

Faculdades Integradas de Patos
 Curso de Medicina
 v. 2, n. 1, jan./mar 2017, p. 503-514.
 ISSN: 2448-1394



RISCOS DO USO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A GRAVIDEZ

THE RISKS OF THE USE OF ANTIDEPRESSANTS DURING PREGNANCY

Andreza Pinheiro Rodrigues

Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba – Brasil

andreza_p.rodrigues@hotmail.com

Bruno Moreira Viana Mendonça Brito

Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba – Brasil

bruno.do.video@gmail.com

Kalina Lúgia Alves de Medeiros Januário

Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba – Brasil

kalina.patos@hotmail.com

Yoshyara da Costa Anacleto Estrela

Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba – Brasil

yoshyaraestrela@hotmail.com

Milena Nunes Alves de Sousa

Faculdades Integradas de Patos – FIP – Patos – Paraíba – Brasil

minualsa@hotmail.com

RESUMO

Objetivo: Averiguar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, os riscos do uso de antidepressivos durante a gravidez.

Métodos: Trata-se de uma revisão sistemática da literatura que visa selecionar, avaliar e sintetizar as evidências relevantes disponíveis em estudos primários. Para a pesquisa na base de dados *National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED)*, utilizou-se a expressão "*Antidepressive Agents*" and *Pregnancy* and "*Cohort study*". A amostra do estudo foi constituída por 11 artigos.

Resultados: Verificou-se que a base de dados utilizada foi a PubMed e o tipo de estudo foi o de Coorte, com 100% dos artigos estudados. Com relação ao periódico, pode-se observar uma variedade, mas a *The BMJ* liderou a estatística com 18,18%. Além disso, constatou-se que aproximadamente 36,36% foram publicados em 2014 e 18,18%, em 2015. Para os autores, os riscos do uso de antidepressivos em gestantes variam de acordo com o tipo de fármaco analisado e outros fatores associados.

Conclusões: Nesse estudo, observou-se que o uso de antidepressivos consiste em um fator de risco durante a gravidez. Constatou-se que as chances de parto prematuro e de hemorragias pós-parto aumentaram em pacientes que usaram alguns desses psicotrópicos, como a venlafaxina e inibidores seletivos da recaptação da serotonina; além do risco de teratogenicidade.

Palavras-Chave: Antidepressivos. Gravidez. Revisão Sistemática.

ABSTRACT

Objective: To find out, through a systematic review of the literature, the risks of the use of antidepressants during pregnancy.

Methods: It is a systematic review of the literature that aims to select, evaluate and synthesise the relevant evidence available in primary studies. For searching in the database National Library of Medicine National Institutes of Health (PUBMED), used the expression "Antidepressive Agents" and Pregnancy and "Cohort study". The sample of the study consisted of 11 articles.

Results: It was found that the data base used was the PubMed and the type of study was cohort, with 100% of the articles studied. With respect to the periodical, one can observe a variety, but The BMJ led the statistics with 18.18%. In addition, it was found that approximately 36.36% were published in 2014 and 2015 18.18%. To the authors, the risks of the antidepressants in pregnant women vary according to the type of drug and other associated factors.

Conclusions: In this study, it was observed that the use of antidepressants consists of a risk factor during pregnancy. It was noted that the chances of premature birth and postpartum bleeding increased in patients who have used some of these psychotropic drugs, such as venlafaxine and selective serotonin reuptake inhibitors; In addition to the risk of teratogenicity.

Keywords: Antidepressants. Pregnancy. Systematic Review.

1. Introdução

As mulheres são mais susceptíveis à depressão do que os homens, sendo essa diferença atribuída à genética, ao papel do gênero na sociedade e a diferenças hormonais. Pelo fato das alterações hormonais provocarem mudanças de humor, a mulher poderá ter maior risco de instabilidade humoral durante a puberdade, o período pré-menstrual e a gestação¹.

