



O USO DE ANTIDEPRESSIVOS NA GESTAÇÃO

The use of antidepressants in pregnancy

Bethina Segabinazzi Dotto^{1*}

Silvia Dal Bó^{2*}

Abstract: Depression is directly related to different psychopathological alterations, but they differ considerably in relation to symptomatology, severity, course and prognosis. The appearance and presence of psychiatric disorders in the reproductive period are common in women and their treatment in the gestational cycle is complex, requiring difficult clinical decisions. It is also known that the perinatal period is triggering or reactivating depressive disorders as well as postpartum depression that begins during gestation and is not recognized. Obstetric follow-up during prenatal care is essential for the recognition of symptoms that allow early intervention and prevention of more severe conditions. Despite the morbidity associated with psychiatric disorders, there is a prevalence in avoiding the use of psychoactive drugs during pregnancy. Therefore, this study aimed to review articles and analyze data, to try to highlight the risks and benefits of using antidepressants during pregnancy, as well as in some way, to try to identify those most suitable for use during this period. Key words: depression, antidepressant, pregnancy.

Resumo: A depressão está diretamente relacionada com quadros de alterações psicopatológicas diversas, porém diferenciam-se consideravelmente em relação à sintomatologia, gravidade, curso e prognóstico. O aparecimento e a presença de transtornos psiquiátricos no período reprodutivo são comuns em mulheres e seu tratamento no ciclo gestacional é complexo, necessitando tomada de decisões clínicas difíceis. Sabe-se também que o período perinatal é desencadeador ou reativador de quadros depressivos assim como a depressão pós-parto que se inicia durante a gestação e não é reconhecida. O acompanhamento do obstetra durante o pré-natal é essencial para o reconhecimento de sintomas que permitam intervenções precoces e para prevenção dos quadros mais graves. Apesar da morbidade associada às doenças psiquiátricas, existe uma prevalência em se evitar o uso de psicofármacos durante a gestação. Diante disso, este trabalho objetivou por meio de revisão de artigos e a análise dos dados, procurar evidenciar os riscos e benefícios do uso de antidepressivos no período gestacional, bem como de alguma forma, procurar identificar os mais indicados para uso nesse período. Palavras chaves: depressão, antidepressivo, gravidez.

1- Acadêmica do curso de Especialização em Farmacologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC/ Criciúma-SC.

2- Professora do curso de Especialização em Farmacologia da Universidade do Extremo Sul Catarinense, UNESC/ Criciúma-SC.

E-mail: bethinadotto@hotmail.com

INTRODUÇÃO

A gravidez é descrita fisiologicamente como um evento resultante da fecundação do óvulo (ovócito) pelo espermatozoide que ocorre dentro do útero da mulher e é responsável pela geração de um novo ser, sendo um momento de importantes reestruturações na vida da mulher e nos papéis que a mesma exerce, além de ter de reajustar seu relacionamento conjugal, sua situação socioeconômica e suas atividades profissionais.⁽¹⁾ Todas essas mudanças são extremamente impactantes na vida da gestante, porém tendem a ser maiores nas gestantes primíparas, que é a situação ao qual a mulher deu a luz pela primeira vez a um feto,^(1,2) apesar de, algumas vezes, as múltiparas também acabam sendo afetadas com grande intensidade^(1,3).

Durante o período gestacional ocorre inúmeras mudanças tanto físicas quanto emocionais e sociais, gerando expectativas, incertezas e responsabilidades⁽⁴⁾ apresentando uma experiência única e intensa^(3,5-8), que altera a condição psíquica individual além das demais relações sociais da mulher⁽⁹⁾, onde além das mudanças ocorrem também as alterações hormonais que favorecem o surgimento e/ou agravamento de quadros psíquicos, principalmente transtornos depressivos e ansiosos. De acordo com estudos, os períodos de maior risco para o desenvolvimento de um transtorno de humor são o primeiro e o último trimestre de gravidez⁽⁴⁾.

