

TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO
DA DEPRESSÃO
NA MULHER
GRÁVIDA

ANA CRISTINA RIBEIRO RAMA
ANA TERESA ALMEIDA SANTOS
FERNANDO FERNANDEZ-LLIMOS
ISABEL VITÓRIA FIGUEIREDO
JOANA LOPES
LUÍS MARQUES
MARGARIDA CARAMONA
MARGARIDA CASTEL-BRANCO

IMPRESA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
COIMBRA UNIVERSITY PRESS

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS
PORTUGUESE PHARMACEUTICAL SOCIETY



(Página deixada propositadamente em branco)

TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO
DA DEPRESSÃO
NA MULHER
GRÁVIDA

ANA CRISTINA RIBEIRO RAMA

ANA TERESA ALMEIDA SANTOS

FERNANDO FERNANDEZ-LLIMOS

ISABEL VITÓRIA FIGUEIREDO

JOANA LOPES

LUÍS MARQUES

MARGARIDA CARAMONA

MARGARIDA CASTEL-BRANCO

IMPrensa DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
COIMBRA UNIVERSITY PRESS

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS
PORTUGUESE PHARMACEUTICAL SOCIETY

EDIÇÃO
Imprensa da Universidade de Coimbra
Ordem dos Farmacêuticos

COORDENAÇÃO EDITORIAL
Imprensa da Universidade de Coimbra

CONCEÇÃO GRÁFICA
António Barros

INFOGRAFIA
Carlos Costa

ILUSTRAÇÃO CAPA
«Grávida deprimida»
Inês Castel-Branco

EXECUÇÃO GRÁFICA
www.artipol.net

ISBN
978-989-26-0826-6 (IUC)
978-989-98069-3-1 (OF)

ISBN DIGITAL
978-989-26-0827-3 (IUC)

DOI
<http://dx.doi.org/10.14195/978-989-26-0827-3>

DEPÓSITO LEGAL
376649/14

© 2014.
IMPRESA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
ORDEM DOS FARMACÊUTICOS

TRATAMENTO
FARMACOLÓGICO
DA DEPRESSÃO
NA MULHER
GRÁVIDA

ANA CRISTINA RIBEIRO RAMA

ANA TERESA ALMEIDA SANTOS

FERNANDO FERNANDEZ-LLIMOS

ISABEL VITÓRIA FIGUEIREDO

JOANA LOPES

LUÍS MARQUES

MARGARIDA CARAMONA

MARGARIDA CASTEL-BRANCO

IMPrensa DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
COIMBRA UNIVERSITY PRESS

ORDEM DOS FARMACÊUTICOS
PORTUGUESE PHARMACEUTICAL SOCIETY

AUTORES

Ana Cristina Ribeiro Rama – Farmacêutica.

Doutora em Farmácia, especialidade de Farmacologia. Especialista em Farmácia Hospitalar, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E. Professora convidada da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Ana Teresa Almeida Santos – Médica. Doutora em Medicina, especialidade de Patologia-Genética. Professora da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. Assistente Hospitalar de Ginecologia e Obstetrícia com a sub-especialidade de Medicina da Reprodução, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

Fernando Fernandez-Llimos – Farmacêutico.

Doutor em Farmácia. Professor da Faculdade de Farmácia da Universidade de Lisboa.

Isabel Vitória Figueiredo – Farmacêutica.

Doutora em Farmácia, especialidade de Farmacologia. Professora da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Joana Lopes – Farmacêutica. Mestre em Farmacologia Aplicada pela Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Luís Marques – Médico. Assistente Hospitalar de Psiquiatria. Serviço de Psiquiatria do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, E.P.E.

Margarida Caramona – Farmacêutica. Doutora em Farmácia, especialidade de Farmacologia. Professora da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Margarida Castel-Branco – Farmacêutica.

Doutora em Farmácia, especialidade de Farmacologia. Professora da Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra.

Agradecimentos

Ana Cristina Faria Ribeiro e Luís Veríssimo,
do Departamento de Química da Faculdade
de Ciências e Tecnologia da Universidade
de Coimbra.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

5-HT – 5-hidroxitriptamina; serotonina

ABC – *ATP binding-cassette*

ACTH – *Adrenocorticotropic hormone*

ADEC – *Australian Drug Evaluation
Committee's*

AHFS – *American Hospital Formulary Service*

ATD – Antidepressor

BCRP – *Breast Cancer Resistant Protein*

CRH – *Corticotropin-Releasing Hormone*

Da – Dalton

DCN ou **DCC** – Diâmetro crânio-nádega
ou diâmetro crânio-caudal

FDA – *Food and Drug Administration*

HPA – *Hypothalamic-Pituitary-Adrenal*

HPP – Hipertensão Pulmonar Persistente

INFARMED – Autoridade Nacional do
Medicamento e Produtos de Saúde I.P.

ISRS – Inibidores Seletivos da
Recaptação da Serotonina

ISRSN – Inibidores Seletivos da Recaptação
da Serotonina e da Noradrenalina

MAO – Monoaminoxidase

MRP – *Multidrug Resistance-Associated Protein*

NA – Noradrenalina

OMS – Organização Mundial de Saúde

Pgp – Glicoproteína-P

QI – Quociente de Inteligência

RCM – Resumo das Características
do Medicamento

SNC – Sistema Nervoso Central

SUMÁRIO

PREFÁCIOS	9
INTRODUÇÃO	15
PARTE I	17
I.I. DEPRESSÃO E TRATAMENTO FARMACOLÓGICO	19
I.II. DEPRESSÃO NA GRAVIDEZ	25
I.II.1. Efeitos da depressão sobre o embrião/feto	25
I.II.2. Efeitos da depressão sobre o desenvolvimento fetal	27
I.II.3. Tratamento da depressão na gravidez	29
I.III. CONSIDERAÇÕES GERAIS DE EMBRIOLOGIA	30
I.III.1. Período germinativo	30
I.III.2. Período embrionário (organogénese)	30
I.III.3. Período fetal	31
I.III.4. Monitorização fetal	31
PARTE II	33
II.I. ESTRUTURA E FUNÇÃO DA PLACENTA	35
II.I.1. Passagem de substâncias através da placenta	35
II.I.2. Transportadores	36
II.I.3. Enzimas da placenta	41
II.II. TERATOGENICIDADE	41
II.III. PASSAGEM DE FÁRMACOS ATRAVÉS DA PLACENTA	43
PARTE III	47
III.I. ALGORITMO DE SUPORTE À DECISÃO CLÍNICA	49
III.II. MONITORIZAÇÃO CLÍNICA	51
PARTE IV	55
IV.I. METODOLOGIA	57
IV.II. MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA	64
IV.III. SUMÁRIOS DE TERATOGENICIDADE	66

IV.III.A. Sumário da interação doença-gravidez	66
IV.III.B. Sumários de fármacos	68
IV.III.B.1. Antidepressores tricíclicos	68
<i>Amitriptilina</i>	71
<i>Clomipramina</i>	75
<i>Dosulepina</i>	79
<i>Imipramina</i>	81
<i>Maprotilina</i>	85
<i>Mianserina</i>	89
<i>Mirtazapina</i>	91
<i>Nortriptilina</i>	95
<i>Reboxetina</i>	99
<i>Trazodona</i>	101
<i>Trimipramina</i>	105
IV.III.B.2. Inibidores da monoaminoxidase	107
<i>Moclobemida</i>	109
<i>Pirlindol</i>	111
IV.III.B.3. Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS)	113
<i>Citalopram</i>	119
<i>Escitalopram</i>	125
<i>Fluoxetina</i>	129
<i>Fluvoxamina</i>	135
<i>Paroxetina</i>	139
<i>Sertralina</i>	145
IV.III.B.4. Inibidores seletivos da recaptção da serotonina e da noradrenalina	149
<i>Duloxetina</i>	151
<i>Milnaciprano</i>	155
<i>Venlafaxina</i>	159
IV.III.B.5. Agonistas dos recetores da melatonina	163
<i>Agomelatina</i>	165
IV.III.C. Síntese de caraterização dos fármacos	167
CONSIDERAÇÕES FINAIS	171
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	175
ADENDA	183

PREFÁCIO

A abordagem da terapêutica do quadro depressivo é um tema de particular actualidade. A complexidade da vida moderna, os quadros multifacetados das diversas crises que as sociedades atravessam, a turbulência do quotidiano de parcela significativa dos cidadãos de hoje são apenas algumas das condicionantes das alterações de índole psicológica, que podem culminar em depressão. Só por isso se justificaria a avaliação do tratamento de um distúrbio que afecta uma larga camada da população dos nossos tempos. O fenómeno é de tal forma comum que já se institucionalizou mesmo o “Dia Europeu da Depressão”, o qual se assinalou, no ano transacto, no dia 1 de Outubro.

Como consequência desta quase pandemia surgem no âmbito da terapêutica um sem número de agentes farmacológicos destinados a aliviar os padecimentos resultantes de tal patologia.

Há bem pouco um diário da imprensa portuguesa destacava, em título, a seguinte afirmação: “Portugueses compram em média 75 mil embalagens de psicotrópicos por dia”. E no texto que acompanhava o destaque referia-se uma notícia da Agência Lusa que informava que entre Janeiro e Agosto de 2013 teriam sido vendidas 18 milhões de embalagens destes medicamentos (mais cerca de 2% do que em período homólogo de 2012). No ano de 2012 terão sido vendidas 26,6 milhões de embalagens de antidepressivos, tranquilizantes, sedativos e similares, o que equivale a um custo para o Estado de cerca de 49,5 milhões de euros e para os pacientes de cerca de 90,2 milhões de euros.

Os números são significativos e realçam a importância do problema que é objecto de análise no trabalho agora apresentado por um conjunto de personalidades de reconhecidos créditos científicos na área da farmacologia clínica.

Muito embora o título da obra seja redutor, porque apenas parece propor-se avaliar o tratamento farmacológico da depressão na mulher grávida, o certo é que a sua abrangência é bem maior ao transmitir informação relevante e aconselhamento oportuno sobre um largo conjunto de substâncias enquadradas no grupo dos psicofármacos e mais especificamente no âmbito dos medicamentos antidepressivos, ou, como se prefere no texto, antidepressores.

É esta a parte substancial do trabalho que deixa ao leitor a possibilidade, muito pertinente, de procurar informação sobre os inúmeros compostos indicados para o tratamento da depressão e, em especial, da depressão na gravidez. A situação é específica e deve ser objecto de particular cuidado clínico, não só pelos efeitos que poderá condicionar na saúde da mulher grávida, mas também e sobretudo pelos efeitos secundários mais ou menos graves sobre o feto.

Esta possibilidade de eventuais efeitos teratogénicos leva os autores a considerarem, com algum pormenor, certos aspectos da embriologia humana e do desenvolvimento fetal e, muito em especial, o relevante papel da placenta como barreira selectiva ou interface permissiva do acesso de determinados fármacos da circulação materna para o organismo fetal. E este propósito não é fácil, revestindo-se de particular responsabilidade que tem de ser assumida pelo prescriptor, numa perspectiva da relação riscos/benefícios.

O texto agora apresentado está imbuído de espírito do maior rigor científico e busca, de forma sistemática, informação credível para permitir a melhor decisão clínica por parte de quem se confronta com o tratamento do síndrome depressivo antes, durante e após a gravidez. E dada a complexidade do problema ou dos problemas envolvidos quer na patologia, quer nas opções terapêuticas, nunca são apontadas sugestões ou indicadas atitudes, deixando ao leitor, não só o enquadramento teórico da questão, mas sobretudo a responsabilidade consciente da decisão clínica individual e particularmente difícil porque eivada de riscos. Decisão que sempre e em última instância tem de ser partilhada e aceite pelos pacientes que vivem e sofrem não só com a doença, mas também com as consequências das eventuais terapêuticas.

Importa ainda frisar que a opção é sempre complexa. Basta verificar que ao longo de 95 páginas das cerca de 180 da obra são avaliados 23 fármacos integrados em 5 grupos farmacológicos, sendo sobre cada um deles fornecida informação completa e de base científica comprovável.

Mas a maior dificuldade que sempre se verifica nesta área da saúde materno-infantil está relacionada com o natural impedimento, ético e legal, de realizar ensaios clínicos durante o período de gestação.

E, assim, as eventuais consequências nefastas de certos produtos químicos só são previsíveis com base em casos esporádicos, lamentavelmente ocorridos e referenciados, ou na experimentação animal pouco conclusiva ou, simplesmente, nas conjecturas teóricas decorrentes do mais aprofundado conhecimento científico do complexo e ainda algo enigmático processo gestacional humano.

Que esta obra, de cariz multidisciplinar, tenha o condão de despertar a curiosidade dos investigadores da ciência farmacológica e sirva de guia para os clínicos que têm que assumir a responsabilidade de decisões finais numa área complexa e polémica onde terão sempre de imperar o diálogo, o bom senso e o respeito pelo princípio ético consagrado e universal "Primum Non Nocere".

Agostinho Almeida Santos
Coimbra, 2014

PREFÁCIO

Ao longo da história tem variado muito a consciência com que se valorizam os benefícios e os riscos ligados ao uso dos medicamentos. Todos sabemos o que se passa, hoje, à roda da terapêutica medicamentosa, por parte dos seus beneficiários: queixas, exigências, protestos, ruídos permanentes. Mas não foi sempre assim. Quem é que, hoje, conhecendo os efeitos nocivos resultantes da utilização do mercúrio no tratamento da sífilis, poderá compreender a passividade com que gerações sucessivas de doentes com essa patologia aceitaram, aparentemente sem deles darem conta – não há registo histórico de protestos –, os graves malefícios causados por essa substância medicamentosa? Durante mais de 400 anos (1493-1909) o mercúrio, que não curou um único doente sífilítico e que, garantidamente, acelerou a morte de muitos, foi prescrito sem discussão pelos clínicos e saudada com gratidão pelas populações!

É espantoso como, durante tanto tempo, foi possível manter, universalmente, essa modalidade de tratamento e, sempre, com uma desmedida esperança, apesar do peso dos graves malefícios sem contrapartida objectiva de lucros.

Este aparente alheamento foi evoluindo, devagar, a par dos progressos lentos da terapêutica até que, nos últimos anos da década de cinquenta do século passado, um acontecimento, tão inesperado como brutal, veio lembrar que os fármacos não fazem só o que, por ser benéfico, nos agrada, mas que produzem, também, efeitos adversos que, por vezes, talvez muitas vezes, nos surpreendem. De vários pontos do planeta começaram

a surgir relatos de crianças nascidas com ausência ou encurtamento dos braços, das pernas e até dos dedos, além de malformações dos órgãos internos e externos. A dramática dimensão das alterações morfológicas e a invulgaridade inesperada da sua natureza sobressaltaram o mundo.

A resposta científica exigida apareceu em 1961 através das publicações de WG McBride (na Austrália) e W Lenz (na Alemanha), que em estudos independentes, feitos em mães com bebés nascidos com essas malformações, estabeleceram um elo de ligação entre o aparecimento destas anomalias morfológicas e a toma de talidomida (Softenon, em Portugal, Contergan, no país de origem, a Alemanha). Que a talidomida causava esses efeitos porque bloqueava a enzima cereblon, soube-se depois.

A talidomida foi imediatamente retirada do mercado na grande maioria dos países onde tinha sido introduzida (48 países), mas deixou cerca de 15.000 crianças com as consequências dessa acção desastrosa.

Mas, há males que vêm por bem. Antes desta catástrofe, as leis e as instituições dedicadas ao controlo dos medicamentos ou não existiam (como na Alemanha) ou eram muito pouco exigentes (como em Portugal). O despertar das consciências para este desastre tornou evidente a necessidade de haver estudos prévios, extensos e rigorosos, em animais de laboratório ou em culturas de células e em voluntários sãos, que alargassem o espectro da pesquisa de potencialidades tóxicas, reduzindo, tanto quanto possível, a imprevisibilidade das acções nefastas das novas moléculas.

Todos os organismos reguladores da entrada de medicamentos no mercado farmacêutico

passaram a incluir esses estudos, muito mais abrangentes e cuidados, no rol de exigências postas às entidades proponentes dessas admissões.

Esta verdadeira revolução, a que a indústria farmacêutica foi obrigada a submeter-se, teve, também, impacto no espírito de quem prescreve. O aumento de exigência das entidades reguladoras deu algum sossego aos médicos, aumentando-lhes a confiança na segurança dos medicamentos e atenuando, assim, os receios relativos aos efeitos indesejáveis, que sempre acompanham as suas acções farmacológicas.

Levados pelo louvável interesse pela saúde dos seus doentes, os médicos têm tendência a olhar mais para os benefícios reais ou hipotéticos resultantes da acção dos remédios que receitam do que para os efeitos adversos que a acompanham, em maior ou menor grau. O médico tem, no medicamento, a sua arma, a sua força, a sua fé e isso contribui, também, para uma certa secundarização dos efeitos adversos inerentes ao uso dessas poderosas armas!

A presente publicação, além de chamar a atenção para os riscos gerais do uso de medicamentos numa determinada situação clínica, tem a importantíssima particularidade de ter em vista muito mais do que o simples binómio benefício/risco, normalmente considerado quando se receita um medicamento para tratar um doente. É que, aqui, há mais do que um doente que o médico tem diante de si, que se vê, que se conhece, que se queixa. Dentro deste doente há outro ser, que partilha a mesma vida, que não se vê, que não se queixa e que, por isso, pode não ser lembrado!

Com os olhos fixos no que se vê, não é difícil deixar de lado o que se não vê.

O presente trabalho tem outra grande virtude, porque chama a atenção para que, nem sempre, a novidade vale a pena e que a pressa, que tantas vezes a anima e pretende justificar, presta bons serviços aos doentes.

A corrida da pressa e a expectativa da novidade são responsáveis por muitas das pequenas desgraças ligadas ao medicamento. Quantas vezes foi o princípio de chegar depressa, do lado da indústria, que, reduzindo os estudos, precipitando os ensaios, deixou para mais tarde e tarde de mais, a descoberta de efeitos adversos que bem poderiam ter sido detectados antes de terem gerado os prejuízos irreparáveis que causaram.

Que diferença significativa existe entre a fluoxetina, o primeiro antidepressor bloqueador selectivo da recaptção da 5-hidroxitriptamina, que começou a ser usado clinicamente em 1987 e a venlafaxina, um dos últimos a chegar ao mercado? A diferença fundamental é a de que a fluoxetina é, hoje, muito bem conhecida nas suas virtudes e nos seus defeitos e a venlafaxina anda, ainda, a percorrer esse penoso e longo caminho de se dar a conhecer.

Por tudo isto é grande o interesse das compilações como a que se faz nesta publicação que, não resolvendo a questão, na forma de um sim ou de um não, como todos gostaríamos que fosse, mostra o que se sabe, compara o comparável, afirma as certezas, levanta as dúvidas e não oculta as dificuldades.

Dada a impossibilidade de obter dados sobre os efeitos teratogénicos no Homem e dada a falibilidade dos dados obtidos nos modelos animais – a talidomida não tem acção teratogénica no Rato nem no Ratinho –, impõe-se a regra

fundamental de reduzir, sempre que possível e tanto quanto possível, a exposição das grávidas aos fármacos, particularmente, durante o primeiro trimestre, o período da organogénese. Não há um único autor que afirme, sem reservas, que este ou aquele antidepressor é completamente inócuo no decurso de toda a gravidez. É que há o fármaco, há a dose, há a lipossolubilidade, há a concentração que ele atinge na circulação fetal, há o grau de ligação às proteínas, há o grau de ionização, há o tempo de exposição do feto, há, em resumo, muitos factores em jogo, uns desconhecidos, outros incontrolláveis.

Já durante o terceiro trimestre, a grande maioria dos fármacos pode ser ministrada sem efeitos adversos de natureza teratogénica.

É importante que a decisão de tratar uma depressão numa grávida e sem prejuízo graves para ela, seja sempre adiada o mais possível, primeiro, porque a psicoterapia é um recurso sempre desejável e sempre disponível, e que, não envolvendo riscos, chegará, algumas vezes, para resolver a situação e, segundo, porque, como este estudo claramente indica, não há certezas em relação a nenhum dos medicamentos potencialmente úteis. Para todos eles os autores estabelecem, sempre, a salvaguarda: se os lucros forem superiores aos prejuízos. Como os prejuízos não se conhecem, a decisão terá, sempre, uma componente de arbitrariedade e de risco.

Este estudo fornece uma base larga de informação que permite comparar e ponderar, ajudando a decidir a atitude a tomar e a escolha a fazer. Significa, ainda, um louvável esforço de sistematização numa área delicada a que se tem fugido pelas dificuldades de análise que comporta e pela responsabilidade que envolve.

Em resumo e em total concordância com os autores, sempre que a decisão seja um sim, o medicamento escolhido deve ser o mais bem conhecido por parte de quem o prescreve.

Por fim, uma palavra de apreço e de agradecimento para os autores: pelo levantamento exaustivo e minucioso que fizeram, pela utilidade dos conhecimentos que comunicam e pela coragem científica que revelam.

Serafim Guimarães

Porto, 2014

(Página deixada propositadamente em branco)

INTRODUÇÃO

Os transtornos de humor e a ansiedade são dos problemas que mais frequentemente afetam as populações. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a depressão atinge aproximadamente 350 milhões de pessoas no mundo, e só menos de 25% dos indivíduos afetados têm acesso a tratamento efetivo, para o que contribui o estigma associado à doença, que leva ao seu fraco reconhecimento e procura de tratamento. A depressão é igualmente considerada uma das principais causas de incapacidade na população^[1].

A depressão *major* pode ter início em qualquer idade. Algumas pessoas apresentam episódios de depressão únicos, enquanto outras apresentam episódios de depressão recorrentes em intervalos de tempo variáveis. O número de episódios depressivos anteriores permite prever a probabilidade de desenvolver episódios depressivos subsequentes. Aquela pessoa que sofreu um episódio depressivo tem uma probabilidade de 60% de ter um segundo episódio depressivo, enquanto que aquela que sofreu dois episódios tem uma probabilidade de 70% de ter um terceiro episódio depressivo. Por sua vez, quem sofreu três episódios depressivos tem uma probabilidade de 90% de ter um quarto episódio. Ou seja, com o aumento do número de episódios depressivos sofridos aumenta a probabilidade de acontecerem novos episódios^[2].

A depressão é também um problema que afeta uma quantidade significativa de mulheres grávidas, que muitas vezes optam por não a

tratar, receando possíveis consequências negativas resultantes da exposição do feto aos medicamentos. O risco de depressão na mulher é mais elevado durante a idade fértil, fator ao qual se acrescenta o facto de aproximadamente 50% das gravidezes não serem planeadas. Assim sendo, uma grande percentagem de mulheres corre o risco de engravidar enquanto toma antidepressores. A ocorrência de recidivas de depressão anterior ou de ansiedade prévia tanto pode acontecer durante a gravidez como no período pós-parto; aproximadamente 43% das mulheres que se encontram em remissão podem sofrer uma recidiva no início da gravidez. O risco de recidiva aumenta para 68% nas mulheres que descontinuem a terapêutica antidepressora comparando com 26% naquelas que continuam o tratamento^[3].

No entanto, a depressão não tratada durante a gravidez influencia de forma negativa, direta e indiretamente, a saúde da mulher grávida e do feto^[4]. Trata-se também do mais importante fator de risco para a depressão pós-parto (50% a 62% de risco)^[5], condicionando efeitos negativos sobre o comportamento do recém-nascido e para a interação mãe-bebé.

A depressão não tratada durante a gravidez tem consequências para o feto, requerendo um tratamento efetivo da grávida. É, no entanto, necessário que a escolha terapêutica seja adequada e que origine o mínimo de exposição possível do feto. Em suma, a escolha do medicamento antidepressor deve melhorar a condição da mulher grávida e afetar minimamente o feto.

PARTE I

Esta primeira parte reúne informação pertinente sobre a sintomatologia, o diagnóstico, a fisiopatologia e a terapêutica da depressão e sobre a sua epidemiologia. Apresenta-se, em seguida, informação sobre a depressão na gravidez e sobre o seu impacto tanto na grávida como no feto, chegando-se à conclusão de que esta é uma patologia que necessita de tratamento.

Finalmente são abordados aspetos relevantes de embriologia que permitem estabelecer uma relação entre os fármacos usados na terapêutica e as consequências que dela podem advir para o embrião/feto.

I.1. DEPRESSÃO E TRATAMENTO FARMACOLÓGICO

Depressão, em geral, classificada como *major* (i.e., depressão unipolar) ou depressão bipolar (i.e., doença maniaco-depressiva) é uma das doenças psiquiátricas mais frequente.

A depressão é a principal causa de incapacidade e a segunda causa de perda de anos de vida saudável entre as 107 doenças e problemas de saúde mais relevantes. Os custos pessoais e sociais da doença são muito elevados^[6, 7].

Uma em cada quatro pessoas em todo o mundo sofre, sofreu ou vai sofrer de depressão. Um em cada cinco utentes dos cuidados de saúde primários portugueses encontra-se deprimido no momento da consulta. A depressão é reconhecida no Plano Nacional de Saúde 2004-2010 como sendo um problema primordial de saúde pública^[7].

A depressão pode afetar pessoas de todas as idades, desde a infância à terceira idade, e, se não for tratada, pode conduzir ao suicídio, uma consequência frequente da depressão. Estima-se que esta doença esteja associada à perda de 850 mil vidas por ano no mundo, mais de 1200 em Portugal^[7].

A depressão pode ser episódica, recorrente ou crónica, e conduz à diminuição substancial da capacidade do indivíduo em assegurar as suas responsabilidades do dia-a-dia. A depressão pode durar de alguns meses a alguns anos. Contudo, em cerca de 20 por cento dos casos, torna-se uma doença crónica sem remissão. Estes casos devem-se, fundamentalmente, à falta de tratamento adequado^[7].

A depressão é mais comum nas mulheres do que nos homens: um estudo realizado pela

OMS, em 2000, mostrou que a prevalência de episódios de depressão unipolar é de 1,9% nos homens e de 3,2% nas mulheres^[8].

A perturbação depressiva *major* pode ter início em qualquer idade. No entanto, a idade média de início ocorre a meio da segunda década de vida e é caracterizada por um ou mais episódios depressivos *major* recorrentes, com intervalos de tempo variáveis. Os episódios de depressão *major* ocorrem, frequentemente, após a intervenção de um fator causador de *stress*, que pode desempenhar um papel significativo nos primeiros dois episódios, diminuindo de importância nos episódios subsequentes. O número de episódios depressivos anteriores permite prever a probabilidade de desenvolver episódios depressivos subsequentes. Aquela pessoa que sofreu um episódio depressivo tem uma probabilidade de 60% de ter um segundo episódio depressivo, enquanto que aquela que sofreu dois episódios tem uma probabilidade de 70% de ter um terceiro episódio depressivo. Por sua vez, quem sofreu três episódios depressivos tem uma probabilidade de 90% de ter um quarto episódio. Ou seja, com o aumento do número de episódios depressivos sofridos aumenta a probabilidade de acontecerem novos episódios^[2].

Os fatores causais de depressão podem classificar-se em fatores biológicos, genéticos e psicossociais. Estes podem interagir entre si: por exemplo, os fatores psicossociais e genéticos podem influenciar os fatores biológicos (como a concentração de determinado neurotransmissor); por sua vez, os fatores biológicos e psicossociais também podem afetar a expressão de genes; e ainda, os fatores biológicos e genéticos podem vir a afetar a resposta de um indivíduo aos fatores psicossociais.

A genética parece ser um fator determinante no desenvolvimento de um quadro depressivo. Os genes, provavelmente, são relevantes em relação à depressão, mas não se sabe exatamente como se desencadeia a sua influência no organismo. Não há evidência segura de uma herança direta para as diferentes formas de depressão.

A etiologia da depressão ainda não se encontra totalmente esclarecida, mas parece estar relacionada com uma interação complexa entre os níveis de neurotransmissores e a regulação dos seus recetores. As conexões entre os neurónios que constituem o Sistema Nervoso Central (SNC) ocorrem através de sinapses, sendo que a comunicação entre eles é feita mediante a libertação de transmissores que, ao ligarem-se a recetores específicos existentes na membrana pós-sináptica, os ativam, exercendo assim a sua ação. Um neurotransmissor é uma substância química formada no neurónio que, ao ser libertada na fenda sináptica, tem a capacidade de exercer uma ação noutro neurónio, no mesmo neurónio ou no órgão efector. Após a libertação dos neurotransmissores na fenda sináptica, estes vão exercer o seu efeito durante o tempo que aí permanecem. Os neurotransmissores que têm sido associados a quadros depressivos são a 5-hidroxitriptamina ou serotonina (5-HT) e as catecolaminas – dopamina, noradrenalina (NA) e adrenalina^[1, 9].

A depressão está associada à diminuição dos níveis de NA e 5-HT na fenda sináptica. Em alguns indivíduos com esta patologia são também detetados níveis alterados de cortisol no plasma, aumento do fluxo sanguíneo na zona límbica e paralímbica e diminuição do fluxo sanguíneo no córtex pré-frontal lateral.

Embora as flutuações do humor ao longo do dia sejam normais – ter sentimentos depressivos é comum, sobretudo após experiências ou situações que nos afetam de forma negativa – em alguns indivíduos estas podem tornar-se excessivas em intensidade e/ou duração. Num indivíduo com depressão do humor ocorrem frequentemente queixas de ansiedade. Aproximadamente 85% dos doentes com depressão apresentam sintomas de ansiedade que podem tornar o diagnóstico e o tratamento mais difíceis^[10]. Os sintomas e sinais físicos que caracterizam um episódio de ansiedade são, para além de alguma inquietude e amargura de alma, tensão muscular, tremores, aceleração do ritmo cardíaco, tonturas, dispneia e, por vezes, suores, náuseas ou diarreia^[2]. A depressão diferencia-se das normais mudanças de humor pela gravidade e permanência dos sintomas. Está associada, muitas vezes, a ansiedade e/ou pânico. Se os sintomas se agravam e perduram por mais de duas semanas consecutivas é importante procurar ajuda.

Os doentes com depressão podem apresentar sintomas variados, diferenciando entre indivíduos e na sua intensidade. Estes sintomas tanto afetam a capacidade intelectual e psíquica do doente como a sua condição física.

Nos doentes com depressão ocorrem frequentemente, durante a maior parte do dia e quase todos os dias, sintomas como tristeza, choro fácil, diminuição clara do interesse ou prazer em quase todas as atividades, irritação, fadiga ou perda de energia, alterações do apetite com repercussão no peso, insónia ou hipersónia, lentificação ou agitação psicomotora, preocupação exagerada, particularmente sobre a saúde física, com queixas somáticas (cefaleias, dor abdominal

ou dores articulares), diminuição da libido e tendência ao isolamento. Um sintoma particularmente grave da depressão é a ideação suicida que, em algumas situações, pode resultar não só na tentativa de suicídio mas na sua execução. A depressão, além de ser caracterizada pela presença de humor depressivo que é sentido pelo próprio doente, pode também ser acompanhada ou substituída por humor irritável.

Os doentes deprimidos apresentam, frequentemente, sentimentos de desvalorização pessoal e de frustração e são capazes de ter consciência de uma diminuição da concentração e da memória e ainda de uma diminuição da capacidade de tomar decisões. A perturbação no padrão de sono acompanha frequentemente a depressão sendo que, em muitos casos, constitui o motivo principal que leva os doentes a procurar aconselhamento médico. A perturbação de sono mais característica da depressão é a insónia, sendo as mais frequentes a insónia intermédia (acordar durante a noite e ter dificuldade em voltar a adormecer) e a insónia terminal (acordar muito cedo e não conseguir voltar a adormecer). A hipersónia é menos frequente, podendo apresentar-se sob a forma de períodos de sono longo durante a noite ou períodos de sono aumentado durante o dia.

Relativamente às alterações psicomotoras, estas incluem aumento da agitação (incapacidade de estar parado, repetição de atos como puxar ou esfregar a pele, por exemplo) ou inibição psicomotora, que se pode verificar nomeadamente no discurso (lentidão na fala, pausas aumentadas antes de uma resposta, menor volume de voz). As alterações de apetite também são muito frequentes e intensas e tanto pode existir aumento como perda significativa de peso. A estas alterações

somam-se quase sempre uma sensação de fadiga e diminuição da energia, que podem ser percebidas por um acréscimo do esforço dispendido em atividades do quotidiano. Em algumas situações estes sintomas ocorrem de forma mais acentuada, manifestando-se sob a forma de fadiga persistente mesmo quando na ausência de esforço físico. Os sintomas descritos são geralmente acompanhados por um mal-estar físico geral que muitas vezes compromete as atividades diárias do doente e que pode ser mesmo associado a um sintoma somático como uma dor física persistente.

Para se fazer um diagnóstico de depressão é importante distinguir a depressão clínica da tristeza, desapontamento, disforia e abatimento subsequentes a situações de luto ou de doença. Os períodos de tristeza são inerentes à condição humana e não devem ser diagnosticados como episódios de depressão, uma vez que correspondem a situações transitórias e não requerem, na maioria das vezes, tratamento.

As características principais de um episódio depressivo *major* que permitem fazer o seu diagnóstico são, em primeiro lugar, a presença de pelo menos um dos sintomas nucleares (nomeadamente, humor depressivo ou perda de interesse nas atividades diárias), a duração das queixas (não inferior a duas semanas) e o aparecimento de mal-estar clinicamente significativo.

O doente tem de apresentar, pelo menos, cinco sintomas incluindo, pelo menos, um dos sintomas nucleares (humor depressivo ou perda de prazer ou interesse nas atividades diárias): alterações do apetite e do peso (aumento ou diminuição); insónia ou excesso de sono durante o dia; agitação ou lentificação psicomotora; fadiga ou perda de

energia; sentimentos de desvalorização ou culpa; diminuição da capacidade de concentração, pensamento ou decisão; pensamentos recorrentes sobre a morte ou ideação suicida. A presença destes sintomas deve ser constante durante duas semanas e persistir durante a maior parte do dia.

Segundo o Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais da Associação Americana de Psiquiatria (DSM-V)^[2], a depressão pode ser classificada como ligeira, moderada ou grave, sendo essa classificação dependente da quantidade e intensidade dos sintomas e do mal-estar experimentado. Para ser considerada ligeira deve apresentar, no mínimo, cinco dos sintomas referidos anteriormente, com uma limitação ligeira e uma capacidade de funcionar normalmente, mas com aumento do esforço; os episódios graves caracterizam-se pela presença da maioria dos sintomas e por uma limitação funcional evidente dessa capacidade; os episódios moderados apresentam uma intensidade intermédia, entre o ligeiro e o grave.

A depressão deve ser considerada uma doença como qualquer outra, com uma classificação, um diagnóstico e uma terapêutica adequada. Nem sempre é necessário ou desejável o recurso a fármacos. Uma depressão reativa ligeira resolve-se de um modo geral com o recurso à psicoterapia. Em casos raros o recurso a uma medicação apropriada, por um curto intervalo de tempo, será o suficiente^[11]. A decisão de tratar a depressão com um antidepressor (ATD) é orientada pela síndrome clínica manifestada e pela sua gravidade, bem como pela história pessoal e familiar do doente. Em diversas situações (ansiedade, agitação ou insónia) é necessário

ponderar a associação de um fármaco ansiolítico como, por exemplo, uma benzodiazepina. As benzodiazepinas são, no entanto, referidas apenas para tratamentos de curta duração no início da terapêutica, uma vez que os fármacos antidepressores constituem, de facto, a base da terapêutica^[12].

A maioria dos antidepressores exerce ações importantes sobre o metabolismo dos neurotransmissores monoamínicos e sobre os seus recetores, em particular da NA e da 5-HT, através de diversos mecanismos de ação, aumentando a quantidade destes neurotransmissores na fenda sináptica. De salientar, no entanto, que, enquanto o efeito exercido sobre os neurotransmissores é quase imediato, o efeito sobre os recetores (diminuição do número e dessensibilização dos recetores pós-sinápticos) só se manifesta duas a três semanas mais tarde, o que justifica o tempo que o doente demora até notar melhorias clínicas (período de latência)^[11].

A utilização de antidepressores tem aumentado significativamente durante a última década. Entre as possíveis razões para este facto estão não só o aumento do número de novos antidepressores disponíveis para prescrição médica e maior amplitude de indicações terapêuticas, mas também uma maior sensibilização para a doença e seu diagnóstico, bem como uma mais fácil aceitabilidade para o tratamento por parte dos doentes e da sociedade. Segundo dados de 2008, os antidepressores foram a terceira classe de fármacos mais prescrita a nível mundial representando, em 2006, a classe terapêutica com maior aumento no volume de prescrições. Em Portugal tem-se assistido também a um aumento crescente nos seus níveis de consumo e aumento nas prescrições^[7].

São objetivos da terapêutica antidepressora a efetividade na resposta clínica, a melhoria da qualidade de vida e funcional dos doentes e a consequente melhoria na produtividade e desempenho laborais. O interesse no desenvolvimento de novos medicamentos tem ocorrido no sentido de se obterem fármacos com maior eficácia, maior especificidade e menores riscos de utilização^[13].

Tendo em conta a informação científica disponível, os antidepressores são medicamentos bastante eficazes no tratamento dos sintomas depressivos, com mais de 90% dos ensaios clínicos publicados a referirem resultados positivos^[14]. O seu desenvolvimento a partir da década de cinquenta marcou uma das revoluções terapêuticas mais relevantes na área da saúde mental.

Os primeiros antidepressores foram sintetizados a partir da clorpromazina, um antipsicótico que apresenta uma estrutura química com três anéis benzénicos (o que dá origem à designação de compostos tricíclicos). Estas moléculas, eficazes no tratamento de várias perturbações depressivas do humor, inibem de forma não seletiva a recaptção pelos neurónios da NA e da 5-HT.

Posteriormente desenvolveram-se outras moléculas com as mesmas características farmacológicas mas com diferentes estruturas químicas. O conjunto destas moléculas antidepressoras e afins representa um grupo heterogéneo, com eficácia reconhecida e um amplo espetro de efeitos secundários associados que diferem na intensidade e na frequência de molécula para molécula. O local de ação destes fármacos, que está associado a alterações dos níveis de NA e de 5-HT, situa-se na fenda sináptica dos neurónios que compõem o sistema límbico (responsável pelas emoções, sensações de bem estar e oscilações

do humor). O aumento da concentração destes neurotransmissores na fenda sináptica resulta da inibição da recaptção destas aminas. Com o uso prolongado dos antidepressores verifica-se também uma diminuição no número de recetores adrenérgicos de tipo α_2 pré-juncionais, o que permite igualmente um aumento dos níveis de NA a nível terminal.