Os transtornos psiquiátricos durante a gravidez consistem em uma situação complexa para o médico durante a abordagem do tratamento. Estudos mostram um maior risco de ocorrência de transtornos afetivos em mulheres durante o seu período fértil, principalmente entre 25 e 44 anos. Os transtornos do humor mais comumente relacionados à gravidez e puerpério são: sintomas depressivos, depressão pós-parto e psicose puerperal².

A depressão na gravidez consiste em um grave problema de saúde pública, por isso tem se dado cada vez mais importância ao assunto, principalmente no que diz respeito ao rastreio da doença e à pesquisa de fatores de risco com o intuito de realizar um diagnóstico e tratamento precoce e eficaz. Ainda existem controvérsias relacionadas ao risco-benefício do uso dos psicofármacos durante a gravidez, visto que há informações limitadas em relação aos possíveis efeitos colaterais do tratamento³.

O risco de teratogenicidade consiste em uma das maiores preocupações da gestante e dos médicos que fazem seu acompanhamento. A "Food and Drug Administration" (FDA), que é um órgão norte-americano responsável por controlar alimentos e fármacos, estabeleceu uma classificação para auxiliar os médicos em relação

à segurança reprodutiva de vários fármacos. Esta classificação engloba cinco categorias de risco: A, B, C, D e X, que considera o grau de risco na gravidez, tomando por base, principalmente, o 1º trimestre de gestação⁴.

Os antidepressivos podem ser considerados da categoria B, C ou D, dependendo do fármaco e do risco que ele apresenta. Os fármacos da categoria B não apresentam evidência de risco fetal; nos da C, estudos em animais revelaram efeitos teratogênicos sobre o feto, mas não foram realizados estudos em mulheres, por isso, sua prescrição só deve ser feita se o benefício potencial à mãe justificar o risco ao feto. Para os fármacos da categoria D, há evidência positiva de risco sobre o feto, mas os benefícios superam os danos e o uso deles pode ser aceitável⁵.

Portanto, visando elaborar intervenções voltadas à saúde das gestantes, objetivou-se averiguar, por meio de uma revisão sistemática da literatura, os riscos do uso de antidepressivos durante a gravidez.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, visto que ela é um tipo de investigação focada em uma questão bem definida, que visa selecionar, avaliar e sintetizar as evidências relevantes disponíveis em estudos primários. Revisões sistemáticas de boa qualidade são consideradas o melhor nível de evidência para tomadas de decisão⁶.

Para a elaboração de revisões sistemáticas, é necessário o conhecimento de algumas etapas⁶ descritas abaixo:

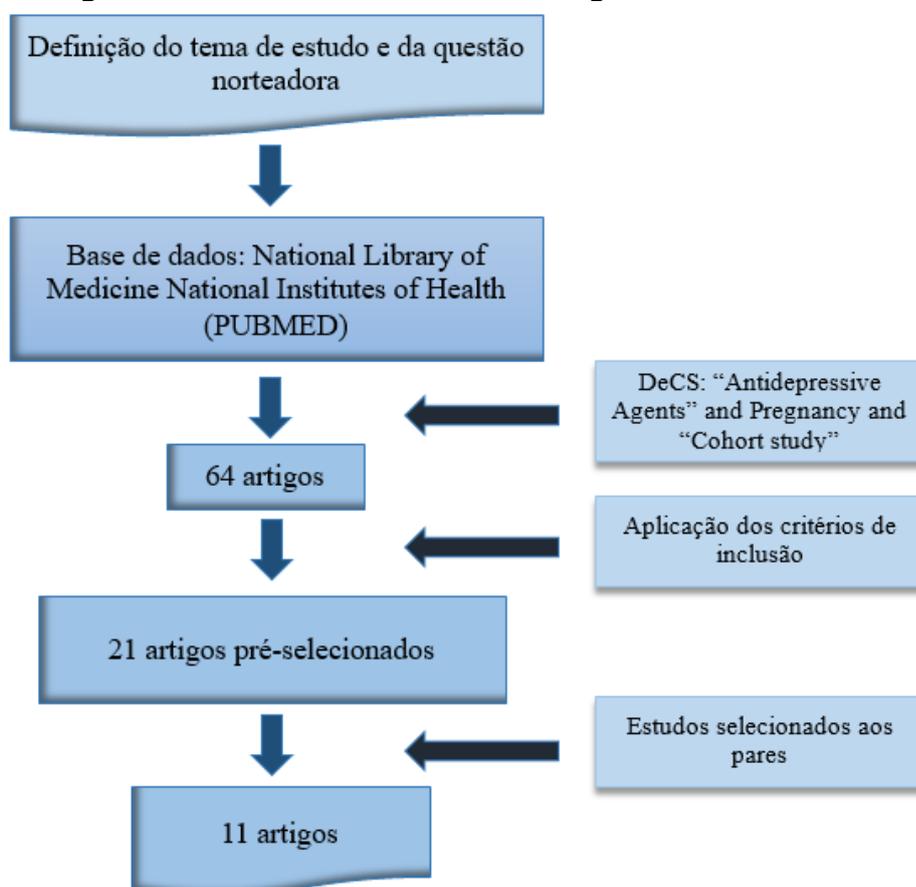
- Elaboração da pergunta de pesquisa: A pergunta norteadora investiga a relação entre dois eventos, e é constituída por diversos componentes. Utiliza-se o anagrama PICO para relacionar alguns termos: população; intervenção (ou exposição); comparação; e desfecho (O, *outcome*, do inglês). Um quinto componente que é acrescentado por vezes na pergunta é o tipo de estudo (S, *study type*, do inglês). O anagrama mudaria para PICOS.
- Busca na literatura: nessa etapa, realiza-se a pesquisa na busca de dados usando os descritores definidos inicialmente.
- Seleção dos artigos: Os artigos são selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão definidos pelos autores no início da pesquisa.
- Coleta de dados: Essa etapa é importante que seja realizada por mais de um revisor para diminuir os vieses da pesquisa.
- Avaliação da qualidade das evidências: os artigos serão analisados criticamente para identificar aqueles que apresentam bons resultados para constituírem a amostra da revisão.

- Síntese de dados: Deve-se realizar uma análise descritiva e observar a eficácia da proposta interventiva.
- Redação e publicação dos resultados: Consiste na última etapa da revisão sistemática.

Com isso, estabeleceu-se a questão norteadora: "Quais os riscos do uso de antidepressivos durante a gravidez?". Em seguida, foram utilizados os descritores controlados em Saúde (DeCS)/*Medical Subject Headings* (MeSH): *Antidepressive Agents, Pregnancy, Cohort study*. Para a pesquisa na base de dados *National Library of Medicine National Institutes of Health* (PUBMED), utilizou-se a expressão "*Antidepressive Agents and Pregnancy and Cohort study*", e foi encontrado um total de 64 publicações.

De acordo com os seguintes critérios de inclusão: Texto completo disponível, publicados nos últimos 5 anos e pesquisas realizadas em humanos, foram selecionados 21 estudos. Desses, 11 estavam relacionados à temática e seguiram para leitura minuciosa. Os artigos foram lidos de forma individualmente por cada autor e posteriormente foram selecionados aos pares para composição das etapas seguintes (Fluxograma 1).

Fluxograma 1. Estudos selecionados segundo a base de dados



Fonte: Dados da pesquisa (2016).

Os artigos seguiram a classificação de Evidência Científica⁷ apresentada na tabela 1:

Tabela 1. Classificação de Evidência Científica segundo o tipo de estudo

Nível de Evidência (NE)	Tipo de estudo
10 – Maior evidência	Revisões sistemáticas com meta-análise de ensaios clínicos randomizados
9	Revisões sistemáticas com meta-análise
8	Ensaio clínico randomizado
7	Guias de Prática Clínica
6	Estudos de Coorte e de caso-controle
5	Estudos observacionais (longitudinais ou transversais)
4	Casos clínicos e série de casos
3	Pesquisa Básica Laboratorial
2	Opiniões de Especialistas
1 – Menor evidência	Revisões não sistemáticas da literatura

Fonte: Adaptado Cavalcanti et al.⁷

3. Resultados

A base de dados utilizada foi a PubMed e o tipo de estudo foi o de Coorte (nível de evidência 4), com 100% dos artigos estudados. Com relação ao periódico, pode-se observar uma variedade, mas a The BMJ liderou a estatística com 18,18%. Por último, no que diz respeito ao ano, constatou-se que aproximadamente 36,36% foram publicados em 2014 e 18,18%, em 2015.