Com base em todas as alterações hormonais que acometem o organismo feminino durante a gestação, ela acaba por se tornar mais

sensibilizada, tornando-a mais suscetível em desencadear vários problemas e distúrbios emocionais⁽⁷⁾, assim como o aparecimento de conflitos desconhecidos até o presente momento^(1,10-13). A maneira como a gestante enfrenta todas estas mudanças do período gestacional irá influenciar fortemente a relação futura com a criança⁽¹⁾.

Tanto a gestação quanto o puerpério são fatores de risco para o desenvolvimento e exacerbação de problemas na saúde mental, com prevalências semelhantes, portanto acredita-se que o diagnóstico neste período é negligenciado e há poucas evidências que procuram identificar alterações psicológicas durante a gravidez⁽¹⁴⁾. Muitas das pacientes em tratamento com psicofármacos, acabam por ter conhecimento de uma possível gestação devido ao atraso menstrual, que ocorre geralmente na quarta semana de gestação, por ser um período crítico para malformações fetais⁽¹⁵⁾.

A depressão gestacional é um dos problemas clínicos mais relevantes e com frequência estimada de 10 a 20%. Sabe-se também que o período pós-parto é um possível desencadeador ou até mesmo reativador de quadros depressivos. Portanto, o acompanhamento de pré-natal é extremamente importante para o reconhecimento de sintomas que permitam intervenções precoces, para a prevenção dos quadros mais graves⁽¹⁶⁾.

Estima-se que a depressão acomete cerca de 300 milhões de pessoas no mundo, onde a depressão se torna uma condição de grande sofrimento e prejuízo pessoal e social quando se estende por um longo período de forma moderada

ou grave, podendo ocasionar em suicídio. O suicídio é a segunda principal causa de morte na faixa etária de 15 a 29 anos, levando a um número aproximado de 800 mil mortes anuais mundiais⁽¹⁷⁾.

O transtorno depressivo maior é uma doença crônica que pode requerer tratamento por toda a vida, sendo que em muitos casos acredita-se que os pacientes são inadequadamente tratados, principalmente em ambiente de cuidados primários. Para obter-se um efeito terapêutico satisfatório é necessário uma adesão ininterrupta do tratamento e uma situação diferente disso pode gerar um quadro insatisfatório. Em grande parte, a causa do abandono prematuro do tratamento se deve aos efeitos indesejados provenientes da administração das drogas antidepressivas. Estudos mostraram que cerca de 43% dos pacientes com transtorno depressivo maior abandonam o tratamento precocemente devido aos efeitos adversos emergentes⁽¹⁸⁾.

Abordagens psicossociais podem ser utilizadas como método terapêutico para o tratamento de depressão no período gestacional, podendo ser em grupo ou individual. Psicoterapia comportamental interpessoal e cognitiva pode ser uma alternativa efetiva frente à condição do período gestacional no controle da depressão, uma vez que a doença quando não tratada nesse momento pode gerar prejuízos a paciente e ao feto, levando inclusive ao parto prematuro, a necessidade de uma intervenção se mostra relevante, e deve sempre ser discutido com o paciente, o psiquiatra e o obstetra.⁽¹⁹⁾

Atualmente, os antidepressivos mais prescritos são os inibidores seletivos da recombinação de serotonina e inibidores da recaptção de

noradrenalina-dopamina. Os tricíclicos já estão em desuso, por se tratar de medicamentos mais antigos e deixaram de ser primeira escolha para transtorno depressivo maior. Os antidepressivos de dupla ação, atualmente são os mais utilizados em gestantes, sendo esses a Bupropiona e a Mirtazapina. Os inibidores seletivos da recaptção de serotonina, que são: Fluoxetina, Paroxetina, Sertralina, Fluvoxamina e o Citalopram, tem a capacidade de atravessar a placenta, sendo que a Paroxetina e a Sertralina de forma mais lenta do que a Fluoxetina⁽²⁰⁾.

Outro motivo pelo qual o tratamento com antidepressivos é frequentemente interrompido ou não iniciado, é devido as complicações obstétricas, em contrapartida quando não tratada pode aumentar o risco de parto prematuro, retardo na amamentação, aumento do risco da necessidade de cesariana, ruptura do esfíncter, hemorragia pós-parto e depressão acentuada no puerpério. A possibilidade de consequências mais graves deve ser levada em conta na hora de decisão de um tratamento no período gestacional, buscando sempre avaliar os níveis de segurança para os pacientes⁽²¹⁾.