Além da inibição na recaptção das duas monoaminas referidas, os antidepressores tricíclicos bloqueiam os recetores muscarínicos da acetilcolina e os receptores H_1 da histamina, responsáveis por alguns dos efeitos adversos destes compostos, de entre os quais se destacam os efeitos anticolinérgicos (boca seca, visão turva, obstipação, retenção urinária). No sistema cardiovascular desencadeiam, em doses terapêuticas, ações anti-arrítmicas de tipo IA, mas em situações de sobredosagem têm efeitos cardiotoxicos graves. Provocam ainda hipotensão ortostática, pelo que se deve estar atento a estas baixas tensionais responsáveis por quedas, especialmente nos idosos. A nível neurológico provocam sedação, estimulação psicomotora, sintomas parkinsonianos, acatísia e discinésia. De entre as alterações hematológicas, a agranulocitose e a leucocitose são os efeitos mais frequentes. O aumento de peso e a impotência sexual são também efeitos indesejáveis de alguns destes fármacos. Destacam-se ainda como situações de contra-indicação a gravidez e o aleitamento e o enfarte agudo do miocárdio recente; com precaução podem usar-se nas insuficiências renal e hepática, nas crianças e nos idosos. A sobredosagem conduz a danos irreversíveis, podendo levar à morte. Incluem-se neste grupo fármacos como a amitriptilina, clomipramina, dosulepina, maprotilina, mirtazapina, nortriptilina, entre outros.

Os fármacos inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS), como a fluoxetina, paroxetina, sertralina, citalopram e escitalopram, representam uma clara superioridade em segurança e tolerabilidade, sendo os mais usados no tratamento da síndrome depressiva e dos transtornos da ansiedade e da personalidade. Os efeitos adversos mais comuns são geralmente dependentes da dose e ocorrem a nível gastrointestinal: náuseas, vômitos, dispepsia, dor abdominal, diarreia, obstipação, anorexia e perda de peso. Os ISRS estão associados a um risco acrescido de comportamento suicida nos adolescentes e por isso o benefício/risco do seu uso deve ser cuidadosamente avaliado. Nesta população só a fluoxetina demonstrou eficácia nos ensaios clínicos efetuados até agora. A suspensão abrupta do tratamento com os ISRS pode induzir a síndrome de privação, pelo que se recomenda que a suspensão do tratamento seja feita gradualmente.

Outra classe de antidepressores, de aparecimento mais recente, é a dos inibidores seletivos da recaptção neuronal da 5-HT e da NA (ISRSN) e, destes, a venlafaxina é o representante do grupo com maior prescrição. Este fármaco tem uma boa absorção por via oral e, como não tem afinidade para os recetores muscarínicos nem para os recetores H_1 da histamina, os efeitos adversos são menos marcados que os dos fármacos tricíclicos. A venlafaxina possui um início de ação mais rápido, gerando um efeito terapêutico num intervalo de tempo mais curto do que o obtido com os fármacos dos grupos atrás referidos. Em geral, a tolerância clínica ao fármaco é boa e a incidência dos efeitos adversos é baixa (inferior a 3%), embora possam surgir casos de hipertensão, de aumento das transaminases e de aumento

do colesterol. Está contraindicada na gravidez e aleitamento e na doença cardíaca recente e deve usar-se com precaução em doentes com epilepsia, com insuficiência renal ou hepática e com história de abuso de drogas.

Ainda de entre os fármacos com ação antidepressora referem-se os inibidores da monoaminoxidase (iMAO), enzima responsável pelo metabolismo das monoaminas (NA e 5-HT). A sua inibição permite o aumento dos níveis destes neurotransmissores. Estes fármacos, por regra, não são bem tolerados, pois possuem efeitos adversos frequentes (sedação, confusão mental, perda de coordenação motora, convulsões e outros) e têm elevada hepato- e cardiotoxicidade, pelo que são necessárias precauções na sua utilização.

Mais recentemente foi aprovado um novo fármaco, a agomelatina, agonista dos recetores da melatonina. O seu mecanismo de ação é diferente de todos os outros antidepressores descritos anteriormente, uma vez que a agomelatina é um agonista melatoninérgico, com afinidade para os recetores MT_1 e MT_2 (que são normalmente ativados pela melatonina) e um antagonista do recetor $5-HT_{2C}$ (que é ativado pela 5-HT). A agomelatina tem a capacidade de aumentar a concentração de NA e dopamina no córtex frontal mas não influencia os níveis extracorticais de 5-HT. Em modelos animais, a agomelatina resincroniza os ritmos circadianos, regularizando os padrões de sono alterados por normalizar o ritmo circadiano através da melatonina. As reações adversas descritas para este fármaco aparecem principalmente nas duas primeiras semanas de tratamento e as mais frequentes são as náuseas, os vômitos e a disfunção hepática.

I.II. DEPRESSÃO NA GRAVIDEZ

A gravidez não protege a mulher da depressão. Antes pelo contrário, durante este período existem muitas variações hormonais que podem contribuir para o aparecimento ou agravamento da doença. Apesar de os sintomas depressivos poderem ocorrer em qualquer altura da gravidez, têm sido identificados como mais frequentes entre a 18ª e 32ª semanas de gestação^[15].

O risco de depressão na mulher é mais elevado na idade fértil. Assim, e devido ao facto de aproximadamente 50% das gravidezes não serem planeadas, uma grande percentagem de mulheres pode engravidar durante a toma de medicamentos antidepressores.

Outra situação muito frequente é o aparecimento de recidivas de uma depressão anterior ou de ansiedade que tanto podem acontecer durante a gravidez como no período pós-parto. Aproximadamente 43% das mulheres que se encontram em remissão sofrem uma recidiva no início da gravidez. Este valor aumenta para 68% nas mulheres que interrompem a terapêutica antidepressiva, valor que é muito mais elevado do que o de 26% naquelas que a continuam^[3]. Segundo Cohen e colaboradores^[16], a gravidez não protege das recaídas de uma depressão *major* e as mulheres que suspendem a terapêutica apresentam recidivas significativamente mais frequentes no decurso da gravidez, quando comparadas com as mulheres que mantêm a medicação durante o mesmo período. No que respeita ao intervalo de tempo até à recaída, verifica-se uma diferença cinco vezes maior nas mulheres que interrompem a terapêutica do que nas mulheres que a mantêm.

O risco de recorrência ou de aumento dos sintomas é mais elevado após a suspensão da terapêutica o que, em casos mais extremos, pode colocar a grávida em risco de suicídio.

I.II.1. EFEITOS DA DEPRESSÃO SOBRE O EMBRIÃO/FETO

A depressão não tratada durante a gravidez influencia de forma negativa, direta ou indiretamente, a saúde da grávida e do feto. Mulheres grávidas com depressão têm mais tendência para o consumo de drogas de abuso, de nicotina ou de álcool e tendem também a ser menos atentas aos cuidados pré-natais e à nutrição (o que origina aumento de peso materno). Estes comportamentos aumentam o risco do aparecimento de efeitos negativos posteriores^[4]. Trata-se também do mais importante fator de risco para a depressão pós-parto (50% a 62% de risco^[5]), o que, por sua vez, leva a efeitos negativos sobre o comportamento do recém-nascido e na interação mãe-bebé.

Tem sido sugerido, por outro lado, que a existência de depressão, bem como a de outros desequilíbrios mentais, ao afetar o estado emocional da mulher, pode afetar a gravidez, e os sintomas psicopatológicos têm consequências físicas no feto^[5]. São observados efeitos neuro-comportamentais na sequência da exposição à depressão da mãe durante a vida intrauterina.

O *stress* e a ansiedade estão muito relacionados com a depressão. O termo *stress* é usado para descrever qualquer alteração fisiológica ou psicológica que altera, ou tem o potencial para alterar, a homeostase do organismo^[17]. A ansiedade pode ser descrita como uma consequência

da exposição real ou imaginária ao *stress*, sendo que ansiedade específica da gravidez se define como um conjunto de preocupações e medos relacionados com a gravidez, parto, saúde do feto/recém-nascido e futura relação mãe-filho^[4].

A depressão e a ansiedade não tratadas durante a gravidez podem representar um risco tanto para a mãe como para o filho e têm sido relacionadas com diversas consequências negativas para o feto, tanto a nível emocional

e comportamental, quanto físico. Na tabela 1 apresentam-se os efeitos no embrião/feto e no recém-nascido, descritos na literatura, a que a depressão parece estar associada^[5, 18-22].

O Índice de Apgar é um meio padronizado para avaliar os recém-nascidos do 1º ao 5º minuto de vida. Assenta em cinco parâmetros: frequência cardíaca; características da respiração; reflexos; tónus muscular e cor da pele. A cada parâmetro é atribuída uma pontuação

Tabela 1 – Efeitos da depressão materna sobre a evolução da gravidez e sobre o filho^[5, 18-22].

Efeitos da depressão materna	
Na gravidez	Hemorragia Aumento da resistência arterial uterina Aumento do risco de pré-eclampsia Morte fetal Malformações <i>major</i>
No nascimento	Baixo Índice de Apgar Baixo peso e altura Parto prematuro Complicações perinatais (que podem levar ao internamento do recém-nascido)
No comportamento do filho	Recém-nascidos: - mais temperamentais (irritáveis) - menos atentos - menos ativos - passam mais tempo a dormir e menos em estado de alerta Efeitos tardios na criança: - atraso no desenvolvimento e linguagem - distúrbios mentais - problemas comportamentais
No desenvolvimento do filho	Atraso no crescimento neonatal Menor perímetro cefálico Níveis elevados de cortisol Diminuição dos níveis de dopamina periféricos Menor tónus vagal

de 0 a 2 que permite fazer uma rápida avaliação da saúde do bebê à nascença. Um bebê saudável deve apresentar um resultado entre 8 e 10. A obtenção de um Índice de Apgar mais baixo significa que o bebê não está tão ativo à nascença, e isso encontra-se descrito como sendo mais frequente em bebês cujas mães sofrem de depressão.

O *stress* também aumenta o risco de a criança desenvolver problemas de saúde mais tarde, condição que é denominada como programação fetal de doenças adultas (*fetal programming of adult disease*)^[18]. Segundo Koenig, existem evidências que sugerem que a exposição ao *stress* durante a gestação pode aumentar o risco de desenvolvimento de depressão e transtornos de ansiedade mais tarde^[23].

A exposição ao *stress* pré-natal foi associada ao aparecimento posterior de psicopatologias como défice de atenção e hiperatividade, esquizofrenia e depressão. Vários autores identificaram efeitos tardios relacionados com a exposição durante a gravidez^[24].

I.II.2. EFEITOS DA DEPRESSÃO SOBRE O DESENVOLVIMENTO FETAL

O desenvolvimento fetal ocorre num ambiente privilegiado devido à existência da placenta, membrana física e química que protege o feto de estímulos externos prejudiciais para o seu desenvolvimento. A estrutura da placenta, devido à sua função de barreira, torna o desenvolvimento embrionário/fetal imune ao efeito de determinadas substâncias que não a conseguem atravessar. A placenta é um órgão que tem a capacidade de condicionar as trocas entre os

ambientes materno e fetal, incluindo trocas de nutrientes e produtos tóxicos do metabolismo.

No entanto, este órgão não isola completamente o embrião/feto, o que o torna vulnerável a níveis elevados de *stress* verificados na mulher durante a gravidez. Em situações em que ocorrem alterações na grávida, a barreira placentária pode ficar comprometida, expondo o feto a substâncias como citoquinas e hormonas. Esta situação pode ser de gravidade variável consoante a fase de gestação^[23].

Durante a exposição a uma situação que aumente os níveis de *stress* maternos, o sistema de regulação de *stress* é ativado. Esse sistema é constituído pelo eixo hipotalâmico-hipofisário-adrenocortical (*hypothalamic-pituitary-adrenal* – HPA) e quando é ativado leva a um aumento da libertação para a corrente sanguínea de várias hormonas tais como cortisol, NA, hormona libertadora de corticotropina (*corticotropin-releasing hormone* – CRH) e hormona adrenocorticotrófica (*adrenocorticotropic hormone* – ACTH)^[18, 24].

A CRH é produzida e segregada pelo hipotálamo, que, por sua vez, ativa a produção e secreção de ACTH pela hipófise. Uma vez libertada, a ACTH estimula a secreção de cortisol pelo córtex suprarrenal. Todo este processo é regulado por um mecanismo de *feedback* negativo e ocorre da mesma forma para mulheres não grávidas e grávidas até aproximadamente à 8ª semana de gestação, altura em que a CRH começa a ser produzida também pela placenta. Esta CRH tem a mesma atividade biológica que a produzida pelo hipotálamo e atinge tanto a grávida como o feto. Para além de ativar o eixo hipotalâmico-hipofisário, o estímulo proveniente da depressão da mãe pode conduzir a um

aumento da liberação de CRH pela placenta através da ação das catecolaminas e do cortisol. A CRH tem também a capacidade de influenciar a altura em que ocorre o parto (por diminuição do fluxo sanguíneo uterino, que também pode ser responsável pelas restrições de crescimento, uma vez que os corticosteroides e as catecolaminas têm ação acentuada sobre o tônus de vasos sanguíneos periféricos)^[4, 5, 25]. Em condições normais, durante a gravidez ocorre um aumento gradual dos níveis de CRH, ACTH e cortisol na corrente sanguínea, aumento que é mais acentuado nas semanas anteriores ao parto; em condições anormais (tais como pré-eclampsia, ameaça de aborto ou *stress* materno) estas alterações podem iniciar-se prematuramente^[25].

A quantidade de receptores para a CRH e o cortisol é abundante em tecidos como o endométrio, miométrio, ovários e placenta^[25]. Aparentemente, a NA não passa da mãe para o feto, mas apresenta um efeito indireto ao alterar o tônus muscular e vascular da mãe, o que pode causar *stress* para o feto e aumentar os níveis de cortisol^[24]. O cortisol presente na mãe atravessa a placenta e, deste modo, influencia o feto e o seu desenvolvimento. Se a grávida apresentar níveis de *stress* de tal modo elevados que levem a um aumento do cortisol fetal, o compartimento fetal pode ser alterado ao ponto de causar efeitos a longo prazo no filho. Assim sendo, as mulheres com depressão *major* apresentam níveis mais elevados de cortisol, tal como os seus recém-nascidos, que apresentam também níveis mais baixos de 5-HT e dopamina^[19, 21]. Este excesso de cortisol está relacionado com atraso no crescimento fetal, parto prematuro, baixo peso à nascença e atraso no crescimento cerebral^[5, 26].

Os glucocorticoides produzem efeitos sobre o desenvolvimento e maturação do cérebro e da espinal medula, assim como de outros órgãos. Têm ainda a capacidade de modular a proliferação e diferenciação celulares em várias zonas do cérebro, o que pode influenciar o desenvolvimento do embrião/feto.

O hipocampo contém uma quantidade elevada de receptores para os glucocorticoides, o que o torna extremamente sensível a alterações dos níveis de cortisol da mulher grávida resultantes de estados ansiosos/depressivos durante as primeiras fases da gravidez. Diversos estudos demonstram que o aumento da liberação de hormonas (cortisol) e a sua entrada na circulação fetal durante o desenvolvimento do hipocampo reduzem a formação de sinapses em 30%^[27]. Esse aumento de cortisol na circulação fetal leva a uma diminuição da atividade dos receptores glucocorticoides ou a efeitos tóxicos sobre as células do hipocampo^[17]. O aumento da atividade do eixo HPA envolve um insuficiente *feedback* negativo para os glucocorticoides devido à diminuição da expressão destes receptores no hipocampo^[23]. Estas alterações resultam tendencialmente na mudança de um *feedback* negativo normal do eixo hipotalâmico-hipofisário para um mecanismo de *feedback* positivo a partir das concentrações periféricas da CRH produzida^[23].

O hipocampo, em conjunto com o sistema límbico, é particularmente importante no desenvolvimento da memória associativa, sendo que as alterações durante a gestação podem conduzir a alterações de memória verificadas mais tarde. O cortisol também interage com outros sistemas e tem sido sugerida uma interação recíproca entre o sistema serotoninérgico e o eixo HPA^[26].

Como referido anteriormente, a resposta materna ao *stress* resulta num aumento da produção de CRH, ACTH e cortisol. Por sua vez, o aumento destas três hormonas ativa o sistema imunitário da mãe, que responde com um aumento da produção de citocinas (por interação do cortisol ou da ACTH com as células T e mastócitos), o que resulta numa resposta de caráter inflamatório. Há estudos que indicam que o *stress* crónico característico da depressão pode estar associado a uma alteração do sistema imunitário, que por sua vez pode afetar a viabilidade da gravidez^[5]. Um sistema imunitário comprometido predispõe ainda a grávida para infeções que, em conjunto com o aumento de CRH, aumentam a probabilidade de parto prematuro e baixo peso à nascença^[17].

Quando as citocinas maternas atravessam a placenta podem afetar o feto. Foram identificados recém-nascidos que apresentavam uma produção aumentada de citocinas como as IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13, e que mais tarde desenvolveram problemas atópicos^[18]. Foram identificados recetores das IL-6 e IL-8 em vários tecidos fetais, incluindo cérebro e cerebelo, o que implica que uma alteração da produção destas citocinas possa ter um efeito significativo tanto na formação do SNC como no sistema imunitário do feto. Este facto pode retardar o crescimento do hipocampo no cérebro fetal, com consequente redução da capacidade cognitiva e atraso no desenvolvimento^[17].

A influência sobre o sistema imunitário estende-se ao desenvolvimento do timo, levando a uma diferenciação deficiente das células T com repercussões no desenvolvimento de uma resposta imunitária efetiva mais tarde^[17].

I.II.3. TRATAMENTO DA DEPRESSÃO NA GRAVIDEZ

Uma grávida com diagnóstico de depressão constitui sempre um caso particular no que concerne à escolha terapêutica. Devido a questões éticas, os medicamentos não são testados em mulheres grávidas durante qualquer fase dos ensaios clínicos^[14]. A informação que se obtém neste campo é, por conseguinte, recolhida de situações em que se verifica a exposição a um determinado fármaco, quer seja pelo facto de a grávida estar a fazer tratamento quando engravida ou por ser absolutamente necessário instituir terapêutica durante a gravidez. Assim, a recolha dos dados depende da exposição, ocasional ou não, ao fármaco durante a gravidez e do seguimento da grávida e feto/recém-nascido posteriormente.

Devido a esta falta de informação, em muitas situações tanto a mulher como o médico têm algumas reservas sobre o tratamento, devido ao receio de sujeitar o embrião/feto aos possíveis efeitos dos medicamentos usados no tratamento da depressão. No entanto, no caso de a mãe optar por não fazer o tratamento, o embrião/feto vai sempre ser sujeito aos efeitos que esta doença exerce no seu desenvolvimento e que foram descritos anteriormente. Nas grávidas que decidem fazer o tratamento, e desde que se escolha o fármaco correto, é possível controlar os efeitos deste sobre o embrião/feto, procedendo à monitorização adequada tanto da mãe como do filho.

Outra questão relevante prende-se com a efetividade da terapêutica instituída. É importante que o tratamento seja efetivo, ou seja, que produza efeito terapêutico capaz de originar resultados

clínicos positivos, uma vez que só desta forma se podem excluir os efeitos da depressão sobre o feto. Ao fazer a medicação em doses subterapêuticas expõe-se desnecessariamente o embrião/feto tanto aos efeitos da depressão como aos da medicação.

I.III. CONSIDERAÇÕES GERAIS DE EMBRIOLOGIA

O desenvolvimento do ser humano envolve muitas modificações desde o momento da fecundação até ao parto, começando com uma única célula (ovo ou zigoto) que dá origem a um organismo multicelular. A embriologia humana dedica-se ao estudo do desenvolvimento do ser humano desde a formação do zigoto até ao nascimento^[28].

De uma forma geral, a duração da gravidez é de 280 dias (40 semanas) após o início da última menstruação ou, mais precisamente, 266 dias (38 semanas) após a fecundação. Durante este período de gestação, o desenvolvimento do novo ser decorre de forma diferenciada ao longo do tempo e pode ser dividido em três períodos: o período germinativo; o período da organogénese ou embrionário; e o período fetal^[9]. O período germinativo ocorre desde a fecundação até à 2ª semana, o período embrionário ocorre da 3ª à 8ª semana e o período fetal começa na 9ª semana e prolonga-se até ao nascimento^[9, 28, 29].

I.III.1. PERÍODO GERMINATIVO

Este período inicial caracteriza-se pela formação das camadas germinativas primitivas. A 1ª semana do desenvolvimento corresponde

à fertilização, clivagem do zigoto (série de divisões mitóticas que originam blastómeros sucessivos) e consequente formação do blastocisto. O blastocisto é formado pelo embrioblasto, a cavidade blastocística (preenchida por fluido) e o trofoblasto (camada celular externa). O trofoblasto envolve o embrioblasto e forma, mais tarde, as estruturas extra-embrionárias e a parte fetal da placenta e diferencia-se em duas camadas: o sinciotrofoblasto e o citotrofoblasto. No final desta 1ª semana do desenvolvimento o blastocisto está superficialmente implantado no endométrio.

Durante a 2ª semana verifica-se o desenvolvimento do saco coriônico e a implantação do blastocisto. Nesta fase ocorre uma rápida proliferação do trofoblasto e surge a cavidade amniótica como um espaço entre o citotrofoblasto e o embrioblasto.

I.III.2. PERÍODO EMBRIONÁRIO (ORGANOGENESE)

Na 3ª semana de desenvolvimento ocorrem vários processos: gastrulação; neurulação; desenvolvimento dos somitos; desenvolvimento do celoma intra-embrionário; desenvolvimento inicial do sistema cardiovascular e desenvolvimento das vilosidades coriônicas. A gastrulação é o processo que leva ao aparecimento da linha primitiva. A neurulação ocorre com a formação da placa neural e consequente tubo neural que se torna o primórdio do SNC. Os somitos são agregados compactados de células que mais tarde dão origem às vértebras, costelas e musculatura axial. O celoma, no interior do embrião, origina cavidades (como, por exemplo,

a cavidade peritoneal). Nesta altura começam também a aparecer os vasos sanguíneos e um esboço de coração, o que forma um sistema cardiovascular primitivo.

Da 4ª à 8ª semanas de desenvolvimento ocorre o período da organogénese, que representa a maior parte do período embrionário. No final da 8ª semana todos os principais órgãos e sistemas do embrião estão formados.

No início deste período acontece o dobramento do embrião que converte o disco embrionário num embrião cilíndrico em forma de C. Durante este dobramento origina-se o intestino primitivo e o dobramento da região cefálica leva ao aparecimento do encéfalo em formação. Durante o dobramento do plano horizontal formam-se os primórdios das paredes lateral e ventral do corpo. Com a expansão do âmnio que envolve o pedículo do embrião ocorre a formação do cordão umbilical. No final da 8ª semana, devido à formação do encéfalo, coração, fígado, somitos, membros, orelhas, nariz e olhos, o embrião apresenta características marcadamente humanas.

Devido ao facto de ser nesta fase que ocorre a formação de todas as estruturas principais, esta é a fase mais crítica do desenvolvimento, de tal forma que perturbações neste período podem originar graves anomalias no embrião.

I.III.3. PERÍODO FETAL

O período compreendido entre a 9ª semana de desenvolvimento e o parto é designado de período fetal. Este período é caracterizado pelo rápido crescimento do corpo e pela diferenciação de tecidos e sistemas de órgãos. Nesta altura

ocorre uma diminuição relativa do crescimento da cabeça em relação ao resto do corpo.

Durante as últimas 6 a 8 semanas dá-se o desenvolvimento final dos tecidos e preparação, principalmente a nível respiratório e cardiovascular, para a transição do feto de um ambiente intrauterino para um ambiente extrauterino.

I.III.4. MONITORIZAÇÃO FETAL

Durante a gestação é possível recorrer à utilização de meios de diagnóstico que permitem avaliar o estado de saúde da mãe e do filho, identificando possíveis problemas que possam necessitar de tratamento durante a vida intrauterina.

O exame de diagnóstico mais utilizado é a ecografia, que permite obter imagens para avaliar o embrião/feto. Durante este exame pode ser identificado o saco coriónico e avaliados os tamanhos da placenta e do feto ou anomalias na estrutura e posição da placenta. Também é possível detetar o fluxo sanguíneo em grandes vasos, o movimento das válvulas cardíacas e o fluxo de líquido na traqueia e nos brônquios. A ecografia permite obter as medidas do comprimento crânio-nádega (DCN – diâmetro crânio-nádega ou DCC – diâmetro crânio-caudal), diâmetro biparietal do crânio do feto, comprimento do fémur e a circunferência abdominal, tornando possível fazer uma estimativa da idade e do comprimento do feto. Permite ainda a identificação de anomalias congénitas, estado do ambiente uterino e fluxo de sangue umbilical. As anomalias congénitas que podem ser identificadas por ecografia são defeitos do tubo neural, anencefalia, espinha bífida, defeitos da parede abdominal (como por exemplo o onfalocelo) e defeitos cardíacos e faciais (como

fenda labial e palatina)^[29]. Para além da ecografia simples pode ser também realizado o *ecodoppler* cardíaco, que consiste num exame ao coração que permite identificar várias anomalias, entre as quais anomalias cardíacas estruturais ou funcionais.

A amniocentese é um outro exame de diagnóstico que permite, através da colheita de líquido amniótico (no qual estão presentes moléculas expelidas pelo embrião/feto e algumas células vivas), a identificação de doenças metabólicas, determinação do cariótipo e de defeitos abertos do tubo neural. Este exame é geralmente realizado depois da 13ª ou 14ª semanas de gestação.

As amostras de tecido fetal também podem ser obtidas através da colheita de vilosidades coriônicas – biópsia das vilosidades coriônicas – realizada por via transcervical. Este exame pode ser efetuado numa altura mais precoce da gravidez, entre a 7ª e a 9ª semanas de gestação.

PARTE II

Esta segunda parte foca-se nos efeitos teratogénicos dos fármacos, abordando fundamentalmente a passagem dos fármacos através da placenta. Tem como principal objetivo reunir informação sobre os efeitos que os fármacos causam no feto/recém-nascido, tendo em consideração a evidência científica que existe neste âmbito.

II.I. ESTRUTURA E FUNÇÃO DA PLACENTA

A placenta é o local de trocas de nutrientes, gases e produtos resultantes do metabolismo entre a mãe e o feto. É um órgão materno-fetal constituído por uma porção materna e uma porção fetal, sendo que a porção fetal é originada a partir do saco coriônico e a porção materna é derivada do endométrio. A placenta é um órgão multifuncional que fornece ao feto os nutrientes necessários para o seu desenvolvimento, transfere substâncias tóxicas da circulação fetal para a circulação materna e produz substâncias como hormonas (progesterona e estriol) e prostaglandinas^[28, 29].

O desenvolvimento da placenta começa no 6º ou 7º dia após a fecundação, assim que o blastocisto começa a sua implantação no endométrio. A membrana placentária, também designada por barreira placentária, separa o sangue materno do sangue fetal e é constituída essencialmente por quatro camadas: revestimento endotelial dos capilares fetais; tecido conjuntivo das vilosidades; citotrofoblasto; sinciotrofoblasto. O sinciotrofoblasto corresponde a uma camada ininterrupta de células epiteliais que funciona como barreira e é responsável pela produção de hormonas. Assim, a barreira placentária consiste num epitélio denominado de sinciotrofoblasto que deriva do citotrofoblasto, cuja membrana apical está em contacto direto com a circulação materna e a membrana basal com a circulação fetal através dos vasos sanguíneos do cordão umbilical. Esta estrutura é dividida em pequenas unidades funcionais denominadas de cotilédones. À medida que a gravidez progride, a espessura da barreira vai diminuindo, o que se deve essencialmente

ao desaparecimento parcial do citotrofoblasto^[30]. A passagem de solutos da circulação materna para a circulação fetal requer o seu movimento através da membrana apical (contacto materno) e a membrana basolateral ou basal (contacto fetal) do sinciotrofoblasto.

II.I.1. PASSAGEM DE SUBSTÂNCIAS ATRAVÉS DA PLACENTA

A placenta humana possui mecanismos que impedem a entrada de compostos potencialmente perigosos no compartimento fetal. Qualquer substância administrada à mãe pode atravessar a placenta, a não ser que seja metabolizada ou alterada durante a passagem por esta membrana ou que as suas características físico-químicas limitem a sua passagem^[30].

A maioria dos compostos químicos atravessa a placenta por difusão passiva. Existem, no entanto, outros mecanismos possíveis de passagem: a difusão facilitada, o transporte ativo, a pinocitose e a filtração.

A passagem por difusão passiva é regida pela lei de Fick: $V_{dif} = [D \times S \times (C_M - C_F)] / a$, sendo V_{dif} - Taxa de difusão; D - Coeficiente de difusão; S - Área superficial; C_M - Concentração na circulação materna; C_F - Concentração na circulação fetal; a - Espessura da placenta.

A passagem de substâncias através da membrana placentária depende do gradiente de concentrações entre a circulação materna e a circulação fetal, da superfície de contacto, da espessura da membrana e das propriedades químicas e físicas das moléculas. Os compostos químicos atravessam a placenta em função de

algumas características físico-químicas tais como a solubilidade lipídica, o tamanho molecular, o grau de ionização (pKa) e a ligação às proteínas plasmáticas. A solubilidade lipídica de um fármaco é um fator determinante do seu volume de distribuição, sendo que os fármacos mais lipofílicos apresentam maiores volumes de distribuição. Este parâmetro é uma medida da extensão da distribuição de um fármaco fora do compartimento vascular e pode ser interpretado como sendo uma relação entre a quantidade total de fármaco absorvida pelo organismo e a quantidade de fármaco presente numa unidade de volume de sangue (ou plasma^[31]). Outro parâmetro que pode influenciar essa passagem é o pH^[30, 32].

As moléculas lipídicas não ionizadas com peso molecular inferior a 600 dalton (Da) atravessam a membrana por difusão passiva. Os xenobióticos estruturalmente similares a compostos endógenos podem ser reconhecidos como substratos e atravessar a placenta da mesma forma.

A estrutura da placenta sofre modificações durante a gravidez. Às 16 semanas ocorre uma redução na espessura da membrana basolateral de 10 micra para 1-2 micra, o que se deve ao desaparecimento de parte do citotrofoblasto, tornando a placenta mais permeável. Na última fase da gravidez aumenta o fluxo sanguíneo na placenta e a superfície de contacto, o que aumenta a transferência de fármacos. A exposição fetal baseia-se no equilíbrio conseguido entre a fração não ligada do fármaco no plasma materno e no plasma fetal, porque o grau de ligação às proteínas plasmáticas afeta a passagem dos fármacos^[33].

Os transportadores presentes na placenta podem estar envolvidos em processos de transporte ativo ou facilitado. O processo de difusão

facilitada não requer energia pois segue um gradiente de concentração, é saturável e pode ser inibido por análogos estruturais dos substratos; os transportadores ativos requerem energia para o seu funcionamento, uma vez que funcionam contra o gradiente de concentração.

Existem substâncias químicas que atuam como ligandos para as proteínas transportadoras, o que pode modular a passagem de outras substâncias através das membranas biológicas^[34].

II.1.2. TRANSPORTADORES

A placenta apresenta uma quantidade significativa de transportadores que são proteínas que facilitam a transferência de nutrientes para o embrião/feto e exportam os produtos do seu metabolismo para a mãe. Tanto o sinciotrofoblasto como o endotélio dos capilares fetais expressam transportadores. No sinciotrofoblasto, os transportadores encontram-se tanto na membrana apical (em contacto com a circulação materna) como na basolateral (em contacto com a circulação fetal), onde transferem os compostos para dentro ou para fora do sinciotrofoblasto^[35]. A maioria dos transportadores pode atuar contra o gradiente de concentração, o que permite modular, por exemplo, a exposição a fármacos com o intuito de tratar a mãe ou o filho^[30].

Muitos destes transportadores regulam a passagem de xenobióticos através da placenta. Estas proteínas garantem a passagem de substâncias que não entram por difusão simples, nomeadamente alguns nutrientes essenciais ao desenvolvimento do feto. Os transportadores são, por outro lado, uma parte integrante do mecanismo de defesa da placenta, uma vez que promovem

a passagem de substâncias de forma seletiva e removem substâncias tóxicas. Desta forma, controlam o ambiente químico que envolve o feto, ao mesmo tempo que constituem uma barreira à passagem de determinados xenobióticos (nomeadamente fármacos).

A exposição fetal é determinada pelo efeito combinado dos transportadores, da sua natureza e localização em relação às células da placenta e da sua especificidade para diferentes substratos^[35]. Os transportadores tanto podem aumentar (bombas de influxo) como diminuir (bombas de efluxo) a concentração dos compostos na célula. Consequentemente, um transportador de efluxo que se encontre na membrana apical do sincitiotrofoblasto pode proteger o feto da exposição a determinada substância, enquanto que um transportador localizado na membrana basolateral pode ter o efeito contrário^[35]. Além disso, existem ainda os transportadores que funcionam quer como bombas de influxo quer como bombas de efluxo, consoante o gradiente de concentração, através da difusão facilitada.

A placenta é um órgão rico em bombas de influxo e de efluxo, o que modula a exposição do feto a xenobióticos. Por exemplo, um fármaco usado para tratar a grávida pode ser tóxico para o feto se os transportadores presentes na placenta não o excluírem do compartimento fetal. O tipo de transportadores presentes na placenta apresenta, por conseguinte, um papel relevante tanto ao nível da eficácia terapêutica como no da toxicidade desse fármaco para o feto. A alteração da atividade dos transportadores, que pode ser devida a interações entre fármacos que sejam substratos ou inibidores desses transportadores, pode induzir alterações na concentração

dos fármacos no compartimento fetal, originando doses subterapêuticas ou, pelo contrário, doses tóxicas^[30].

Transportadores de serotonina e noradrenalina

Os transportadores de 5-HT e NA pertencem a uma família de transportadores dependentes de Na/Cl. Ambos são expressos na placenta, nomeadamente nas vilosidades coriônicas. A função dos transportadores de 5-HT na placenta relaciona-se com o controlo da concentração de 5-HT no espaço entre as vilosidades, de modo a garantir um fluxo sanguíneo suficiente para a placenta. Sabendo que a 5-HT desempenha um papel relevante no desenvolvimento do SNC durante a embriogénese, estes transportadores parecem também contribuir para o fornecimento deste neurotransmissor ao embrião^[35].

Os transportadores de 5-HT localizam-se no cérebro, onde atuam transferindo a 5-HT da fenda sináptica para o neurónio. Os antidepressores tricíclicos e os ISRS, pelo seu modo de ação, podem inibir a função destes transportadores não só no cérebro como também na placenta, o que diminui a quantidade de 5-HT disponível no compartimento fetal.

Bombas de efluxo

As bombas de efluxo têm a capacidade de modular a absorção, distribuição, metabolismo e eliminação de xenobióticos. Se o transportador estiver localizado na membrana apical, vai conduzir o xenobiótico para a circulação materna; se, pelo contrário, estiver localizado na membrana basolateral, vai transportar o xenobiótico para a

circulação fetal. A maioria dos transportadores de efluxo encontrados na placenta localiza-se na membrana apical, em contacto com a circulação materna. Assim, conferem proteção ao feto contra substâncias tóxicas^[35].

Foram identificadas várias bombas de efluxo, donde se salientam os transportadores pertencentes à *ATP binding-cassette* (ABC): glicoproteína-P (Pgp); *Multidrug Resistance-Associated Proteins* (MRPs) e *Breast Cancer Resistant Protein* (BCRP)^[33, 35-38]. A *ATP binding-cassette* é uma superfamília de transportadores, sendo a grande maioria responsável pelo transporte ativo de uma extensa variedade de compostos através das membranas biológicas, nomeadamente fosfolípidos, iões, peptídeos, esteroides, polissacáridos, aminoácidos, fármacos e outros xenobóticos^[39]. Como se trata de uma família de transportadores ativos, requerem a ligação e subsequente hidrólise de ATP, de maneira a obterem energia que permita a passagem dos substratos.

Os transportadores ABC são a Pgp, as MRPs e a BCRP. Estas proteínas foram encontradas em níveis elevados na barreira hematoencefálica, na placenta, no fígado, no intestino e no rim. A Pgp e as MRPs foram detetadas na placenta desde o início até ao final da gestação^[40].

Glicoproteína-P (Pgp)

A glicoproteína-P é uma proteína transmembranar codificada pelo gene *MDR1* (*human multidrug resistance gene*). Expressa-se nas microvilosidades da membrana do sincitiotrofoblasto em contacto com a circulação materna, onde medeia o efluxo de fármacos – maioritariamente hidrofóbicos, neutros ou catiónicos – do

compartimento fetal, protegendo, deste modo, o feto da ação dos xenobióticos^[35]. Transporta moléculas de peso compreendido entre 200 e 1900 Da, como é o caso do cortisol^[32, 38]. Esta proteína apresenta múltiplos locais de ligação, estando alguns envolvidos no transporte direto de substratos e outros na regulação da sua própria atividade^[38].

O efluxo mediado pela Pgp ocorre de forma unidirecional da circulação fetal para a circulação materna^[33]. A principal função desta proteína na placenta é, por conseguinte, prevenir a entrada de compostos tóxicos na circulação fetal. A sua expressão vai sendo alterada no decurso da gravidez, sendo muito elevada no início e decrescendo drasticamente perto do final do período de gestação^[30, 36, 38]. É possível presumir que a expressão de Pgp esteja mais aumentada no início da gravidez devido ao facto de, nesta fase inicial, o feto ser mais sensível ao efeito tóxico dos xenobióticos ou de diversas substâncias endógenas, sendo mais necessário um mecanismo protetor; à medida que a gravidez avança, a necessidade de proteção diminui, reduzindo-se assim a expressão da Pgp. A regulação desta proteína parece estar associada aos níveis de estrogénios e progesterona^[30].

A Pgp pode, portanto, influenciar a disposição de determinados xenobióticos durante a gravidez e, conseqüentemente, afetar a escolha terapêutica. Se forem usados fármacos que sejam substratos da Pgp, a exposição fetal a estes será mínima, principalmente no início da gravidez. Caso o objetivo seja o tratamento do feto, devem ser usados fármacos que não sejam substratos deste transportador. Por outro lado, diversos estudos referem que uma inibição da atividade da Pgp

conduz a uma alteração na passagem dos fármacos que utilizam este transportador^[36]. Assim, substâncias capazes de inibir a Pgp aumentam os níveis de determinados fármacos no trofoblasto, uma vez que aumentam a sua transferência da membrana apical para a membrana basolateral e, posteriormente, para o compartimento fetal^[37].

A presença de polimorfismos característicos dos genes que codificam a Pgp também pode alterar o seu perfil de atuação^[36].

São fármacos substratos da Pgp alguns antirretrovirais como o indinavir, antieméticos como a domperidona, alguns citostáticos e certos fármacos que atuam no aparelho cardiovascular como a digoxina e o carvedilol. A ciclosporina, o tamoxifeno e o verapamil são exemplos de inibidores deste transportador^[32]. Fármacos antidepressores como a sertralina, a fluoxetina e a paroxetina são, em doses terapêuticas, inibidores competitivos potentes da Pgp *in vitro*. Assim, a terapêutica com antidepressores durante a gravidez pode conduzir à inibição da atividade desta glicoproteína na barreira placentar, o que pode justificar alguns dos efeitos verificados no feto^[38].

Multidrug Resistance-Associated Proteins (MRPs)

Os transportadores MRPs são constituídos por três famílias: MRP1, MRP2 e MRP3. No final da gestação, a placenta apresenta os três tipos de transportadores.