Quadro 1. Caracterização das publicações quanto aos autores, ano, título, periódico e base de dados.

Autor/Ano	Título	Periódico
Ban et al. ⁸	Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study.	Journal of Obstetrics and Gynaecology
Furu et al. ⁹	Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design.	The BMJ
Hanley; Mintzes ¹⁰	Patterns of psychotropic medicine use in pregnancy in the United States from 2006 to 2011 among women with private insurance.	BMC Pregnancy and Childbirth

Autor/ Ano	Título	Periódico
Huybrechts et al. ¹¹	National trends in antidepressant medication treatment among publicly-insured pregnant women.	Gen Hosp Psychiatry
Huybrechts et al. ¹²	Antidepressant Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Defects.	N Engl J Med
Huybrechts et al. ¹³	Antidepressant Use Late in Pregnancy and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn.	JAMA
Jimenez-Solem et al. ¹⁴	Prevalence of Antidepressant Use during Pregnancy in Denmark, a Nation-Wide Cohort Study.	PLOS ONE
Nilsen et al. ¹⁵	Maternal Tryptophan and Kynurenine Pathway Metabolites and Risk of Preeclampsia.	Obstet Gynecol
Palmsten et al. ¹⁶	Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States.	The BMJ
Yonkers et al. ¹⁷	Depression and serotonin reuptake inhibitor treatment as risk factors for preterm birth.	Epidemiology
Yonkers et al. ¹⁸	Pregnant Women With Posttraumatic Stress Disorder and Risk of Preterm Birth.	JAMA Psychiatry

Fonte: Dados de Pesquisa, 2016.

Para os autores, os riscos do uso de antidepressivos em gestantes variam de acordo com o tipo de fármaco analisado e seu mecanismo de ação, além de outros fatores associados, como o período da gravidez. Com isso, o quadro 2 traz as principais informações citadas nos estudos selecionados.

Quadro 2.- Principais informações citadas pelos autores

Autor/Ano	Resultados
Ban et al. ⁸	Resultados de riscos absoluto de MCA eram 2,7% em filhos de mães sem depressão diagnosticada, 2,8% em crianças de mães com depressão medicado e 2,7% e 3,1% em crianças de mães com SSRIs ou TCAs, respectivamente. Em comparação com mulheres sem depressão, MCA global não foi associado com depressão medicado, SSRIs, ou TCAs. Paroxetina foi associada com anomalias de aumento do coração, que diminuíram marginalmente quando comparadas com mulheres com depressão diagnosticada mas medicado.
Furu et al. ⁹	Entre os 36 772 bebês expostos a qualquer ISRS no início da gravidez, 3,7% tinha um defeito de nascença comparado com 3,1% de 2 266 875 crianças não expostas. Os rácios de probabilidades para qualquer defeito congênito cardíaco com utilização de SSRI ou venlafaxina foram 1,15 (intervalo de confiança de 95% 1,05 para 1,26 na análise covariável ajustado) e 0,92 (0,72 para 1,17) na análise controlada. Exposição a qualquer ISRS ou venlafaxina aumentou a prevalência de defeitos de obstrução do trato saída ventricular direita, com uma razão de chances ajustada de covariável de 1.48 (1,15 para 1.89).