O quadro gestacional é extremamente complexo para os profissionais que determinam a terapêutica farmacológica para depressão, principalmente pelo fato de que em situações de interrupção do tratamento poderá haver agravamento de sintomas e exposição do feto a riscos que podem ser maiores se realizado a manutenção do tratamento. Dessa forma, é necessário pré-avaliar os efeitos indesejados ao feto e a saúde da gestante diante de uma possível interrupção do tratamento⁽²²⁾.

É um desafio muito grande e complexo, o estudo dos efeitos dos medicamentos no período gestacional, principalmente pelo fato de não haver voluntárias disponíveis para os estudos devido aos riscos dos mesmos. Em grande maioria, os estudos dos efeitos terapêuticos e de segurança de fármacos no período gestacional são por desenho observacional, como os estudos de caso e banco de dados administrativos, não havendo método padrão ouro ⁽²³⁾

METODOLOGIA

Trata-se de uma pesquisa qualitativa onde se foca no caráter subjetivo, estudando as suas particularidades e experiências individuais, focada na melhoria das teorias científicas, descritiva na qual se descreve a doença analisada, transversal verificando a incidência ou prevalência, observacional, faz inferência a respeito do tratamento mencionado e de natureza bibliográfica do tipo Revisão Integrativa, retrospectiva.

Será consultada a base de dados da PubMed, onde serão identificados artigos publicados no período de 2000 a junho de 2020, que constem das palavras chave: DEPRESSÃO; ANTIDEPRESSIVO; GRAVIDEZ. Como critérios de inclusão elenca-se: Artigos publicados na base de dados Pubmed, durante os anos de 2000 a junho de 2020 que tiverem presentes as palavras chave juntas: depressão, antidepressivo e gravidez; Artigos publicados na língua portuguesa e/ou inglesa com texto completo e gratuito; Estudos realizados com seres humanos e animais. Como critérios de exclusão tem-se: Artigos publicados em outras línguas e fora do período estipulado e

Pesquisas que não tiverem relação com a temática do estudo.

Segundo a pesquisa, foram encontrados os seguintes artigos, baseado no procedimento de pesquisa proposto:

Palavras chave	Pubmed
Depressão	5
Antidepressivo	6
Gravidez	1
Depression	2681
Antidepressant	688
Pregnancy	3425
Depressão + Antidepressivo	0
Depressão + Gravidez	0
Antidepressivo + Gravidez	0
Depressão + Antidepressivo + Gravidez	0
Depression + Antidepressant	391
Depression + Pregnancy	197
Antidepressant + Pregnancy	39
Depression + Antidepressant + Pregnancy	19

Os dados a serem extraídos dos artigos serão condensados segundo a proposta de Nicolussi (2008), conforme segue:

	Ano da publicação	Característica metodológica	Região	Autor	Disciplina
PUBMED	2018	Qualitativa	Internacional	H-Y Jiang	Obstetria e Ginecologia
	2018	Qualitativa	Internacional	Emma Molyneaux	Psiquiatria
	2016	Qualitativa	Internacional	Dorte Lassen	Farmacologia e toxicologia
	2017	Qualitativa	Internacional	Shan-Yan Gao	Farmacologia Clínica
	2011	Qualitativa	Internacional	Geetha Shivakumar	Psiquiatria
	2018	Qualitativa	Internacional	Stephanie L. Prady	Psicologia
	2020	Qualitativa	Sudeste	Jessica Salvador Areias de Araujo	Saúde Pública
	2013	Qualitativa	Internacional	Sophie Grigoriadis	Psiquiatria
	2016	Qualitativa	Internacional	Elizabeth O'Connor	Medicina
	2016	Qualitativa	Internacional	Anne-Cathrine F. Viuff	Epigenética
	2016	Qualitativa	Internacional	AC Eke	Obstetria e Ginecologia
	2020	Qualitativa	Internacional	Alessio Simonetti	Psiquiatria
	2018	Qualitativa	Internacional	Nina M Molenaar	Psiquiatria
	2014	Qualitativa	Internacional	Giovanni Previtie	Medicina
	2019	Qualitativa	Internacional	Angeline Ti	Medicina
	2014	Qualitativa	Internacional	Sophie Grigoriadis	Medicina
	2014	Qualitativa	Internacional	Krista F. Huybrechts	Medicina
	2019	Qualitativa	Internacional	Elizabeth O'Connor	Medicina
	2016	Qualitativa	Internacional	C Jane Morrell	Medicina