O MRP2 expressa-se na membrana apical do sinciciotrofoblasto, enquanto que o MRP1 e o MRP3 são expressos na membrana basolateral e no endotélio dos vasos sanguíneos^[35]. Estes transportadores medeiam o efluxo do compartimento fetal para o compartimento

materno de conjugados de xenobióticos polares ou metabolitos de compostos endógenos incluindo fármacos orgânicos aniônicos, conjugados glucoronados com glutationa e sulfato e nucleótidos^[32]. Enquanto que tanto o MRP1 como o MRP3 transportam conjugados glucoronados, apenas o MRP1 transporta glutationa e conjugados com glutationa^[35].

São exemplos de substratos do transportador MRP1 o metotrexato e a colchicina, do MRP2 a ceftriaxona, a rifampicina e a fenitoína e do MRP3 o paracetamol e o metotrexato^[41].

Breast Cancer Resistant Protein (BCRP)

O transportador BCRP localiza-se na membrana apical do sinciciotrofoblasto. A sua função na placenta ainda não é totalmente conhecida, mas pensa-se que limite a transferência de compostos da circulação materna para a circulação fetal da mesma forma que a Pgp^[35]. Esta proteína confere resistência a um grupo alargado de substâncias nas quais se incluem substâncias hidrofóbicas e hidrofílicas, aniões orgânicos e conjugados de compostos endógenos e exógenos^[30, 42]. Para além da atividade protetora, a BCRP também pode estar envolvida na regulação da síntese de estrogénio pela placenta^[30].

A expressão da BCRP também varia consoante a fase da gestação. Embora os dados ainda não sejam consistentes, parece haver uma diminuição dessa expressão ao longo da gravidez, o que pode ser explicado pela ação das hormonas e dos fatores de crescimento que sofrem modificações drásticas durante este período^[30, 35, 42].

Tal como para a Pgp, também os genes que codificam a BCRP podem apresentar polimorfismos^[36].

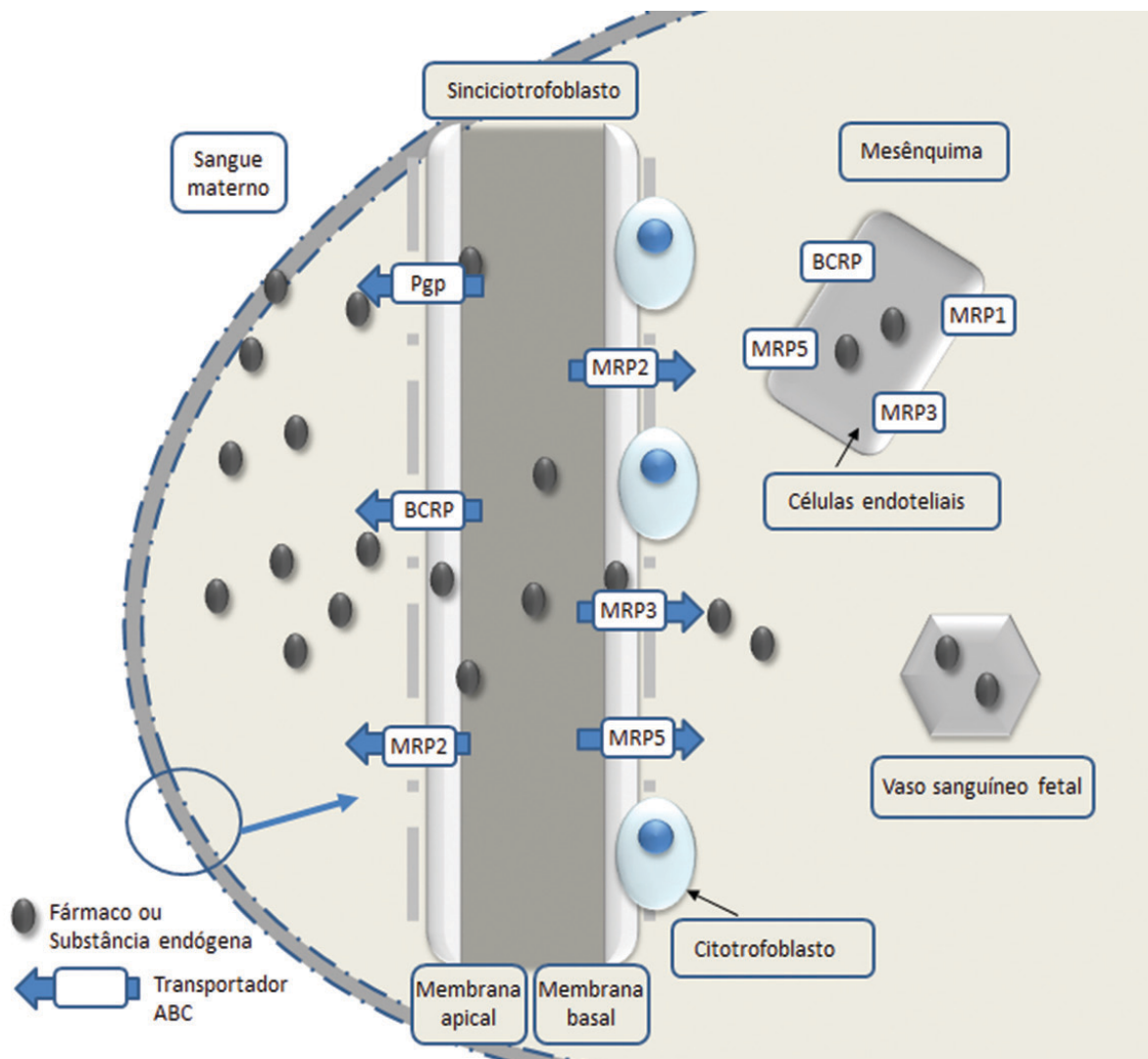


Figura 1 – Barreira placentária. Adaptado de HUTSON, J.R.; KOREN, G.; MATTHEWS, S.G. - Placental P-glycoprotein and breast cancer resistance protein: influence of polymorphisms on fetal drug exposure and physiology. *Placenta*. 31:5 (2010) 351-357.

Quando se pretende limitar a exposição fetal a um fármaco devem ser preferidas moléculas que sejam transportadas pela BCRP, enquanto que, se o objetivo for o tratamento fetal, devem ser preferidas moléculas que não se liguem a este transportador. As interações entre fármacos na barreira placentar que levam à inibição da BCRP podem acontecer quando forem administrados simultaneamente substratos da BCRP e inibidores do mesmo, o que pode conduzir a uma maior exposição fetal dos primeiros^[42].

São fármacos substratos da BCRP alguns citostáticos como o metotrexato e anti-histamínicos H₂ como a cimetidina^[43]. Na figura 1 encontra-se esquematizada a barreira placentária e os locais de ação dos transportadores ABC.

II.1.3. ENZIMAS DA PLACENTA

A placenta expressa enzimas envolvidas nas fases I e II das reações de biotransformação. As reações de fase I podem implicar a alteração ou exposição de grupos funcionais e as de fase II podem levar à formação de conjugados com os grupos funcionais expostos. No que concerne à metabolização de fármacos pelas enzimas do citocromo P450, a atividade funcional da placenta está confinada às isoformas CYP1A e CYP2E1^[32].

A administração simultânea de fármacos ou outras substâncias pode resultar numa indução ou inibição enzimática. A indução enzimática apresenta alguma seletividade e traduz-se num aumento da atividade metabólica, que resulta de uma estimulação específica da síntese de alguns sistemas enzimáticos. Pelo contrário, a inibição enzimática reflete uma diminuição da atividade metabólica enzimática e é um processo que se

pode desenvolver de forma competitiva (quando o agente inibidor reduz a metabolização do substrato uma vez que funciona como substrato alternativo ou porque ocupa os centros ativos da enzima) ou não competitiva (quando o agente inibidor forma um complexo com a enzima que torna impossível a interação desta com o substrato)^[11].

A presença de enzimas metabólicas na placenta tanto pode funcionar como barreira protetora, se metabolizar compostos tóxicos antes que estes sejam capazes de atingir o feto, como pode exacerbar a toxicidade fetal, se originar metabolitos ativos.

II.II. TERATOGENICIDADE

A teratologia é a ciência que estuda as causas, mecanismos e padrões de desenvolvimento anormais.

Um defeito congénito, também designado por malformação congénita ou anomalia congénita, define-se como sendo um transtorno estrutural, comportamental, funcional ou metabólico na altura do nascimento. Anomalias estruturais graves ocorrem em 2 a 3% dos recém-nascidos vivos e outras 2 a 3% são reconhecidas em crianças por volta dos cinco anos, o que perfaz um total de 4 a 6%^[28]. As anomalias congénitas podem ser únicas ou múltiplas, bem como de grande ou reduzido significado clínico. As anomalias *minor* ocorrem em aproximadamente 14% dos recém-nascidos^[29] e, apesar de não serem diretamente prejudiciais para a saúde, estão muitas vezes associadas à presença de defeitos mais graves. As crianças portadoras de uma anomalia *minor* têm 3% de probabilidade de ter uma malformação *major* e as crianças que apresentam duas anomalias *minor*

têm essa probabilidade aumentada para os 10%. Em casos de três ou mais anomalias, a probabilidade é de 20%^[28]. As malformações ocorrem durante a formação de estruturas, nomeadamente na organogénese, e podem causar a ausência total ou parcial de uma estrutura ou uma alteração na sua configuração normal. Muitas malformações têm a sua origem entre a 3ª e a 8ª semanas de desenvolvimento.

As desorganizações são, por sua vez, alterações morfológicas de estruturas já formadas e devem-se a processos destrutivos.

As deformações devem-se a forças mecânicas (por exemplo, compressão) que moldam o feto durante um período prolongado e envolvem frequentemente o sistema musculoesquelético.

Uma síndrome é um conjunto de anomalias que ocorrem juntas e têm uma causa comum específica.

Por fim, a associação é o aparecimento de duas ou mais anomalias que ocorrem juntas mas cuja causa não foi determinada.

A suscetibilidade a um agente teratogénico depende do estado de desenvolvimento em que se encontra o embrião/feto no momento da exposição. O período mais sensível é o que ocorre entre a 3ª e a 8ª semanas de desenvolvimento, durante o qual a diferenciação celular e a morfogénese estão no seu período mais crítico. O desenvolvimento do embrião é mais facilmente perturbado durante a formação dos tecidos e órgãos (organogénese), sendo que cada órgão e cada sistema pode ter um ou mais períodos de suscetibilidade, durante os quais o seu desenvolvimento pode ser perturbado.

Além disso, o tipo de anomalia congénita adquirida depende dos tecidos ou órgãos que estão mais suscetíveis no momento da exposição.

Os defeitos podem ser induzidos antes ou depois da organogénese, de tal forma que em nenhuma altura da gestação o feto está inteiramente seguro. A perturbação do desenvolvimento tem de ocorrer antes do fim do período crítico de desenvolvimento do tecido ou órgão para este ser alvo de uma malformação. O período mais crítico de desenvolvimento do cérebro ocorre entre a 13ª e a 16ª semanas, mas o seu desenvolvimento pode ser perturbado depois dessa altura, uma vez que é um órgão que se diferencia e cresce rapidamente após o nascimento.

A constituição genética (genótipo) do embrião influencia a sua resposta a um teratogénico, determinando em algumas situações a perturbação maior ou menor no seu desenvolvimento. O genoma materno também é importante, uma vez que tem influência no metabolismo dos fármacos e noutros processos bioquímicos e moleculares. A ocorrência de teratogenicidade está ainda dependente da dose e duração de exposição ao agente teratogénico. Para um fármaco ser considerado como teratogénico tem de existir uma relação dose-resposta em que se demonstre que quanto maior é a exposição durante a gravidez mais grave é o efeito a nível do fenótipo.

Os agentes teratogénicos atuam de maneiras específicas sobre as células e tecidos em desenvolvimento. Esses mecanismos podem envolver a inibição de um processo bioquímico ou molecular, morte celular, diminuição da proliferação celular ou outros fenómenos semelhantes.

Na figura 2 encontra-se esquematizado o progresso de desenvolvimento do embrião/feto e quais as fases mais suscetíveis de ação dos teratogénicos.

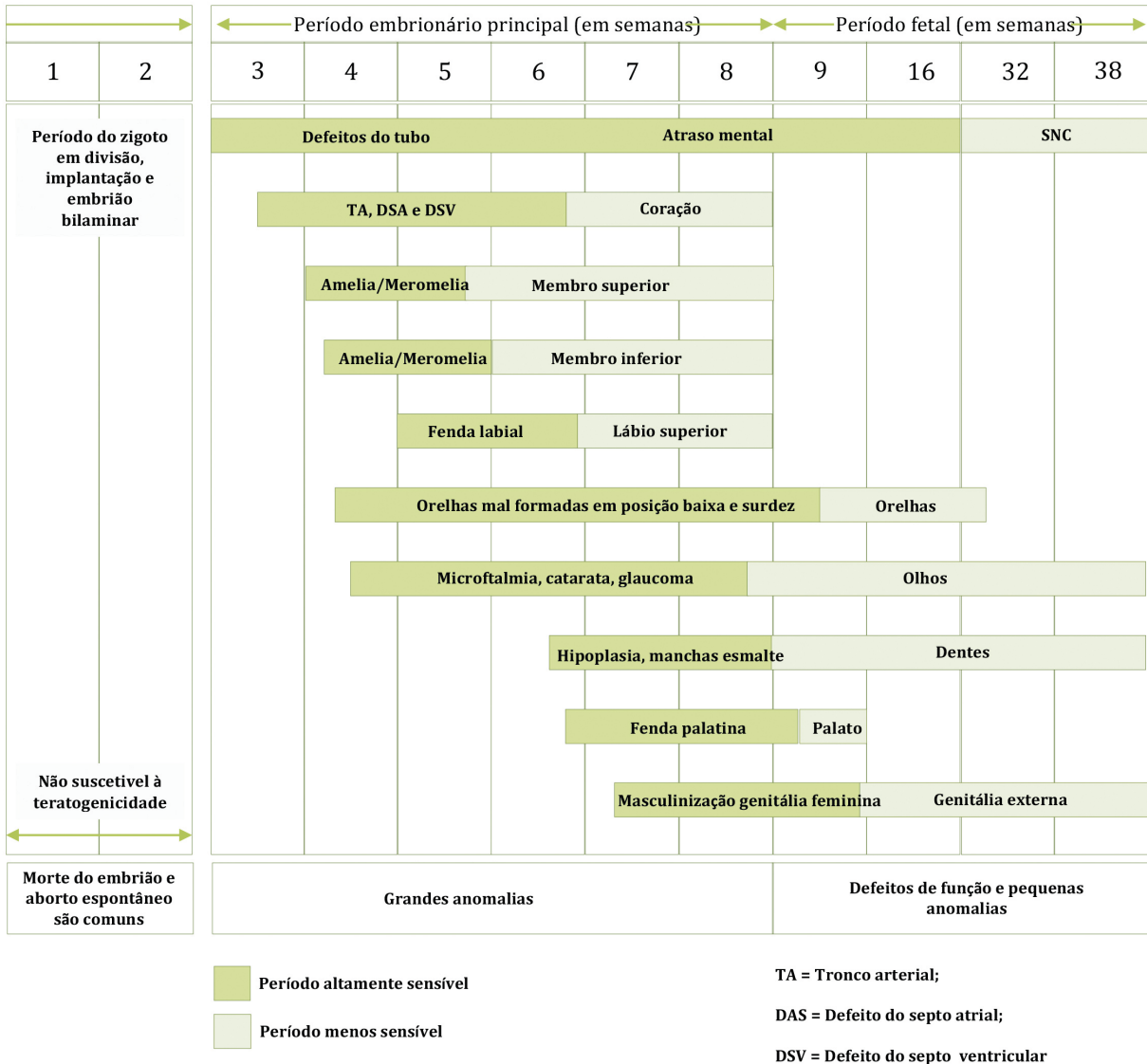


Figura 2 – Períodos críticos do desenvolvimento pré-natal. Adaptado de Persaud, M., *Embriologia básica*. 6ª ed. 2004. Elsevier. 462.

II.III. PASSAGEM DE FÁRMACOS ATRAVÉS DA PLACENTA

Como referido anteriormente, existem diversos fatores que facilitam ou impedem a passagem de fármacos através da placenta. Na figura 3 é apresentado um diagrama cujo objetivo é contribuir para determinar a probabilidade de um determinado fármaco atravessar a placenta,

com base nas suas características físico-químicas e ligação a transportadores específicos.

No final da gravidez a espessura da placenta diminui, aumenta o fluxo sanguíneo e diminui a quantidade de glicoproteína-P, o que proporciona uma maior passagem dos fármacos através da placenta. Assim, nesta fase em que o efeito protetor está diminuído, o feto já não é suscetível à ocorrência de malformações. No entanto,

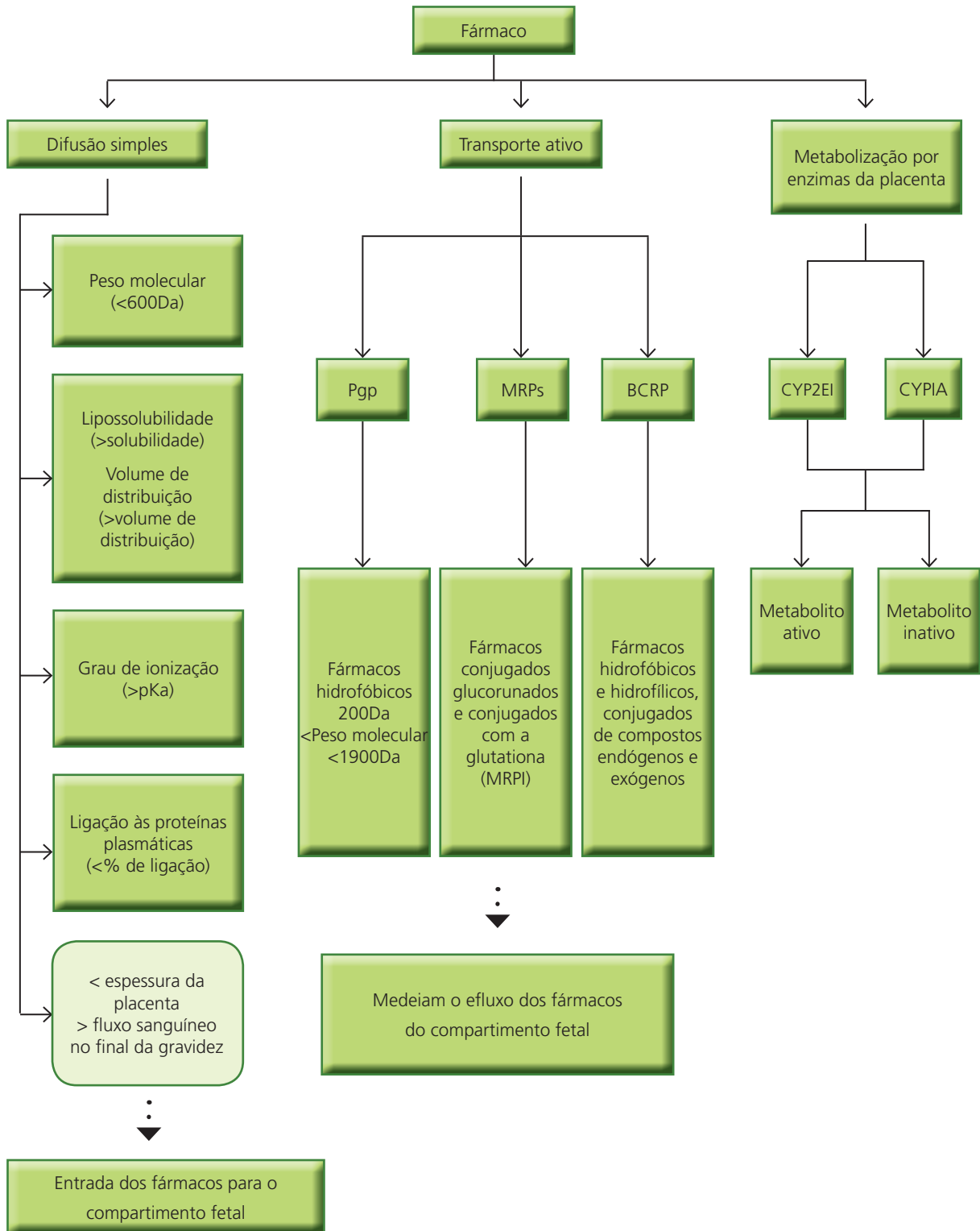


Figura 3 - Fatores condicionantes da passagem dos fármacos através da placenta.

a passagem do fármaco pode originar uma deficiência na atividade do sistema alvo do fármaco.

A presença de substratos ou inibidores dos transportadores e fatores que possam influenciar a ligação do fármaco às proteínas plasmáticas podem alterar a passagem dos fármacos através da placenta, o que torna este mecanismo um processo dinâmico.

Se estes dados forem recolhidos para um determinado fármaco é possível fazer uma previsão da extensão da passagem placentar, o que será de extrema importância não só quando se pretende evitar a exposição do embrião/feto a essa molécula como nas situações em que o alvo terapêutico se localiza no próprio embrião/feto.

Qual a probabilidade de determinado fármaco atingir o embrião/feto?

Para saber se um fármaco consegue atravessar a placenta por difusão simples é preciso ter em consideração o seu peso molecular, a sua lipossolubilidade, o seu grau de ionização e a sua capacidade de ligação às proteínas plasmáticas. A passagem por difusão simples será mais provável para fármacos de pequena dimensão, lipossolúveis, pouco ionizados e pouco ligados às proteínas plasmáticas. Vejamos o caso da amitriptilina: tem um peso molecular de 313,8 Da, portanto inferior a 600 Da, o que é favorável à sua passagem por difusão simples; o seu volume aparente de distribuição de 17 L/Kg indica uma ampla distribuição pelo organismo, o que sugere uma elevada lipossolubilidade, o que permite, também, a difusão simples; o pKa de 9,40 revela pouca ionização, indispensável à difusão simples; apenas a forte ligação da amitriptilina às

proteínas plasmáticas – cerca de 96% – poderá significar uma menor quantidade de fármaco disponível para atravessar a placenta por este processo.

Por outro lado, sabe-se que a amitriptilina se liga ao transportador de efluxo MRP1, o que reduz o seu tempo de permanência no compartimento fetal. No entanto, em determinadas circunstâncias – tais como na presença de inibidores ou outros substratos deste transportador – a sua atividade pode estar diminuída, o que implicará a presença do fármaco no compartimento fetal durante mais tempo do que o previsto.

Relativamente à metabolização enzimática placentária, a amitriptilina é substrato tanto da CYP1A2 como da CYP2E1, funcionando neste caso também como inibidor. Assim, este fármaco é metabolizado na placenta, e sabe-se que origina um metabolito ativo que é a nortriptilina, também ela substrato da CYP1A2 e inibidor da CYP2E1. Se se estiver na presença de outras substâncias que interfiram com estas isoenzimas, a metabolização da amitriptilina poderá estar comprometida.

A conjugação de todos estes fatores permite encarar a hipótese teórica da amitriptilina atravessar a placenta e atingir o embrião/feto. Estes dados estão de acordo com a informação encontrada na literatura que sugere a passagem placentar deste fármaco. A informação descrita na literatura baseia-se em casos de exposição durante a gravidez e nos efeitos verificados no embrião, feto e recém-nascido. Desta forma, a informação teórica relativa às características físico-químicas da amitriptilina concorda com a informação obtida em casos de exposição fetal ao fármaco.

PARTE III

A parte III tem como principal objetivo o desenvolvimento de um algoritmo para suporte à decisão clínica. Os algoritmos servem de apoio à decisão clínica em casos de depressão pré- e pós-concepção e são acompanhados de um esquema de monitorização clínica tanto para a mãe como para o feto e recém-nascido.

A exposição do embrião/feto à depressão da mãe e/ou aos fármacos antidepressores pode ocorrer em situações em que a mulher:

1. Apresenta sintomas de depressão, está em terapêutica com antidepressores quando engravida ou está em terapêutica com antidepressores e pretende engravidar – exposição pré-concepção.
2. Está grávida quando é diagnosticada a depressão; nestes casos é importante distinguir se é uma depressão ligeira ou uma depressão moderada/grave, uma vez que o grau da depressão pode conduzir a opções terapêuticas distintas – exposição pós-concepção.

Durante a gravidez e no período neonatal é importante que se faça tanto a monitorização clínica da grávida no que respeita à evolução da doença e da gravidez como a monitorização do feto e, posteriormente, do recém-nascido. Em qualquer um dos casos é importante que o tratamento não seja interrompido, a não ser que se verifique uma remissão completa da doença. No caso de remissão desta, deve optar-se por fazer uma suspensão gradual da terapêutica para evitar a síndrome de abstinência.

Depressão pré-concepção

Esta situação é relativamente frequente na população e ocorre em duas circunstâncias diferentes: ou a mulher está em tratamento com antidepressores quando engravida ou apresenta sintomas de depressão sem ter ainda começado tratamento. Tanto numa situação como na outra o embrião fica exposto desde a concepção seja aos

efeitos da medicação seja aos efeitos da doença e requer acompanhamento desde que é confirmada a gravidez. Uma gravidez intencional requer sempre uma avaliação da terapêutica para decidir se a mulher está estabilizada e apta a engravidar sem correr riscos para o feto.

Depressão pós-concepção

O aparecimento da depressão durante a gravidez requer sempre tratamento uma vez que, independentemente do trimestre em que ocorra, traz sempre consequências negativas para o embrião/feto.

III.I. ALGORITMO DE SUPORTE À DECISÃO CLÍNICA

Depressão ligeira

Perante a situação de depressão ligeira não tratada, a primeira opção pode passar pelo acompanhamento psicoterapêutico, e só se esta intervenção não conduzir a uma evolução positiva da doença será necessário introduzir terapêutica medicamentosa^[12]. Vários estudos sobre alternativas ao tratamento com antidepressores referem a eficácia da psicoterapia como alternativa terapêutica em situações de depressão ligeira^[14].

Depressão moderada/grave

Devido à gravidade dos sintomas e à gravidade dos efeitos que pode ter sobre o desenvolvimento do embrião/feto, uma depressão moderada/grave nunca pode ser tratada apenas com

acompanhamento psicoterapêutico, apesar de este poder ser adicionado à terapêutica medicamentosa instituída para potencializar o tratamento. O benefício terapêutico que se obtém através do tratamento com antidepressores sobrepõe-se ao risco da depressão durante a gravidez e no período pós-parto, tanto para a mãe como para o filho^[14].

Uma mulher com depressão moderada/grave pode estar com ou sem tratamento quando pretende engravidar ou engravida acidentalmente. Estas duas situações originam acompanhamento diferente.

Situação I – Mulher não grávida sem tratamento

Nesta situação, tanto a gravidez acidental como a gravidez planeada originam a mesma decisão terapêutica: a instituição do tratamento farmacológico com ISRS. Esta terapêutica deve obedecer aos seguintes critérios:

1. Tratamento baseado em monoterapia – este aspeto é essencial, uma vez que as associações de medicamentos (seja com outros ISRS, com outras classes de antidepressores ou com benzodiazepinas) são mais propensas ao aparecimento de malformações;
2. O fármaco escolhido para o tratamento não deve ser a paroxetina – a paroxetina é a que evidencia maior risco de ocorrência de anomalias congénitas, nomeadamente a nível cardiovascular^[44];
3. A dosagem deve ser a mínima capaz de originar uma resposta terapêutica efetiva – para que o embrião/feto seja sujeito à mínima exposição possível.

Após quatro a oito semanas deve ser efetuada uma avaliação da efetividade da terapêutica e, no caso dos resultados serem positivos, a mulher deve manter o tratamento e/ou considerar-se apta para engravidar.

Situação II – Mulher não grávida em tratamento

Se uma mulher com depressão e que está a ser tratada engravidar acidentalmente é necessário reavaliar a terapêutica em curso, nomeadamente no que se refere à escolha do fármaco antidepressor.

Como os antidepressores tricíclicos deixaram de ser a opção de primeira linha no tratamento da depressão^[45] é menos frequente que uma mulher engravide enquanto toma antidepressores tricíclicos do que enquanto toma ISRS. O mesmo acontece com os ISRSN, com os inibidores da MAO e com os agonistas dos recetores de melatonina, que não constituem tratamento de primeira linha na depressão. Como estes fármacos atravessam a placenta e são menos conhecidos quanto à sua eficácia e segurança relativamente à grávida e ao feto, não são a escolha adequada para a gravidez. As situações em que os antidepressores tricíclicos parecem apresentar vantagens em relação aos ISRS são aquelas em que a grávida apresenta risco de hemorragia elevado ou grande agitação, uma vez que apresentam atividade sedativa mais marcada^[21]. No entanto, são necessários mais estudos para confirmar esta informação. Se se estiver perante uma situação de depressão moderada/grave em que a mulher está em terapêutica com antidepressores tricíclicos, é preferível fazer a troca para os ISRS logo que seja confirmada a gravidez. A escolha do ISRS obedece aos critérios

definidos anteriormente – monoterapia, exclusão da paroxetina, dose mínima efetiva – e requer uma avaliação da terapêutica após quatro a oito semanas, na qual pode ser definido um ajuste de dose ou mudança de fármaco se houver necessidade. Se se estiver perante um caso em que não é possível fazer a troca de classe medicamentosa, o que pode acontecer por diversos motivos tais como intolerância a efeitos adversos dos ISRS, maus resultados anteriores ou necessidade de fármacos com maior potencial sedativo, a grávida deve continuar a terapêutica com os tricíclicos, enquanto se monitoriza o feto e o recém-nascido.

Na situação em que a mulher está em tratamento com ISRS quando engravida é essencial que continue o tratamento instituído, desde que esteja de acordo com os critérios descritos anteriormente.

No caso de a mulher pretender engravidar é importante estabilizar a terapêutica com ISRS, verificando as condições anteriores. Se alguma destas condições não se verificar deve ser feita uma reavaliação da terapêutica, que pode passar por alterar o fármaco ou fazer um ajuste de dose.

Na figura 4 é apresentado o algoritmo de decisão clínica que inclui a informação anterior.

III.II. MONITORIZAÇÃO CLÍNICA

A monitorização do embrião/feto e do recém-nascido deve ter em consideração os efeitos que advêm da exposição aos fármacos e à própria doença. É importante, em casos de exposição intrauterina, monitorizar tanto o feto como o

recém-nascido, para se poderem identificar possíveis complicações. Relativamente à grávida, é necessário monitorizar a terapêutica instituída no que concerne à progressão da doença e avaliação da sua efetividade. Uma terapêutica não efetiva expõe o feto tanto aos efeitos da doença como aos dos fármacos.

Na situação em que a mulher está a tomar antidepressores quando engravida, o embrião/feto também está exposto aos efeitos dos fármacos e eventualmente da doença, se a terapêutica não estiver a ser efetiva, pelo que é importante monitorizar estes dois fatores.

Se a mulher não está sob terapêutica quando engravida, é necessário monitorizar o embrião/feto tendo em consideração os efeitos da doença^[46-48].

Exposição à terapêutica

Relativamente à monitorização do efeito dos fármacos, importa distinguir entre o que deve ser monitorizado no feto e depois no recém-nascido.

Monitorização do feto

A monitorização do feto assenta na ecografia, que é um meio de diagnóstico inócuo e amplamente utilizado durante a gestação para avaliar o crescimento e bem-estar do feto, permitindo detetar a presença de malformações. A maioria das malformações congénitas devidas à exposição a antidepressores ocorre quando a exposição é coincidente com a formação e diferenciação de estruturas embrionárias, uma vez que é nesta altura que o embrião é mais suscetível aos efeitos dos fármacos. A maioria das malformações detetadas localiza-se

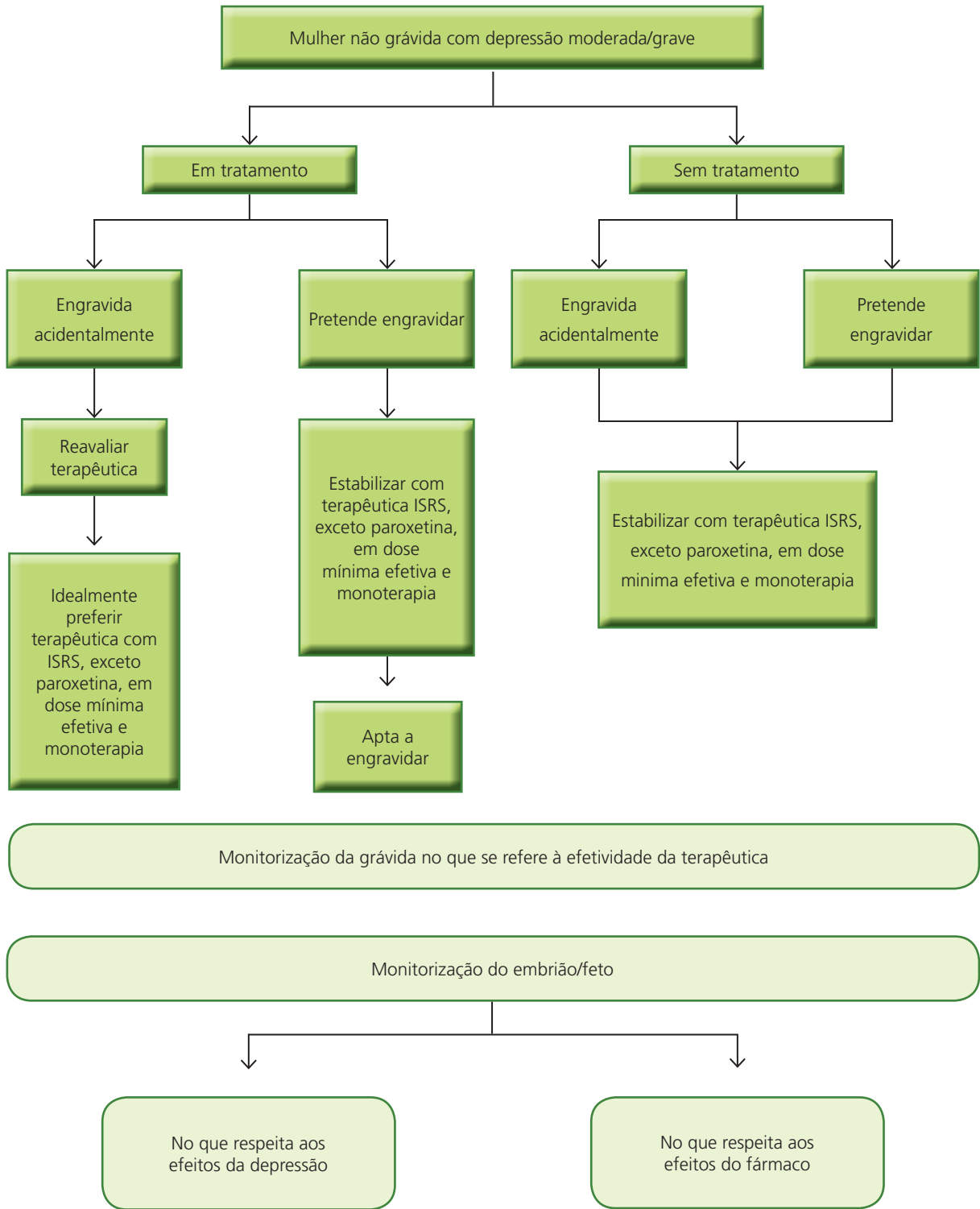


Figura 4 – Algoritmo de suporte à decisão clínica.

a nível cardíaco, embora também se possa verificar a ocorrência de onfalocelo e craniossinostose.

Tal como a maioria dos órgãos, o coração forma-se durante o período da organogénese e é durante o período fetal que ocorre a diferenciação e desenvolvimento do sistema cardiovascular. Assim, torna-se necessário monitorizar o feto por ecografia durante estes dois períodos. A ecografia do primeiro trimestre pode detetar a presença de onfalocelo ou anomalias dos membros. A ecografia morfológica, habitualmente realizada entre as 18 e as 22 semanas de gestação, permite associar um exame ecocardiográfico fetal para avaliar a possibilidade de anomalias cardíacas^[47]. A quantificação dos níveis de α -fetoproteína no soro materno deve ser feita entre as 16 e as 18 semanas, uma vez que, se forem detetados valores elevados, isso pode indicar deficiências do tubo neural como espinha bífida e anencefalia, alterações facilmente detetadas na ecografia do primeiro trimestre.

A prevenção do parto prematuro, através de restrição de atividade física ou mesmo repouso, deve ser aconselhada. O diagnóstico precoce de risco de parto prematuro baseia-se na análise de marcadores bioquímicos, alterações da contratilidade uterina e encurtamento do colo do útero, que pode ser verificado por avaliação ecográfica endovaginal e exame físico direto.

Monitorização do recém-nascido

Quando a exposição a antidepressores, principalmente ISRS e ISRSN, ocorre de forma tardia na gravidez (principalmente no terceiro trimestre) verifica-se, em alguns recém-nascidos, a ocorrência de síndrome de abstinência e/ou hipertensão pulmonar persistente. Assim,

é importante que estes recém-nascidos sejam acompanhados mais atentamente devido à possibilidade de ocorrência destes efeitos neonatais transitórios. A monitorização dos recém-nascidos (até três dias após o parto) deve ser baseada na possibilidade de ocorrência destas situações (tabela 2).

Imediatamente após o parto, ao determinar o Índice de Apgar, alguns destes parâmetros são avaliados, mas é conveniente que não o sejam apenas na altura do parto mas também durante os três dias seguintes. É ainda aconselhável que estes recém-nascidos sejam mantidos num ambiente com poucos estímulos, com ausência de ruído e iluminação ligeira e que sejam sujeitos ao mínimo de manipulação possível^[46].

Relativamente ao aparecimento de possíveis complicações, e nomeadamente no caso de ocorrência de hipertensão pulmonar persistente, poderá ser necessário recorrer a oxigenação adicional do recém-nascido. Pode existir ainda a necessidade de recurso à administração de sedativos ou anticonvulsivantes para minimizar a síndrome de abstinência. Estão descritos casos em que é feito tratamento com clorpromazina uma vez que esta substância apresenta características sedativas e antiserotoninérgicas^[46]. Há também estudos em que se recorreu ao tratamento do recém-nascido com os próprios ISRS. Segundo a base de dados *Motherisk* (<http://www.motherisk.org/women/index.jsp>) é possível tratar os recém-nascidos com pequenas quantidades de ISRS quando se verificam problemas respiratórios, embora ainda não seja uma prática generalizada. Esta possibilidade terapêutica aparece mais associada à sertralina que a outros ISRS.

Tabela 2 – Monitorização do recém-nascido.