Autor/Ano	Resultados
Hanley; Mintzes ¹⁰	343.299 mulheres que tiveram um parto live entre 1 de janeiro de 2006 e 31 de dezembro de 2011, dos quais 10,3% foram dispensados, foram incluídos um ou mais medicamentos psicotrópicos durante a gravidez. A taxa de utilização de medicamentos psicotrópicos foi relativamente estável entre 2006 e 2011. Os mais comumente usados medicamentos psicotrópicos foram inibidores seletivos da recaptção da serotonina (5,1%) e benzodiazepínicos ou medicamentos como benzodiazepínicos (3,9%). Entre os usuários de psicotrópicos, o diagnóstico psiquiátrico mais comumente associado era depressão (25,0%), seguido de transtornos de ansiedade (24,4%).
Huybrechts et al. ¹¹	Identificaram-se 1.106.757 gravidezes em 47 Estados; a idade média foi de 23 anos e 60% eram não-brancos. Cerca de 1 em 12 utilizado um antidepressivo durante a gravidez. Havia uma diferença 4 - a 5 vezes na taxa de utilização de antidepressivo entre os membros. Dos 5,3% de mulheres que tomam antidepressivos na concepção, 33% e 17% estavam ainda nos dias de tratamento, 90 e 180, respectivamente, em gravidez; um adicional de 4% iniciou o uso durante a gravidez. Rotulado de gravidez relacionadas com alertas de saúde não pareceu afetar o uso de antidepressivo.
Huybrechts et al. ¹²	64.389 mulheres (6,8%) utilizados antidepressivos durante o primeiro trimestre. Geral, 6.403 crianças não expostas a antidepressivos nasceu com um defeito cardíaco (72,3 por 10.000), em comparação com 580 crianças expostas (90,1 por 10.000). Associações entre antidepressivo defeitos de utilização e cardíaca foram atenuadas com níveis crescentes de ajustamento para confundir. Para SSRIs, riscos relativos para qualquer defeito cardíaco foram 1,25 não corrigidas, 1.12 depressão-restrito e 1,06 depressão-restrito e totalmente ajustado. Não encontramos nenhuma associação significativa entre o uso de paroxetina e RVOTO ou o uso de sertralina e VSD.
Huybrechts et al. ¹³	Um total de 128 950 mulheres (3,4%) preenchido pelo menos 1 receita para antidepressivos no final gravidez: 102 179 (2,7%) usado um SSRI e 26 771 (0,7%) um não-ISRS. Em geral, 7630 crianças não expostas a antidepressivos foram diagnosticadas com PPHN (20,8; 95% CI, 20,4 - 21,3 por 10 000 nascimentos) comparado com 322 crianças expostas a ISRS (31,5; 95% CI, 28,3 - 35,2 por 10 000 nascimentos) e 78 crianças expostas a não-ISRS (29,1; 95% CI, 23,3 - 36,4 por 10 000 nascimentos). As associações entre o uso de antidepressivo e PPHN foram atenuadas com níveis crescentes de confundir ajuste.
Jimenez-Solem et al. ¹⁴	Identificaram-se 19 740 gravidezes expostas a um antidepressivo em algum ponto durante a gravidez. A taxa de exposição aumentou de 0,2% em 1997 para 3,2% em 2010. Constatou-se que a taxa de exposição foi reduzida para metade durante os primeiros 3 meses de gravidez. Em contraste, foi descrito um claro aumento de exposição depois gravidez entre tratamento de pré-entrega tem mulheres.
Nilsen et al. ¹⁵	De 2.936 gestantes incluídas neste estudo, 116 foram posteriormente diagnosticada com pré-eclâmpsia. A prevalência da pré-eclâmpsia foi significativamente maior entre as mulheres com plasma cinurênico ácido concentrações superiores ao percentil 95 do que entre aqueles com concentrações entre os 25-75%. Nenhuma associação estatisticamente significativa de pré-eclâmpsia com outros metabólitos