RESULTADOS

Estudos com humanos no período gestacional são demasiadamente complexos devido ao grande risco de viés experimental e de desenho experimental. Um estudo que buscou associar elementos de neurodesenvolvimento do feto, o peso e o comportamento da criança com a exposição de antidepressivos durante o período gestacional, concluiu que são poucas as evidências que relacionam os fatores e que não se pode afirmar que o uso de antidepressivo na gestação possa alterar características clínicas de forma significativa.⁽²⁴⁾

Outro estudo de meta-análises concluiu também que não foram encontradas associações significativas entre o uso de antidepressivo no período gestacional com malformações congênitas ou cardiovasculares. Mas também citou que possíveis vieses possam interferir nos resultados do estudo por fatores não controlados.⁽²⁵⁾ Em contrapartida uma meta-análise estabeleceu associação positiva entre o uso de fluoxetina nos primeiros três meses de gestação com doenças cardiovasculares e malformação do feto.⁽²⁶⁾ Corroborando também esses resultados, outro estudo mostrou que o aumento do risco de desenvolvimento de nascimentos prematuros é real quando administrado inibidores de recepção de serotonina durante o período gestacional.⁽¹⁹⁾ Ademais, outro estudo com as mesmas conclusões relatou que terapias alternativas devem ser associadas para aumentar a efetividade dos tratamentos e diminuir os riscos do tratamento medicamentoso.⁽²⁷⁾

Araujo, Delgado e Paumgartten, 2020, relataram que não encontraram evidências que inibidores seletivos da recaptação de serotonina e inibidores seletivos da recaptação de noradrenalina se relacionam com o desenvolvimento de transtorno do espectro autista, transtorno déficit de atenção e hiperatividade, doenças psiquiátricas e déficits cognitivos e / ou de desenvolvimento em crianças pré-escolares quando a mãe foi exposta a um tratamento no período pré-natal. Apesar de associar que a presença de depressão na gestação está associada com o risco de desenvolvimento de transtorno do espectro autista na prole independente de ser tratado ou não.⁽²⁸⁾ Outro estudo concluiu que a associação entre exposição a antidepressivo durante a gravidez tem um potencial risco para o desenvolvimento de transtorno déficit de atenção e hiperatividade nas crianças, mas em contrapartida também concluiu que esses resultados podem ser superestimados devido a falhas nos desenhos experimentais dos artigos analisados, por faltarem elementos a serem considerados.⁽²⁹⁾

Lassen D, Ennis ZN e Damkier P, 2016, recomendam que específicos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, venlafaxina e duloxetina, devem ser considerados como medicamentos antidepressivos de escolha para mulheres grávidas desde que as mulheres já façam uso desses medicamentos antes do período gestacional e tenham certeza da segurança. O estudo não associou o aumento do risco de malformações do feto com a exposição no primeiro trimestre de gravidez quando abordou o uso da venlafaxina, já no uso de duloxetina não pode

confirmar o mesmo devido a amplitude dos intervalos de confiança.⁽³⁰⁾

Nenhum estudo apresentado negou a importância do tratamento da depressão, principalmente no período gestacional, um fator importante citado é o risco de aumento da depressão no período pós-parto quando não tratado durante. Para se determinar o tipo de tratamento tem-se que levar em consideração diversos fatores, e não se deve descartar a intervenção medicamentosa. Pesquisas relatam uma maior possibilidade de desenvolvimento de hipertensão pulmonar pelo feto quando a mãe usa inibidores seletivos da recaptção de serotonina durante o período gestacional. Os níveis de mortalidade do feto por hipertensão pulmonar não são significativamente elevado, o que leva-se ao entendimento que o não uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina por essa justificativa não está acima dos riscos do não tratamento da depressão. Ademais, é substancialmente preocupante os números de casos de suicídio pós parto, sendo a principal causa de morte pós-parto no reino unido, e de filicídio provocado pela depressão grave não tratada.⁽³¹⁾