Parâmetros a avaliar no recém-nascido	
<i>Temperatura</i>	Dificuldade em estabilizar a temperatura que também pode ser manifestada por tremores (hipotermia)
<i>Glicémia</i>	Crises de hipoglicémia podem ser responsáveis por problemas mais graves tais como danos neurológicos
<i>Coração e frequência cardíaca</i>	Rastreamento de complicações cardíacas e taquicardia
<i>Capacidade respiratória</i>	Identificação/tratamento de situações de hipertensão pulmonar, cianose e taquipneia
<i>Reflexos e tônus muscular</i>	Ocorrência de convulsões, hiper- e hipotonicidade, agitação, irritabilidade e baixo reflexo de sucção
<i>Quantificação dos níveis de bilirrubina</i>	Deteção de icterícia (principalmente após exposição a antidepressores tricíclicos)
<i>Peso</i>	Baixo peso à nascença

Exposição à depressão

O efeito da depressão pode manifestar-se tanto no feto como no recém-nascido, o que implica uma monitorização ao longo da gestação.

Monitorização do feto

A monitorização do feto que é possível fazer nestas situações assenta essencialmente na ecografia que permite identificar a presença de malformações *major*.

Uma vez que a ocorrência de parto prematuro é uma possibilidade, a grávida deve ser alertada para este facto e diminuir os fatores de risco tais

como a atividade física intensa. Tal como referido na situação anterior, o diagnóstico do risco de parto prematuro pode ser realizado através da análise de marcadores bioquímicos, alterações da contratilidade uterina e encurtamento do colo do útero.

Monitorização do recém-nascido

Os principais efeitos da depressão no recém-nascido manifestam-se essencialmente na diminuição de peso, valores baixos do Índice de Apgar e complicações neonatais que incluem maior irritabilidade e menor estado de alerta do recém-nascido.

PARTE IV

Os sumários de teratogenicidade correspondem a uma compilação de informação relevante sobre cada fármaco, recolhida de várias fontes bibliográficas. Para cada classe terapêutica é apresentada informação comum a todo o grupo, sendo depois individualizada informação específica de cada fármaco no respetivo sumário.

IV.I. METODOLOGIA

Para a elaboração deste trabalho foi efetuada uma revisão bibliográfica no período compreendido entre janeiro e novembro de 2012.

Pesquisaram-se artigos na base de dados *Medline* através do operador *Pubmed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e consultaram-se os seguintes livros da especialidade:

- Anatomia e Fisiologia^[9];
- DSM-V Manual de Estatística e Diagnóstico das Perturbações Mentais^[2];
- Embriologia básica^[29];
- As bases farmacológicas da terapêutica^[1];
- Embriologia médica^[28];
- Prontuário Terapêutico 10^[49];
- Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas^[11].

Os sumários de teratogenicidade foram elaborados com base no modelo previamente desenvolvido na tese de doutoramento intitulada “Procedimentos Operativos Normalizados para a Resposta a Questões Clínicas. Aplicabilidade à Área da Segurança em Teratologia” da autoria de Ana Cristina Ribeiro Rama^[50].

Para o preenchimento dos sumários de teratogenicidade seguiu-se o procedimento que a seguir se descreve.

(Página deixada propositadamente em branco)

SUMÁRIOS DE TERATOGENICIDADE

1. CARACTERIZAÇÃO DO FÁRMACO

Nome comercial

A pesquisa efetuou-se na base de dados do INFARMED - Infomed (<http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>) e selecionou-se o medicamento original. A informação constante do RCM pode variar consoante a marca, pelo que se aconselha a consulta do RCM do medicamento prescrito para mais informação.

Classificação farmacoterapêutica

Selecionou-se a classificação farmacoterapêutica do *Prontuário Terapêutico 10*^[49].

Segundo a legislação portuguesa, no Despacho nº 21 844/2004, os antidepressores encontram-se classificados no grupo 2.9.3 (Sistema Nervoso Central/ Psicofármacos/ Antidepressores).

Código ATC: base de dados do INFARMED - Infomed (<http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>); foi também consultado o sítio do OMS (http://www.whocc.no/atc_ddd_index/).

No caso dos antidepressores, a classificação por código ATC é descrita da seguinte forma^[51]:

N *NERVOUS SYSTEM*

N06 *PSYCHOANALEPTICS*

N06A *ANTIDEPRESSANTS*

N06AA *Non-selective monoamine reuptake inhibitors*

N06AB *Selective serotonin reuptake inhibitors*

N06AF *Monoamine oxidase inhibitors, non-selective*

N06AG *Monoamine oxidase A inhibitors*

N06AX *Other antidepressants*

Caracterização físico-química

Peso molecular (Da)

O valor do peso em daltons corresponde ao valor do peso em g/mol.

Tendo em conta que, para a mesma substância ativa, é possível encontrar diferenças no peso molecular devido à forma em que se encontra, o valor apresentado corresponde ao do medicamento original, descrito no RCM (as exceções encontram-se assinaladas nos respetivos sumários de teratogenicidade).

pKa

Volume de distribuição (Vd)

Para estes parâmetros, pKa e Vd (indicativo da lipossolubilidade), efetuou-se a pesquisa por princípio ativo na base de dados *Medline* através do operador *Pubmed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), *Pubchem substance* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pcsubstance>) e *Pubchem compound* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pccompound>).

No caso do volume de distribuição foram consultadas várias fontes, encontrando-se descritas na tabela resumo das características físico-químicas dos fármacos (págs. 167-169).

Parâmetros farmacocinéticos

Metabolização enzimática placentária

Efetou-se pesquisa por princípio ativo na base de dados *Medline* através do operador *Pubmed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e *Pubchem substance* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pcsubstance>).

Ligação às proteínas plasmáticas

Efetou-se a pesquisa por princípio ativo no sítio www.drugs.com e obteve-se a informação na monografia do fármaco.

Comportamento farmacodinâmico

Transportadores de influxo

Não foi obtida informação para este parâmetro pelo que foi retirado dos sumários de teratogenicidade dos fármacos.

Transportadores de efluxo

Efetou-se pesquisa por princípio ativo na base de dados *Medline* através do operador *Pubmed* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) e *Pubchem substance* (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pcsubstance>).

2. INFORMAÇÃO SOBRE TERATOGENICIDADE

RCM

Data da 1ª AIM:

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) consiste num resumo da informação relevante que resulta da avaliação do medicamento e diz respeito às condições e especificações em que o medicamento foi aprovado. Para esta pesquisa utilizou-se a base de dados INFARMED – Infomed e selecionou-se o RCM do medicamento original. A data de primeira AIM obteve-se na mesma fonte (<http://www.infarmed.pt/infomed/pesquisa.php>).

Livro

Pregnancy summary -
Gerald. Briggs *et al.*
*Drugs in pregnancy and
lactation*, 9th edition,
2011.

Pesquisou-se informação relativa a cada fármaco e selecionou-se a informação proveniente do *pregnancy summary* que consta do livro *Drugs in pregnancy and lactation*^[52]

Monografias

1. MDX-Reprotox

1. A *Micromedex Healthcare (MDX)* é uma base de dados, acessível mediante subscrição, que inclui, entre muitas outras, a *Reprotox* – base de dados específica de teratogenicidade. Esta integra informação proveniente de outras 3 fontes: *Shepard*, *Reprorisk* e *Teris*.

2. MDX-DDE Pregnancy

2. A *Micromedex Healthcare (MDX)* é uma base de dados acessível mediante subscrição que inclui, entre muitas outras, a *DrugDex Evaluations (DDE)*, que é composta de monografias de medicamentos, as quais incluem os efeitos destes na gravidez. Nesta base de dados recolheu-se informação sobre a categoria de risco, a passagem placentar do fármaco e a gestão clínica (*Pregnancy*).

A categoria de risco apresentada inclui a categoria de risco da FDA (*Food and Drug Administration*) e a categoria de risco ADEC (*Australian Drug Evaluation Committee's*).

A classificação da categoria de risco da FDA considera 4 categorias^[53]:

A – Estudos controlados não indicam risco (estudos adequados e bem controlado sem mulheres grávidas não demonstraram risco para o feto).

B – Não há evidência de risco em seres humanos (estudos em animais demonstraram risco mas estudos em seres humanos não, ou não foram conduzidos estudos adequados em seres humanos e os conduzidos em animais foram negativos).

C – O risco não pode ser excluído (faltam estudos em seres humanos e os estudos em animais são positivos ou insuficientes para risco fetal). No entanto, o benefício potencial do uso do fármaco pode justificar o seu potencial risco.

D – Evidência positiva de risco (dados obtidos em diversos estudos ou na monitorização pós-comercialização evidenciam risco para o feto). No entanto, o benefício potencial pode superar o risco.

X – Contraindicado na gravidez (estudos em animais ou em seres humanos ou dados de investigação ou de monitorização pós-comercialização revelam risco fetal que ultrapassa claramente qualquer possível benefício para o indivíduo).

A categoria de risco usada na Austrália – ADEC – integra as seguintes categorias^[54]:

A – Fármacos que têm sido administrados a uma grande quantidade de mulheres grávidas e em idade fértil sem que tenha sido observado no feto um aumento da frequência de malformações ou outros danos prejudiciais diretos ou indiretos.

B1 – Fármacos que têm sido administrados apenas a um número limitado de mulheres grávidas e em idade fértil sem que tenha sido observado no feto um aumento da frequência de malformações ou outros danos prejudiciais diretos ou indiretos. Estudos em animais não revelam evidência de aumento de ocorrência de danos fetais.

B2 – Fármacos que têm sido administrados apenas a um número limitado de mulheres grávidas e em idade fértil sem que tenha sido observado em fetos humanos um aumento de frequência de malformações ou outros danos prejudiciais diretos ou indiretos. Estudos em animais são inadequados ou estão em falta, mas os dados disponíveis não revelam evidência do aumento de ocorrência de danos fetais.

B3 – Fármacos que têm sido administrados apenas a um número limitado de mulheres grávidas e em idade fértil sem que tenha sido observado no feto humano um aumento da frequência de malformações ou outros danos prejudiciais diretos ou indiretos. Estudos em animais mostram evidência de aumento da ocorrência de danos fetais. O significado deste facto em seres humanos é considerado incerto.

C – Fármacos que, para além dos seus efeitos farmacológicos, causaram ou podem ser suspeitos de causar danos prejudiciais no feto humano ou recém-nascido sem causar malformações. Estes efeitos podem ser reversíveis.

D – Fármacos que causaram, são suspeitos de terem causado ou espera-se que causem um aumento da incidência de malformações no feto humano ou danos irreversíveis. Estes fármacos podem também causar efeitos adversos.

X – Fármacos que apresentam um risco tão elevado de causarem danos permanentes no feto que não devem ser usados na gravidez ou quando existe a possibilidade de gravidez.

3. AHFS

3. A informação do AHFS (*American Hospital Formulary Service*) pode ser consultada livremente em *www.drugs.com*, pelo que não foi incluída neste trabalho.

Sistemas bibliográficos

1. *Pubmed/Medline*

1. A pesquisa realizou-se na *Medline/Pubmed*, utilizando conceitos *Mesh*, e incluiu artigos do período compreendido entre 2008 e 2012. A estratégia de pesquisa é explicada seguidamente.

2. *TOXNET - DART*

2. A pesquisa na *Toxnet* (<http://toxnet.nlm.nih.gov/>) realizou-se por princípio ativo. Após leitura do resumo selecionou-se a informação relevante.

3. *Cochrane*

3. A pesquisa na *Cochrane* (<http://www.cochrane.org/>) realizou-se por princípio ativo. Como não foi encontrada informação relevante este parâmetro não foi incluído nos sumários.

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. Efetuou-se pesquisa por princípio ativo no sítio da Internet: <http://www.motherisk.org/women/index.jsp>.

2. *Safefetus*

2. Efetuou-se pesquisa por princípio ativo no sítio da internet: <http://www.safefetus.com/>. Na pesquisa efetuada incluiu-se informação sobre a categoria de risco da FDA.

Referências bibliográficas Artigos científicos

Tipo de estudo

Neste espaço introduziram-se as referências bibliográficas da informação utilizada para preenchimento dos sumários.

Relativamente à pesquisa realizada na *Medline/Pubmed*, numa fase inicial efetuou-se uma pesquisa de base obtendo-se informação sobre uso de antidepressores na gravidez, cruzando estas duas palavras-chave; numa segunda fase procedeu-se a uma pesquisa individual para cada fármaco de modo a obter-se informação mais específica, sem risco de perda de dados relevantes para cada um; numa terceira fase, a pesquisa incidiu sobre os mecanismos de passagem dos fármacos através da placenta. As equações de pesquisa utilizadas podem ser consultadas na Adenda. Após leitura do título e resumo de cada artigo realizou-se uma seleção dos artigos relevantes, que foram posteriormente lidos na íntegra. A escolha dos artigos obedeceu aos seguintes critérios de inclusão:

- Assunto: selecionaram-se artigos que incluíssem informação sobre o uso de antidepressores na gravidez, passagem placentar destes fármacos e efeito sobre o embrião/feto e recém-nascido;
- Idioma: selecionaram-se artigos apenas em inglês;
- Tipo de estudo: revisões sistemáticas, meta-análises, estudos de caso, estudos de caso-controlo, estudos de coorte e estudos de ensaios laboratoriais.

Foi dada prioridade a estudos mais recentes e toda a informação considerada relevante foi incluída.

O preenchimento dos sumários de teratogenicidade foi efetuado a partir dos artigos selecionados anteriormente.

Para o desenvolvimento dos algoritmos de decisão foram consultadas as Normas de Orientação Terapêutica 2012 da Ordem dos Farmacêuticos^[45].

IV.II. MEDICINA BASEADA NA EVIDÊNCIA

A medicina baseada na evidência é um método consciente, explícito e inteligente que usa a informação disponível para tomar decisões atualizadas e no melhor interesse do doente. Esta prática implica que se integrem dados clínicos e informação obtida a partir de uma pesquisa sistemática para se tomar a decisão clínica mais adequada.

A qualidade da evidência é definida como sendo a extensão de resultados em que é possível estabelecer, com confiança, uma associação que seja correta. Aumentar a especialização através da informação reflete-se de várias formas, mas especialmente em melhores diagnósticos e melhor adaptação aos interesses e direitos dos doentes na tomada de decisões^[55-60].

Uma decisão tomada de acordo com os princípios da medicina baseada na evidência segue os seguintes passos:

1. Formulação da questão clínica;
2. Procura da melhor evidência;
3. Apreciação da informação obtida;
4. Decisão sobre implementação na prática;
5. Avaliação dos resultados da implementação.

Para determinar a qualidade da evidência são tidos em conta os seguintes critérios: a precisão dos resultados; a consistência dos resultados; o desenho do estudo; a aplicabilidade da evidência no que respeita à população, intervenções e finalidade; a ocorrência de viés.

Os tipos de estudos clínicos em que se apoia a informação baseada na evidência constantes dos sumários estão descritos na tabela 3.

Tabela 3 – Tipos de estudos clínicos. As descrições são as constantes do *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*, acessível em: <http://www.cochrane.org/cochrane-interventions-handbook>.

Tipo de estudo	Tipo de evidência	Descrição do estudo
Revisões	<i>Revisões sistemáticas</i>	Uma revisão de uma questão claramente formulada que usa métodos sistemáticos e explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, e para coligar e analisar dados dos estudos incluídos na revisão.
	<i>Meta-análises</i>	O uso de técnicas estatísticas em uma revisão sistemática para integrar os resultados dos estudos incluídos.
Estudos experimentais	<i>Ensaio clínico aleatorizados e controlados</i>	Um estudo para comparar os efeitos de duas ou mais intervenções de saúde. Ensaio clínico é um termo genérico para uma variedade de modelos de testes de saúde, incluindo estudos não controlados, estudos controlados e ensaios clínicos aleatorizados.
Estudos observacionais	<i>Estudos de coorte</i>	Um estudo de observação, em que um grupo definido de pessoas (a coorte) é seguida ao longo do tempo. Os resultados das pessoas nos subconjuntos desta coorte são comparados, para examinar quais delas foram expostas ou não expostas (ou expostas a diferentes níveis) para uma intervenção específica ou outro fator de interesse. Um estudo de coorte prospetivo reúne participantes e segue-os para o futuro. Um estudo de coorte retrospectivo (ou histórico) identifica temas a partir dos registros do passado e segue-os a partir do momento desses registros para o presente.
	<i>Estudos caso-controlo</i>	Um estudo que compara as pessoas com uma doença ou desfecho de interesse específico (casos) com pessoas de uma mesma população sem a doença ou o desfecho em causa (controles), e que visa encontrar associações entre o desfecho e a exposição prévia a fatores de risco específicos.
	<i>Estudos de caso</i>	Um estudo que relata observações sobre um único indivíduo.
	<i>Séries de casos</i>	Um estudo que relata observações sobre uma série de indivíduos, geralmente todos a receber a mesma intervenção, sem grupo de controlo.

IV.III. SUMÁRIOS DE TERATOGENICIDADE

IV.III.A. SUMÁRIO DE INTERAÇÃO DOENÇA-GRAVIDEZ

PATOLOGIA DEPRESSIVA

CLASSIFICAÇÃO

Código ICD10:

F41.2 Mixed anxiety and depressive disorder

INTERAÇÃO DOENÇA-GRAVIDEZ

Sistemas bibliográficos

1. Pubmed/Medline

As alterações biológicas que ocorrem durante a depressão não são benéficas para o desenvolvimento da gravidez nem contribuem para o comportamento saudável da grávida. A alteração da concentração de esteroides na gravidez está diretamente relacionada com alterações de humor. Por outro lado, a situação de *stress* que a gravidez pode induzir aumenta também os níveis de cortisol.

Vários estudos sugerem que a depressão e a ansiedade não tratadas, durante a gravidez:

- favorecem o aumento de pressão arterial e a proteinúria, aumentando o risco de pré-eclampsia^[1-3].
- aumentam o risco de parto prematuro, de recém-nascidos de baixo peso para a idade gestacional, de recém-nascidos com menor Índice de Apgar e de aborto espontâneo^[1-3].
- têm influência na aceleração cardíaca verificada no feto, como resposta a estímulos vibroacústicos, que é menor do que o normal^[1].
- elevam a probabilidade de os filhos, tal como as mães, possuírem níveis elevados de cortisol e adrenalina e baixos níveis de dopamina e serotonina, pelo que é maior a probabilidade de nascerem crianças com maior nível de ansiedade e sonos desorganizados. Parece também haver relação entre a depressão e a ansiedade não tratadas, durante a gravidez, e a probabilidade de as crianças desenvolverem síndromas depressivas, tendências suicidas ou comportamentos delinquentes na juventude^[1,3,4].

- aumentam o *stress* e podem alterar a produção de citocinas e hormonas, aumentando o número de crianças com resposta imunológica exagerada e, consequentemente, com manifestações como dermatite atópica e bronquite asmática^[2].

São reportados alguns casos de anomalias congénitas ao nível do tubo neural (ex. fenda palatina) em filhos de mães que sofreram marcado dano psicológico durante o primeiro trimestre de gravidez^[5,6].

Não foi encontrada evidência da associação entre os sintomas de ansiedade e resultados clínicos negativos perinatais nos estudos incluídos numa meta-análise sobre o tema. Todavia existem ainda alguns dados por esclarecer na literatura^[7].

Referências

bibliográficas

Artigos científicos

Tipo de estudo

- | | |
|-------------------|---|
| Artigo de revisão | 1. BONARI, L. [et al.] - Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. <i>Canadian Journal of Psychiatry</i> . ISSN 1497-0015. 49:11 (2004) 726-735. |
| Artigo de revisão | 2. KNACKSTEDT, M. K.; HAMELMANN, E.; ARCK, P. C. - Mothers in Stress: Consequences for the Offspring. <i>American Journal of Reproductive Immunology</i> . ISSN 1600-0897. 54:2 (2005) 63-69. |
| Artigo de revisão | 3. ALDER, J. [et al.] - Depression and anxiety during pregnancy: A risk factor for obstetric, fetal and neonatal outcome? A critical review of the literature. <i>Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine</i> . ISSN 1057-0802. 20:3 (2007) 189-209. |
| Artigo de revisão | 4. VAN DEN BERGHA, B. [et al.] - Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. <i>Neuroscience and Biobehavioral Reviews</i> . ISSN 1873-7528. 29:2 (2005) 237-258. |
| Artigo de revisão | 5. GLOVER, V.; O'CONNOR, T. G. - Effects of antenatal stress and anxiety: Implications for development and psychiatry. <i>The British Journal of Psychiatry</i> . ISSN 1472-1465. 180:5 (2002) 389-391. |
| Artigo de revisão | 6. SOHR-PRESTON, S. L.; SCARAMELLA, L. V. - Implications of timing of maternal depressive symptoms for early cognitive and language development. <i>Clinical Child and Family Psychology Review</i> . ISSN 1573-2827. 9:1 (2006) 65-83. |
| Meta-análise | 7. LITTLETON, H. [et al.] - Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: a meta-analysis. <i>American Journal of Obstetrics and Gynecology</i> . ISSN 1097-6868. 196:5 (2007) 424-432. |

IV.III.B. SUMÁRIOS DE FÁRMACOS

IV.III.B.1. ANTIDEPRESSORES TRICÍCLICOS

Os antidepressores tricíclicos têm um historial de uso na gravidez maior do que as novas classes de antidepressores, como os ISRS, uma vez que, durante algum tempo, foram a única opção para o tratamento da depressão. Durante várias décadas, estes fármacos foram considerados relativamente seguros, não tendo sido observadas alterações teratogénicas *major* com o seu uso. No entanto, perante a evidência científica atualmente disponível, os compostos tricíclicos deixaram de ser considerados a escolha mais segura na gravidez. De facto, os resultados da exposição aos compostos tricíclicos são iguais ou piores que os resultantes da exposição aos ISRS ou a outras classes de antidepressores^[61].

Os antidepressores tricíclicos mais usados na gravidez têm sido a nortriptilina e a desipramina, porque apresentam menores efeitos anticolinérgicos e têm vantagem em mulheres grávidas que tenham sofrido perdas de sangue no primeiro trimestre, ao contrário dos ISRS e os ISRSN, que estão associados a um maior risco de hemorragia^[62].

Estes fármacos ligam-se à glutathione-S-transferase e, uma vez que são moléculas lipofílicas, atravessam por difusão simples as barreiras hematoencefálica e placentar^[63]. A passagem na placenta pode diferir consoante as capacidades metabólicas fetais e maternas e consoante o volume de distribuição na mãe^[64].

Os efeitos inerentes à exposição intrauterina a antidepressores tricíclicos verificam-se tanto no feto como no recém-nascido.

PERÍODO DE GESTAÇÃO

Malformações congénitas

A informação disponível sobre a relação entre a exposição aos antidepressores tricíclicos e o aparecimento de malformações congénitas é contraditória. Estes antidepressores, ao atravessarem a placenta, acumulam-se no útero e podem causar malformações congénitas^[63]. Está descrito um aumento de malformações cardiovasculares, particularmente dos septos ventricular e atrial, significativamente aumentados em relação aos ISRS^[61]. Estão também associados casos de espinha bífida e anomalias nos membros^[64]. No entanto, há estudos que não indicam um aumento da prevalência de malformações congénitas^[64] e, segundo Kimberly (2009)^[21], a maioria dos estudos não demonstra uma associação entre a exposição a antidepressores tricíclicos e o aparecimento de malformações estruturais.

Aborto espontâneo

A incidência de aborto espontâneo está também associada ao uso de antidepressores tricíclicos durante a gestação. Este aumento é significativamente maior nos compostos tricíclicos do que nas outras classes de antidepressores^[65].

PARTO

Os partos prematuros têm maior incidência em mulheres que fazem terapêutica com antidepressores tricíclicos^[14, 21, 64]. Assim, verifica-se uma tendência para o aumento do risco de parto

premature, nomeadamente devido a rutura prematura das membranas^[61, 64].

PERÍODO NEONATAL

A exposição intrauterina a estes fármacos está associada a complicações após o parto tais como agitação, irritabilidade, cianose causada por dificuldades respiratórias, taquipneia, hipoglicémia, Índice de Apgar baixo, taquicardia e baixo peso à nascença, que é ainda mais marcado do que o verificado com os ISRS^[21, 61, 64]. Mais raramente é referida a ocorrência de convulsões no recém-nascido (que são referidas em 0,7% dos recém-nascidos expostos)^[21, 64].

Contrariamente a outros antidepressores, como os ISRS, com estes fármacos verifica-se um aumento do risco de desenvolvimento de icterícia após exposição. Após administração, os antidepressores tricíclicos permanecem por vários dias no recém-nascido e causam respiração irregular e hiper/hipotonicidade^[63, 64]. Estes efeitos estão descritos como efeitos anticolinérgicos^[63].

A exposição a antidepressores tricíclicos durante o terceiro trimestre está associada a um aumento do risco de problemas respiratórios, distúrbios endócrinos e metabólicos, bem como a problemas na regulação da temperatura corporal do recém-nascido^[64]. A possibilidade de ocorrência da síndrome de abstinência do recém-nascido ainda não está confirmada, uma vez que a síndrome de abstinência no adulto só ocorre decorridas 12 h após o pico de concentração sérica e no neonato ocorre minutos a horas após o parto. Uma vez que é pouco provável que a capacidade metabólica para eliminar os antidepressores tricíclicos do neonato seja superior à

do adulto, não se pode concluir que a presença dos sintomas após o parto no recém-nascido seja resultado da existência da síndrome de abstinência. Em alguns recém-nascidos expostos *in utero* a estes fármacos verificou-se o reflexo de sucção diminuído e uma maior admissão na unidade de cuidados intensivos (8%)^[64].

(Página deixada propositadamente em branco)

AMITRIPTILINA

Nome comercial	Tryptizol®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Tricíclicos e afins. Código ATC: N06AA09
Caracterização físico-química	Peso molecular: 313,86426 Da (C ₂₀ H ₂₄ ClN) pKa: 9,40 Volume de distribuição: 17 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: CYP1A2 (substrato), CYP2E1 (substrato/inibidor) Ligação às proteínas plasmáticas: ≈ 96%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: MRP1

TERATOGENICIDADE

RCM	“Não foi estabelecida a segurança em mulheres grávidas. Registaram-se raros casos de aborto espontâneo e anomalias congênitas. No entanto, numa análise prospetiva das gravidezes a incidência dos abortos espontâneos e anomalias congênitas foi consistente com a observada na população em geral. Portanto, se se administrar o fármaco a doentes grávidas ou a mulheres que possam engravidar, os benefícios possíveis deverão ser pesados contra os perigos eventuais para a mãe e para a criança.”(RCM Tryptizol® aprovado em 17/12/2010)
Data da 1ª AIM: 29/01/1962	
Livro	
Pregnancy summary - Gerald. Briggs <i>et al.</i> <i>Drugs in pregnancy and lactation</i> , 9 th edition, 2011.	Apesar de, em casos esporádicos, haver uma associação da amitriptilina com mal-formações congénitas, a evidência indica que este fármaco é relativamente seguro na gravidez. Devido à longa experiência com antidepressores tricíclicos, há quem prefira estes fármacos a outros antidepressores na gravidez.

Monografias

MDX-Reprotox

Magnitude do risco teratogénico: nula a mínima.

Em estudos com animais foi detetado um pequeno aumento, embora significativo, de defeitos do tubo neural como o encefalocelo. Estudos em seres humanos ainda não confirmaram um qualquer aumento da incidência de defeitos para níveis de exposição adequados ao tratamento da depressão. Existe a possibilidade de aparecimento de malformações congénitas, nomeadamente ao nível da diminuição dos membros. Testes neurocomportamentais conduzidos em crianças expostas a antidepressores tricíclicos durante a gestação não mostraram diferenças no QI ou comportamento comparativamente a crianças expostas a fluoxetina ou não expostas a antidepressores. Está descrita a existência de síndrome de abstinência em recém-nascidos que foram expostos.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: C (todos os trimestres).

Categoria de risco da ADEC: C.

Atravessa a placenta: sim.

Gestão clínica: devido aos efeitos teratogénicos relatados, o uso de amitriptilina durante a gravidez deve, se possível, ser evitado, especialmente no primeiro trimestre. No entanto, o risco de falha no tratamento da depressão *major* é óbvio e cada caso deve ser avaliado considerando os potenciais efeitos teratogénicos. Se a gravidez ocorrer durante o tratamento, a mulher deverá ser avisada sobre as possíveis consequências para o feto.

Sistemas bibliográficos

1. Pubmed/Medline

1. A amitriptilina atravessa a placenta e apresenta uma maior exposição fetal que a nortriptilina, provavelmente devido ao facto de apresentar maior capacidade lipofílica (logo, atravessa mais facilmente as membranas). É recomendada a monitorização da concentração materna deste fármaco^[1].

2. TOXNET - DART

2. A amitriptilina atravessa a barreira placentária ligada à glutatona-S-transferase^[2].

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. Não foi encontrada informação.

2. *Safefetus*

2. Categoria de risco da FDA: C.

Estudos em animais mostram efeitos tóxicos e adversos no feto. O fármaco deve ser administrado apenas se o benefício da sua administração superar os riscos para o feto. É teratogénico em animais, causando encefalocelo e malformações esqueléticas. Referidas anomalias congénitas em seres humanos durante a exposição no primeiro trimestre, que se podem traduzir em redução dos membros, anoftalmia, hipospadia, defeitos faciais e transpiração excessiva das mãos e pés.

Referências bibliográficas

Artigos científicos

Tipo de estudo

Estudo laboratorial

1. HEIKKINEN, T.; EKBLAD, U.; LAINE, K. - Transplacental transfer of amitriptyline and nortriptyline in isolated perfused human placenta. *Psychopharmacology*. ISSN 1432-2072. 153:4 (2001) 450-454.

Estudo laboratorial

2. KULAKSIZ-ERKMEN, G.; DALMIZRAK, O.; OZER, N. - The inhibition characteristics of human placental glutathione S-transferase-p by tricyclic antidepressants: amitriptyline and clomipramine. *Molecular and Cellular Biochemistry*. ISSN 0300-8177. 355:1/2 (2011) 223-231.

(Página deixada propositadamente em branco)

CLOMIPRAMINA

Nome comercial	Anafranil®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Tricíclicos e afins. Código ATC: N06AA04
Caracterização físico-química	Peso molecular: 314,85232 Da (C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂) pKa: 8,98 Volume de distribuição: 12 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: CYP1A2 (substrato), Glutathione-S-transferase (inibidor) Ligação às proteínas plasmáticas: ≈ 97-98%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: MRP1 (inibidor)

TERATOGENICIDADE

RCM	"A experiência com clomipramina na gravidez é limitada. Uma vez que há referências a casos isolados de uma possível ligação entre o uso de antidepressores tricíclicos e efeitos indesejados sobre o feto (perturbações do desenvolvimento), o tratamento com clomipramina deve ser evitado durante a gravidez, exceto no caso de os benefícios previstos justificarem os potenciais riscos para o feto. Os recém-nascidos cujas mães tenham sido submetidas a tratamento com antidepressores tricíclicos até ao termo apresentaram sintomas de abstinência do fármaco, nomeadamente dispneia, letargia, cólicas, irritabilidade, hipotensão ou hipertensão e tremores/espasmos/convulsões durante as primeiras horas ou dias. Para evitar tais sintomas, dever-se-á proceder, se possível, ao desmame gradual de clomipramina, pelo menos 7 semanas antes da data prevista para o termo da gravidez."(RCM Anafranil® aprovado em 21/04/2011)
Data da 1ª AIM:	
18/12/1970	

Livro

Pregnancy summary
- Gerald. Briggs *et al.*
Drugs in pregnancy and lactation, 9th edition,
2011.

A clomipramina não é teratogénica em animais mas, num estudo em seres humanos, a associação deste fármaco com o aparecimento de defeitos cardíacos é estatisticamente significativa. Pode ocorrer toxicidade no recém-nascido, o que pode ser devido a uma síndrome de abstinência.

Monografias

MDX-Reprotox

Magnitude do risco teratogénico: nula a mínima.

Ocorre passagem placentar deste fármaco e do seu metabolito ativo (desmetilclomipramina). O aparecimento de anomalias congénitas após exposição a este fármaco não é significativamente diferente do da população em geral. As malformações descritas aparecem quando o fármaco é administrado durante o primeiro trimestre, sendo a maior malformação a nível cardíaco, tal como defeitos dos septos atrial e ventricular. Foi também verificado aumento de anomalias do SNC e defeitos nos membros. Estão ainda descritos casos de efeitos indesejáveis nos recém-nascidos tais como agitação, hipotonia, cianose, hipotermia e problemas respiratórios, que podem ser atribuídos aos efeitos anticolinérgicos do fármaco. Adicionalmente podem ainda verificar-se aparecimento de convulsões e retenção urinária no recém-nascido. Em comparação com outros antidepressores e ausência de exposição não foram registadas diferenças de comportamento nem de QI entre os grupos.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: C (todos os trimestres).

Categoria de risco da ADEC: C.

Atravessa a placenta: sim.

Gestão clínica: devido aos efeitos teratogénicos relatados com outros antidepressores tricíclicos, o uso de clomipramina durante a gravidez deve, se possível, ser evitado principalmente durante o primeiro trimestre. No entanto, o risco de ausência de tratamento da depressão *major* é óbvio e cada caso deve ser avaliado tendo em consideração os potenciais efeitos teratogénicos.

Sistemas bibliográficos

1. *Pubmed/Medline*

1. Em estudos experimentais utilizando roedores, o tratamento neonatal (dias 8-21) com clomipramina conduziu a anomalias fisiológicas e comportamentais nos ratos adultos semelhantes às encontradas numa depressão humana endógena^[1].
2. *TOXNET - DART*

2. A clomipramina atravessa a barreira placentária ligada à glutathiona-S-transferase^[2]. Nos recém-nascidos a clomipramina é eliminada mais lentamente, apresentando um tempo de semivida de 42 h comparativamente a 20 h nos adultos. Os recém-nascidos apresentam sintomas de abstinência que incluem menor tempo de sono, pior alimentação, tremores e problemas respiratórios^[3].

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. Não foi encontrada informação.
2. *Safefetus*

2. Categoria de risco da FDA: C.
Estudos em animais sugerem efeitos tóxicos e adversos no feto. O fármaco deve ser administrado apenas se o benefício da sua administração superar os riscos para o feto. Embora não tenha apresentado efeito teratogénico em animais, não existem dados suficientes em seres humanos que permitam excluir o risco. A administração crónica na grávida pode conduzir a síndrome de abstinência no recém-nascido.

Referências bibliográficas

Artigos científicos

Tipo de estudo

- | | |
|---------------------|--|
| Estudo laboratorial | 1. PINGFU, F.; MA, Y.; VOGEL, G. W. - The critical window of brain development from susceptible to insusceptive. Effectos of clomipramine neonatal treatment on sexual behavior. <i>Developmental Brain Research</i> . ISSN 0165-3806. 129:1 (2001) 107-110. |
| Estudo laboratorial | 2. KULAKSIZ-ERKMEN, G.; DALMIZRAK, O.; OZER, N. - The inhibition characteristics of human placental glutathione S-transferase-p by tricyclic antidepressants: amitriptyline and clomipramine. <i>Molecular and Cellular Biochemistry</i> . ISSN 0300-8177. 355:1/2 (2011) 223-231. |
| Estudo de caso | 3. TER HORST, P. G. [et al.] - Clomipramine concentration and withdrawal symptoms in 10 neonates. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> . ISSN 1365-2125. 73:2 (2012) 295-302. |

(Página deixada propositadamente em branco)

DOSULEPINA

Nome comercial	Protiadene®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Tricíclicos e afins. Código ATC: N06AA16
Caracterização físico-química	Peso molecular: 331,90268 Da (C ₁₉ H ₂₂ CINS) pKa: 9,25 Volume de distribuição: >10 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: não foi encontrada informação Ligação às proteínas plasmáticas: não foi encontrada informação
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: não foi encontrada informação

TERATOGENICIDADE

RCM	"O tratamento com dosulepina deverá ser evitado durante a gravidez, a não ser em casos estritamente necessários. Não existem estudos na espécie humana que garantam a segurança do uso deste medicamento durante a gravidez."(RCM Protiadene® aprovado em 18/01/2011)
Data da 1ª AIM: 10/02/1982	
Livro	A ausência de dados relevantes de estudos em animais e a experiência limitada de exposição em grávidas não permitem uma determinação do risco para o embrião/feto. No entanto, no geral, os antidepressores tricíclicos não parecem causar anomalias estruturais.
Pregnancy summary - Gerald. Briggs <i>et al.</i> <i>Drugs in pregnancy and lactation</i> , 9 th edition, 2011.	

Monografias

MDX-Reprotox

A partir da informação obtida por experimentação animal não é esperado um aumento de anomalias congénitas.

É referido um caso de exposição à dosulepina desde o primeiro trimestre que obrigou à suspensão da terapêutica devido a uma taquiarritmia; quando o fármaco foi retirado as anomalias cardíacas ficaram resolvidas.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: não foi encontrada informação.

Categoria de risco da ADEC: C.

Atravessa a placenta: desconhecido.

Gestão clínica: devido aos efeitos teratogénicos relatados com outros antidepressores tricíclicos, o uso de dosulepina durante a gravidez deve, se possível, ser evitado, principalmente durante o primeiro trimestre. No entanto, o risco de falha no tratamento da depressão *major* é óbvio e cada caso deve ser avaliado tendo em consideração os potenciais efeitos teratogénicos.

Sistemas bibliográficos

1. *Pubmed/Medline*

1. Não foi encontrada informação.

2. *TOXNET - DART*

2. Não foi encontrada informação.

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. Não foi encontrada informação.

2. *Safefetus*

2. Categoria de risco da FDA: D.

Evidência de risco para o feto. Os benefícios podem justificar o uso do fármaco na gravidez apesar dos potenciais riscos (situações de perigo de vida ou doença severa).

Referências bibliográficas

Artigos científicos

Tipo de estudo

Não foi encontrada informação.

IMIPRAMINA

Nome comercial	Tofranil®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Tricíclicos e afins. Código ATC: N06AA02
Caracterização físico-química	Peso molecular: 280,40726 Da (C ₁₉ H ₂₄ N ₂) pKa: 9,40 Volume de distribuição: 10-20 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: CYP1A2 (substrato, inibidor), CYP2E1 (inibidor) Ligação às proteínas plasmáticas: ≈ 60-96%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: MRP1 (substrato, inibidor)

TERATOGENICIDADE

RCM	"Dada a existência de referências isoladas a uma possível relação entre o uso de antidepressores tricíclicos e ocorrência de efeitos adversos (alterações do desenvolvimento) sobre o feto, o tratamento com imipramina deve ser evitado durante a gravidez, a menos que os benefícios esperados justifiquem o potencial risco para o feto. Recém-nascidos cujas mães tomaram antidepressivos tricíclicos até ao parto apresentaram sintomas de abstinência nas primeiras horas ou dias após a suspensão do fármaco, como dispneia, letargia, cólicas, irritabilidade, hipotensão ou hipertensão, tremor ou espasmos. Para evitar estes sintomas, a imipramina deve, se possível, ser gradualmente retirada pelo menos 7 semanas antes da data prevista para o parto."(RCM Tofranil® aprovado em 27/12/2010)
Data da 1ª AIM: 07/08/1959	

Livro

Pregnancy summary
- Gerald. Briggs *et al.*
Drugs in pregnancy and lactation, 9th edition,
2011.

Apesar de terem sido verificadas anomalias estruturais após exposição a imipramina durante o primeiro trimestre, não é evidente um padrão de anomalias. A síndrome de abstinência no recém-nascido é uma complicação possível quando o fármaco é administrado perto do final da gravidez.