Autor/Ano	Resultados
Palmsten et al. ¹⁶	710 mulheres (12%) tinham exposição atual a monoterapia de inibidor de recaptção de serotonina, e 1495 (1,4%) tiveram exposição atual a monoterapia de inibidor de recaptção de serotonina-não. Todos os tipos de inibidores seletivos da recaptção da serotonina disponível para análise e venlafaxina, um inibidor de recaptção de serotonina noradrenalina, foram significativamente associados com hemorragia pós-parto.
Yonkers et al. ¹⁷	Uso de um inibidor de recaptção de serotonina, ambos com um episódio depressivo maior, foi associada com parto prematuro. Um episódio depressivo maior sem uso de inibidor de recaptção de serotonina não teve nenhum efeito claro sobre o risco de parto prematuro. Essas exposições foram associadas com parto prematuro precoce. Uso de inibidores da recaptção da serotonina na gravidez foi associado com aumento espontâneo mas não medicamento indicado parto prematuro.
Yonkers et al. ¹⁸	A análise mostrou elevadas taxas de nascimento prematuro entre as mulheres com TEPT. Análise de regressão logística confirmou o risco para as mulheres que provavelmente tinham ambas as condições. Para cada ponto de aumento da escala de sintoma de PTSD modificado (gama, 0-110), o risco de parto prematuro, aumentado de 1% para 2%. As chances de parto prematuro são altas para as mulheres que usaram um inibidor da recaptção de serotonina e mulheres que usaram um medicamento benzodiazepínico.

Fonte: Dados de Pesquisa (2016).

4. Discussão

Ao vivenciar as mudanças físicas, hormonais, psíquicas e de inserção social associadas à gravidez, a mulher torna-se susceptível à ocorrência de transtornos psiquiátricos durante esse período, principalmente à ansiedade e à depressão. O surgimento de sintomas depressivos pode ocorrer em qualquer fase da gestação, sendo mais com no terceiro trimestre, em que a gestante se preocupa com o parto e com os cuidados ao recém-nascido. A gravidez em si, pode ser apontada como um quadro estressante, o que torna difícil o diagnóstico de depressão e exige acompanhamento precoce do pré-natal com profissionais capacitados^{19,20}.

Segundo Borges, Ferreira e Mariutti²¹, os profissionais de saúde, principalmente os generalistas, apresentam dificuldades na identificação precoce de sinais e sintomas depressivos, bem como no tratamento das gestantes, devido as consequências dos medicamentos psicotrópicos, especificamente os antidepressivos, tanto para a mãe como para o embrião/feto.

Segundo Yonkers et al.¹⁸, ocorreu um elevado número de nascimentos prematuros em mulheres com transtorno de estresse pós-traumático (TEPT), que faziam o uso de antidepressivos, benzodiazepínicos, além de outros fármacos de uso independente que

não estão relacionados ao tratamento de transtornos de humor ou sintomas de ansiedade.

Os riscos de várias complicações maternas, incluindo diabetes gestacional, pré-eclâmpsia, problemas da placenta, ruptura prematura das membranas, sangramento, induzindo a exigência de uma cesariana, têm sido relatados com maior incidência entre as mulheres que tomam antidepressivos durante a gravidez²².

Em um estudo realizado por Hanley e Mintzes¹⁰, foram prescritos psicotrópicos para 35.303 mulheres durante o período de gestação. Dentre as categorias desses medicamentos, os antidepressivos estavam entre os mais utilizados, com 22.275 mulheres (6,5%), principalmente os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS). Essa classe de antidepressivos, quando usados por mulheres grávidas com histórico clínico e tratamento para depressão, foi associada a um elevado índice de parto prematuro¹⁷. Além disso, oferecem maiores riscos de defeitos cardíacos congênitos entre bebês cujas mães fizeram o uso de ambos durante a gravidez²³.

Em outro estudo, realizado por Palmsten¹⁶ et al., 106.000 gestantes, com idades entre 12-55, e apresentando diagnóstico de transtorno de humor ou ansiedade, foram separadas em grupos de acordo com o uso ou não de fármacos inibidores seletivos de recaptção de serotonina. A pesquisa teve o intuito de avaliar possíveis riscos de hemorragia pós-parto. Os resultados mostraram que mulheres que faziam o uso dos ISRS, em comparação com as que não faziam, apresentaram um risco 1,47 vezes maior de hemorragia pós-parto.