Muito longe do ideal se alcança a estabilização de humor em pessoas portadoras do transtorno bipolar. O carbonato de Lítio ainda é principal medicamento utilizado para o tratamento das fases depressivas do transtorno bipolar, ainda que o tratamento associado é o mais indicado a longo prazo. Os dados obtidos pela meta-análise de Simonetti A e outros (2020) não foram capazes de propor recomendações dessas terapias no uso gestacional.⁽³²⁾

Uma interessante revisão sistemática mostrou o resultado de dois estudos relacionados à prevenção da depressão recorrente no pós-parto. Os estudos não comprovaram a efetividade dos antidepressivos em relação a esse período diante do uso de placebos, apenas sugeriu análise específica do risco-benefício das terapias medicamentosas e a possibilidade das psicoterapias, principalmente a cognitivo comportamental. Os estudos ainda são insuficientes e poderiam ser corroborados com mais dados para maiores conclusões desses quadros de depressão recorrente no perinatal.⁽³³⁾ Apesar das dificuldades de concluir e sugerir tratamentos no perinatal, o uso de terapias psicológicas é fortemente defendido por inúmeros autores, principalmente para pessoas com baixo status socioeconômico, sendo a Terapia Cognitiva Comportamental e terapia interpessoal as mais sugeridas.^(34,35)

Estudos baseados em prevenção e não no tratamento da depressão pós natal por Terapia Cognitiva Comportamental e abordagem centrada na pessoa mostraram que essas intervenções talvez possam não impedir o início da depressão, mas podem amenizar de forma significativa o agravamento dos sintomas. Sendo uma alternativa segura e viável para se adicionar no protocolo de intervenção.⁽³⁶⁾ Exercícios físicos também foram levados em consideração como forma saudável, econômica e de menor risco colateral. Exercícios como Yoga, Pilates, treino com pesos e caminhadas tem mostrado muitos resultados antidepressivos por potencializar a ação de neurotransmissores relacionados ao bem estar, como serotonina, dopamina, noradrenalina, além do aumento de endorfinas. Além dos benefícios frente a depressão

perinatal, os exercícios podem favorecer a prevenção do risco de diabetes gestacional que é fator de risco para o desenvolvimento de depressão perinatal. É importante citar que o exercício é muito mais benéfico que a terapia medicamentosa no período de amamentação para a criança, sem contar as inúmeras implicações dos exercícios físicos na saúde pública.⁽³⁷⁾

De uma forma geral, a distribuição normal não leva em consideração as particularidades de cada amostra numa pesquisa clínica. Sendo assim, na maioria das Diretrizes de Prática Clínica não foram desenhadas para contemplar exclusivamente mulheres grávidas.⁽³⁸⁾ Diante dessa dificuldade geral para quem pesquisa efeitos de tratamentos em mulheres grávidas, Previti G et al, 2014, realizou a primeira revisão sobre os efeitos de antidepressivos e terapias alternativas sobre o neurodesenvolvimento do feto. A conclusão do estudo mostrou que terapias alternativas podem ser opções mais seguras diante da medicamentosa e sugere que novos estudos poderiam determinar qual tipo de terapia alternativa ideal que poderia ser empregado no período perinatal para se obter o melhor resultado específico.⁽⁴⁾

CONCLUSÕES

As Diretrizes de Prática Clínica na sua maioria foram desenvolvidas de forma ampla a contemplar diferentes variáveis do ser humano para se encaixar nos critérios técnicos mínimos para os estudos, dificilmente se acha uma grande quantidade de pesquisas com um público específico, ainda mais com condições delicadas, como a de mulheres grávidas. Devido a esses

fatores é demasiadamente complexo e escasso os materiais disponíveis para se realizar revisões sistemáticas sobre o uso de qualquer terapia medicamentosa por mulheres grávidas.

