento da Avaliação	Resultados e Conclusões/ Considerações
De Vries et al. (2013, Holanda)	SSRI	Durante gravidez	2 e 7 dias e 3-4 meses	SSRI pré-natal comprometeu a qualidade dos movimentos dos bebês (avaliados por <i>Prechtl</i> e escalas de otimização motora), independentemente da depressão/ansiedade materna. A gravidade da depressão materna permaneceu como confundimento residual.
Hanley Brain; Oberlander (2013, Canadá)	SRI	Durante gravidez	10 meses de idade	Crianças com 10 meses de idade, expostas a SSRIs durante período pré-natal tiveram escores mais baixos nas escalas motora grossa, sócio-emocional e adaptativa (escala de Bayley) quando comparados à não-expostos. Controlado para depressão pré/pós-natal da mãe.
Pedersen et al. (2013, Dinamarca)	ADs	1º, 2º e 3º trimestre	48-60 meses	O comportamento das crianças avaliado pelos pais através do <i>Strengths and Difficulties Questionnaire</i> (SDQ). ADs não foram associados a escores SDQ anormais. Depressão pré-natal não tratada foi associada a SDQ anormal.
Santucci et al (2014, EUA)	SRI	Durante a gravidez	12, 26, 52 e 78 semanas	Nenhum impacto do SRI pré-natal ou depressão materna nos escores do índice de desenvolvimento mental (cognitivo). No primeiro ano, houve um efeito do SRI nos escores de desenvolvimento psicomotor, possivelmente transitório.
Skurtveit et al. (2014, Noruega)	SSRI	Durante gravidez até 6 meses de idade da criança	36 meses	SSRI durante a gravidez foi associado a menor competência linguística em crianças aos 3 anos idade (medida pelo relatório da mãe na escala de linguagem-gramática) independentemente da ansiedade/depressão antes/durante a gravidez. Ansiedade/ depressão na gravidez também associada ao atraso na competência de linguagem.
Eriksen et al (2015, Dinamarca)	ADs/ansiolíticos	Durante gravidez	60-64 meses	Não houve associação de exposição pré-natal à ADs e ansiolíticos e efeitos negativos sobre a inteligência (<i>Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence</i>) aos 5 anos de idade.

CZP: clonazepam; VLX: venlafaxina; BZD: benzodiazepínico; AD: antidepressivo; TCA: *tricyclic antidepressant*; SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*, SRI: *serotonin reuptake inhibitor*; SNRI: *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*; QI: quociente de inteligência; SDQ: *Strengths and Difficulties Questionnaire*; ERP: *event-related potentials*; *Prechtl*: método desenvolvido por Prechtl, para avaliação da qualidade dos movimentos gerais de uma criança e funcionamento neurológico; *Flanker Test*: tipo de teste utilizado para estudar a atenção executiva, onde um estímulo alvo é cercado por informações que podem ser congruentes ou incongruentes com a resposta correta.

Continua

**APÊNDICE E - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E DEFICITS COGNITIVOS E DO DESENVOLVIMENTO
EM BEBÊS E CRIANÇAS NA IDADE PRÉ-ESCOLAR (N=30)**

Continuação

Primeiro Autor (ano, País)	Antidepressivo	Período de Exposição	Idade da Criança no momento da Avaliação	Resultados e Conclusões/ Considerações
Hanley Brain; Oberlander (2015, Canadá)	SRI	Durante gravidez	36-72 meses	A exposição à SRI foi associada a níveis mais altos de comportamentos internalizantes na primeira infância, mesmo quando controlando a depressão materna, mas não com o comportamento de externalização.
Brown et al. (2016, Finlândia)	SSRI	30 dias antes da gravidez, 1º, 2º e 3º trimestre	< 14 anos, a maioria < 9 anos de idade	Crianças nascidas de mães que usaram SSRI durante a gravidez tiveram um risco aumentado de distúrbios de fala/linguagem em comparação com os filhos de mães diagnosticadas como tendo depressão ou outros distúrbios psiquiátricos não tratados com ADs.
Grzeskowiak et al. (2016, Dinamarca)	SSRI, SNRI, TCA	1º, 2º e 3º trimestre	48, 60, 84 meses	SSRI na gravidez não aumentou os riscos de problemas comportamentais (<i>Strengths and Difficulties Questionnaire-SDQ</i>) em crianças de 7 anos de idade após o ajuste para a doença materna. A depressão pré-natal não tratada aumentou os riscos de problemas comportamentais em comparação com não expostos.
Handal et al. (2016a, Noruega)	SSRI	180 dias antes e durante a gravidez	36 meses	SSRIs durante a gravidez foi fracamente associado com um atraso no desenvolvimento motor (<i>Ages & Stages Questionnaire</i>) aos 3 anos de idade, mas o atraso foi muito curto e sem importância clínica.
Handal et al. (2016b, Noruega)	SSRI	Durante gravidez	36 meses	SSRIs mais suplementação com ácido fólico na gravidez aumentou o risco de atraso de competência linguística na prole. SSRI sem ácido fólico não alterou o risco de atraso na competência da linguagem. Interação inesperada.
Hermansen et al. (2016, Noruega)	SSRI	Durante a gravidez	60-72 meses	Nenhum efeito da exposição pré-natal à depressão ou SSRIs sobre cognição geral ou inibição. Entretanto, em relação ao comportamento, houve uma associação negativa em ambas exposições (SSRI e depressão), na externalização. Além disso, associação entre exposição à SSRI e comportamentos internalizantes.