Ainda, Nilsen¹⁵ constatou que, em uma amostragem de 2936 gestantes no primeiro trimestre, 116 foram diagnosticadas com pré-eclâmpsia e 95% apresentaram uma quantidade maior de ácido cinurênico – um metabólito do triptofano –, presente no plasma. Outros metabólitos, porém, não apresentaram riscos de para a gravidez.

O uso de serotonina eletiva na gestação tem sido associado a resultados de saúde adversos, incluindo uma maior taxa de aborto; partos prematuros; malformações, principalmente quando a exposição ao fármaco ocorre no primeiro trimestre; além de cardiopatias congênitas, hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido^{11,24,25}.

Os antidepressivos, quando usados no fim da gestação, também podem ser associados com a forte possibilidade de o recém-nascido apresentar hipertensão pulmonar. Com o objetivo de avaliar este risco, foram selecionadas 128.950 mulheres com pelo menos uma receita para antidepressivos ao fim da gravidez. O estudo evidenciou um risco aumentado de o recém-nascido apresentar hipertensão pulmonar quando as gestantes fazem o uso do antidepressivo¹³.

Um aumento de anomalias cardíacas também está associado ao uso de fármacos antidepressivos durante a gravidez, como a paroxetina²⁶. Conforme afirma Furu et al.⁹ a

sertralina e o citalopram, também antidepressivos, classificados como inibidores seletivos de recaptação de serotonina (ISRS), parecem estar relacionados com aumento de anomalias urinárias e digestivas e ocorrência de defeito septal, respectivamente.

No entanto, em pesquisa realizada por Huybrechts¹² et al., com 949.504 grávidas, não foi encontrado nenhum aumento significativo do risco de malformações cardíacas em crianças nascidas de mulheres que tomaram antidepressivos durante o primeiro trimestre, em comparação com as mulheres não expostas. Além disso, não se constatou risco significativamente aumentado para as classes de medicação antidepressiva específica, como os ISRS, em especial a paroxetina e sertralina.

Esse aumento de risco de malformações cardíacas pode estar associado a outras condições. Dentre elas fatores comportamentais, como fumo, álcool e drogas usar, dietas maternas pobres, obesidade e doenças crônicas como diabetes e hipertensão, visto que são mais comuns em pacientes deprimidos e consistem em potenciais fatores de risco para anomalias²⁷.

5. Conclusão

Diante disso, observou-se que o uso de antidepressivos pode ser considerado um fator de risco durante a gravidez. Constatou-se que as chances de parto prematuro e de hemorragias pós-parto aumentaram em pacientes que usaram alguns desses psicotrópicos, como a sertralina e paroxetina – inibidores seletivos da recaptação da serotonina –; além do risco de teratogenicidade. Contudo, há pesquisas controversas, sendo necessária a realização de novos estudos sobre o assunto.

Portanto, percebe-se a importância da avaliação do risco-benefício para as gestantes na prescrição desse tipo de medicamento.

6. Referências

1. Burty VK, Quezada V. Mood disorders in women: focus on reproductive psychiatry in the 21st century--Motherisk update 2008. 2009; 16(1): 6-14.
2. Carvalho ACA, Rocha RS, Pereira ES, Santos EC, Costa JLS, Palma-Dias et al. O uso de drogas psicotrópicas na gestação. *Femina*. 2009; 37(6):331-338.
3. Li D, Liu L, Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2009; 24(1):146-153.
4. Costa C, Reis C, Coelho R. Uso de psicofármacos na gravidez. *Acta Obstet Ginecol Port*. 2010; 4(2):101-111.