Mesmo com tais dificuldades as pesquisas são importantes devido a demanda do público que necessita de avanços nessas questões, tendo portanto resultados, em muitas vezes, inconclusivos pela escassez de dados para pesquisa. De forma geral e praticamente unanime os resultados indicam que deve-se sempre analisar os riscos e benefícios sobre a manutenção do tratamento medicamentoso para a depressão no período gestacional. Em muitos estudos a indicação de psicanálise ou terapias alternativas são indicados para prevenir a ingestão de substâncias psicoativas possivelmente nocivas para o feto, mas deve-se ater nas consequências de se cessar um tratamento com antidepressivos de forma abrupta.

diferenças de pressão, independentemente da razão da exposição.

REFERÊNCIAS

- 1.Maldonado MT. Psicologia da Gravidez. Rio de Janeiro; 1996. p. 231.
- 2.Bibring GL, Dwyer TF, Huntington DS, Valenstein AF. A Study of the Psychological Processes in Pregnancy and of the Earliest Mother-Child Relationship. *Psychoanal Study Child*. 1961;16(1):9–24.
- 3.Klaus M, Kennel J. Pais/bebê: a formação do apego. Porto Alegre: Artes Médicas; 1992.
- 4.Previti G, Pawlby S, Chowdhury S, Aguglia E, Pariante CM. Neurodevelopmental outcome for offspring of women treated for antenatal depression: a systematic review. *Arch Womens Ment Health*. 2014;17(6):471–83.
- 5.Brazelton T, Cramer B. As primeiras relações. São Paulo: Martins Fontes; 1992.
- 6.Raphael-Leff J. Gravidez: a história interior. Porto Alegre: Artes Médicas; 1997.

7. Raphael-Leff J. Introduction: Technical issues in perinatal therapy. In: Spilt milk' perinatal loss & breakdown. Londres: Institute of Psychoanalysis; 2000. p. 7–16.
8. Soifer R. Psicologia da gravidez, parto e puerpério. Porto Alegre: Artes Médicas; 1980.
9. Rubin R. Maternal tasks in pregnancy. *Maternal-child Nursing*; 1975. 143–153 p.
10. Bibring GL, Valenstein AF. Psychological aspects of pregnancy. Vol. 19, *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 1976. p. 357–71.
11. Aragão R. De mãe para filha: a transmissão da maternidade. In: In R. Melgaço (Org.), editor. *A ética na atenção ao bebê: psicanálise, saúde e educação*. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2006.
12. Leifer M. Psychological changes accompanying pregnancy and motherhood. *Genetic Psychology Monographs*; 1977. 55–96 p.
13. Missonnier S, Solis-Ponton L. Parentalidad y embarazo. Convertirse en madre, convertirse en padre: Las interacciones entre los padres y su hijo antes del nacimiento. In: (Org.) ILS. *La Parentalidad: Desafíos para el tercer milenio*. México: Manual Moderno; 2004. p. 75–92.
14. Costa DO, de Souza FIS, Pedroso GC, Strufaldi MWL. Transtornos mentais na gravidez e condições do recém-nascido: estudo longitudinal com gestantes assistidas na atenção básica. *Cienc e Saude Coletiva*. 2018;23(3):691–700.
15. Blaya C, Lucca G, Bisol L, Isolan L. Diretrizes Para O Uso De Psicofármacos Durante a Gestação E Lactação. *Psicofármacos Consult Rápida* [Internet]. 2005;393. Available from: <http://www.ufrgs.br/psiquiatria/psiq/Psicofármacos na gravidez e amamentação final.pdf>
16. Nomura ML, Silva JLCP e. Riscos e benefícios do uso dos inibidores seletivos da recaptação de serotonina para a depressão durante a gravidez e a lactação Use of selective serotonin reuptake inhibitors for treatment of depression in pregnancy and breast-feeding. 2007;
17. OPAS/Organização Mundial da Saúde. Folha informativa - Depressão [Internet]. 2018 [cited 2020 Jun 10]. Available from: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5635:folha-informativa-depressao&Itemid=1095
18. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The Safety, Tolerability and Risks Associated with the Use of Newer Generation Antidepressant Drugs: A Critical Review of the Literature. *Psychother Psychosom*. 2016;85(5):270–88.
19. Eke AC, Saccone G, Berghella V. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(12):1900–7.
20. Ryan D, Milis L, Misri N. Depression during pregnancy. *Obstet Gynecol Surv*. 2005;51(3):1087–93.
21. Heller HM, Ravelli ACJ, Bruning AHL, de Groot CJM, Scheele F, van Pampus MG, et al. Increased postpartum haemorrhage, the possible relation with serotonergic and other psychopharmacological drugs: A matched cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):1–8.
22. Peres RM, Santos CES dos, Herman RF, Miltersteiner D da R, Missaglia V, Sanseverino MTV, et al. Depressão na gestação e uso de inibidores da recaptação da serotonina. 2004;59–64.
23. Einarson A. Antidepressants and pregnancy: Complexities of producing evidence-based information. *Cmaj*. 2010;182(10):1017–8.
24. Prady SL, Hanlon I, Fraser LK, Mikocka-Walus A. A systematic review of maternal antidepressant use in pregnancy and short- and long-term offspring's outcomes. *Arch Womens Ment Health*. 2018;21(2):127–40.
25. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Roerecke M, Rehm J, Dennis CL, et al. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: Is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(4).
26. Gao SY, Wu QJ, Zhang TN, Shen ZQ, Liu CX, Xu X, et al. Fluoxetine and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(10):2134–47.
27. Huybrechts KF, Sanghani RS, Avorn J, Urato AC. Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014;9(3).
28. Araujo JSA de, Delgado IF, Paumgartten FJR. Antenatal exposure to antidepressant drugs and the risk of neurodevelopmental and psychiatric disorders: a