Monografias

MDX-Reprotox

Magnitude do risco teratogénico: improvável.

Em estudos em animais verificou-se atraso no crescimento e anomalias nas vértebras. Existem casos de exposição humana em que se verifica o aparecimento de malformações congénitas. O uso de antidepressores tricíclicos tem sido associado a anomalias na formação dos membros (redução), embora essa associação tenha sido referida como pouco provável. Tem sido descrito o aparecimento de sintomas no recém-nascido como irritabilidade, cianose, taquipneia e reflexo de sucção diminuído. Testes neurocomportamentais conduzidos em crianças expostas a imipramina, a fluoxetina ou sem qualquer exposição não revelaram alterações significativas no QI e comportamento.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: não foi encontrada informação.

Categoria de risco da ADEC: C.

Atravessa a placenta: sim

Gestão clínica: devido aos efeitos teratogénicos relatados, o uso de imipramina durante a gravidez deve, se possível, ser evitado, especialmente no primeiro trimestre. No entanto, o risco de falha no tratamento da depressão *major* é óbvio e cada caso deve ser avaliado considerando os potenciais efeitos teratogénicos. Se a gravidez ocorrer durante o tratamento, a mulher grávida deve ser avisada sobre as possíveis consequências para o feto.

Sistemas bibliográficos

- | | |
|--------------------------|--|
| 1. <i>Pubmed/Medline</i> | 1. Não foi encontrada informação. |
| 2. <i>TOXNET - DART</i> | 2. O uso de imipramina e outros antidepressores em ratos causa um aumento no peso do feto e uma diminuição do número de neurónios no lobo frontal, sugerindo que o uso em mulheres grávidas pode induzir depressão nos fetos devido a alterações no seu desenvolvimento ^[1] . No que concerne a anomalias cardíacas, em estudos em animais verificou-se que a imipramina induz efeitos cronotrópico, dromotrópico e inotrópico negativos assim como vasoconstrição e atraso na repolarização ^[2] . |

Sítios da especialidade

- | | |
|---------------------|---|
| 1. <i>Motherisk</i> | 1. Não foi encontrada informação. |
| 2. <i>Safefetus</i> | 2. Categoria de risco da FDA: D.
Evidência de risco para o feto. Os benefícios podem justificar o uso do fármaco na gravidez apesar dos potenciais riscos (situações de perigo de vida ou doença severa). A imipramina é teratogénica em alguns animais. Os dados em seres humanos não são controlados mas sugerem uma possível associação entre a exposição no primeiro trimestre e o aparecimento de anomalias congénitas cardiovasculares, dos membros, defeitos renais, fenda do palato, hipoplasia adrenal, hérnia e exencefalia. Causa síndrome de abstinência e retenção urinária nos recém-nascidos. |

Referências bibliográficas Artigos científicos

Tipo de estudo

- | | |
|---------------------|--|
| Estudo laboratorial | 1. SWERTS, C. A. [et al.] - Effects of fluoxetine and imipramine in rat fetuses treated during a critical gestational period: a macro and microscopic study. <i>Revista Brasileira de Psiquiatria</i> . ISSN 1809-452X. 32:2 (2010) 152-158. |
| Estudo laboratorial | 2. MITSUMORI, Y. [et al.] - <i>In vivo</i> canine model comparison of cardiovascular effects of antidepressants milnacipran and imipramine. <i>Cardiovascular Toxicology</i> . ISSN 1559-0259. 10:4 (2010) 275-282. |

(Página deixada propositadamente em branco)

MAPROTILINA

Nome comercial	Ludiomil®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Tricíclicos e afins. Código ATC: N06AA21
Caracterização físico-química	Peso molecular: 277,40332 Da (C ₂₀ H ₂₃ N) pKa: 10,33-10,50 Volume de distribuição: 51,7 ± 18,01 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: CYP1A2 (substrato) Ligação às proteínas plasmáticas: ≈ 88%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: MRP1 (inibidor)

TERATOGENICIDADE

RCM	"As experiências realizadas em modelos animais não evidenciaram quaisquer efeitos teratogênicos ou mutagênicos, nem provas de redução da fertilidade ou de lesões fetais. A segurança do uso durante a gravidez não foi, contudo, devidamente estabelecida. Foram referidos casos isolados sugestivos de uma possível associação entre maprotilina e efeitos adversos para o feto humano. A maprotilina só deve ser administrada durante a gravidez nos casos em que os benefícios sejam claramente superiores ao risco para o feto. O tratamento com maprotilina deve ser interrompido pelo menos 7 semanas antes da data prevista para o parto, desde que o estado da doente o permita, para evitar possíveis sintomas tais como dispneia, letargia, irritabilidade, taquicardia, hipotonia, convulsões, tremor grosseiro e hipotermia no recém-nascido."(RCM Ludiomil® aprovado em 11/09/2008)
Data da 1ª AIM: 07/11/1974	

Livro

Pregnancy summary
- Gerald. Briggs *et al.*
*Drugs in pregnancy and
lactation*, 9th edition,
2011.

Não existem dados publicados que associem o uso de maprotilina com anomalias congénitas.

Monografias

MDX-Reprotox

Magnitude do risco teratogénico: indeterminada.

Partindo de dados baseados em experimentação animal não é esperado um risco acrescido de aparecimento de anomalias congénitas. Os dados em seres humanos são limitados. Testes neurocomportamentais não encontraram diferença significativa em crianças expostas a maprotilina, fluoxetina ou não expostas.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: B (todos os trimestres).

Categoria de risco da ADEC: não foi encontrada informação.

Atravessa a placenta: desconhecido.

Gestão clínica: não foi encontrada informação.

Com base em dados recolhidos de um pequeno número de doentes do programa *Motherisk*, não parecem existir diferenças na função cognitiva, temperamento e comportamento em crianças expostas a maprotilina durante a gravidez, comparativamente ao controlo. No entanto, entre as crianças que foram expostas a fluoxetina ou antidepressores tricíclicos durante a gestação, as que nasceram de mães com sintomas depressivos não controlados demonstraram menor nível cognitivo e capacidades linguísticas do que aquelas cujas mães estavam bem controladas.

Sistemas bibliográficos

1. *Pubmed/Medline* 1. Não foi encontrada informação.
2. *TOXNET - DART* 2. Não foi encontrada informação.

Sítios da especialidade

1. *Motherisk* 1. Não foi encontrada informação.
2. *Safefetus* 2. Categoria de risco da FDA: B.
Estudos controlados em animais não indicam risco para o feto. Não é teratogénico nos animais. Não existem estudos controlados e adequados em mulheres grávidas. Em seres humanos a maprotilina pode estar associada ao aparecimento de fenda do palato após exposição no primeiro trimestre.

Referências bibliográficas Artigos científicos

- Tipo de estudo Não foi encontrada informação.

(Página deixada propositadamente em branco)

MIANSERINA

Nome comercial	Tolvon®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Tricíclicos e afins. Código ATC: N06AX03
Caracterização físico-química	Peso molecular: 264,3648 Da (C ₁₈ H ₂₀ N ₂) pKa: 8,30 Volume de distribuição: 20,2 ± 7,91 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: CYP1A2 (substrato) Ligação às proteínas plasmáticas: não foi encontrada informação
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: não foi encontrada informação

TERATOGENICIDADE

RCM Data da 1ª AIM: 08/09/1992	“Apesar de experiências em animais e estudos limitados no ser humano referirem que a mianserina não causa danos fetais nem neonatais e é excretada no leite somente em pequenas quantidades, os benefícios do uso de mianserina durante a gravidez ou aleitamento deverão ser ponderados em relação aos possíveis riscos para o feto ou para o recém-nascido.”(RCM Tolvon® aprovado em 18/03/2011)
Livro Pregnancy summary - Gerald. Briggs <i>et al.</i> <i>Drugs in pregnancy and lactation</i> , 9 th edition, 2011.	Não foi encontrada informação.

Monografias

MDX-Reprotox

A mianserina não foi estudada de forma sistemática no que concerne a efeitos na gravidez, sendo que a informação obtida é limitada. Nos casos de exposição não se verifica um aumento do risco para baixo peso à nascença, convulsões ou nados mortos.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: não foi encontrada informação.

Categoria de risco da ADEC: B2.

Atravessa a placenta: desconhecido.

Gestão clínica: um estudo de casos referente ao uso de mianserina como anti-depressor em 48 grávidas apresenta resultados semelhantes aos esperados para a população em geral: ocorreram 5 abortos voluntários, 7 abortos espontâneos, 1 nado morto e outro com uma malformação não descrita.

Sistemas bibliográficos

1. Pubmed/Medline

1. Não foi encontrada informação.

2. TOXNET - DART

2. Estudos em animais demonstram que a mianserina não tem capacidade de influenciar a formação do sistema esquelético mas consegue induzir a apoptose em algumas células, inibindo desta forma a diferenciação dos neurónios^[1].

Sítios da especialidade

1. Motherisk

1. Não foi encontrada informação.

2. Safefetus

2. Não foi encontrada informação.

Referências bibliográficas

Artigos científicos

Tipo de estudo

Estudo laboratorial

1. MENEGOLA, E. [et al.] - Effects of excess and deprivation of serotonin on in vitro neuronal differentiation. *In vitro Cellular & Developmental Biology Animal*. ISSN 1543-706X. 40:1/2 (2004) 52-56.

MIRTAZAPINA

Nome comercial	Mirtazapina Organon®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Tricíclicos e afins. Código ATC: N06AX11
Caracterização físico-química	Peso molecular: 265,35286 Da (C ₁₇ H ₁₉ N ₃) (Remeron®) pKa: 7,10-7,70 Volume de distribuição: 4,5 (2,8-6,2) L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: CYP1A2 Ligação às proteínas plasmáticas: ≈ 85%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: não foi encontrada informação

TERATOGENICIDADE

RCM Data da 1ª AIM: 27/04/1996	“Dados limitados sobre a utilização de mirtazapina em mulheres grávidas não indicaram um risco aumentado de malformações congênitas. Os estudos em animais não revelaram quaisquer efeitos teratogênicos com relevância clínica, contudo tem sido observada toxicidade no desenvolvimento. Os dados epidemiológicos têm sugerido que a utilização de ISRS durante a gravidez, particularmente na fase final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPP). Embora não tenham sido efetuados estudos que investiguem a associação de HPP com o tratamento com mirtazapina, este risco potencial não pode ser excluído, tendo em consideração o mecanismo de ação relacionado (aumento das concentrações de serotonina). A prescrição a mulheres grávidas deverá ser feita cautelosamente. Se for utilizada até ao nascimento ou até perto deste é recomendada a monitorização pós-natal do recém-nascido para considerar possíveis efeitos de suspensão.”(RCM Mirtazapina Organon® aprovado em 02/08/2012)
---	---

Livro

Pregnancy summary
- Gerald. Briggs *et al.*
Drugs in pregnancy and lactation, 9th edition,
2011.

Apesar dos dados obtidos no Homem serem limitados, sugerem que o risco para o embrião/feto é baixo, pelo menos no que respeita às anomalias *major* mais comuns. É necessária mais informação para ser possível estabelecer a toxicidade no desenvolvimento.

Monografias

MDX-Reprotox

Magnitude de risco teratogénico: improvável.

Com base em experimentação animal e dados em seres humanos, não é esperado um aumento da incidência de malformações após exposição. Foram identificadas anomalias congénitas em recém-nascidos expostos a mirtazapina no primeiro trimestre que incluem anomalias cardíacas (defeitos dos septos ventricular e atrial), fenda do palato, hipospadia e defeitos faciais. O número de abortos espontâneos aumenta com a mirtazapina. Verifica-se o aparecimento de sintomas transitórios no recém-nascido que incluem excitabilidade, tremor, taquicardia, taquipneia e hipotermia prolongada.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: C.

Categoria de risco da ADEC: B3.

Atravessa a placenta: desconhecido.

Gestão clínica: não existem estudos adequados e bem conduzidos do uso de mirtazapina em mulheres grávidas. Não foram verificados danos no feto num caso relatado nem em estudos em animais. É, no entanto, necessário recolher mais informação. Uma vez que os dados recolhidos de estudos em animais nem sempre correspondem à resposta humana, a mirtazapina só deve ser usada durante a gravidez quando claramente necessária.

Sistemas bibliográficos

1. *Pubmed/Medline*

1. A exposição a mirtazapina durante toda a gravidez originou, em dois gémeos monozigóticos, hipotermia recorrente até ao 10^o dia de vida. Os recém-nascidos nasceram às 35 semanas. A mirtazapina é antagonista dos recetores α_2 e da serotonina, o que pode influenciar a capacidade de termorregulação no adulto^[1].

2. TOXNET - DART

2. Os estudos em animais são díspares: a mirtazapina é referida como sendo relativamente segura na gravidez, apenas se verificando um aumento de abortos espontâneos^[2] mas, noutros estudos, aparece como indutora de efeitos negativos no desenvolvimento de ratos^[3]. A incidência de malformações após exposição à mirtazapina não é maior que o valor esperado para a população em geral (1-3%)^[4].

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. A mirtazapina provoca síndrome de abstinência em aproximadamente 20% dos recém-nascidos.

2. *Safefetus*

2. Categoria de risco da FDA: C.

Estudos em animais mostram efeitos tóxicos e adversos no feto. O fármaco deve ser administrado apenas se o benefício da sua administração superar os riscos para o feto. Não é teratogénico em animais mas é tóxico em doses elevadas, podendo originar aborto espontâneo, baixo peso e sobrevivência neonatal diminuída. Não existem dados de uso em seres humanos.

Referências bibliográficas

Artigos científicos

Tipo de estudo

Estudo laboratorial	1. KLINGER, G.; SOKOLOVER, N.; MERLOB, P. - Neonatal recurrent prolonged hypothermia associated with maternal mirtazapine treatment during pregnancy. <i>The Canadian Journal of Clinical Pharmacology</i> . ISSN 1198-581X. 15:2 (2008) 188-190.
Estudo laboratorial	2. MANAKOVA, E. [et al.] - Embryotoxicity of mirtazapine: a study using Chick Embryotoxicity Screening Test. <i>Neuro Endocrinology Letters</i> . ISSN 0172-780X. 31: Suplemento 2 (2010) 8-10.
Estudo laboratorial	3. SAHOO, J.; PATTNAIK, A. K.; MISHRA, N. - Behavioral and developmental changes in rats with prenatal exposure of mirtazapine. <i>Scientia Pharmaceutica</i> . ISSN 2218-0532. 78:3 (2010) 451-463.
Estudo de coorte	4. DJULUS, J. [et al.] - Exposure to mirtazapine during pregnancy: a prospective, comparative study of birth outcomes. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> . ISSN 1555-2101. 67:8 (2006) 1280-1284.

(Página deixada propositadamente em branco)

NORTRIPTILINA

Nome comercial	Norterol®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Tricíclicos e afins. Código ATC: N06AA10
Caracterização físico-química	Peso molecular: 263,37674 Da (C ₁₉ H ₂₁ N) pKa: 9,70 Volume de distribuição: 15-23 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: CYP1A2 (substrato), CYP2E1 (inibidor) Ligação às proteínas plasmáticas: não foi encontrada informação
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: não foi encontrada informação

TERATOGENICIDADE

RCM	
Data da 1ª AIM: 25/10/1966	“A nortriptilina não deve ser administrada durante a gravidez exceto nos casos em que os benefícios esperados para a doente prevaleçam sobre os riscos potenciais para o feto. A menos que haja uma razão de força maior para continuar a medicação, a nortriptilina deve ser gradualmente retirada, e o tratamento deve ser suspenso 14 dias antes do dia calculado para o parto. Há registos de sintomas de suspensão em recém-nascidos cujas mães receberam antidepressores tri/tetracíclicos até ao parto: incluindo depressões respiratórias, convulsões e agitação durante as primeiras horas ou dias.”(RCM Norterol® aprovado em 30/11/2010)
Livro	
Pregnancy summary - Gerald. Briggs <i>et al.</i> <i>Drugs in pregnancy and lactation</i> , 9 th edition, 2011.	Os dados existentes na gravidez humana são limitados e não sugerem uma associação <i>major</i> com anomalias congénitas.

Monografias

MDX-Reprotox

Magnitude do risco teratogénico: indeterminada.

A nortriptilina é o metabolito ativo da amitriptilina e atravessa a placenta. Em animais estão descritos efeitos teratogénicos, principalmente quando é associada a benzodiazepinas. Nos seres humanos não parece aumentar o risco de anomalias congénitas, embora tenham sido verificados alguns casos de redução de membros e outras anomalias do esqueleto. Está associada ao aparecimento de complicações neonatais que incluem retenção urinária. Em estudos comparativos com a fluoxetina ou sem tratamento não foram observadas diferenças significativas de comportamento e QI.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: não foi encontrada informação.

Categoria de risco da ADEC: C.

Atravessa a placenta: sim

Gestão clínica: devido aos efeitos teratogénicos relatados, o uso de nortriptilina durante a gravidez deve, se possível, ser evitado, principalmente durante o primeiro trimestre. A nortriptilina tem sido associada a efeitos teratogénicos em seres humanos embora ainda não tenha sido estabelecida uma clara relação causal. No entanto, o risco de falha no tratamento da depressão *major* é óbvio e cada caso deve ser avaliado considerando os potenciais efeitos teratogénicos. Se a gravidez ocorrer durante o tratamento, a mulher deve ser avisada sobre as possíveis consequências para o feto.

Sistemas bibliográficos

1. Pubmed/Medline

1. A nortriptilina atravessa a placenta. A passagem placentar da nortriptilina é aproximadamente 68%, sendo 20% inferior à da amitriptilina, o que significa menor exposição para o feto. Deve ser considerada a monitorização dos níveis de fármaco na grávida^[1]. O tempo de semivida da nortriptilina no adulto é de 17 horas e no recém-nascido é de 56 horas^[2].

2. TOXNET - DART

2. A exposição a este antidepressor leva ao aparecimento de complicações transitórias no recém-nascido mas ainda não foi possível estabelecer uma relação com a quantidade encontrada no sangue do cordão umbilical^[3].

Sítios da especialidade

- | | |
|---------------------|--|
| 1. <i>Motherisk</i> | 1. Não foi encontrada informação. |
| 2. <i>Safefetus</i> | 2. Categoria de risco da FDA: D.
Evidência de risco para o feto. Os benefícios podem justificar o uso do fármaco na gravidez apesar dos potenciais riscos (situações de perigo de vida ou doença severa). Possível associação com anomalias cardiovasculares e redução dos membros quando a exposição ocorre no primeiro trimestre. Causa retenção urinária no recém-nascido. |

Referências bibliográficas

Artigos científicos

Tipo de estudo

- | | |
|---------------------|--|
| Estudo laboratorial | 1. HEIKKINEN, T.; EKBLAD, U.; LAINE, K. - Transplacental transfer of amitriptyline and nortriptyline in isolated perfused human placenta. <i>Psychopharmacology</i> . ISSN 1432-2072. 153:4 (2001) 450-454. |
| Estudo laboratorial | 2. KULAKSIZ-ERKMEN, G.; DALMIZRAK, O.; OZER, N. - The inhibition characteristics of human placental glutathione S-transferase-p by tricyclic antidepressants: amitriptyline and clomipramine. <i>Molecular and Cellular Biochemistry</i> . ISSN 0300-8177. 355:1/2 (2011) 223-231. |
| Estudo de coorte | 3. SIT, D. [et al.] - Mother-infant antidepressant concentrations, maternal depression and perinatal events. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> . ISSN 1555-2101. 72:7 (2006) 994-1001. |

(Página deixada propositadamente em branco)

REBOXETINA

Nome comercial	Edronax®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Tricíclicos e afins. Código ATC: N06AX18
Caracterização físico-química	Peso molecular: 313,39082 Da (C ₁₉ H ₂₃ NO ₃) pKa: 7,10 Volume de distribuição: 26 (R) e 63 (S) L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: não foi encontrada informação Ligação às proteínas plasmáticas: não foi encontrada informação
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: MRP1 (inibidor)

TERATOGENICIDADE

RCM Data da 1ª AIM: 11/02/1998	“Não estão disponíveis dados de ensaios clínicos relativos à exposição à reboxetina durante a gravidez. Contudo, os dados de segurança pós-comercialização, relativos a um número muito limitado de gravidezes expostas, não revelam quaisquer efeitos adversos da reboxetina sobre a gravidez ou a saúde do feto/recém-nascido. De um modo geral, os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal ou parto. Foram observadas algumas perturbações no crescimento e desenvolvimento de ratos recém-nascidos. A reboxetina apenas deverá ser utilizada durante a gravidez caso o benefício potencial do tratamento para a mãe se sobreponha aos riscos possíveis para o feto em desenvolvimento.”(RCM Edronax® aprovado em 14/06/2010)
---	--

Livro

Pregnancy summary
- Gerald. Briggs *et al.*
Drugs in pregnancy and lactation, 9th edition,
2011.

Não foi encontrada informação.

Monografias

MDX-Reprotox

Não foi encontrada informação.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: não foi encontrada informação.
Categoria de risco da ADEC: não foi encontrada informação.
Atravessa a placenta: não foi encontrada informação.
Gestão clínica: não foi encontrada informação.

Sistemas bibliográficos

1. *Pubmed/Medline*

1. A reboxetina apresenta uma taxa de remissão e uma eficácia terapêutica inferiores às de outros antidepressores como a fluoxetina, a paroxetina e o citalopram. Não apresenta vantagem terapêutica e pode ser potencialmente perigosa^[1].

2. *TOXNET - DART*

2. Não foi encontrada informação.

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. Não foi encontrada informação.

2. *Safefetus*

2. Não foi encontrada informação.

Referências bibliográficas
Artigos científicos

Tipo de estudo

Revisão sistemática

1. EYDING, D. [et al.] - Reboxetine for acute treatment of major depression: systematic review and meta-analysis of published and unpublished placebo and selective serotonin reuptake inhibitor controlled trials. *British Medical Journal*. ISSN: 1756-1833. 341:7777 (2010) 1-14.

TRAZODONA

Nome comercial	Trazone®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Tricíclicos e afins Código ATC: N06AX05
Caracterização físico-química	Peso molecular: 371,86388 Da (C ₁₉ H ₂₂ ClN ₅ O) (Triticum®) pKa: 6,14 Volume de distribuição: 0,84 ± 0,16 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: não foi encontrada informação Ligação às proteínas plasmáticas: 89-95%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: MRP1 (indutor)

TERATOGENICIDADE

RCM	"Não foi verificada a segurança da trazodona em mulheres grávidas. Deve ser evitada a sua utilização durante o primeiro trimestre da gravidez. O seu uso durante a gravidez e aleitamento deve ser limitado a casos excepcionais e somente após a avaliação efetuada pelo médico da relação benefício/risco."(RCM Trazone® aprovado em 04/11/2008)
Data da 1ª AIM: 27/11/1975	
Livro	Os dados em animais e seres humanos são limitados e sugerem que o risco de malformações <i>major</i> no embrião é baixo. No entanto, não foram conduzidos estudos referentes a outros aspetos de toxicidade de desenvolvimento.
Pregnancy summary - Gerald. Briggs <i>et al.</i> <i>Drugs in pregnancy and lactation</i> , 9 th edition, 2011.	

Monografias

MDX-Reprotox

Magnitude do risco teratogénico: improvável.

Com base em estudos com animais, não é esperado um aumento de incidência de malformações congénitas. Apesar de aparentemente, e em doses terapêuticas, a trazodona não causar malformações, não existem dados suficientes que permitam confirmar a ausência de risco.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: C (todos os trimestres).

Categoria de risco da ADEC: não foi encontrada informação.

Atravessa a placenta: desconhecido.

Gestão clínica: não existem estudos adequados e bem conduzidos do uso de trazodona em mulheres grávidas. Devido à falta de informação segura em seres humanos, a trazodona só deve ser usada na gravidez se o potencial benefício ultrapassar o potencial risco para o feto.

Sistemas bibliográficos

1. Pubmed/Medline

1. O uso de trazodona e nefazodona não aumenta o risco de malformações *major* acima do valor limite 1-3% da população geral. O uso em doses elevadas em alguns animais é fetotóxico mas não teratogénico. Se a mulher optar por parar o tratamento, a paragem deve ser gradual para diminuir a síndrome de abstinência. No entanto, os riscos da terapêutica parecem inferiores aos benefícios^[1].

2. TOXNET - DART

2. Estudos em animais revelaram que a trazodona causa arritmia por interferência com os canais de potássio^[2] mas não parece causar aumento de malformações congénitas^[3].

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. A incidência de malformações não é maior que o valor esperado para a população em geral (1 a 3%). Verifica-se um aumento dos casos de aborto espontâneo comparativamente com ausência de exposição.
2. *Safefetus*

2. Categoria de risco da FDA: C.
Estudos em animais mostram efeitos tóxicos e adversos no feto. O fármaco deve ser administrado apenas se o benefício da sua administração superar os riscos para o feto. Em animais é teratogénico e fetotóxico em doses elevadas. Não estão disponíveis dados em seres humanos.

Referências bibliográficas

Artigos científicos

Tipo de estudo

- | | |
|---------------------|--|
| Estudo de coorte | 1. EINARSON, A. [et al.] - A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. <i>Canadian Journal of Psychiatry</i> . ISSN:1497-0015. 48:2 (2003) 106-110. |
| Estudo laboratorial | 2. ZITRON, E. [et al.] - Inhibition of cardiac HERG potassium channels by the atypical antidepressant trazodone. <i>Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology</i> . ISSN 1432-1912. 370:2 (2004) 146-156. |
| Estudo de coorte | 3. EINARSON, A. [et al.] - Pregnancy outcome following exposure to trazodone and nefazodone: a prospective controlled multicentre study. <i>Teratology</i> . ISSN 0040-3709. 61:6 (2000) 521. |

(Página deixada propositadamente em branco)

TRIMIPRAMINA

Nome comercial	Surmontil®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Tricíclicos e afins. Código ATC: N06AA06
Caracterização físico-química	Peso molecular: 294,43384 Da (C ₂₀ H ₂₆ N ₂) pKa: 9,60 Volume de distribuição: 1,16-2,86 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: não foi encontrada informação Ligação às proteínas plasmáticas: ≈ 95%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: MRP1 (inibidor)

TERATOGENICIDADE

RCM Data da 1ª AIM: 20/05/1963	“Não se deve administrar trimipramina na mulher grávida ou em período de amamentação.”(RCM Surmontil® aprovado em 06/12/2010)
Livro Pregnancy summary - Gerald. Briggs <i>et al.</i> <i>Drugs in pregnancy and lactation</i> , 9 th edition, 2011.	Os dados em animais sugerem um risco baixo, embora os resultados em animais sejam demasiado limitados para determinar um risco real para o embrião/feto. No geral, os antidepressores tricíclicos não têm um efeito teratogénico conhecido em seres humanos. Dentro dos antidepressores tricíclicos, a nortriptilina e a desipramina são preferidos na gravidez devido ao seu menor efeito sedativo e efeitos adversos maternos.
Monografias <i>MDX-Reprotox</i>	Magnitude do risco teratogénico: indeterminado. Não é possível excluir um risco de aparecimento de anomalias congénitas, embora um risco elevado seja pouco provável. Não existem estudos epidemiológicos em seres

humanos documentados para a trimipramina. Em estudos em animais observou-se um aumento de malformações do SNC. Em estudos comparativos com exposição a fluoxetina e ausência de exposição não foram observadas diferenças significativas de comportamento e QI.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: C (todos os trimestres).

Categoria de risco da ADEC: C.

Atravessa a placenta: desconhecido.

Gestão clínica: devido aos efeitos teratogênicos relatados, o uso de trimipramina durante a gravidez deve, se possível, ser evitado, especialmente no primeiro trimestre. No entanto, o risco de falha no tratamento da depressão *major* é óbvio e cada caso deve ser avaliado considerando os potenciais efeitos teratogênicos.

Não foram encontrados estudos epidemiológicos ou relatos de caso relativos ao uso da trimipramina em mulheres grávidas, apesar de estudos em animais terem indicado algum potencial de teratogenicidade. A trimipramina tem sido associada a malformações quando administrada 20 vezes a dose humana em ratos e coelhos.

Sistemas bibliográficos

- | | |
|--------------------------|-----------------------------------|
| 1. <i>Pubmed/Medline</i> | 1. Não foi encontrada informação. |
| 2. <i>TOXNET - DART</i> | 2. Não foi encontrada informação. |

Sítios da especialidade

- | | |
|---------------------|--|
| 1. <i>Motherisk</i> | 1. Não foi encontrada informação. |
| 2. <i>Safefetus</i> | 2. Categoria de risco da FDA: D.
Evidência de risco para o feto. Os benefícios podem justificar o uso do fármaco na gravidez apesar dos potenciais riscos (situações de perigo de vida ou doença severa).
Referência esporádica a associação a casos de malformações congênitas. |

Referências bibliográficas Artigos científicos

- | | |
|----------------|--------------------------------|
| Tipo de estudo | Não foi encontrada informação. |
|----------------|--------------------------------|

IV.III.B.2.INIBIDORES DA MONOAMINOXIDASE

Os fármacos inibidores da MAO apresentam dados limitados sobre o seu uso na gravidez e possíveis consequências para o embrião/feto e recém-nascido. Assim, e como não foi encontrada informação relativa a toda a classe terapêutica, toda a informação recolhida encontra-se descrita nos sumários de teratogenicidade.

(Página deixada propositadamente em branco)

MOCLOBEMIDA

Nome comercial	Aurorix®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Inibidores da monoaminoxidase do tipo A. Código ATC: N06AG02
Caracterização físico-química	Peso molecular: 268,73928 Da (C ₁₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₂) pKa: 6,20 Volume de distribuição: 1,2 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: CYP1A2 (inibidor) Ligação às proteínas plasmáticas: não foi encontrada informação
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: não foi encontrada informação

TERATOGENICIDADE

RCM	“Estudos de reprodução realizados em animais não revelaram qualquer risco para o feto, mas a segurança de administração de moclobemida durante a gravidez não foi estabelecida. Assim, durante a gravidez devem ser avaliados os benefícios da terapêutica face aos potenciais riscos para o feto.”(RCM Aurorix® aprovado em 08/10/2008)
Data da 1ª AIM: 31/11/1996	
Livro	
Pregnancy summary - Gerald. Briggs <i>et al.</i> <i>Drugs in pregnancy and lactation</i> , 9 th edition, 2011.	Não foi encontrada informação.

Monografias

MDX-Reprotox

Não existem estudos do efeito da moclobemida na gravidez.

A moclobemida foi identificada no líquido amniótico de ratos, o que sugere a passagem placentar do fármaco.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: não foi encontrada informação.

Categoria de risco da ADEC: não foi encontrada informação.

Atravessa a placenta: não foi encontrada informação.

Gestão clínica: não foi encontrada informação.

Sistemas bibliográficos

1. *Pubmed/Medline*

1. Não foi encontrada informação.

2. *TOXNET - DART*

2. Não foi encontrada informação.

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. Não foi encontrada informação.

2. *Safefetus*

2. Não foi encontrada informação.

Referências bibliográficas

Artigos científicos

Tipo de estudo

Não foi encontrada informação.

PIRLINDOL

Nome comercial	Implementor®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Inibidores da monoaminoxidase do tipo A. Código ATC: N06AX
Caracterização físico-química	Peso molecular: 226,31682 Da (C ₁₅ H ₁₈ N ₂) pKa: 10,47 Volume de distribuição: não foi encontrada informação
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: não foi encontrada informação Ligação às proteínas plasmáticas: não foi encontrada informação
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: não foi encontrada informação

TERATOGENICIDADE

RCM	“Apesar das experiências farmacológicas demonstrarem a inocuidade da administração do fármaco em animais gestantes, não se recomenda a sua administração durante a gravidez nem durante o período de aleitamento.”(RCM Implementor® aprovado em 22/09/2008)
Data da 1ª AIM: 15/10/1984	
Livro	
Pregnancy summary - Gerald. Briggs <i>et al.</i> <i>Drugs in pregnancy and lactation</i> , 9 th edition, 2011.	Não foi encontrada informação.

Monografias

MDX-Reprotox

Não foi encontrada informação.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: não foi encontrada informação.
 Categoria de risco da ADEC: não foi encontrada informação.
 Atravessa a placenta: não foi encontrada informação.
Gestão clínica: não foi encontrada informação.

Sistemas bibliográficos

1. *Pubmed/Medline*

1. Não foi encontrada informação.

2. *TOXNET - DART*

2. Não foi encontrada informação.

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. Não foi encontrada informação.

2. *Safefetus*

2. Não foi encontrada informação.

Referências bibliográficas Artigos científicos

Tipo de estudo

Não foi encontrada informação.

IV.III.B.3. INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRS)

Quando comparados com os antidepressores de primeira geração, como os antidepressores tricíclicos, os ISRS apresentam, em doses terapêuticas, maior eficácia e melhor perfil de segurança, sendo também mais seguros em casos de sobredosagem^[66]. São, por conseguinte, fármacos amplamente usados no tratamento da depressão.

Como já foi referido anteriormente, uma vez que não se fazem ensaios clínicos em mulheres grávidas, a informação que se obtém nestas situações provém de casos de exposição de mulheres que engravidam quando em tratamento com antidepressores. Embora a informação obtida seja contraditória em alguns aspetos, é conhecido que os ISRS atravessam a barreira placentária e podem ser quantificados no sangue do cordão umbilical e no líquido amniótico^[67, 68].

A pré-eclampsia é uma condição comum durante a gravidez, principalmente no terceiro trimestre, e afeta 5 a 10% das mulheres grávidas. A fisiopatologia desta doença está relacionada com a placenta e com alterações vasculares. Uma vez que os ISRS provocam efeitos vasculares e, possivelmente, ao nível da placenta, a pré-eclampsia pode estar associada ao uso destes antidepressores durante a gravidez^[14].

Como neurotransmissor, a 5-HT demonstrou múltiplas funções durante os estádios iniciais de desenvolvimento, morfogénese craniofacial, gastrulação e desenvolvimento do tubo neural. A 5-HT intervém facilitando a migração e estimulando a diferenciação das células durante a formação da crista neural e do arco branquial^[69].

Tendo em conta o efeito que a 5-HT tem no desenvolvimento, torna-se difícil explicar o motivo porque estes fármacos não são teratogénos *major*, mas pensa-se que possa estar relacionado com a capacidade de tamponamento das proteínas de ligação da 5-HT que são expressas na maior parte da região craniofacial, mantendo as concentrações séricas de 5-HT no embrião/feto em níveis adequados^[65,69]. Segundo Diav-Citrin e Ornoy (2012)^[66], tendo em consideração a informação disponível, e apesar de uma eventual associação com o aparecimento de malformações *major*, principalmente ao nível cardiovascular, ainda não há evidência suficiente que permita classificar os ISRS como teratogénos.

Os efeitos resultantes da exposição intrauterina a ISRS verificam-se tanto no embrião/feto como no recém-nascido e durante o parto.

PERÍODO DE GESTAÇÃO

Malformações congénitas

As malformações que podem ocorrer durante o desenvolvimento são classificadas em malformações *major* e *minor*: as malformações *major* originam alterações funcionais ou requerem intervenção cirúrgica, enquanto que as malformações *minor* não originam problemas de saúde ou estéticos significativos, sendo mais frequentes na população.

O período mais crítico do desenvolvimento, porque mais suscetível à ocorrência de malformações congénitas, é o período da organogénese, uma vez que é neste período que se forma a maioria das estruturas e órgãos. Como já foi referido, a informação relativa à ocorrência de

malformações é contraditória, na medida em que tanto se diz que não há envolvimento dos ISRS no aparecimento de malformações como se admite ser possível uma relação destas com os ISRS.

A favor do não envolvimento dos ISRS, há a informação de que não há relação com significado estatístico entre o uso de antidepressores no primeiro trimestre da gravidez e o aparecimento de malformações congénitas ou de defeitos verificados à nascença^[69, 70]. Aparentemente, a maioria dos antidepressores que inibe a recaptção da 5-HT não causa malformações *major* a nível craniano^[69, 71]. Segundo Fishell (2010)^[62], o consenso é o de que os antidepressores não aumentam o risco de aparecimento de malformações congénitas em mais do que 3% da população base, nem mais do que 1% no caso de malformações cardiovasculares (estas conclusões são obtidas a partir de dados referentes à exposição a paroxetina e outros ISRS, ISRSN e inibidores seletivos de recaptção de dopamina até 2005). No entanto, desde essa altura têm surgido controvérsias acerca da exposição a fármacos antidepressores durante o primeiro trimestre^[62].

No que diz respeito à existência de relação entre a exposição a ISRS e o aparecimento de malformações congénitas, a informação existente é mais vasta. A exposição a ISRS parece estar associada a um eventual risco absoluto ligeiramente superior ao risco de 3% da população em geral^[22]. Um estudo efetuado em 2005 recolheu informação suficiente para sugerir um aumento do risco de malformações congénitas em recém-nascidos expostos a ISRS *in utero* durante o período da organogénese^[69].

Estão também referidos casos que sugerem um aumento de prevalência de certas

malformações específicas tais como onfalocelo, craniossinostose e defeitos ao nível do coração^[46]. Um estudo retrospectivo demonstrou um aumento de duas vezes no aparecimento de malformações cardíacas, não sindrómicas, em recém-nascidos expostos a ISRS^[47]. Há também evidência de que a ocorrência de malformações *major* é maior quando a exposição a ISRS ocorre durante o primeiro trimestre, nomeadamente malformações a nível cardiovascular. Estas são variadas e incluem defeitos do septo atrial^[72, 73], verificando-se sobretudo em situações de mulheres a fazer terapêutica com mais do que um antidepressor^[73]. O bloqueio da recaptção da 5-HT provocado pelos ISRS inibe a proliferação de células cardíacas, o que leva ao aparecimento das referidas malformações^[72].

No que concerne à duração da exposição, não foram encontradas diferenças no que respeita ao aparecimento de malformações congénitas entre as mulheres que usaram antidepressores durante toda a gravidez e aquelas que os tomaram apenas durante o primeiro trimestre. No entanto, é possível que determinados ISRS originem malformações *major* específicas^[70].

Relativamente à presença de malformações *minor* é referido que a exposição intrauterina a estes fármacos aumenta três vezes a incidência deste tipo de malformações^[69]. A presença de um número elevado de malformações *minor* (que podem ser detetadas tardiamente) predispõe para o aparecimento de uma malformação *major*^[48].

A exposição conjunta de ISRS e benzodiazepinas apresenta um risco mais elevado de aparecimento de anomalias congénitas a nível cardiovascular. Estes resultados sugerem que o aparecimento de malformações pode ser superior com o uso das associações de medicamentos^[21, 74].

Mesmo que exista um risco aumentado de aparecimento de malformações congênitas e outros efeitos adversos, provocados pelo uso de antidepressores, o risco individual para a grávida é muito baixo^[61].

A exposição a ISRS durante a gestação afeta também o desenvolvimento neurocomportamental do feto, embora ainda não seja clara a relação entre estas mudanças e a exposição^[75]. Estes fetos apresentam um aumento da atividade motora e sono interrompido relacionados com a dose dos antidepressores, comparativamente a fetos de mulheres saudáveis^[22, 66, 75].