CZP: clonazepam; VLX: venlafaxina; BZD: benzodiazepínico; AD: antidepressivo; TCA: *tricyclic antidepressant*; SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*, SRI: *serotonin reuptake inhibitor*; SNRI: *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*; QI: quociente de inteligência; SDQ: *Strengths and Difficulties Questionnaire*; ERP: *event-related potentials*; *Prechtl*: método desenvolvido por Prechtl, para avaliação da qualidade dos movimentos gerais de uma criança e funcionamento neurológico; *Flanker Test*: tipo de teste utilizado para estudar a atenção executiva, onde um estímulo alvo é cercado por informações que podem ser congruentes ou incongruentes com a resposta correta.

Continua

**APÊNDICE E - USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ E DEFICITS COGNITIVOS E DO DESENVOLVIMENTO
EM BEBÊS E CRIANÇAS NA IDADE PRÉ-ESCOLAR (N=30)**

Continuação

Primeiro Autor (ano, País)	Antidepressivo	Período de Exposição	Idade da Criança no momento da Avaliação	Resultados e Conclusões/ Considerações
Johnson et al (2016, EUA)	SSRI	Durante gravidez	30-66 meses	Associação fraca entre a exposição pré-natal à SSRI e problemas expressivos de linguagem e comportamento, mas não com função cognitiva de crianças em idade pré-escolar.
Salisbury et al (2016, EUA)	SSRI/ SSRI+ benzodiazepí- nico	Durante gravidez	1-21 dias após nascimento	Bebês de mães grávidas tratadas com SSRI e SSRI+BZD tiveram escores motores mais baixos e mais sinais de estresse do SNC. Os bebês de mães deprimidas tiveram baixa excitação ao longo do período de 30 dias. Os bebês do grupo SSRI+BZP tiveram os escores menos favoráveis na <i>Neonatal Intensive Care Unit Network Neurobehavioral Scale</i> .
Hermansen et al (2017, Noruega)	SSRI	Durante gravidez	Aproximadamen- te 68 meses	Os dados comportamentais foram registrados a partir de estímulos do <i>Flanker Test</i> . A exposição pré-natal à SSRI e depressão não foi diretamente associada a habilidades de supressão de interferência (teste comportamental ao registrar potenciais relacionados a eventos - ERPs).
El Marroun et al (2017, Holanda)	SSRI	Durante a gravidez	48, 60 e 84 meses	SSRI na gravidez não foi relacionada à função executiva reportada pelas mães aos 4 anos, nem foi relacionado com a inteligência não verbal observada aos 5 anos de idade ou função neuropsicológica aos 7 anos. SSRI e depressão materna não tratada na gravidez não tiveram grande impacto na cognição não verbal da criança.
Viktorin et al (2017, Suécia)	ADs/SSRI	Durante a gravidez	Aproximadamen- te 96 meses	Nenhuma evidência de associação entre o uso materno de AD na gravidez e a incapacidade intelectual da criança após o ajuste para fatores de confusão.
Lupatelli et al (2018, Noruega)	ADs/SSRI	Durante a gravidez	18-60 meses	Exposição pré-natal à SSRI não aumentou o risco de problemas externalizantes, emocionais ou sociais em crianças em idade pré-escolar.

CZP: clonazepam; VLX: venlafaxina; BZD: benzodiazepínico; AD: antidepressivo; TCA: *tricyclic antidepressant*; SSRI: *selective serotonin reuptake inhibitors*, SRI: *serotonin reuptake inhibitor*; SNRI: *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*; QI: quociente de inteligência; SDQ: Strengths and Difficulties Questionnaire; ERP: *event-related potentials*; *Prechtl*: método desenvolvido por Prechtl, para avaliação da qualidade dos movimentos gerais de uma criança e funcionamento neurológico; *Flanker Test*: tipo de teste utilizado para estudar a atenção executiva, onde um estímulo alvo é cercado por informações que podem ser congruentes ou incongruentes com a resposta correta.

APÊNDICE F - ARTIGO DE SUBMISSÃO À PUBLICAÇÃO

Antenatal exposure to antidepressant drugs and the risk of neurodevelopmental and psychiatric disorders: A systematic review.

Jessica S.A. de-Araujo^{1,2}, Isabella F.Delgado² and Francisco J.R.Paumgarten¹

¹National School of Public Health, ²National Institute for Health Quality Control, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

Abstract

Objective: This study investigated whether antenatal exposure to antidepressants (ADs) increases risks of autism spectrum disorders (ASD), attention *deficit*/hyperactivity disorders (ADHD), schizophrenia and other mental illnesses, and cognitive and developmental *deficits* in infants or pre-school children.

Methods: PubMed, EMBASE, BIREME/BVS databases were searched to identify studies of associations of ADs in pregnancy with neurodevelopmental and psychiatric disorders.

Results: Twenty-one studies addressed ASD and/or ADHD risks while 30 focused on developmental and cognitive *deficits* in infants or pre-school children. Most studies detected no association of antenatal AD with ASD after adjustment of risk ratios for maternal depression or psychiatric disorders. Some studies showed that maternal depression, regardless whether it is treated or untreated, increased ASD risks. Seven of 8 studies found no increase in ADHD risk associated with antenatal exposure to SSRIs, the most commonly used AD. No consistent evidence was found linking AD in pregnancy to neurocognitive developmental *deficits* in infants or preschool children. A residual confounding by indication (depression severity) remained in almost all studies.

Conclusion: This systematic review found no consistent evidence suggesting that ADs in pregnancy increase risks of ASD, ADHD, and neurocognitive development *deficits*. Some studies, however, found evidence that maternal depression increases ASD risks.

Key words: Antidepressant drugs, depression, pregnancy, autism spectrum disorders, attention *deficit*/hyperactivity disorder, neurocognitive disorders.