systematic review. *Cad Saude Publica*. 2020;36(2):e00026619.

29. Jiang HY, Peng CT, Zhang X, Ruan B. Antidepressant use during pregnancy and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the children: a meta-analysis of cohort studies. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2018;125(9):1077–84.

30. Lassen D, Ennis ZN, Damkier P. First-Trimester Pregnancy Exposure to Venlafaxine or Duloxetine and Risk of Major Congenital Malformations: A Systematic Review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118(1):32–6.

31. Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, Tomlinson G, Dennis CL, Koren G, et al. Prenatal exposure to antidepressants and persistent pulmonary hypertension of the newborn: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* [Internet]. 2014;348(January):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/doi:10.1136/bmj.f6932>

32. Simonetti A, Koukopoulos AE, Kotzalidis GD, Janiri D, De Chiara L, Janiri L, et al. Stabilization Beyond Mood: Stabilizing Patients With Bipolar Disorder in the Various Phases of Life. *Front psychiatry*. 2020;11(April):247.

33. Molyneaux E, Telesia LA, Henshaw C, Boath E, Bradley E, Howard LM. Antidepressants for preventing postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(4).

34. O'connor E, Senger CA, Henninger M, Gaynes BN, Coppola E, Weyrich MS. Interventions to Prevent Perinatal Depression: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. 2019;(172). Available from: www.ahrq.gov

35. Rossom RC. Number 128 Screening for Depression in Adults : An Updated Systematic Evidence Review for the U . S . Preventive Services Task Force. 2012;(128).

36. Morrell CJ, Sutcliffe P, Booth A, Stevens J, Scope A, Stevenson M, et al. A systematic review, evidence synthesis and meta-analysis of quantitative and qualitative studies evaluating the clinical effectiveness, the cost-effectiveness, safety and acceptability of interventions to prevent postnatal depression. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2016;20(37):1–414.

37. Shivakumar G, Brandon AR, Snell PG, Santiago-Muñoz P, Johnson NL, Trivedi MH, et al. Antenatal Depression: A Rationale for Studying Exercise. *Bone*. 2012;april(12(4)):276–85.

38. Molenaar NM, Kamperman AM, Boyce P, Bergink V. Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: An international review. *Aust N Z J Psychiatry*. 2018;52(4):320–7.