Aborto espontâneo

Tem sido relatado um aumento de aborto espontâneo em mulheres grávidas a fazer terapêutica com antidepressores, nomeadamente os ISRS, em comparação com mulheres grávidas sem terapêutica. Este aumento verifica-se tanto para terapêutica com ISRS e ISRSN isolados como para terapêuticas combinadas^[14, 21, 65, 76] e é da ordem dos 68% quando se usam ISRS^[65]. Se forem consideradas terapêuticas combinadas com mais de uma classe de antidepressores o risco duplica^[65]. O aumento do risco está também associado ao uso de vários antidepressores no início da gravidez^[14]. Os efeitos dos ISRS durante a gestação dependem da duração de exposição *in utero*: quanto maior a duração da exposição, maior a probabilidade de ocorrência de aborto espontâneo^[21]. Numa visão quantitativa, as taxas de aborto espontâneo são de 12,4% em mulheres que tomam antidepressores e de 8,7% em mulheres que não estão a ser sujeitas a tratamento (sendo que este estudo não diferencia as classes de antidepressores)^[21].

Ao uso de paroxetina, venlafaxina^[65, 66, 72] e combinações de classes de antidepressores está associado um maior risco de aborto espontâneo. No entanto, vale a pena mencionar que diversos autores apelam à cautela na interpretação de resultados devido à escassez dos números nos estudos elaborados^[77].

Num estudo de caso-controlo^[65], a média de ocorrência de aborto espontâneo situou-se às 10 semanas e meia, em mulheres mais velhas, residentes em zonas urbanas, beneficiárias de assistência social, com diagnóstico de depressão ou ansiedade, que visitaram mais frequentemente o psiquiatra no ano anterior à gravidez e que apresentaram uma maior duração de exposição a antidepressores nesse ano.

Os dados relativos aos casos de aborto espontâneo podem ser, de certo modo, associados a alguns casos de malformações, no sentido em que estas podem ser de tal modo graves que impedem a progressão da gravidez^[14].

PARTO

A incidência de parto prematuro aumenta em mulheres que fazem terapêutica com ISRS. Se trata-se, provavelmente, da complicação mais comum^[14]. Estão relatados casos de parto prematuro (entre as 34 e as 36 semanas de gestação) em casos de exposição durante toda a gravidez, sendo relatados menos casos durante a exposição no primeiro e segundo ou terceiro trimestres, isoladamente. Por outro lado, foi detetado que o aumento do número de partos prematuros em recém-nascidos expostos no último trimestre é superior ao do primeiro trimestre, o que vem confirmar resultados anteriores^[67].

Existem estudos que referem valores comparáveis de incidência de partos prematuros entre mulheres com episódios de depressão *major* tratadas e mulheres sem depressão. Estes dados diferem dos publicados anteriormente, que revelam um risco maior em mulheres que fazem terapêutica com ISRS ou ISRSN do que na população normal^[78]. Nos estudos em que foi comparado o uso de ISRS em diferentes fases da gravidez concluiu-se que as mulheres que fizeram terapêutica com antidepressores ISRS durante todo o período de gravidez têm partos mais longos do que as mulheres que fizeram a terapêutica apenas durante o primeiro trimestre. Quando comparadas as mulheres que fizeram terapêutica durante o segundo e terceiro trimestre não foram registadas diferenças significativas^[67].

PERÍODO NEONATAL

Não há relação significativa entre a duração da exposição intrauterina a ISRS e parâmetros físicos, tais como o peso e o comprimento (à nascença e durante o seguimento) e o perímetro cefálico^[21, 67]. Foi, no entanto, detetada uma correlação negativa entre o tempo de exposição e o índice de desenvolvimento psicomotor (*Psychomotor Development Index*) bem como com uma escala de comportamento (*Behaviour Rating Scale*)^[67]. Há, contudo, informação que aponta para um possível envolvimento da exposição a estes antidepressores e o aparecimento de sintomas no período neonatal. Foi encontrada evidência de que a exposição intrauterina a ISRS pode ter efeitos no ajustamento neonatal e desenvolvimento psicomotor na infância. As crianças que foram sujeitas a exposição durante

um período superior a cinco meses têm maior risco de apresentar Índice de Apgar baixo e atraso no desenvolvimento motor. Para além disto, quando a exposição ocorre tardiamente na gravidez (segundo e terceiro trimestres) há indicação de que são mais vezes assistidas em cuidados intensivos, embora este facto não esteja ainda diretamente relacionado com o tempo de exposição^[67]. Os motivos que, com maior frequência, conduzem ao internamento são as doenças respiratórias, as infeções, a hipoglicémia, o baixo peso e problemas cardíacos. Um estudo refere que 10% dos recém-nascidos expostos a ISRS *in utero* apresentam um prolongamento do intervalo QT, o que também pode levar ao aparecimento de uma arritmia ventricular fatal denominada *Torsades de Points*^[14].

A síndrome de abstinência é referida por diversos autores como estando associada ao uso de ISRS^[21, 46, 66, 68, 72]. Esta síndrome é caracterizada por irritabilidade, choro anormal, tremores, convulsões, baixa adaptação neonatal, agitação, letargia, baixo tónus muscular e cor anormal^[66, 72]. Num estudo de coorte estes sintomas aparecem em 30% dos recém-nascidos expostos^[46]. Diz-se que há baixa adaptação neonatal quando ocorre um conjunto de sintomas que incluem taquipneia, hipoglicémia, instabilidade da temperatura, irritabilidade, choro inconstante e convulsões. Trata-se de uma condição transitória que é resolvida aproximadamente nas duas semanas seguintes ao parto ou ainda antes^[21, 22, 66, 68, 69].

A síndrome de abstinência pode estar relacionada com o aumento ou supressão dos neurotransmissores e traduz a toxicidade relacionada com os níveis de ISRS^[21]. Esta condição é encontrada nos dias imediatamente a seguir ao parto em recém-nascidos que foram expostos aos ISRS

e ocorre em aproximadamente 30% dos casos^[66]. É uma situação mais frequente com a paroxetina e a fluoxetina^[22] e com ISRS de semivida curta ou média (sertralina, citalopram e escitalopram). De facto, verificam-se enormes variações nos níveis sanguíneos do fármaco no recém-nascido, que podem induzir uma síndrome de abstinência ou uma situação de toxicidade dependendo do tempo decorrido desde a última toma^[78].

O uso de ISRS no último período de gravidez tem sido associado ao aparecimento no recém-nascido de uma condição denominada hipertensão pulmonar persistente (HPP). Esta condição, que pode ser letal, é caracterizada por hipóxia no recém-nascido e pode afetar um número significativo de recém-nascidos (aproximadamente 10%)^[14]. Está referida como estando potencialmente relacionada com a exposição a ISRS no período compreendido entre a 20ª e a 40ª semanas de gestação. No entanto, ainda não existem dados suficientes para que se obtenham conclusões. Segundo outros autores, o risco de ocorrência é inferior a 1%^[22, 62, 66, 69]. Num estudo retrospectivo não é confirmada essa associação^[79].

Ainda relativamente à exposição tardia, a que ocorre no segundo e terceiro trimestres, há a referir uma influência negativa nos valores obtidos no Índice de Apgar ao minuto 1 e 5, o que significa que estes recém-nascidos apresentam dificuldade de adaptação neonatal^[67]. É, apesar disso, relatada uma melhoria após os 5 minutos, o que sugere uma rápida recuperação.

Ainda não se encontra totalmente esclarecido o mecanismo responsável pelo aparecimento destes efeitos adversos no recém-nascido, embora se admita que possa estar relacionado com a suspensão da medicação, a toxicidade dos fármacos,

a supressão dos neurotransmissores, a alteração da função neurológica, a alteração da vascularização pulmonar, a alteração no desenvolvimento serotoninérgico, a exposição à própria depressão ou a síndrome serotoninérgica^[65, 80]. Há também estudos que sugerem uma possível associação com o aumento da resposta ao *stress* que envolve o eixo HPA (cortisol e ACTH) e o sistema nervoso simpático^[80].

Tem sido sugerida uma paragem da medicação no final da gravidez como forma de evitar estes efeitos no recém-nascido. Não é, no entanto, notória uma diferença entre recém-nascidos expostos até ao parto e recém-nascidos não sujeitos a medicação pelo menos duas semanas antes do parto^[80]. Assim, a possibilidade de interromper a terapêutica no final da gravidez com o intuito de diminuir os efeitos neonatais não vai determinar nenhuma melhoria na condição do neonato. Esta interrupção da medicação no terceiro trimestre pode, inclusive, acarretar consequências para o feto uma vez que pode aumentar os sintomas na grávida. Por conseguinte, devido a razões éticas e médicas não se deve alterar a medicação antidepressora aleatoriamente no final da gravidez^[80].

(Página deixada propositadamente em branco)

CITALOPRAM

Nome comercial	Citalopram Actavis®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Inibidores seletivos de recaptação da serotonina. Código ATC: N06AB04
Caracterização físico-química	Peso molecular: 324,391943 Da (C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O) pKa: 9,60 Volume de distribuição: 15 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: CYP1A2 (inibidor), CYP2E1 (substrato) Ligação às proteínas plasmáticas: ≈ 80%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: MRP1 (inibidor)

TERATOGENICIDADE

RCM	"A grande quantidade de dados sobre mulheres grávidas (mais de 2500 resultados expostos) não indicou malformações do feto/toxicidade neonatal. Citalopram pode ser usado durante a gravidez se clinicamente necessário, tendo em consideração os aspetos mencionados abaixo. Foram descritos casos de sintomas de abstinência em recém-nascidos após a utilização de ISRS no final da gravidez. Os bebés recém-nascidos deverão ser observados caso a utilização materna de citalopram continue até às fases finais da gravidez, particularmente no terceiro trimestre. Deverá ser evitada a suspensão abrupta durante a gravidez. Poderão ocorrer os seguintes sintomas nos bebés recém-nascidos após utilização materna de ISRS/IRSN nas fases avançadas da gravidez: dificuldades respiratórias, cianose, apneia, convulsões, instabilidade da temperatura, dificuldade na alimentação, vômitos, hipoglicémia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade em adormecer. Estes sintomas poderão ser devidos aos efeitos serotoninérgicos ou a sintomas de abstinência. Na maioria dos casos as complicações iniciam-se imediatamente ou pouco tempo (<24 horas) após o parto. Os dados epidemiológicos sugeriram que a utilização de ISRS durante a
Data da 1ª AIM: 06/04/2001	

gravidez, especialmente no final da gravidez, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPP). O risco observado foi de cerca de 5 casos por 1000 gestações. Na população geral ocorrem 1-2 casos de HPP por 1000 gestações.”(RCM Citalopram Actavis® aprovado em 12/12/2011)

Livro

Pregnancy summary
- Gerald. Briggs *et al.*
Drugs in pregnancy and lactation, 9th edition,
2011.

O citalopram não aparenta ser um teratogénio *major*. Os ISRS têm estado associados ao aparecimento de aborto espontâneo, baixo peso à nascença, parto prematuro, síndrome serotoninérgica no recém-nascido, síndrome de abstinência, possibilidade de comportamento anormal depois do período neonatal, problemas respiratórios e hipertensão pulmonar do recém-nascido (HPP).

Monografias

MDX-Reprotox

Magnitude do risco teratogénico: improvável.

Com base em estudos em animais e em seres humanos, após exposição ao citalopram e escitalopram não são esperados casos de anomalias congénitas, mas podem ser verificados sintomas transitórios no recém-nascido associados a uma síndrome de abstinência e HPP no recém-nascido. O tratamento com citalopram no início da gravidez foi associado a casos de anencefalia, craniossinostose e onfalocelo, embora sejam necessários mais dados para confirmação, uma vez que outros estudos não referem qualquer relação. Foi observado um aumento de anomalias congénitas em casos de exposição a citalopram ou escitalopram durante o primeiro trimestre. Um estudo refere um aumento de incidência de defeitos do tubo neural e outros referem aparecimento de anomalias cardíacas, o que necessita de confirmação. Em comparação com a fluoxetina, o metabolito ativo do citalopram, desmetilcitalopram, apresenta menor passagem placentar, o que pode conduzir a uma menor exposição fetal. A concentração destes fármacos no sangue do cordão umbilical é menor do que no sangue materno e foi confirmada a sua presença no recém-nascido. Em estudos comparativos com outros antidepressores e com ausência de tratamento não foram registadas diferenças significativas no que concerne ao aparecimento de malformações congénitas, nados mortos ou partos prematuros. A incidência e gravidade dos efeitos no recém-nascido não aparentam ser um motivo que justifique evitar esta medicação quando é necessário o tratamento.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: C (todos os trimestres).

Categoria de risco da ADEC: C.

Atravessa a placenta: desconhecido.

Gestão clínica: a informação existente sobre o uso de citalopram durante a gravidez é limitada. Em estudos em animais foram relatados uma diminuição do crescimento embrionário e da sobrevivência e um aumento da incidência de anomalias fetais (defeitos cardiovasculares e esqueléticos) na descendência de animais tratados com doses de citalopram consideravelmente superiores às recomendadas para uso humano. Em seres humanos, a exposição durante a embriogênese não tem sido associada a um aumento do risco teratogênico *major*, enquanto a exposição no terceiro trimestre tem sido associada a um aumento do risco de necessidade de cuidados intensivos neonatais (por exemplo, hospitalização prolongada, alimentação com sonda, suporte respiratório), por vezes imediatamente após o parto. Os sintomas são consistentes tanto com um efeito tóxico do fármaco como com uma possível síndrome de abstinência (choro constante, irritabilidade, tremor, hiperreflexia, hipertonia ou hipotonia, hipoglicemia, vômitos, dificuldades na alimentação, instabilidade da temperatura, convulsões, problemas respiratórios, cianose ou apneia). Em alguns casos, os dados clínicos são consistentes com uma síndrome serotoninérgica.

Estudos epidemiológicos demonstram um aumento do risco de HPP do recém-nascido com a exposição ao citalopram e outros ISRS durante a gravidez. Um estudo prospectivo sugere que a exposição pré-natal a um ISRS está associada a um prolongamento do intervalo QT em recém-nascidos. Um outro pequeno estudo indica a ausência de efeitos a longo prazo na capacidade cognitiva mas revela um aumento no risco de anomalias comportamentais entre os 2 e os 6 anos em crianças expostas *in utero* a ISRS ou ISRSN que desenvolveram síndrome de abstinência após o parto. Até que se encontre mais informação disponível é necessário cuidado no tratamento com citalopram em mulheres grávidas, particularmente durante o 3º trimestre.

Sistemas bibliográficos

1. *Pubmed/Medline*

1. O tratamento neonatal com citalopram pode alterar seletivamente a dinâmica do transportador de serotonina no córtex cerebral, o que pode originar uma neurotransmissão descontrolada de serotonina. Aparentemente doses mínimas de citalopram interferem minimamente com os processos de regulação no córtex, o que torna preferível usar o citalopram em doses terapêuticas eficazes mínimas. O citalopram é eficaz para o tratamento da depressão em doses de 20 a 60 mg por dia e doses mais elevadas não significam um benefício terapêutico^[1]. Verifica-se um aumento da probabilidade de ocorrência de malformações a nível cardiovascular, nomeadamente um aumento de defeitos ao nível do septo, em crianças expostas a citalopram (mais

do que a outros ISRS) durante o início da gravidez^[2]. A exposição a ISRS na gravidez está associada a diminuição do crescimento fetal, facto que é mais notório com o citalopram^[3]. Um artigo de revisão refere o citalopram como não aumentando a incidência de malformações congénitas^[4,5]. No entanto, a exposição tardia revela uma maior taxa de admissão nos cuidados intensivos^[5].

2. TOXNET - DART

2. As complicações neonatais são frequentes com o citalopram e no momento do parto e para doses terapêuticas a concentração de citalopram e metabolitos no sangue do recém-nascido é 60% da concentração materna^[6]. A indução de anomalias congénitas inclui anomalias do olho (malformações do nervo ótico e retina)^[7]. O risco de desenvolvimento de HPP no recém-nascido é baixo mas é o dobro do registado em casos de não exposição^[8]. Este fármaco deve ser usado com cuidado na gravidez e impõe monitorização fetal^[9].

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. Verifica-se uma síndrome de abstinência que afeta aproximadamente 20% dos recém-nascidos. A incidência de malformações não é maior que o esperado para a população em geral (1-3%).

2. *Safefetus*

2. Categoria de risco da FDA: C.

Estudos em animais mostram efeitos tóxicos e adversos no feto. O fármaco deve ser administrado apenas se o benefício da sua administração superar os riscos para o feto. Este fármaco é teratogénico em doses tóxicas maternas, causando atraso no crescimento, diminuição da sobrevivência e anomalias congénitas (cardíacas e esqueléticas) em animais. Se usado durante a gravidez causa aumento da mortalidade neonatal e atraso no crescimento.

Referências bibliográficas

Artigos científicos

Tipo de estudo

Estudo laboratorial

1. WEAVER, K. J. [et al.] - Neonatal exposure to citalopram selectively alters the expression of the serotonin transporter in the hippocampus: dose-dependent effects. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. ISSN 1932-8494. 293:11 (2010) 1920-1932.

- Estudo de coorte 2. PEDERSEN, L. H. [et al.] - Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *British Medical Journal*. ISSN 1756-1833. 339:7707 (2009) 1-6.
- Estudo caso-controlo 3. DAVIDSON, S. [et al.] - Effect of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors *in utero* on fetal growth: potential role for the IGF-I and HPA axes. *Pediatric Research*. ISSN 1530-0447. 65:2 (2009) 236-241.
- Artigo de revisão 4. SANTONE, G. [et al.] - Is the exposure to antidepressant drugs in early pregnancy a risk factor for spontaneous abortion? A review of available evidences. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*. ISSN 1121-189X. 18:3 (2009) 240-247.
- Estudo de coorte 5. BLACKWELL, J. C.; PATEL, B. N.; BESTE, J. - FPIN ' s Clinical Inquiries. *American Family Physician*. ISSN 1531-1929. 83:10 (2011) 1212-1215.
- Artigo de revisão 6. TABACOVA, S. A.; McCLOSKEY, C. A.; FISHER, J. E - Withdrawal-Type Adverse Events Reported to FDA in Association with Maternal Citalopram Treatment in Pregnancy. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*. ISSN 1542-0760. 73:5 (2005) 299.
- Artigo de revisão 7. TABACOVA, S. A.; McCLOSKEY, C. A.; FISHER, J. E - Adverse Developmental Events Reported to FDA in Association With Maternal Citalopram Treatment in Pregnancy. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*. ISSN 1542-0760. 70:5 (2004) 361-362.
- Estudo de coorte 8. KIELER, H. [et al.] - Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. *British Medical Journal*. ISSN 1756-1833. 344 (2012) 1-9.
- Artigo de revisão 9. TUCCORI, M. [et al.] - Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. *Clinical Therapeutics*. ISSN 1879-114X. 31: Parte 1 (2009) 1426-1453.

(Página deixada propositadamente em branco)

ESCITALOPRAM

Nome comercial	Ciprallex®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Inibidores seletivos de recaptação da serotonina. Código ATC: N06AB10
Caracterização físico-química	Peso molecular: 324,391943 Da (C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O) pKa: 9,50 Volume de distribuição: 20 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: não foi encontrada informação Ligação às proteínas plasmáticas: ≈ 56%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: não foi encontrada informação

TERATOGENICIDADE

RCM	"Estão disponíveis apenas dados clínicos limitados sobre a exposição a escitalopram durante a gravidez. Nos estudos de toxicidade reprodutiva em ratos, com escitalopram, observaram-se efeitos embriofetotóxicos, mas não foi observado aumento na incidência de malformações. O escitalopram não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que seja claramente necessário e apenas após cuidadosa avaliação da relação risco/benefício. Os recém-nascidos devem ser observados se a utilização materna continuar por estádios tardios da gravidez, particularmente no terceiro trimestre. A suspensão abrupta deve ser evitada durante a gravidez. Os sintomas seguintes podem ocorrer em recém-nascidos após a utilização materna de ISRS/ISRN em estádios tardios da gravidez: dificuldades respiratórias, cianose, apneia, convulsões, temperatura instável, dificuldade de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldades em dormir. Estes sintomas podem ser devidos quer a efeitos serotoninérgicos quer a sintomas de suspensão. Na maioria dos casos as complicações começam de imediato ou precocemente (<24 horas) após o parto. Dados epidemiológicos sugerem que a utilização de ISRS durante a gravidez, em
Data da 1ª AIM: 21/02/2003	

especial na fase final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPRN). O risco observado foi de aproximadamente 5 casos por 1000 gravidezes. Na população em geral, ocorrem 1 a 2 casos de HPP por 1000 gravidezes.”(RCM Ciprale^x® aprovado em 17/02/2012)

Livro

Pregnancy summary
- Gerald. Briggs *et al.*
Drugs in pregnancy and lactation, 9th edition,
2011.

Os dados do uso de escitalopram durante a gravidez humana são limitados. Os estudos em animais sugerem que o risco para o embrião/feto é baixo. Dois estudos caso-controlo demonstraram um aumento no risco de alguns defeitos congênitos, mas o risco absoluto parece ser baixo. Os ISRS têm estado associados ao aparecimento de aborto espontâneo, baixo peso à nascença, parto prematuro, síndrome serotoninérgica no recém-nascido, síndrome de abstinência, possibilidade de comportamento anormal depois do período neonatal, problemas respiratórios e HPP do recém-nascido.

Monografias

MDX-Reprotox

A informação é comum ao citalopram uma vez que se trata do enantiómero ativo do mesmo.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: C (todos os trimestres).

Categoria de risco da ADEC: C.

Atravessa a placenta: sim.

Gestão clínica: não existem estudos adequados e bem controlados do uso do escitalopram em mulheres grávidas. No entanto, foram relatadas complicações em recém-nascidos expostos a ISRS ou serotonina e ISRSN. Foram demonstrados efeitos não teratogénicos (HPP do recém-nascido e sintomas consistentes com a síndrome serotoninérgica) e aumento da necessidade de cuidados especiais ou cuidados intensivos na criança no seguimento da toma de ISRS no terceiro trimestre da gravidez. Um estudo revelou que mulheres que descontinuem a terapêutica antidepressora durante a gravidez têm maior risco de recaída quando comparadas com as que continuam a terapêutica no mesmo período. Estudos em animais sobre o uso de escitalopram e citalopram durante a gravidez mostram efeitos adversos apenas em doses muito superiores às doses habituais nos seres humanos. Ao tomar a decisão de tratar a mulher grávida com escitalopram durante o terceiro trimestre deve avaliar-se o potencial risco para o feto e o potencial benefício para a mulher.

Sistemas bibliográficos

- | | |
|--------------------------|---|
| 1. <i>Pubmed/Medline</i> | 1. Um caso de exposição ao escitalopram durante toda a gravidez (10 mg inicialmente que passou a 20 mg após 2 semanas) com acompanhamento psicoterapêutico simultâneo refere o nascimento de um bebê saudável, sem registo de efeitos adversos ou complicações neonatais ^[1] . |
| 2. <i>TOXNET - DART</i> | 2. A informação é comum ao citalopram. |

Sítios da especialidade

- | | |
|---------------------|-----------------------------------|
| 1. <i>Motherisk</i> | 1. Não foi encontrada informação. |
| 2. <i>Safefetus</i> | 2. Não foi encontrada informação. |

Referências bibliográficas Artigos científicos

Tipo de estudo

- | | |
|----------------|---|
| Estudo de caso | 1. STEINER, M. - Psychopharmacology for the Clinician. Psychopharmacologie pratique. <i>Journal of Psychiatry and Neuroscience</i> . ISSN 1488-2434. 33:4 (2008) 384. |
|----------------|---|

(Página deixada propositadamente em branco)

FLUOXETINA

Nome comercial	Prozac®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Inibidores seletivos de recaptação da serotonina. Código ATC: N06AB03
Caracterização físico-química	Peso molecular: 309,32613 Da (C ₁₇ H ₁₈ F ₃ NO) pKa: 10,10 Volume de distribuição: 26-35 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: CYP1A2 (substrato, inibidor), CYP2E1 (substrato) Ligação às proteínas plasmáticas: ≈ 95%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: Glicoproteína-P (inibidor competitivo), MRP1 (inibidor)

TERATOGENICIDADE

RCM	"Alguns estudos epidemiológicos sugerem um risco aumentado de malformações cardiovasculares associadas ao uso de fluoxetina durante o primeiro trimestre de gravidez. O mecanismo é ainda desconhecido. No seu conjunto, os dados indicam que o risco de um recém-nascido apresentar malformações cardiovasculares na sequência da exposição materna à fluoxetina é de 2/100, enquanto a taxa esperada para estas malformações é de aproximadamente 1/100 na população geral. Dados epidemiológicos têm sugerido que a utilização de ISRS na gravidez, particularmente na fase final da gravidez, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPN). O risco observado foi aproximadamente de 5 casos em 1000 gravidezes. Na população geral ocorrem 1 a 2 casos de HPPN no recém-nascido em 1000 gravidezes. Além disso, embora a fluoxetina possa ser usada durante a gravidez, deve ter-se cuidado quando se prescrever fluoxetina a mulheres grávidas, especialmente durante o final da gravidez ou imediatamente antes do início do trabalho de parto, visto terem sido notificados outros efeitos em recém-nascidos: irritabilidade, tremor, hipotonia, choro persistente, dificuldade de sucção e em dormir. Estes sintomas podem indicar tanto efeitos serotoninérgicos como síndrome de
Data da 1ª AIM: 09/08/1989	

abstinência. O intervalo de tempo para a ocorrência e a duração destes sintomas pode estar relacionado com a longa semivida da fluoxetina (4-6 dias) e do seu metabolito ativo, norfluoxetina (4-16 dias).“(RCM Prozac® aprovado em 27/04/2012)

Livro

Pregnancy summary
- Gerald. Briggs *et al.*
Drugs in pregnancy and lactation, 9th edition,
2011.

Os estudos disponíveis em animais e a experiência de uso em seres humanos indicam que a fluoxetina não é um teratogénio *major*. Um estudo em animais demonstrou que a fluoxetina é capaz de induzir alterações possivelmente permanentes no cérebro humano. No entanto, a presença de três ou mais anomalias *minor* descritas pode ser indicação que o fármaco afeta negativamente o desenvolvimento embrionário. Dois estudos caso-controlo mostram um aumento do risco de aparecimento de alguns defeitos, apesar de o risco ser aparentemente pequeno. Os ISRS têm estado associados ao aparecimento de aborto espontâneo, baixo peso à nascença, parto prematuro, síndrome serotoninérgica no recém-nascido, síndrome de abstinência, possibilidade de comportamento anormal depois do período neonatal, problemas respiratórios e HPP do recém-nascido.

Monografias

MDX-Reprotox

Magnitude do risco teratogénico: improvável.

A fluoxetina e a norfluoxetina atravessam a placenta e podem ser quantificadas no líquido amniótico. A quantidade no sangue do cordão umbilical é inferior à quantificada no sangue materno. O metabolismo da fluoxetina aumenta durante a gravidez e diminui no período pós-parto. Foram descritos casos de anomalias após exposição no início da gravidez, nomeadamente craniossinostose, anencefalia e onfalocelo. Estão também aumentadas as anomalias cardíacas de origem diversa, incluindo defeitos do septo, embora ainda não tenha sido possível estabelecer uma relação direta. O mesmo acontece com o aumento das anomalias *minor*, apesar de ainda não estar estabelecido um padrão. Um estudo refere uma associação com o aparecimento de estenose pilórica hipertrófica. Outros estudos não referem associação entre a exposição durante a gravidez e o aparecimento de malformações. Vários estudos concluíram que a frequência de anomalias congénitas pode estar aumentada mas apenas ligeiramente para exposições durante o primeiro trimestre de gravidez. Estão descritos casos de efeitos neonatais após exposição tardia que podem incluir hipoglicémia, tremores, irritabilidade, choro constante, taquipneia e problemas respiratórios tais como HPP do recém-nascido. Pode também verificar-se o aparecimento de uma síndrome serotoninérgica, em que o tremor e a rigidez muscular são os principais

sintomas. Estudos comparativos não mostram diferenças no desenvolvimento intelectual, da linguagem e do comportamento. A taxa de aborto espontâneo aparece ligeiramente aumentada. Estudos neurocomportamentais a longo termo demonstram que a exposição fetal não conduz a resultados negativos, ao contrário dos efeitos da depressão. Recém-nascidos expostos a fluoxetina podem ser monitorizados para sinais de efeitos adversos, mas a incidência e gravidade desses efeitos não justifica a ausência de tratamento quando este é necessário.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: C (todos os trimestres).

Categoria de risco da ADEC: C.

Atravessa a placenta: sim.

Gestão clínica: o uso de fluoxetina deve ser cuidadoso durante a gravidez. Enquanto que um grande estudo de base populacional não revelou aumento do risco de malformações em crianças expostas a ISRS, um outro estudo coorte relata um aumento do risco de malformações cardiovasculares em recém-nascidos expostos a fluoxetina durante o primeiro trimestre (n=253) comparativamente a recém-nascidos não expostos (n=1359). Crianças expostas a fluoxetina no terceiro trimestre têm mostrado um aumento do risco de complicações neonatais que requerem cuidados intensivos (hospitalização prolongada, alimentação por sonda, suporte respiratório) por vezes imediatamente após o parto. Os sintomas sugerem toxicidade direta do fármaco ou síndrome de abstinência e são consistentes com síndrome serotoninérgica em alguns casos. O uso de ISRS, incluindo a fluoxetina, após as 20 semanas de gestação tem sido associado a um aumento do risco de desenvolvimento de HPP do recém-nascido. Recém-nascidos expostos a ISRS antes do parto têm desenvolvido prolongamento do intervalo QT.

Sistemas bibliográficos

1. Pubmed/Medline

1. Níveis elevados de fluoxetina detetados no cordão umbilical estão associados ao aparecimento de complicações neonatais^[1] e esta é encontrada no sangue do cordão umbilical numa concentração de 60% da do sangue materno^[2]. Tanto a fluoxetina, que apresenta um tempo de semivida longo, como o seu metabolito, estão associados com a uma síndrome neonatal. Os níveis elevados de fluoxetina no recém-nascido podem resultar em toxicidade serotoninérgica. A exposição no terceiro trimestre acarreta 31% de ocorrências de síndrome serotoninérgica, enquanto que, se for considerada a exposição no início da gravidez, esse valor baixa para 9%. Em estudos anteriores, o tratamento com fluoxetina (e outros ISRS) no final da gravidez aparece associado a um aumento do risco de HPP no recém-nascido, o que não se verifica neste estudo^[1]. A diferença na ocorrência de aborto espontâneo não é estatisticamente significativa entre mulheres que tomam fluoxetina e mulheres que não fazem medicação^[3]. O aparecimento de HPP pode estar relacionado com a indução da proliferação de células musculares lisas nos vasos pulmonares^[2].

As anomalias cardiovasculares são malformações comuns na população; não se observa qualquer associação entre o uso de fluoxetina e anomalias cardiovasculares^[4]. Noutro estudo, o risco associado à fluoxetina é de 3%^[5]. É ainda referido que a exposição pré-natal à fluoxetina, de uma forma dependente da dose, afeta o desenvolvimento fetal e pode resultar em cardiomiopatia e maior vulnerabilidade a problemas afetivos^[6]. Um estudo refere uma associação entre o uso de fluoxetina no primeiro trimestre o aparecimento de estenose pilórica hipertrófica infantil^[7]. A exposição precoce à fluoxetina em combinação com o *stress* materno tem efeitos a longo termo no peso, comportamento depressivo e neurogénese do hipocampo na descendência^[8]. A exposição tardia está relacionada com um aumento de risco de parto prematuro, baixa adaptação neonatal, dificuldades respiratórias e cianose durante a alimentação^[9].

2. TOXNET - DART

2. Não existe uma associação significativa entre o uso de ISRS no início da gravidez e o risco de anomalias^[10]. Outros estudos referem um aumento do risco de anomalias cardíacas, nomeadamente defeitos no septo ventricular^[11]. O uso de fluoxetina e outros antidepressores em ratos causa um aumento no peso do feto e uma diminuição do número de neurónios no lobo frontal, sugerindo que o uso em mulheres grávidas pode induzir depressão no feto devido a alterações no seu desenvolvimento^[12]. A exposição durante o terceiro trimestre pode conduzir ao aparecimento de HPP no recém-nascido^[13].

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. Com base num estudo de coorte prospetivo, após exposição a fluoxetina não foram verificados aumentos de malformações congénitas, aborto espontâneo, presença de nados mortos ou alterações de peso significativas. Estão associados ao uso deste fármaco sintomas de abstinência no recém-nascido.
2. *Safefetus*

2. Categoria de risco da FDA: C.
Estudos em animais mostram efeitos tóxicos e adversos no feto. O fármaco deve ser administrado apenas se o benefício da sua administração superar os riscos para o feto. Não foram verificados efeitos adversos em animais. A fluoxetina atravessa a placenta. Os estudos disponíveis em seres humanos são inadequados mas sugerem uma possível associação entre a administração do fármaco no terceiro trimestre da gravidez e o aparecimento de efeitos neonatais que incluem parto prematuro, HPP e baixa adaptação neonatal.

Referências bibliográficas

Artigos científicos

Tipo de estudo

- | | |
|----------------------|---|
| Estudo de coorte | 1. SIT, D. [et al.] - Mother-Infant antidepressant levels, maternal depression and perinatal events. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> . ISSN 1555-2101. 72:7 (2011) 994-1001. |
| Artigo de revisão | 2. BELIK, J. - Fetal and neonatal effects of maternal drug treatment for depression. <i>Seminaries of Perinatology</i> . ISSN: 1558-075X. 32:5 (2008) 350-354. |
| Estudo caso-controlo | 3. NAKHAI-POUR, H. R.; BROU, P.; BERARD, A. - Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. <i>Canadian Medical Association Journal</i> . ISSN 1488-2329. 182:10 (2010) 1031-1037. |
| Estudo de coorte | 4. DIAV-CITRIN, O. [et al.] - Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> . ISSN 1365-2125. 66:5 (2008) 695-705. |
| Estudo de coorte | 5. MERLOB, P. [et al.] - Are selective serotonin reuptake inhibitors cardiac teratogens? Echocardiographic screening of newborns with persistent heart murmur. <i>Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology</i> . ISSN 1542-0760. 85:10 (2009) 837-841. |

- Estudo laboratorial 6. NOORLANDER, C. [et al.] - Modulation of serotonin transporter function during fetal development causes dilated heart cardiomyopathy and lifelong behavioral abnormalities. *PLoS ONE*. ISSN 1932-6203. 3:7 (2008) 1-10.
- Revisão sistemática 7. BAKKER, M. K. [et al.] - Fluoxetine and infantile hypertrophic pylorus stenosis : a signal from a birth defects - drug exposure surveillance study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. ISSN 1099-1557. 19:8 (2010) 808-813.
- Estudo laboratorial 8. RAYEN, I. [et al.] - Fluoxetine during development reverses the effects of prenatal stress on depressive-like behavior and hippocampal neurogenesis in adolescence. *PLoS ONE*. ISSN 1932-6203. 6:9 (2011) 1-9.
- Estudo de coorte 9. BLACKWELL, J. C.; PATEL, B. N.; BESTE, J. - FPIN ' s Clinical Inquiries. *American Family Physician*. ISSN 1531-1929. 83:10 (2011) 1212-1215.
- Meta-análise 10. ADDIS, A.; KOREN, G. - Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychological Medicine*. ISSN 1469-8978. 30:1 (2000) 89-94.
- Estudo de coorte 11. MALM, H. [et al.] - Selective serotonin reuptake inhibitors and risks for major congenital anomalies. *Obstetrics and Gynecology*. ISSN 1873-233X. 118:1 (2011) 111-120.
- Estudo laboratorial 12. SWERTS, C. A. [et al.] – Effects of fluoxetine and imipramine in rat fetuses treated during a critical gestational period: a macro and microscopic study. *Revista Brasileira de Psiquiatria*. ISSN 1809-452X. 32:2 (2010) 152-158.
- Estudo de coorte 13. CHAMBERS, C. D. [et al.] – Late pregnancy use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. ISSN 1099-1557. 14: suplemento 2 (2005).

FLUVOXAMINA

Nome comercial	Dumirox®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Inibidores seletivos de recaptação da serotonina. Código ATC: N06AB08
Caracterização físico-química	Peso molecular: 318,33465 Da ($C_{15}H_{21}F_3N_2O_2$) pKa: 9,40 Volume de distribuição: 25 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: CYP1A2 (substrato, inibidor), CYP1A1 (inibidor), CYP2E1 (substrato) Ligação às proteínas plasmáticas: ≈ 80%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: MRP1 (inibidor)

TERATOGENICIDADE

RCM	<p>“Dados epidemiológicos sugerem que a utilização de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) durante a gravidez, em especial na parte final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido (HPPN). O risco observado foi de aproximadamente 5 casos por 1000 gravidezes enquanto que na população em geral ocorrem 1 a 2 casos de HPPN por 1000 gravidezes. Os estudos de toxicidade na reprodução em animais mostraram aumentos relacionados com o tratamento na embriotoxicidade (morte embriofetal e anomalias fetais a nível ocular). A relevância deste facto para o Homem é desconhecida. A margem de segurança para toxicidade reprodutiva é desconhecida. A fluvoxamina não deve ser utilizada durante a gravidez exceto se a condição clínica da grávida necessitar de tratamento com fluvoxamina. Casos isolados de sintomas de abstinência em recém-nascidos foram descritos após o uso da fluvoxamina no fim da gravidez. Alguns recém-nascidos experimentaram dificuldades respiratórias e de alimentação, convulsões, temperatura corporal instável, hipoglicémia, tremor, tônus muscular anormal, agitação, cianose, irritabilidade, letargia, sonolência, vômitos, dificuldade em adormecer e choro constante devido</p>
Data da 1ª AIM:	
20/03/1985	

a exposição aos ISRS durante o terceiro trimestre da gravidez, o que pode levar a hospitalização prolongada.”(RCM Dumirox® aprovado em 01/03/2012)

Livro

Pregnancy summary
- Gerald. Briggs *et al.*
Drugs in pregnancy and lactation, 9th edition,
2011.

Os dados em animais e seres humanos são limitados mas não sugerem um risco teratogênico *major* associado ao seu uso. No entanto, estes estudos têm falta de sensibilidade na identificação de anomalias *minor*. Os ISRS têm sido associados ao aparecimento de aborto espontâneo, baixo peso à nascença, parto prematuro, síndrome serotoninérgica no recém-nascido, síndrome de abstinência, possibilidade de comportamento anormal depois do período neonatal, problemas respiratórios e HPP do recém-nascido.

Monografias

MDX-Reprotox

Magnitude do risco teratogênico: indeterminada.