5. Geib LTC, Vargas Filho EF, Geib D, Mesquita DI, Nunes ML. Prevalência e determinantes maternos do consumo de medicamentos na gestação por classe de risco em mães de nascidos vivos. *Cad. Saúde Públ.* 2007; 23(10):2351-2362.
6. Galvão TF, Pereira MG. Revisões sistemáticas da literatura: passos para sua elaboração. *Epidemiol. Serv. Saude.* 2014; 23(1):183-184.
7. Cavalcanti YW, Freires IA, Carreiro Júnior E, Gonçalves DT, Morais FR, Lira-Júnior R et al. Determinação do Nível de Evidência Científica de artigos sobre prótese total fixa implanto-suportada. *Revista Brasileira de Ciências da Saude.* 2011; 14(4):45-50.
8. Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Sokal R, Smeeth L et al. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG.* 2014; 121:1471-1481.
9. Furu K, Kieler H, Haglund B, Engeland A, Selmer R, Stephansson O et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *The BMJ.* 2015; 350:h1798.
10. Hanley GE, Mintzes B. Patterns of psychotropic medicine use in pregnancy in the United States from 2006 to 2011 among women with private insurance. *BMC Pregnancy & Childbirth.* 2014; 14:242.
11. Huybrechts KF, Sanghani RS, Avorn J, Urato AC. Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 2014; 9(3):e92778.
12. Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, Cohen LS, Holmes LB, Franklin JM et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med.* 2014; 370(25):2397-2407.
13. Huybrechts KF, Bateman BT, Palmsten K, Desai RJ, Paterno E, Gopalakrishnan C et al. Antidepressant use late in pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *JAMA.* 2015; 313(21):2142-2151.
14. Jimenez-Solen E, Andersen JT, Petersen M, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C et al. Prevalence of Antidepressant use during pregnancy in Denmark, a Nation-wide cohort study. *PLOS ONE.* 2013; 8(4):e63034.
15. Nilsen R, Monsen AB, Midttun O, Nygard O, Pedersen ER, Ulvik A et al. Maternal Tryptophan and kynurenine pathway metabolites and risk of preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2012; 119(6):1243-1250.
16. Palmsten K, Díaz-Hernández S, Huybrechts F, Williams PL, Michels MB, Achtyes ED et al. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. *The BMJ.* 2013; 347:f4877.
17. Yonkers KA, Norwitz ER, Smith MV, Lockwood CJ, Gotman N, Luchansky E et al. Depression and serotonin reuptake inhibitor treatment as risk factors for preterm birth. *Epidemiology.* 2012; 23(5):677-685.

18. Yonkers KA, Smith MV, Forray A, Epperson C, Costello D, Lin H et al. Pregnant women with posttraumatic stress disorder and risk of preterm birth. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71(8):897-904.
19. Apter G, Devouche E, Gratier M. Perinatal mental health. *J Nerv Ment Dis*. 2011; 199(8):575-7.
20. Almeida MS, Nunes MA, Camey S, Pinheiro AP, Schmidt MI. Transtornos mentais em uma amostra de gestantes da rede de atenção básica de saúde no Sul do Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2012; 28(2):385-93.
21. Borges DA, Ferreira FR, Mariutti MG, Almeida DA. A depressão na gestação: uma revisão bibliográfica. *Revista de Iniciação Científica da Libertas*. 2011; 1(1):85-99.
22. Stewart D. Depression during pregnancy. *N Engl J Med*. 2011; 365:1605-1611.
23. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, Bech BH. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ*. 2009; 339:3569-3575.
24. Nakhai-Pour HR, Broy P, Berard A. Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Can Med Assoc J*. 2010; 182(10):1031-1037.
25. Jong GW, Einarson T, Koren G, Einarson A. Antidepressant use in pregnancy and persistent pulmonary hypertension of the newborn (PPHN): A systematic review. *Reprod Toxicol*. 2012; 34(3):293-297.
26. Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol*. 2011; 118:111-120.
27. Jenkins KJ, Correa A, Feinstein JA, Botto L, Britt AE, Daniels SR et al. Noninherited risk factors and congenital cardiovascular defects: current knowledge: a scientific statement from the American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2007; 115(23):2995-3014.