Não é esperado um aumento do risco de aparecimento de malformações congênitas. Está comprovado que a fluvoxamina atravessa a placenta. A incidência de malformações é comparável à da população em geral, tendo sido referidos casos de anomalias cardíacas (defeitos do septo). Verifica-se baixo peso à nascença, parto prematuro e aparecimento de sintomas no recém-nascido que desaparecem até duas semanas após o parto. Estão também descritos casos de HPP do recém-nascido embora a relação de causa-efeito ainda não esteja determinada. Está descrito um caso de autismo, mas os dados não indicam diferenças comparativamente à população em geral. Recém-nascidos expostos a fluvoxamina podem ser monitorizados para sinais de efeitos adversos mas a incidência e gravidade desses efeitos não justifica a ausência de tratamento quando é necessário.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: C (todos os trimestres).

Categoria de risco da ADEC: C.

Atravessa a placenta: desconhecido.

Gestão clínica: apesar dos estudos em animais e seres humanos sobre o uso de fluvoxamina durante a gravidez não revelarem teratogenicidade considerável, foram demonstrados efeitos não teratogênicos (HPP do recém-nascido e sintomas consistentes com síndrome serotoninérgica) e aumento da necessidade de cuidados especiais ou intensivos em crianças expostas a fluvoxamina durante o 3^o trimestre de gravidez. Um pequeno estudo indica ausência de efeitos a longo prazo na capacidade cognitiva, mas revela um aumento no risco de anomalias comportamentais

entre os 2 e os 6 anos em crianças expostas *in utero* a ISRS ou ISRSN que desenvolveram síndrome de abstinência após o parto. Um estudo prospectivo sugere que a exposição pré-natal a ISRS está associada a um prolongamento do intervalo QT em recém-nascidos expostos. Um estudo revelou que mulheres que descontinuam a terapêutica antidepressora durante a gravidez têm maior risco de recaída comparativamente àquelas que continuam a terapêutica no mesmo período. Ao tomar a decisão de tratar a mulher grávida com fluvoxamina durante o terceiro trimestre deve avaliar-se o potencial risco para o feto e o potencial benefício para a mulher. Deve considerar-se ajustar a dose de fluvoxamina durante o terceiro trimestre de gravidez.

Sistemas bibliográficos

1. *Pubmed/Medline*

1. Não se observa uma associação significativa entre o uso de fluvoxamina e o risco de aborto espontâneo^[1]. Baseado em estudos em animais, a exposição pré-natal à fluvoxamina em doses usadas na prática clínica não apresenta consequências, o que sugere que pode ser um antidepressor relativamente seguro para terapêutica durante a gravidez. É, no entanto, necessária mais informação, uma vez que os efeitos podem ser revelados mais tarde^[2].

2. *TOXNET - DART*

2. A fluvoxamina, assim como outros ISRS e ISRSN, deve ser usada com cuidado na gravidez e o feto deve ser monitorizado^[3].

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. A exposição a fluvoxamina está associada ao aparecimento de sintomas de abstinência no recém-nascido. Com base num estudo coorte prospectivo, após exposição a fluvoxamina não foram verificados aumento de malformações congénitas, aborto espontâneo, presença de nados mortos ou alterações de peso significativas.

2. *Safefetus*

2. Categoria de risco da FDA: C.

Estudos em animais mostram efeitos tóxicos e adversos no feto. O fármaco deve ser administrado apenas se o benefício da sua administração superar os riscos para o feto. Os estudos em seres humanos são inadequados. Estudos em animais referem efeitos tóxicos para o feto mas não teratogénicos, incluindo baixo peso à nascença e aumento da mortalidade neonatal. Pode induzir alterações no cérebro de animais expostos.

Referências
bibliográficas
Artigos científicos
Tipo de estudo

- | | |
|----------------------|---|
| Estudo caso-controlo | 1. NAKHAI-POUR, H. R.; BROY, P.; BERARD, A. - Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. <i>Canadian Medical Association Journal</i> . ISSN 1488-2329. 182:10 (2010) 1031-1037. |
| Estudo laboratorial | 2. NOORLANDER, C. [et al.] - Modulation of serotonin transporter function during fetal development causes dilated heart cardiomyopathy and lifelong behavioral abnormalities. <i>PLoS ONE</i> . ISSN 1932-6203. 3:7 (2008) 1-10. |
| Artigo de revisão | 3. TUCCORI, M. [et al.] - Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. <i>Clinical Therapeutics</i> . ISSN 1879-114X. 31:Parte 1 (2009) 1426-1453. |

PAROXETINA

Nome comercial	Oxepar®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Inibidores seletivos de recaptação da serotonina. Código ATC: N06AB05
Caracterização físico-química	Peso molecular: 329,365403 Da (C ₁₉ H ₂₀ FNO ₃) (Seroxat®) pKa: 10,30 Volume de distribuição: 17 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: não foi encontrada informação Ligação às proteínas plasmáticas: ≥ 93%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: Glicoproteína-P (inibidor competitivo), MRP1 (inibidor)

TERATOGENICIDADE

RCM
Data da 1ª AIM:
27/09/1995

“Estudos epidemiológicos recentes de resultados de gravidez após exposição materna a antidepressores durante o primeiro trimestre sugeriram um possível aumento do risco de malformações congênitas associadas à utilização de paroxetina. A paroxetina só deverá ser utilizada durante a gravidez quando estritamente indicada. As mulheres que planeiem engravidar ou que tenham engravidado durante a terapêutica com paroxetina deverão consultar o médico. A suspensão abrupta do tratamento durante a gravidez deverá ser evitada. Os recém-nascidos deverão ser observados nos casos em que a paroxetina continuou a ser utilizada em estádios avançados da gravidez, particularmente no terceiro trimestre. Os sintomas seguintes poderão ocorrer no recém-nascido após utilização materna da paroxetina em estádios avançados da gravidez: dificuldade respiratória, cianose, apneia, convulsões, temperatura instável, dificuldades de alimentação, vômitos, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, agitação, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade em adormecer. Estes sintomas poderão estar relacionados tanto com efeitos serotoninérgicos como com sintomas de abstinência. Na maioria dos casos, as complicações iniciam-se imediatamente ou brevemente (<24 horas) após o parto.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, mas não indicaram efeitos prejudiciais diretos no que respeita à gravidez, desenvolvimento embriofetal, parto ou desenvolvimento pós-natal.”(RCM Oxepar® aprovado em 14/12/2005)

Livro

Pregnancy summary
- Gerald. Briggs *et al.*
Drugs in pregnancy and lactation, 9th edition,
2011.

Em 2008 foi emitido um aviso pela FDA em relação à paroxetina que implicava a alteração da categoria de risco de C para D com base em informação de dois estudos epidemiológicos que indicavam que a exposição a paroxetina no primeiro trimestre aumentava o risco de aparecimento de malformações congénitas e de defeitos cardíacos (defeitos dos septos atrial e ventricular). O resultado de dois estudos caso-controlo sugere que o risco absoluto de aparecimento de defeitos é baixo. Um estudo refere um aumento do risco de aparecimento de anencefalia, craniossinostose e onfalocelo com exposição à paroxetina, enquanto que outro não estabelece qualquer relação nem mesmo com a presença de defeitos do septo ventricular. Existe referência a um estudo que encontrou relação com anencefalia, fissuras na parede abdominal, onfalocelo e lesões obstrutivas do trato do fluxo ventricular direito. Para além de anomalias cardíacas, outro estudo refere a associação com defeitos do tubo neural e defeitos no pé. Apesar de a toxicidade no desenvolvimento estar relacionada com a dose, apenas um estudo considerou a influência da dose e concluiu que doses superiores a 25mg diárias estão relacionadas com malformações *major* e defeitos cardíacos. Em relação à obstrução da câmara de saída do ventrículo direito, incluindo a de origem congénita, pensou-se que o risco absoluto não excederia 1-2%. Os ISRS têm estado associados ao aparecimento de aborto espontâneo, baixo peso à nascença, parto prematuro, síndrome serotoninérgica no recém-nascido, síndrome de abstinência, possibilidade de comportamento anormal depois do período neonatal, problemas respiratórios e HPP do recém-nascido. Apesar destes dados, a informação ainda não permite julgar a interferência de fatores que podem influenciar os resultados à nascença como a doença materna ou comportamentos problemáticos.

Monografias

MDX-Reprotox

Magnitude do risco teratogénico: improvável.

Verifica-se um aumento de incidência de anomalias cardíacas, mas esta informação é contraditória, uma vez que tanto é referida como tendo evidência suficiente para ser estabelecida uma relação como, para outros autores, isso não se verifica. É referido o aparecimento de anomalias como onfalocelo, anencefalia e craniossinostose que parecem estar relacionadas diretamente com o uso de paroxetina. A presença de

anomalias congénitas é mais frequente durante a exposição no primeiro trimestre e são referidas anomalias do tubo neural. Verifica-se também um aumento de aborto espontâneo. São frequentes complicações no recém-nascido, principalmente em casos de exposição no final da gravidez, e incluem HPP, tremores, baixo peso, dificuldades na alimentação, irritabilidade e convulsões. Estes sintomas podem ser devidos a abstinência do fármaco ou toxicidade. Revisões sistemáticas, meta-análises e outros estudos concluíram que a frequência de anomalias congénitas está aumentada após exposição com paroxetina mas trata-se apenas de um aumento ligeiro.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: X (todos os trimestres).

Categoria de risco da ADEC: D.

Atravessa a placenta: sim.

Gestão clínica: A exposição durante o terceiro trimestre está relacionada com um aumento significativo de complicações e problemas respiratórios quando se comparam mulheres expostas durante o início da gravidez com não expostas. O uso de paroxetina e outros ISRS após as 20 semanas de gestação tem sido associado a um aumento do risco de desenvolvimento de HPP do recém-nascido. Um estudo prospetivo sugere que a exposição pré-natal a ISRS está associada a um prolongamento do intervalo QT em recém-nascidos expostos. Foi observado um aumento significativo do risco de malformações congénitas em crianças expostas a paroxetina quando comparada com outros antidepressores. A exposição a paroxetina durante o primeiro trimestre está associada a um aumento de 1 a 2% do risco de malformações cardíacas. No entanto, um estudo demonstrou que a exposição à paroxetina durante o primeiro trimestre está associada a um aumento de malformações congénitas *major* e malformações cardíacas apenas em doses superiores a 25 mg/dia. Não existe evidência de que o uso de paroxetina durante a gravidez esteja associado ao aparecimento da síndrome de abstinência e convulsões no recém-nascido. Um pequeno estudo indica a ausência de efeitos a longo prazo na capacidade cognitiva mas revela um aumento no risco de anomalias comportamentais entre os 2 e os 6 anos em crianças expostas *in útero* a ISRS ou ISRSN que desenvolveram síndrome de abstinência após o parto. Para mulheres que pretendem engravidar ou que estão no primeiro trimestre, a paroxetina só deve ser iniciada após terem sido consideradas outras opções de tratamento.

Sistemas bibliográficos

1. *Pubmed/Medline*

1. A paroxetina é o ISRS mais potente^[1,2]. As isoenzimas do citocromo P450 desempenham um papel primordial no metabolismo da paroxetina^[1]. Num estudo de caso foram acompanhados dois recém-nascidos gémeos, prematuros (33 semanas) expostos a paroxetina nos primeiros dois meses e nas últimas três semanas de gravidez. Estes recém-nascidos apresentavam depressão cardiorespiratória e dismorfismos faciais, hiperatividade, irritabilidade, agitação e hiperextensão do tórax e membros. Não foi possível determinar se os sintomas respiratórios se deviam a uma síndrome serotoninérgica ou ao facto de os recém-nascidos serem prematuros. Verifica-se uma associação com o aparecimento de obstrução da via de saída do ventrículo direito^[3]. O risco de ocorrência de anomalias cardiovasculares é mais elevado^[4,5] em aproximadamente 1%, o que não é suficiente para provar uma relação direta entre a exposição à paroxetina e o aparecimento destas malformações^[6,7]. Noutros estudos é encontrado um aumento significativo da ocorrência de defeitos do septo atrial, mas não para anomalias cardíacas gerais, quando a exposição à paroxetina ocorre um mês antes da concepção ou durante o primeiro trimestre (o tempo de exposição pode ser maior que o tempo de uso devido ao tempo de eliminação)^[1]. Noutro estudo o risco associado à paroxetina é de 4,3%^[2]. Em artigos de revisão a paroxetina é considerada como sendo contraindicada na gravidez^[8]. A paroxetina está associada a um aumento do risco de aborto espontâneo e um aumento na dose diária aumenta o risco, o que é consistente com uma relação dose-resposta^[9]. Noutros artigos está associada ao aparecimento da síndrome de abstinência no recém-nascido^[2,10]. A paroxetina tem um tempo de semivida curto e uma grande afinidade para os recetores muscarínicos e colinérgicos, o que pode justificar o aparecimento dos sintomas que caracterizam a síndrome de abstinência no recém-nascido^[2].

Um estudo epidemiológico retrospectivo reconheceu o dobro do risco de aparecimento de malformações cardíacas (principalmente defeitos dos septos atrial e ventricular que são as malformações congénitas cardíacas mais frequentes) com o uso de paroxetina mas não com outros ISRS^[2]. Um decréscimo nas concentrações plasmáticas de paroxetina durante a gravidez pode levar a falha na terapêutica, recaída e exposição desnecessária no feto^[11].

2. *TOXNET - DART*

2. Tem sido sugerido o aumento da frequência de efeitos teratogénicos com a paroxetina comparativamente a outros ISRS^[12]. O uso de paroxetina durante a gravidez está associado a um aumento de casos de aborto espontâneo, HPP do recém-nascido e complicações neonatais^[13].

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. A informação referente ao aparecimento de malformações é controversa. É referido que o uso de paroxetina não conduz a aumento de anomalias congénitas, incluindo anomalias cardíacas, enquanto que também se encontra informação relativa ao aumento de incidência. Um estudo de coorte prospetivo sugere que a exposição perto da altura do parto conduz a complicações neonatais tais como complicações respiratórias, hipoglicémia e icterícia.

O uso de paroxetina na gravidez não deve ser excluído quando necessário mas a mãe e o feto/recém-nascido devem ser acompanhados de perto. As malformações cardíacas são comuns na população principalmente a nível de defeitos do septo ventricular.

2. *Safefetus*

2. Categoria de risco da FDA: D.

Evidência de risco para o feto. Os benefícios podem justificar o uso do fármaco na gravidez apesar dos potenciais riscos (situações de perigo de vida ou doença grave). Não existem dados controlados em seres humanos. Ausência de teratogenicidade e fetotoxicidade em animais. Referida associação com anomalias no pé e hemangioma cutâneo. Desconhecido o efeito no sistema nervoso em desenvolvimento do feto.

Referências

bibliográficas

Artigos científicos

Tipo de estudo

- | | |
|------------------------|---|
| Estudo caso-controlado | 1. BAKKER, M. K. [et al.] - First-Trimester Use of Paroxetine and Congenital Heart Defects : A Population-Based Case-Control Study. <i>Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology</i> . ISSN 1542-0760. 88:2 (2010) 94-100. |
| Estudo de caso | 2. MERLOB, P. [et al.] - Are selective serotonin reuptake inhibitors cardiac teratogens? Echocardiographic screening of newborns with persistent heart murmur. <i>Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology</i> . ISSN 1542-0760. 85:10 (2009) 837-841. |
| Estudo de caso | 3. MARSELLA, M. [et al.] - Prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors: a case report. <i>Italian Journal of Pediatrics</i> . ISSN 1824-7288. 36:27 (2010) 1-3. |
| Revisão sistemática | 4. UDECHUKU, A. [et al.] - Antidepressants in pregnancy: a systematic review. <i>The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry</i> . ISSN 1440-1614. 44:11 (2010) 978-996. |

- Meta-análise 5. BAR-OZ, B. [et al.] - Paroxetine and congenital malformations: meta-analysis and consideration of potential confounding factors. *Clinical Therapeutics*. ISSN 1879-114X. 29:5 (2007) 918-926.
- Artigo de revisão 6. EINARSON, A. [et al.] - Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *American Journal of Psychiatry*. ISSN 1535-7228. 165:6 (2008) 749-752.
- Comentário 7. SCIALLI, A. R. - Paroxetine exposure during pregnancy and cardiac malformations. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*. ISSN 1542-0760. 88:3 (2010) 175-177.
- Artigo de revisão 8. PARIANTE, C. M.; SENEVIRATNE, G.; HOWARD, L. - Should we stop using tricyclic antidepressants in pregnancy? *Psychological Medicine*. ISSN 1469-8978. 41:1 (2011)15-17.
- Estudo caso-controlo 9. NAKHAI-POUR, H. R.; BROU, P.; BERARD, A. - Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Canadian Medical Association Journal*. ISSN 1488-2329. 182:10 (2010) 1031-1037.
- Estudo de coorte 10. WARBURTON, W.; HERTZMAN, C.; OBERLANDER, T. F. - A register study of the impact of stopping third trimester selective serotonin reuptake inhibitor exposure on neonatal health. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. ISSN 1600-0447. 121:6 (2010) 471-479.
- Estudo de coorte 11. VERVERS, T. [et al.] - Effect of cytochrome P450 2D6 genotype on maternal paroxetine plasma concentrations during pregnancy. *Clinical Pharmacokinetics*. ISSN 1179-1926. 48:10 (2009) 677-683.
- Estudo de coorte 12. COLE, J. A. [et al.] - Paroxetine in the first trimester of pregnancy and the prevalence of congenital malformations. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. ISSN 1099-1557. 16:10 (2007) 1075-1085.
- Artigo de revisão 13. TUCCORI, M. [et al.] - Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. *Clinical Therapeutics*. ISSN 1879-114X. 31:Parte 1 (2009) 1426-1453.

SERTRALINA

Nome comercial	Zoloft®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Inibidores seletivos de recaptação de serotonina. Código ATC: N06AB06
Caracterização físico-química	Peso molecular: 306,22958 Da (C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N) pKa: 8,50 Volume de distribuição: 20 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: CYP1A2 (substrato) Ligação às proteínas plasmáticas: ≈ 98%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: Glicoproteína-P (inibidor competitivo), MRP1 (inibidor)

TERATOGENICIDADE

RCM	<p>“Não existem estudos bem controlados na mulher grávida. Contudo, uma quantidade substancial de dados não revelou evidência de indução de malformações congênitas provocadas pela sertralina. Os estudos em animais revelaram evidência de efeitos na reprodução, provavelmente devido a toxicidade materna causada pela ação farmacodinâmica do composto e/ou ação farmacodinâmica direta do composto no feto. Têm sido notificados sintomas compatíveis com as reações de privação em alguns recém-nascidos cujas mães estiveram medicadas com sertralina durante a gravidez. Este fenômeno foi igualmente observado com outros ISRS. A sertralina não é recomendada durante a gravidez, a menos que a condição clínica da mulher pressuponha um benefício do tratamento superior ao risco potencial. Os recém-nascidos devem ser observados caso a utilização de sertralina se mantenha nas fases finais da gravidez, em particular no terceiro trimestre. Os seguintes sintomas podem ocorrer nos recém-nascidos após utilização materna de sertralina nas fases finais da gravidez: dificuldade respiratória, cianose, apneia, crises epiléticas, temperatura instável, dificuldades de alimentação, vômito, hipoglicemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, tremor, nervosismo, irritabilidade, letargia, choro constante, sonolência e dificuldade</p>
Data da 1ª AIM: 17/06/1993	

em adormecer. Estes sintomas podem ser devidos a efeitos serotoninérgicos ou sintomas de privação. Na maioria dos casos as complicações começaram imediatamente ou pouco depois (<24 horas) do parto. Os dados epidemiológicos têm sugerido que a utilização de ISRS na gravidez, sobretudo no final da gravidez, pode aumentar o risco de HPP no recém-nascido. O risco observado foi de aproximadamente 5 casos por 1000 gravidezes. Na população em geral ocorrem 1 a 2 casos de N por 1000 gravidezes.”(RCM Zoloft® aprovado em 02/01/2012)

Livro

Pregnancy summary
- Gerald. Briggs *et al.*
Drugs in pregnancy and lactation, 9th edition,
2011.

Os dados limitados de uso humano e os estudos em animais sugerem que a sertralina não é um teratogénio *major*. Dois estudos caso-controlo referem um aumento do risco de alguns defeitos mas o risco absoluto é, aparentemente, baixo. Os ISRS têm estado associados ao aparecimento de aborto espontâneo, baixo peso à nascença, parto prematuro, síndrome serotoninérgica no recém-nascido, síndrome de abstinência, possibilidade de comportamento anormal depois do período neonatal, problemas respiratórios e HPP.

Monografias

MDX-Reprotox

Magnitude do risco teratogénico: improvável.

Com base em dados de experimentação animal, não é esperado um aumento de incidência de malformações congénitas. Estão referidas anomalias cardíacas, nomeadamente a nível de defeitos dos septos, onfalocelo, anencefalia e craniossinostose. Revisões sistemáticas, meta-análises e outros estudos concluíram que o risco de aparecimento de malformações com a exposição à sertralina é mais elevado, embora apenas se trate de um ligeiro aumento. Verifica-se o aparecimento de complicações neonatais tais como tremores, convulsões, irritabilidade, problemas de alimentação, hipotonia muscular e HPP em alguns recém-nascidos com exposição intrauterina à sertralina. Ainda não está confirmado que o aparecimento de HPP seja devido à exposição a este fármaco. Estão identificados casos de baixo peso à nascença e parto prematuro. Está referido um caso de secreção inapropriada de hormona anti-diurética num recém-nascido prematuro. Existe a referência a um caso de autismo. Recém-nascidos expostos a sertralina podem ser monitorizados para sinais de efeitos adversos mas a incidência e severidade desses efeitos não justifica a ausência de tratamento quando este é necessário.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: C (todos os trimestres).

Categoria de risco da ADEC: C.

Atravessa a placenta: sim.

Gestão clínica: um estudo de base populacional não revelou um aumento do risco de malformações, mas as crianças expostas requereram mais tratamento em unidades de cuidados especiais ou intensivos. O uso de ISRS, incluindo a sertralina, após as 20 semanas de gestação, tem sido associado a um aumento do risco de desenvolvimento de HPP do recém-nascido. Num estudo clínico na Suécia foi reportado um aumento do risco de HPP do recém-nascido em crianças expostas a ISRS tanto no início como no final da gravidez. De acordo com um estudo de caso-controlo posterior não existe uma associação significativa entre o uso de ISRS no início da gravidez e o risco de ocorrência de defeitos à nascença, incluindo anomalias cardíacas congénitas. Um pequeno estudo indica a ausência de efeitos a longo prazo na capacidade cognitiva mas revela um aumento no risco de anomalias comportamentais entre os 2 e os 6 anos em crianças expostas *in utero* a ISRS ou ISRSN que desenvolveram síndrome de abstinência após o parto. O risco de falha no tratamento da depressão *major* é óbvio e cada caso deve ser avaliado considerando os potenciais efeitos teratogénicos.

Sistemas bibliográficos

1. Pubmed/Medline

1. Verifica-se um aumento da probabilidade de ocorrência de malformações a nível cardiovascular, nomeadamente um aumento de defeitos a nível dos septos, em crianças expostas a sertralina (mais do que a outros ISRS) durante o início da gravidez^[1]. Em outros artigos não é referida uma diferença significativa entre o risco de desenvolver malformações congénitas *major* ou atraso no desenvolvimento após exposição a sertralina e a população em geral^[2,3]. A elevada quantidade de metabolito no sangue do cordão umbilical sugere que o feto é capaz de metabolizar e eliminar o fármaco (pelo menos uma parte). A depuração do fármaco no feto perto da altura do parto é aproximadamente 1/3 da capacidade do adulto, o que sugere que a administração no terceiro trimestre não origina acumulação de fármaco no feto. Os valores de sertralina no sangue do cordão umbilical são significativamente menores que os de fluoxetina, o que significa que a sertralina pode produzir menor exposição fetal na altura do parto^[4].

2. TOXNET - DART

2. A presença de anomalias congénitas não varia significativamente em relação ao esperado na população^[5]. Recém-nascidos expostos no terceiro trimestre são frequentemente prematuros e são comuns as complicações neonatais. O risco de aparecimento de HPP no recém-nascido é baixo mas aumenta para o dobro com o uso de ISRS^[6].

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. A incidência de malformações não é maior que o valor esperado para a população em geral (1-3%).
2. *Safefetus*

2. Categoria de risco da FDA: C.
Estudos em animais mostram efeitos tóxicos e adversos no feto. O fármaco deve ser administrado apenas se o benefício da sua administração superar os riscos para o feto. Os dados em seres humanos são limitados. É teratogénico em alguns animais causando malformações craniofaciais e fetotóxico em doses elevadas causando atraso na ossificação e diminuição da sobrevivência neonatal. Tem potencial para causar alterações no comportamento e são desconhecidos os efeitos a longo termo no cérebro de crianças expostas *in utero*.

Referências bibliográficas

Artigos científicos

Tipo de estudo

- | | |
|-------------------|--|
| Estudo de coorte | 1. PEDERSEN, L. H. [et al.] - Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. <i>British Medical Journal</i> . ISSN 1756-183. 339 (2009) 1-6. |
| Estudo de coorte | 2. BLACKWELL, J. C.; PATEL, B. N.; BESTE, J. - FPIN ' s Clinical Inquiries. <i>American Family Physician</i> . ISSN 1531-1929. 83:10 (2011) 1212-1215. |
| Artigo de revisão | 3. SANTONE, G. [et al.] - Is the exposure to antidepressant drugs in early pregnancy a risk factor for spontaneous abortion? A review of available evidences. <i>Epidemiologia e Psichiatria Sociale</i> . ISSN 1121-189X. 18:3 (2009) 240-247. |
| Estudo de coorte | 4. HENDRICK, V. [et al.] - Placental passage of antidepressant medications. <i>American Journal of Psychiatry</i> . ISSN 1535-7228. 160:5 (2003) 993-996. |
| Estudo de caso | 5. HENDRICK, V. [et al.] - Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. <i>American Journal of Obstetrics & Gynecology</i> . ISSN 1097-6868. 188:3 (2003) 812-815. |
| Estudo de coorte | 6. KIELER, H. [et al.] - Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. <i>British Medical Journal</i> . ISSN 1756-1833. 344 (2011) 1-9. |

IV.III.B.4. INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA E DA NORADRENALINA (ISRSN)

A informação relativa ao uso de ISRSN na gravidez é limitada uma vez que o uso destes fármacos na gravidez é escasso e a informação aparece muitas vezes associada aos ISRS. Tal como nos casos anteriores, os ISRSN atravessam a placenta^[81].

PERÍODO DE GESTAÇÃO

Há referência a ausência de relação da exposição a estes fármacos com a ocorrência de malformações congénitas^[81].

PARTO

A informação obtida é contraditória. Há referência a ausência de relação da exposição a estes fármacos com a ocorrência de parto prematuro^[81], mas é possível também encontrar informação que refere que este risco aparece ligeiramente aumentado aquando da exposição^[21].

PERÍODO NEONATAL

Os dados relativos aos ISRSN não são ainda muito claros quanto à evidência de relação com complicações neonatais. Existem casos em que não se verificam sintomas no recém-nascido mas também relatos de casos em que ocorrem sintomas coincidentes com a síndrome serotoninérgica e com convulsões^[81].

As complicações neonatais podem ser resultado tanto da toxicidade dos fármacos como da

sua suspensão e mostram um padrão semelhante aos observados em exposições a ISRS. Esses sintomas incluem problemas respiratórios, Índice de Apgar baixo, hipoglicémia e convulsões^[21, 81, 82]. Não foi observado aumento do risco de ocorrência de nados mortos ou malformações congénitas^[21].

Considera-se que alguns destes sintomas podem não estar relacionados com o tempo de exposição mas sim com a duração da terapêutica antidepressora^[82].

A síndrome serotoninérgica dura entre uma a duas semanas e, na maioria das situações, requer apenas tratamento de suporte^[81].

(Página deixada propositadamente em branco)

DULOXETINA

Nome comercial	Cymbalta®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Inibidores seletivos de recaptção da serotonina e da noradrenalina. Código ATC: N06AX21
Caracterização físico-química	Peso molecular: 297,41456 Da (C ₁₈ H ₁₉ NOS) pKa: 9,50 Volume de distribuição: 27,76 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: CYP1A2 (substrato) Ligação às proteínas plasmáticas: > 90%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: não foi encontrada informação

TERATOGENICIDADE

RCM	“Não existem dados suficientes sobre o uso de duloxetina em mulheres grávidas.
Data da 1ª AIM: 17/12/2004	Estudos em animais demonstraram toxicidade reprodutiva em níveis de exposição sistêmica (AUC) de duloxetina mais baixos do que a exposição clínica máxima. Desconhece-se qual o potencial risco para o ser humano. Dados epidemiológicos sugerem que o uso de inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRSs) na gravidez, particularmente na parte final, pode aumentar o risco de hipertensão pulmonar persistente nos recém-nascidos (HPPN). Embora não existam estudos relativos à relação entre a HPPN e o tratamento com inibidores da recaptção da serotonina/noradrenalina, este risco potencial não pode ser excluído para o tratamento com duloxetina, tendo em consideração o mecanismo de ação relacionado (inibição da recaptção da serotonina). Tal como com outros medicamentos serotoninérgicos, podem ocorrer sintomas de privação nos recém-nascidos, após a recente interrupção de duloxetina pela mãe. Os sintomas de privação observados com duloxetina podem incluir hipotonia, tremores, nervosismo, dificuldades na alimentação, dificuldade respiratória e convulsões. A maioria dos casos têm ocorrido, quer na altura do nascimento quer nos primeiros dias de vida. A duloxetina só deve ser usada na

gravidez se os benefícios potenciais justificarem os riscos potenciais para o feto. As doentes devem ser avisadas para avisarem o seu médico se ficarem grávidas ou se pretenderem vir a engravidar durante o tratamento com duloxetina.”(RCM Cymbalta® aprovado em 24/06/2009)

Livro

Pregnancy summary
- Gerald. Briggs *et al.*
Drugs in pregnancy and lactation, 9th edition,
2011.

Em animais, a duloxetina causa toxicidade no desenvolvimento (restrição do crescimento, défices comportamentais e morte), apesar de não serem registadas anomalias estruturais. Os dados em seres humanos são limitados e incompletos. A exposição está associada a toxicidade de desenvolvimento incluindo aborto espontâneo, baixo peso à nascença, parto prematuro, síndrome serotoninérgica no recém-nascido, síndrome de abstinência, possibilidade de comportamento anormal depois do período neonatal, problemas respiratórios e HPP. Alguns destes sintomas podem ser consistentes com um efeito tóxico direto, síndrome de abstinência ou síndrome serotoninérgica.

Monografias

MDX-Reprotox

Magnitude do risco teratogénico: indeterminada.

Com base em informação de experimentação animal não é esperado um aumento do risco de aparecimento de anomalias congénitas. Em animais verifica-se uma diminuição do peso. Verificou-se um caso de exposição durante toda a gravidez em que o recém-nascido desenvolveu dificuldades respiratórias e convulsões. Existem também casos em que não se verificam efeitos neonatais. Com base em informação de outros ISRSN espera-se o aparecimento de efeitos transitórios neonatais após exposição no terceiro trimestre, que ainda não se confirmou serem devido a toxicidade dos fármacos ou abstinência.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: C (todos os trimestres).

Categoria de risco da ADEC: não foi encontrada informação.

Atravessa a placenta: desconhecido.

Gestão clínica: devido à falta de estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas, é recomendado que a duloxetina apenas seja usada durante a gravidez se o potencial benefício superar o potencial risco para o feto. Uma vez que os efeitos adversos serotoninérgicos têm sido relatados em recém-nascidos expostos a ISRS e ISRSN no final da gravidez, os potenciais riscos e benefícios da terapêutica com duloxetina durante este período devem ser tidos em consideração. Deve considerar-se ajustar a dose de duloxetina durante o terceiro trimestre de gravidez.

Sistemas bibliográficos

1. *Pubmed/Medline*

1. A duloxetina atravessa a placenta até ao final da gravidez e pode ser quantificada no sangue do cordão umbilical^[1]. Os níveis de duloxetina registados no sangue materno e cordão umbilical sugerem que a transferência placentar é baixa comparativamente com a venlafaxina e com a maioria dos ISRS (exceto paroxetina) e pode ser usada na gravidez em casos em que outros antidepressores não tenham sido eficazes^[1]. Num caso de exposição durante a segunda metade da gravidez não foi detetada toxicidade no desenvolvimento nem noutros parâmetros. Não é, no entanto, possível excluir a possibilidade de aparecimento de défice neurocomportamental/funcional mais tarde^[2]. Está demonstrada a existência de uma síndrome referida como baixa adaptação neonatal ou síndrome comportamental, caracterizada por instabilidade, baixo tónus muscular, choro fraco, problemas respiratórios, hipoglicémia, baixo Índice de Apgar e convulsões. Uma dose de fluoxetina pode diminuir estes sintomas assumindo que se trata de síndrome de abstinência^[3].
2. *TOXNET - DART*

2. A informação disponível sugere que ISRS e ISRSN podem ser usados com cuidado na gravidez desde que se mantenha a monitorização do feto^[4].

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. Não foi encontrada informação.
2. *Safefetus*

2. Não foi encontrada informação.

Referências bibliográficas Artigos científicos

- | Tipo de estudo | |
|----------------|---|
| Estudo de caso | 1. BOYCE, P. M.; HACKETT, P.; ILETT, K. F. - Duloxetine transfer across the placenta during pregnancy and into milk during lactation. <i>Archives of Women's Mental Health</i> . ISSN 1435-1102. 14:2 (2011) 169-172. |
| Estudo de caso | 2. BRIGGS, G. G. [et al.] - Use of duloxetine in pregnancy and lactation. <i>The Annals of Pharmacotherapy</i> . ISSN 1542-6270. 43:11 (2009) 1898-1902. |
| Estudo de caso | 3. EYAL, R.; YAEGER, D. - Poor Neonatal Adaptation After <i>in Utero</i> Exposure to Duloxetine. <i>American Journal of Psychiatry</i> . ISSN 1535-7228. 165:5 (2008) 651. |

Artigo de revisão

4. TUCCORI, M. [et al.] - Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. *Clinical Therapeutics*. ISSN 1879-114X. 31: Parte 1 (2009) 1426-1453.

MILNACIPRANO

Nome comercial	Ixel®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Inibidores seletivos de recaptação da serotonina e da noradrenalina. Código ATC: N06AX17
Caracterização físico-química	Peso molecular: 246,34798 Da (C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O) pKa: 9,60 Volume de distribuição: 5,5-6,3 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: não foi encontrada informação Ligação às proteínas plasmáticas: 13%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: não foi encontrada informação

TERATOGENICIDADE

RCM	“Os estudos em animais mostraram que pequenas quantidades de milnaciprano atravessam a placenta. Atualmente, não existem dados relevantes que revelem qualquer efeito teratogênico ou fetotóxico do milnaciprano, quando administrado durante a gravidez. Na verdade, até à data, as substâncias que causam malformação na espécie humana revelaram-se teratogênicas em estudos bem conduzidos em animais, em duas espécies animais. Na ausência de efeitos teratogênicos demonstrados em animais não se esperam malformações na espécie humana. Consequentemente, como medida de precaução, é preferível não administrar milnaciprano durante a gravidez.”(RCM Ixel® aprovado em 17/09/2008)
Data da 1ª AIM:	
25/02/1994	

Livro

Pregnancy summary
- Gerald. Briggs *et al.*
*Drugs in pregnancy and
lactation*, 9th edition,
2011.

Não foram encontrados dados sobre o uso de minalciprano na gravidez. Os dados de estudos em animais e de outros ISRSN não sugerem um risco de anomalias estruturais. A exposição a outros ISRSN está associada a efeitos sobre o desenvolvimento incluindo aborto espontâneo, baixo peso à nascença, parto prematuro, síndrome serotoninérgica no recém-nascido, síndrome de abstinência (incluindo convulsões), possibilidade de comportamento anormal depois do período neonatal e problemas respiratórios. A ocorrência de HPP é um potencial risco adicional, mas ainda não está confirmado.

Monografias

MDX-Reprotox

Magnitude do risco teratogénico: indeterminada.

Com base em dados de experimentação animal não se espera aumento da incidência de malformações congénitas. A administração a ratos não conduziu a nados mortos e em coelhos foi verificada uma redução do peso e comprimento e ossificação retardada.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: C (todos os trimestres).

Categoria de risco da ADEC: B3.

Atravessa a placenta: desconhecido.

Gestão clínica: efeitos adversos serotoninérgicos têm sido relatados em recém-nascidos expostos a ISRSN no final do terceiro trimestre de gravidez. Devido ao possível efeito serotoninérgico dos ISRS e a falta de estudos adequados e bem controlados do uso de minalciprano em mulheres grávidas é recomendado que o minalciprano apenas seja usado durante a gravidez se o benefício potencial para a mãe superar o potencial risco para o feto.

Sistemas bibliográficos

1. *Pubmed/Medline*

1. Não foi encontrada informação.

2. *TOXNET - DART*

2. Relativamente a anomalias cardíacas, os estudos em animais revelaram que o milnaciprano induz efeitos cronotrópico, dromotrópico e inotrópico negativos assim como vasoconstrição e atraso na repolarização^[1].

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. Não foi encontrada informação.

2. *Safefetus*

2. Categoria de risco da FDA: C.

Estudos em animais mostram efeitos tóxicos e adversos no feto. O fármaco deve ser administrado apenas se o benefício da sua administração superar os riscos para o feto. Em animais, pequenas quantidades atravessam a placenta mas não são referidos efeitos do fármaco. Não estão disponíveis dados em seres humanos. Este fármaco deve ser evitado.

Referências bibliográficas

Artigos científicos

Tipo de estudo

Estudo laboratorial

1. MITSUMORI, Y. [et al.] – *In vivo* canine model comparison of cardiovascular effects of antidepressant milnacipran and imipramine. *Cardiovascular Toxicology*. ISSN 1559-0259. 10:4 (2010) 275-282.

(Página deixada propositadamente em branco)

VENLAFAXINA

Nome comercial	Efique®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Antidepressores. Inibidores seletivos de recaptção da serotonina e da noradrenalina. Código ATC: N06AX16
Caracterização físico-química	Peso molecular: 313,86272 Da (C ₁₇ H ₂₈ ClNO ₂) (Efexor®) pKa: 9,40 Volume de distribuição: 6-7 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: não foi encontrada informação Ligação às proteínas plasmáticas: venlafaxina - 27%; metabolito - ≈ 30%
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: MRP1 (inibidor)

TERATOGENICIDADE

RCM	"A segurança da venlafaxina em mulheres grávidas não foi estabelecida. A venlafaxina só deve ser administrada em mulheres grávidas se os benefícios esperados superarem os riscos possíveis. Se a venlafaxina for utilizada até ou imediatamente antes do nascimento deverá considerar-se a possibilidade de ocorrerem efeitos de privação no recém-nascido." (RCM Efique® aprovado em 14/05/2004)
Data da 1ª AIM:	
25/11/1995	

Livro

Pregnancy summary
- Gerald. Briggs *et al.*
*Drugs in pregnancy and
lactation*, 9th edition,
2011.

Os dados em animais e a experiência na gravidez humana sugerem que a venlafaxina não constitui um risco *major* de desenvolvimento de anomalias estruturais. A exposição a venlafaxina e outros ISRSN está associada a efeitos sobre o desenvolvimento incluindo aborto espontâneo, baixo peso à nascença, parto prematuro, síndrome serotoninérgica no recém-nascido, síndrome de abstinência (incluindo convulsões), possibilidade de comportamento anormal depois do período neonatal e problemas respiratórios. A ocorrência de HPP é um potencial risco adicional mas ainda não está confirmado

Monografias

MDX-Reprotox

Magnitude do risco teratogénico: improvável.

Com base na experimentação animal não se espera um aumento de incidência de malformações congénitas tanto com a venlafaxina como com o seu metabolito ativo, a desmetilvenlafaxina. Está comprovado que estas substâncias atravessam a placenta e podem ser quantificadas no líquido amniótico e no sangue do cordão umbilical. Os estudos em animais revelaram um aumento da incidência de malformações cardíacas. Estudos comparativos com crianças não expostas à venlafaxina durante a gestação demonstraram não haver diferenças nos valores de QI. Não são referidos presença de anomalias nem problemas de desenvolvimento. Foi estabelecida uma associação entre o uso de venlafaxina durante o segundo trimestre e o baixo peso e o comprimento dos recém-nascidos. O uso de venlafaxina está associado ao aparecimento de complicações no recém-nascido que podem incluir convulsões, irritabilidade, hipertonia, dificuldades de alimentação e problemas respiratórios. Um estudo comparativo entre grupos expostos a venlafaxina, os ISRS e um grupo não exposto mostrou que não existem diferenças no que concerne a aborto espontâneo, presença de nados mortos e malformações *major*. Foram identificados quatro casos de fenda palatina, três de defeitos nos membros e trinta e três de defeitos cardíacos associados à exposição a venlafaxina.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: C (todos os trimestres).

Categoria de risco da ADEC: B2.

Atravessa a placenta: desconhecido.

Gestão clínica: devido à falta de estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas é recomendado que a venlafaxina seja usada durante a gravidez apenas se claramente necessária. Uma vez que os efeitos adversos serotoninérgicos têm

sido relatados em recém-nascidos expostos a ISRS e ISRSN no final da gravidez, os potenciais riscos e benefícios da terapêutica com venlafaxina durante este período devem ser tidos em consideração. Deve considerar-se ajustar a dose de venlafaxina em mulheres grávidas durante o terceiro trimestre de gravidez.

Sistemas bibliográficos

1. *Pubmed/Medline*

1. Um estudo refere a ocorrência de convulsões no recém-nascido como consequência da síndrome de abstinência^[1]. A venlafaxina está associada a um aumento do risco de aborto espontâneo, sendo que a um aumento na dose diária corresponde um aumento do aborto espontâneo, o que é consistente com uma relação dose-resposta^[2]. O uso de venlafaxina não causou um aumento de malformações congênicas^[3], isto é, não aumenta o risco acima do limite na população em geral de 1-3%^[4]. A venlafaxina permanece no recém-nascido durante três dias no mínimo^[5].

2. *TOXNET - DART*

2. As complicações neonatais são mais frequentes em recém-nascidos expostos a ISRS ou a venlafaxina. No entanto, esses sintomas são transitórios e autolimitados^[6]. Apesar de ser necessária mais informação, a venlafaxina não parece ser um teratogêno *major*^[7]. A informação disponível sugere que ISRS e ISRSN podem ser usados com cuidado na gravidez desde que se mantenha a monitorização do feto^[8].

Sítios da especialidade

1. *Motherisk*

1. A venlafaxina não aumenta o risco de malformações congênicas acima do valor esperado para a população em geral.

2. *Safefetus*

2. Categoria de risco da FDA: C.

Estudos em animais mostram efeitos tóxicos e adversos no feto. O fármaco deve ser administrado apenas se o benefício da sua administração superar os riscos para o feto. Não é teratogénico em animais, mas em doses elevadas pode causar diminuição do peso e ocorrência de nados mortos. Na informação limitada em seres humanos não são descritos efeitos adversos para o feto.

**Referências
bibliográficas
Artigos científicos**
Tipo de estudo

- | | |
|----------------------|--|
| Estudo de caso | 1. HOPPENBROUWERS, C. [et al.] - Neonatal seizures on EEG after in utero exposure to venlafaxine. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> . ISSN 1365-2125. 70:3 (2010) 454-456. |
| Estudo caso-controlo | 2. NAKHAI-POUR, H. R.; BROU, P.; BERARD, A. - Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. <i>Canadian Medical Association Journal</i> . ISSN 1488-2329. 182:10 (2010) 1031-1037. |
| Estudo de coorte | 3. BLACKWELL, J. C.; PATEL, B. N.; BESTE, J. - FPIN ' s Clinical Inquiries. <i>American Family Physician</i> . ISSN 1531-1929. 83:10 (2011) 1212-1215. |
| Estudo de coorte | 4. EINARSON, A. R. N. [et al.] - Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. <i>American Journal of Psychiatry</i> . ISSN 1535-7228. 158:10 (2001) 1728-1730. |
| Estudo de coorte | 5. RAMPONO, J. [et al.] - Placental Transfer of SSRI and SNRI Antidepressants and Effects on the Neonate. <i>Pharmacopsychiatry</i> . ISSN 1439-0795. 42:3 (2009) 95-100. |
| Estudo de coorte | 6. FERREIRA, E. [et al.] - Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. <i>Pediatrics</i> . ISSN 1098-4275. 119:1 (2007) 52-59. |
| Artigo de revisão | 7. WAY, C. M. - Safety of newer antidepressants in pregnancy. <i>Pharmacotherapy</i> . ISSN 1875-9114. 27:4 (2007) 546-552. |
| Artigo de revisão | 8. TUCCORI, M. [et al.] - Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. <i>Clinical Therapeutics</i> . ISSN 1879-114X. 31: Parte 1 (2009) 1426-1453. |

IV.III.B.5. AGONISTAS DOS RECETORES DA MELATONINA

O único fármaco agonista dos recetores da melatonina é a agomelatina. Assim, toda a informação disponível sobre este fármaco é apresentada no seu sumário de teratogenicidade.

(Página deixada propositadamente em branco)

AGOMELATINA

Nome comercial	Valdoxan®
Classificação farmacoterapêutica	Psicofármacos. Agonistas dos recetores da melatonina. Código ATC: N06AX22
Caracterização físico-química	Peso molecular: 243,30098 Da ($C_{15}H_{17}NO_2$) pKa: 6,2/6,4 Volume de distribuição: 2,4 L/Kg
Parâmetros farmacocinéticos	Metabolização enzimática placentária: não foi encontrada informação Ligação às proteínas plasmáticas: não foi encontrada informação
Comportamento farmacodinâmico	Transportadores de efluxo: não foi encontrada informação

TERATOGENICIDADE

RCM Data da 1ª AIM: 19/02/2009	“Nos estudos de reprodução em ratos e coelhos não foram observados efeitos da agomelatina no desenvolvimento embriofetal e desenvolvimento pré- e pós-natal. No que respeita à agomelatina, não existem dados clínicos sobre as gravidezes a ela expostas. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimento pós-natal. Este medicamento só deve ser receitado a mulheres grávidas com precaução.” (RCM Valdoxan® aprovado em 19/02/2009)
---	---

Livro

Pregnancy summary -
Gerald. Briggs *et al.*
*Drugs in pregnancy and
lactation*, 9th edition,
2011.

Não foi encontrada informação.

Monografias

MDX-Reprotox

Não foi encontrada informação.

MDX-DDE Pregnancy

Categoria de risco da FDA: não foi encontrada informação.
Categoria de risco da ADEC: não foi encontrada informação.
Atravessa a placenta: não foi encontrada informação.
Gestão clínica: não foi encontrada informação.

**Sistemas
bibliográficos**

1. *Pubmed/Medline*

1. Não foi encontrada informação.

2. *TOXNET - DART*

2. Não foi encontrada informação.

**Sítios da
especialidade**

1. *Motherisk*

1. Não foi encontrada informação.

2. *Safefetus*

2. Não foi encontrada informação.

**Referências
bibliográficas
Artigos científicos**

Tipo de estudo

Não foi encontrada informação.

IV.III.C. SÍNTESE DA CARACTERIZAÇÃO DOS FÁRMACOS

Na tabela 4 apresenta-se uma síntese da caracterização dos fármacos apresentada nos sumários de teratogenicidade.

Tabela 4 – Síntese da caracterização dos fármacos antidepressores.

Grupo farmacológico/ Fármaco	Caracterização físico-química			Parâmetros farmacocinéticos		Parâmetros farmacodinâmicos – transportadores	
	Peso molecular (Da)	pKa	Volume de distribuição (L/Kg)	Metabolização enzimática placentária	Ligação às proteínas plasmáticas	Influxo	Efluxo
Antidepressores tricíclicos (ADT)							
Amitriptilina	313,86426 (C ₂₀ H ₂₄ ClN)	9,40	17 (a)	CYP1A2 (substrato) CYP2E1 (substrato/ inibidor)	≈ 96%	—	MRP1
Clomipramina	314,85232 (C ₁₉ H ₂₃ ClN ₂)	8,98	12 (b)	CYP1A2 (substrato) Glutaciona-S- transferase (inibidor)	≈ 97 - 98%	—	MRP1 (inibidor)
Dosulepina	331,90268 (C ₁₉ H ₂₂ ClNS)	9,25	>10 (c)	—	—	—	—
Imipramina	280,40726 (C ₁₉ H ₂₄ N ₂)	9,40	10 - 20 (d)	CYP1A2 (substrato, inibidor) CYP2E1 (inibidor)	≈ 60 - 96%	—	MRP1 (substrato, inibidor)
Maprotilina	277,40332 (C ₂₀ H ₂₃ N)	10,33 -10,50	51,7 ± 18,01 (e)	CYP1A2 (substrato)	≈ 88%	—	MRP1 (inibidor)
Mianserina	264,3648 (C ₁₈ H ₂₀ N ₂)	8,30	20,2 ± 7,91 (f)	CYP1A2 (substrato)	—	—	—
Mirtazapina	265,35286 (C ₁₇ H ₁₉ N ₃)	7,10 - 7,70	4,5 (2,8 - 6,2) (g)	CYP1A2	≈ 85%	—	—
Nortriptilina	263,37674 (C ₁₉ H ₂₁ N)	9,70	15 - 23 (h)	CYP1A2 (substrato) CYP2E1 (inibidor)	—	—	—
Reboxetina	313,39082 (C ₁₉ H ₂₃ NO ₃)	7,10	26 (R) e 63 (S)(i)	—	—	—	MRP1 (inibidor)
Trazodona	371,86388 (C ₁₉ H ₂₂ ClN ₅ O)	6,14	0,84 ± 0,16 (j)	—	89 - 95%	—	MRP1 (indutor)
Trimipramina	294,43384 (C ₂₀ H ₂₆ N ₂)	9,60	1,16 - 2,86 (l)	—	≈ 95%	—	MRP1 (inibidor)

Grupo farmacológico/ Fármaco	Caracterização físico-química			Parâmetros farmacocinéticos		Parâmetros farmacodinâmicos – transportadores	
	Peso molecular (Da)	pKa	Volume de distribuição (L/Kg)	Metabolização enzimática placentária	Ligação às proteínas plasmáticas	Influxo	Efluxo
Inibidores da monoaminoxidase (iMAO)							
Moclobemida	268.73928 (C ₁₃ H ₁₇ ClN ₂ O ₂)	6,20	1,2 (m)	CYP1A2 (inibidor)	—	—	—
Pirlindol	226,31682 (C ₁₅ H ₁₈ N ₂)	10,47	—	—	—	—	—
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS)							
Citalopram	324,391943 (C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O)	9,60	15 (n)	CYP1A2 (inibidor) CYP2E1 (substrato)	≈ 80%	—	MRP1 (inibidor)
Escitalopram	324,391943 (C ₂₀ H ₂₁ FN ₂ O)	9,50	20 (o)	—	≈ 56%	—	—
Fluoxetina	309,32613 (C ₁₇ H ₁₈ F ₃ NO)	10,10	26 - 35(p)	CYP1A2 (substrato, inibidor) CYP2E1 (substrato)	≈ 95%	—	Glicoproteína-P (inibidor competitivo) MRP1 (inibidor)
Fluvoxamina	318,33465 (C ₁₅ H ₂₁ F ₃ N ₂ O ₂)	9,40	25 (q)	CYP1A2 (substrato, inibidor) CYP1A1 (inibidor) CYP2E1 (substrato)	≈ 80%	—	MRP1 (inibidor)
Paroxetina	329,365403 (C ₁₉ H ₂₀ FNO ₃)	10,30	17 (r)	—	≥93%	—	Glicoproteína-P (inibidor competitivo) MRP1 (inibidor)
Sertralina	306,22958 (C ₁₇ H ₁₇ Cl ₂ N)	8,50	20 (s)	CYP1A2 (substrato)	≈ 98%	—	Glicoproteína-P (inibidor competitivo) MRP1 (inibidor)
Inibidores seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina (ISRSN)							
Duloxetina	297,41456 (C ₁₈ H ₁₉ NOS)	9,50	27,76 (t)	CYP1A2 (substrato)	>90%	—	—
Milnaciprano	246,34798 (C ₁₅ H ₂₂ N ₂ O)	9,60	5,5 - 6,3 (u)	—	13%	—	—
Venlafaxina	313,86272 (C ₁₇ H ₂₈ ClNO ₂)	9,40	6 - 7 (v)	—	Venlafaxina: 27%; metabolito: ≈ 30%	—	MRP1 (inibidor)
Agonistas dos recetores da melatonina							
Agomelatina	243,30098 (C ₁₅ H ₁₇ NO ₂)	6,20/6,40	2,4 (x)	—	—	—	—

Os valores de volume de distribuição foram retirados dos seguintes sítios, consultados em novembro de 2012:

- a) <http://doublecheckmd.com/DrugDetail.do?jsessionid=CDE1290FDF64340346CF1CCFAEFA8B44?dname=amitriptyline&sid=12081&view=pk>
- b) <http://www.mentalhealth.com/drug/p30-a01.html>
- c) <http://www.inchem.org/documents/ukpids/ukpids/ukpid22.htm>
- d) <http://www.inchem.org/documents/pims/pharm/imiprami.htm>
- e) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7439244>
- f) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6576394>
- g) <http://druginfosys.com/Drug.aspx?drugCode=1580&drugName=Mirtazapine&type=2>
- h) http://nursing.unboundmedicine.com/nursingcentral/ub/view/Davis-Lab-and-Diagnostic-Tests/425348/all/Antidepressant_Drugs__Cyclic__Amitriptyline__Nortriptyline__Doxepin__Imipramine__Desipramine
- i) <http://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&ved=0CB4QFjAA&url=http%3A%2F%2Fwww.medsafe.govt.nz%2Fprofs%2Fdatasheet%2Fe%2FEdronaxtab.pdf&ei=PmaqUP-JK463hAeCvIGoCQ&usg=AFQjCNHGnyh5KZM7vMcT6aMelfZ-jhQyiw>
- j) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1438031>
- l) <http://doublecheckmd.com/DrugDetail.do?dname=trimipramine&sid=12528&view=pk>
- m) http://www.google.pt/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&cad=rja&ved=0CCMQFjAB&url=http%3A%2F%2Fwww.pbs.gov.au%2Fmeds%252Fpi%252Ftwpmoclo10811.pdf&ei=V2CqUIWXO8yBhQfF_IGQCA&usg=AFQjCNGjON5ZaTY6kInyUbDLkP1Fdu215Q
- n) <http://www.antidepressantsfacts.com/citalopram3.htm>
- o) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16291715>
- p) <http://doublecheckmd.com/DrugDetail.do?jsessionid=024975080CCEB08E513F4B823E736553?dname=fluoxetine-olanzapine&sid=48028&view=pk>
- q) <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=16086>
- r) http://www.mayomedicallaboratories.com/interpretive-guide/index.html?alpha=P&unit_code=83731
- s) <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/search/a?dbs+hsdb:@term+@DOCNO+7037>
- t) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12920170>
- u) <http://toxwiki.wikispaces.com/Milnacipran>
- v) <http://www.antidepressantsfacts.com/venlafaxine3.htm>
- x) <http://www.searchmedica.com/xml-resource.html?c=ps&ss=defLink&p=Funnelback&rid=http%3A%2F%2Fbm-search01.squiz.co.uk%2Fsearch%2Fcache.cgi%3Fcollection%3Dpubmed%26doc%3D53%252F2698269.xml%26off%3D0%26len%3D-1%26url%3Dhttp%253A%252F%252Fubm-search01.squiz.co.uk%252Fpublic%252Fpubmed%252F2698269.xml&t=pubmed>

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com a presente publicação pretendeu-se reunir informação dispersa numa forma sistematizada para tornar possível um acesso mais eficiente à informação necessária à prática clínica. Com a construção dos sumários de teratogenicidade é, agora, possível ao médico ter acesso à informação recolhida de diversas fontes bibliográficas, o que lhe permite, de forma mais fundamentada e segura, seleccionar a terapêutica adequada a cada situação. O algoritmo de suporte à decisão clínica elaborado permite, por sua vez, de forma rápida e esquemática, conduzir a escolha terapêutica, tendo em consideração as diferentes variáveis que podem surgir na prática clínica. Com recurso a estes dois meios, o médico poderá beneficiar de um grande apoio, uma vez que lhe é fornecida toda a informação e aplicabilidade da mesma.

No que se refere à mulher grávida deprimida, esta publicação será certamente um instrumento de sensibilização para os efeitos que a depressão não tratada pode ter para o embrião/feto e as vantagens da terapêutica antidepressora adequada. A mulher grávida terá sempre poder de decisão sobre a instituição ou não da terapêutica e sobre a continuidade ou não da gravidez. No período em que escrevemos, uma vez que a depressão não é uma causa de interrupção médica da gravidez, poderá ser apenas considerada legal a interrupção voluntária da gravidez por parte da mulher até às 10 semanas. Perante a continuidade da gravidez, a mulher poderá ser tentada a não fazer ou a interromper a terapêutica, devido ao receio de exposição do feto aos fármacos. O que aqui se publica, poderá ser, também para ela, um suporte à sua decisão.

Uma vez que não é possível conduzir ensaios clínicos em mulheres grávidas, o nível de evidência da informação é menor dado que esta é obtida essencialmente a partir de estudos de coorte, caso-controlo e estudos de caso. Uma quantidade significativa da informação encontrada diz respeito a estudos de caso dado que a situação mais frequente é a do acompanhamento de mulheres que se encontram em terapêutica com antidepressores quando engravidam. Os sumários de teratogenicidade elaborados deverão ser completados com dados de casos clínicos reais, de modo a ser cada vez mais possível estabelecer uma relação entre o que está descrito e o que se verifica numa população determinada.

Conhecendo as características físico-químicas dos fármacos e os mecanismos que permitem a sua passagem através da placenta, a presente publicação mostra que é possível, na ausência de dados específicos sobre um determinado fármaco, perspetivar qual será o seu comportamento após administração na grávida e pressupor se o feto será ou não afetado. A passagem dos fármacos através da placenta é um processo dinâmico, que inclui diversas variáveis, e a compreensão deste mecanismo constitui uma mais-valia clínica, pois será possível abordar o tratamento materno e fetal de uma nova perspetiva. A obtenção desta informação será de extrema importância para otimizar diversas terapêuticas tanto para a grávida como para o feto, consoante o objetivo é evitar ou proporcionar a exposição do feto ao fármaco.

Por último é de referir que, ao efetuar-se a pesquisa bibliográfica, foi encontrada muita informação relativa aos efeitos adversos que tanto

a depressão como a terapêutica provocaram no embrião/feto e, mais tarde, no recém-nascido. No entanto, é de salientar que existem inúmeros casos não referenciados de exposição a estes fármacos que conduzem a uma gravidez saudável e que representam casos de sucesso tanto na terapêutica da depressão como no desenvolvimento do feto e do recém-nascido. Será necessário, também no futuro, incentivar o relato de casos clínicos de tratamento farmacológico da depressão em mulheres grávidas que conduziram a uma gravidez normal bem como ao nascimento de um recém-nascido saudável. É esse também, o objetivo da informação que aqui se disponibiliza.

**REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS**

01. BRUTON, L. L.; LAZO, J. S.; PARKER, K. L. - *Goodman e Gilman, as bases farmacológicas da terapêutica*. 11ª Ed. Estados Unidos da América: McGraw Hill. 2006. 2021 p. ISBN: 0-07-142280-3.
02. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - *DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 5ª Ed. Arlington, VA: APA. 2013. 991 p. ISBN 978-0-89042-554-1.
03. BENNET, I. M. [et al.] - Pregnancy-Related Discontinuation of Antidepressants and Depression Care Visits Among Medicaid Recipients. *Psychiatric Services*. ISSN 1557-9700. 61:4 (2010) 386-391.
04. LITTLETON, H. L.; BREITKOPF, C. R.; BERENSON A. B. - Correlates of anxiety symptoms during pregnancy and association with perinatal outcomes: a meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. ISSN 1097-6868. 196:5 (2007) 424-432.
05. BONARI, L. [et al.] - Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Canadian Journal of Psychiatry*. ISSN 1497-0015. 49:11 (2004) 726-735.
06. WHO - *World Health Organization*. [Em Linha]. [Consult. 13 de junho de 2012] Disponível em WWW:<URL:http://www.who.int/mental_health/management/depression/definition/en/index.html.
07. MINISTÉRIO DA SAÚDE, DIREÇÃO-GERAL DA SAÚDE - *Plano Nacional de Saúde 2004-2010: mais saúde para todos*. 1ª Ed. Lisboa: Direção-Geral da Saúde. Vol. 1, 2004. 216 p. ISBN:972-675-109-8.
08. WHO - *World Health Organization*. [Em Linha]. [Consult. 9 de dezembro de 2013] Disponível em WWW:<URL:http://who.int/whr/2001/chapter2/en/index4.html.
09. SEELEY, R. R.; STEPHENS, T.D.; TATE, P. - *Anatomia e Fisiologia*. 6ª Ed. Lisboa: Lusociência. 2003. 1118 p. ISBN: 972-8930-07-0.
10. GORMAN, J.M. - Comorbid depression and anxiety spectrum disorders. *Depression and anxiety*. [Em Linha]. 4:4 (1996/1997) 160-178. [Consult. 6 de setembro de 2011] Disponível em WWW:<URL:http://online-library.wiley.com/doi/10.1002/%28SICI%291520-6394%281996%294:4%3C160::AID-DA2%3E3.0.CO;2-J/abstract.
11. GUIMARÃES, S.; MOURA, D.; SILVA, P. S. - *Terapêutica medicamentosa e suas bases farmacológicas*. 5ª Ed. Porto: Porto Editora. 2006. 1022 p. ISBN: 972-0-06029-8.
12. NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE - Depression: The treatment and management of depression in adults (NICE clinical guideline CG90). *National Institute for Health and Clinical Excellence*. 2009. 64 p. Disponível em WWW:<URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG90NICEguideline.pdf.
13. CARAMONA, M. M.; FIGUEIREDO, I. V. - O tratamento farmacológico da depressão. *Mundo Farmacêutico*. 48 (2010) 18-21.
14. DOMAR, A. D. [et al.] - The risks of selective serotonin reuptake inhibitor use in infertile women: a review of the impact on fertility, pregnancy, neonatal health and beyond. *Human Reproduction*. ISSN 1460-2350. 28:1 (2012) 160-171.
15. SOHR-PRESTON, S. L.; SCARAMELLA, L. V. - Implications of timing of maternal depressive symptoms for early cognitive and language development. *Clinical Child and Family Psychology Review*. ISSN 1573-2827. 9:1 (2006) 65-83.
16. COHEN, L. S. [et al.] - Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *The Journal of the American Medical Association*. ISSN 1538-3598. 295:5 (2006) 499-507.
17. RUIZ, R. J.; AVANT, K. C. - Effects of maternal prenatal stress on infant outcomes: a synthesis of the literature. *ANS. Advances in Nursing Science*. ISSN 1550-5014. 28:4 (2005) 345-355.

18. KNACKSTEDT, M. K.; HAMELMANN, E.; ARCK, P. C. - Mothers in stress: consequences for the offspring. *American Journal of Reproductive Immunology*. ISSN 1600-0897. 54:2 (2005) 63-69.
19. MARCUS, S. M. - Depression during pregnancy: Rates, Risks and Consequences. *Journal of Clinical Pharmacology*. ISSN 1198-581X. 16:1 (2009) 15-22.
20. SPINELLI, M. - Antidepressant treatment during pregnancy. *American Journal of Psychiatry*. ISSN 1535-7228. 169:2 (2012) 121-124.
21. YONKERS, K. A. [et al.] - The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *General Hospital Psychiatry*. ISSN 1873-7714. 31:5 (2011) 403-413.
22. WISNER, K. - SSRI Treatment during pregnancy: are we asking the right questions. *Depression and Anxiety*. ISSN 1520-6394. 27:8 (2010) 695-698.
23. KOENIG, J. L.; MARKHAM, J. A. - Prenatal stress: Role in psychotic and depressive diseases. *Psychopharmacology*. ISSN 1432-2072. 214:1 (2012) 89-106.
24. VAN DEN BERGH, B. R.H. [et al.] - Antenatal maternal anxiety and stress and the neurobehavioural development of the fetus and child: links and possible mechanisms. A review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*. ISSN 1873-7528. 29:2 (2005) 237-258.
25. MULDER, E. J. H. [et al.] - Prenatal maternal stress: effects on pregnancy and the (unborn) child. *Early Human Development*. ISSN 1872-6232. 70:1/2 (2002) 3-14.
26. FIELD, T.; DIEGO, M; HERNANDEZ-REIF, M. - Prenatal depression effects and interventions: A Review. *Infant Behavior and Development*. ISSN 1934-8800. 33:4 (2011) 409-418.
27. BALE, T. L. - Is mom too sensitive? Impact of maternal stress during gestation. *Frontiers in Neuroendocrinology*. ISSN 1095-6808. 26:1 (2005) 41-49.
28. SADLER, T. W. - *Langman, embriologia médica*. 9ª Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan. 2005. 347 p. ISBN: 85-277-0972-4.
29. PERSAUD, T. V. N.; MOORE, K. - *Embriologia básica*. 6ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2004. 462 p. ISBN:85-352-1369-1.
30. NI, Z.; MAO, Q. - ATP-binding cassette efflux transporters in human placenta. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. ISSN 1873-4316. 12:4 (2011) 674-685.
31. FERNER, R. E. - Post-mortem clinical pharmacology. *British Journal of Clinical Pharmacology*. ISSN 1365-2125. 66:4 (2008) 430-443.
32. CECKOVA-NOVOTNA, M.; PAVEK, P.; STAUD, F. - P-glycoprotein in the placenta: expression, localization, regulation and function. *Reproductive Toxicology*. ISSN 1873-1708. 22:3 (2006) 400-410.
33. UNADKAT, J. D.; DAHLIN, A.; VIJAY, S. - Placental drug transporters. *Current Drug Metabolism*. ISSN 1875-5453. 5:1 (2004) 125-131.
34. MYLLYNNEN, P.; PASANEN, M.; PELKONEN, O. - Human placenta: a human organ for developmental toxicology research and biomonitoring. *Placenta*. ISSN 1532-3102. 26:5 (2005) 361-371.
35. VÄHÄKANGAS, K.; MYLLYNNEN, P. - Drug transporters in the human blood-placental barrier. *British Journal of Pharmacology*. ISSN 1476-5381. 158:3 (2009) 665-678.
36. HUTSON, J. R.; KOREN, G.; MATTHEWS, S. G. - Placental P-glycoprotein and breast cancer resistance protein: influence of polymorphisms on fetal drug exposure and physiology. *Placenta*. ISSN 1532-3102. 31:5 (2010) 351-357.
37. PARRY, S.; ZHANG J. - Multidrug resistance proteins affect drug transmission across the placenta. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. ISSN 1097-6868. 196:5 (2007) 476.e1-6.

38. IQBAL, M. [et al.] - Placental drug transporters and their role in fetal protection. *Placenta*. ISSN 1532-3102. 33:3 (2012) 137-142.
39. LESLIE, E. M.; DEELE, R. G.; COLE, S. P. C. - Multidrug resistance proteins: role of P-glycoprotein, MRP1, MRP2, and BCRP (ABCG2) in tissue defense. *Toxicology and Applied Pharmacology*. ISSN 1096-0333. 204:3 (2005) 216-237.
40. TANABE, M. [et al.] - Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. ISSN 1521-0103. 297:3 (2001) 1137-1143.
41. GEDEON, C.; KOREN G. - Designing pregnancy centered medications: drugs which do not cross the human placenta. *Placenta*. ISSN 1532-3102. 27:8 (2006) 861-868.
42. MAO, Q. - BCRP/ABCG2 in the placenta: expression, function and regulation. *Pharmaceutical Research*. ISSN 1573-904X. 25:6 (2008) 1244-1255.
43. CASCORBI, I. - Role of pharmacogenetics of ATP-binding cassette transporters in the pharmacokinetics of drugs. *Pharmacology & Therapeutics*. ISSN 1879-016X. 112:2 (2006) 457-473.
44. BLACKWELL, J. C.; PATEL, B. N.; BESTE, J. - FPIN 's Clinical Inquiries. *American Family Physician*. ISSN 1531-1929. 83:10 (2011) 1212-1215.
45. CARAMONA, M. [et al.] - *Normas de Orientação Terapêutica*. 1ª Ed. Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos. 2011. 100 p. ISBN: 978-972-96555-9-3.
46. MARSELLA, M. [et al.] - Prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors: a case report. *Italian Journal of Pediatrics*. ISSN 1824-7288. 36:27 (2010) 1-3.
47. MERLOB, P. [et al.] - Are selective serotonin reuptake inhibitors cardiac teratogens? Echocardiographic screening of newborns with persistent heart murmur. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*. ISSN 1542-0760. 85:10 (2009) 837-841.
48. CHAMBERS, C. D. - Value of the small cohort study including a physical examination for minor structural defects in identifying new human teratogens. *Congenital Anomalies*. ISSN 1741-4520. 51:1 (2011) 16-20.
49. CARAMONA, M. [et al.] - *Prontuário Terapêutico 10*. 1ª Ed. Lisboa: Infarmed - Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.T. 2011. 718 p. ISBN: 978-989-8369-07-9.
50. RIBEIRO RAMA, A. C. C. - *Procedimentos Operativos Normalizados para a Resposta a Questões Clínicas. Aplicabilidade à Área da Segurança em Teratologia*. Coimbra: Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, 2008. 352 f. Tese de Doutoramento.
51. WHO - *World Health Organization*. [Em Linha]. [Consult. 22 de novembro de 2013] Disponível em WWW:<URL:http://www.whocc.no/atc_ddd_index/?code=N06A&showdescription=no.
52. BRIGGS, G. G.; FREEMAN, R. K.; YAFFE, S. J. - *Drugs in pregnancy and lactation*. 9ª Ed. Philadelphia: Lippincot Williams and Wilkins. 2011. 1703 p. ISBN: 978-1-60831-708-0.
53. KYLE, P. M. - Drugs and the fetus. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. ISSN 1473-656X. 18:2 (2006) 93-99.
54. AUSTRALIAN GOVERNMENT. DEPARTMENT OF HEALTH. TERAPEUTIC GOODS ADMINISTRATION. [Em Linha]. [Consult. 04 de dezembro de 2013] Disponível em WWW:<URL: http://www.tga.gov.au/hp/medicines-pregnancy-categorisation.htm#definitions.
55. RICH, N. C. - Levels of Evidence. *Journal of Women's Health Physical Therapy*. ISSN 2152-0887. 29:2 (2005) 19-20.
56. SACKETT, D. L. - Evidence-based medicine. *Seminars in Perinatology*. ISSN 1558-075X. 21:1 (1997) 3-5.

57. WHO - WHO Handbook for Guideline Development. [Em linha]. [Consult. 06 de setembro de 2011] Disponível em WWW:<URL: http://www.who.int/hiv/topics/mtct/grc_handbook_mar2010_1.pdf.
58. HAM, C. - Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *British Medical Journal*. ISSN: 1756-1833. 312:7023 (1996) 71-72.
59. BURNS, P. B. - The Levels of Evidence and their role in Evidence-Based Medicine. *Plastic and Reconstructive Surgery*. ISSN 1529-4242. 128:1 (2011) 305-310.
60. ROSENBERG, W. - Evidence based medicine: an approach to clinical problem-solving. *British Medical Journal*. ISSN: 1756-1833. 310:6987 (1995) 1122-1126.
61. PARIANTE, C. M.; SENEVIRATNE, G.; HOWARD L. - Should we stop using tricyclic antidepressants in pregnancy? *General Hospital Psychiatry*. ISSN 1873-7714. 41:1 (2011) 15-17.
62. FISHELL, A. - Depression and Anxiety in Pregnancy. *Journal of Population Therapeutics and Clinical Pharmacology*. ISSN 1710-6222. 17:3 (2010) 363-369.
63. KULAKSIZ-ERKMEN, G.; DALMIZRAK, O.; OZER, N. - The inhibition characteristics of human placental glutathione S-transferase-p by tricyclic antidepressants: amitriptyline and clomipramine. *Molecular and Cellular Biochemistry*. ISSN 0300-8177. 355:1/2 (2011) 223-231.
64. DAVIS, R. L. [et al.] - Risks of congenital malformations and perinatal events among infants exposed to antidepressant medications during pregnancy. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. ISSN 1099-1557. 16:10 (2007) 1086-1094.
65. NAKHAI-POUR, H. R.; BROY, P.; BÉRARD, A. - Use of antidepressants during pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Canadian Medical Association Journal*. ISSN 1488-2329. 182:10 (2010) 1031-1037.
66. DIAV-CITRIN, O.; ORNOY, A. - Selective Serotonin Reuptake Inhibitors in Human Pregnancy: To Treat or Not to Treat? *Obstetrics and Gynecology International*. ISSN 1687-9597. 2012 (2012) 1-12.
67. CASPER, R. C. [et al.] - Length of prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressants: effects on neonatal adaptation and psychomotor development. *Psychopharmacology*. ISSN 1432-2072. 217:2 (2011) 211-219.
68. WEAVER, K. J. [et al.] - Neonatal exposure to citalopram selectively alters the expression of the serotonin transporter in the hippocampus: dose-dependent effects. *The Anatomical Record: Advances in Integrative Anatomy and Evolutionary Biology*. ISSN 1932-8494. 293:11 (2010) 1920-1932.
69. FARRA, C. [et al.] - Goldenhar syndrome associated with prenatal maternal fluoxetine ingestion: cause or coincidence? *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. ISSN 1542-0760. 88:7 (2010) 582-585.
70. RAMOS, E. [et al.] - Duration of antidepressant use during pregnancy and risk of major congenital malformations. *The British Journal of Psychiatry*. ISSN 1472-1465. 192:5 (2008) 344-350.
71. BAKKER, M. K. [et al.] - First-trimester use of paroxetine and congenital heart defects: a population-based case-control study. *Birth Defects Research. Part A, Clinical and Molecular Teratology*. ISSN 1542-0760. 88:2 (2010) 94-100.
72. DIAV-CITRIN, O. [et al.] - Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *British Journal of Clinical Pharmacology*. ISSN 1365-2125. 66:5 (2008) 695-705.
73. PEDERSEN, L.H. [et al.] - Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *British Medical Journal*. ISSN 1756-1833. 339 (2009) 1-6.
74. OBERLANDER, T. F. [et al.] - Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin

- reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Research. Part B, Developmental and Reproductive Toxicology*. ISSN 1542-9741. 83:1 (2008) 68-76.
75. MULDER, E. J. H. [et al.] - Selective serotonin reuptake inhibitors affect neurobehavioral development in the human fetus. *Neuropsychopharmacology*. ISSN 1740-634X. 36:10 (2011). 1961-1971.
76. CAMPBELL, C. - Are antidepressants safe during pregnancy? *The British Journal of Psychiatry*. ISSN 1472-1465. 193:508 (2012) 507-517.
77. EINARSON, A. - Antidepressants and pregnancy: complexities of producing. *Canadian Medical Association Journal*. ISSN 1488-2329. 182:10 (2010) 1017-1018.
78. SIT, D. [et al.] - Mother-infant antidepressant levels, maternal depression and perinatal events. *Journal of Clinical Psychiatry*. ISSN 1555-2101. 72:7 (2011) 994-1001.
79. ANDRADE, S. E. [et al.] - Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. ISSN 1099-1557. 18:3 (2009) 246-252.
80. WARBURTON, W.; HERTZMAN, C.; OBERLANDER, T. F. - A register study of the impact of stopping third trimester selective serotonin reuptake inhibitor exposure on neonatal health. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. ISSN 1600-0447. 121:6 (2010) 471-479.
81. RAMPONO, J. [et al.] - Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. *Pharmacopsychiatry*. ISSN 1439-0795. 42:3 (2009) 95-100.
82. GENTILE, S. - On categorizing gestational, birth, and neonatal complications following late pregnancy exposure to antidepressants: the prenatal antidepressant exposure syndrome. *CNS Spectrums*. ISSN 1092-8529. 15:3 (2010) 167-185.

(Página deixada propositadamente em branco)

ADENDA

EQUAÇÕES DE PESQUISA UTILIZADAS

1ª FASE

"Antidepressive Agents"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh] AND ("2007/02/18"[PDat] : "2012/02/16"[PDat])

2ª FASE

"Depressive Disorder"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Depressive Disorder"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp])

"Amitriptyline"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Clomipramine"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Imipramine"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Maprotiline"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Mianserin"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Mirtazapine"[Supplementary Concept] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Nortriptyline"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Reboxetine"[Supplementary Concept] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Trazodone"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Trimipramine"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Moclobemide"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Pirlindole"[Supplementary Concept] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Citalopram"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Escitalopram"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Sertraline"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Fluoxetine"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Fluvoxamine"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Paroxetine"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Sertraline"[Mesh] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Duloxetine"[Supplementary Concept] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Milnacipran" [Supplementary Concept] AND "Pregnancy"[Mesh]

"Venlafaxine"[Supplementary Concept] AND "Pregnancy"[Mesh]

3ª FASE

*"Depressive Disorder"[Mesh] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Amitriptyline"[Mesh] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Clomipramine"[Mesh] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Imipramine"[Mesh] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Maprotiline"[Mesh] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Mianserin"[Mesh] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Mirtazapine"[Supplementary Concept] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Nortriptyline"[Mesh] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Reboxetine"[Supplementary Concept] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Trazodone"[Mesh] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Trimipramine"[Mesh] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Moclobemide"[Mesh] AND "Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Pirlindole"[Supplementary Concept] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Citalopram"[Mesh] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Escitalopram"[Mesh] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Sertraline"[Mesh] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Fluoxetine"[Mesh] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Fluvoxamine"[Mesh] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Paroxetine"[Mesh] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Duloxetine"[Supplementary Concept] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Milnacipran" [Supplementary Concept]) AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]
"Venlafaxine"[Supplementary Concept] AND " Maternal-fetal exchange"[Mesh]*

(Página deixada propositadamente em branco)

CIÊNCIAS
DA SAÚDE



C •