

USO DE ANTIDEPRESSIVOS INIBIDORES SELETIVOS DE RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (ISRS): EFEITOS DA EXPOSIÇÃO NA GRAVIDEZ

1. Depressão na gravidez

A depressão na gravidez faz parte de um espectro de doenças mentais perinatais sendo hoje encarada como um grave problema de saúde pública, uma vez que pode incorrer em consequências prejudiciais tanto para a mulher como para o feto. Estas consequências são evidentes tanto no período gestacional como no pós-parto, quando a doença não é diagnosticada em tempo oportuno e de forma adequada. No entanto, o próprio tratamento, nomeadamente farmacológico, ainda permanece um assunto controverso, uma vez que tem sido associado a possíveis riscos para o feto.

Para a maioria das mulheres com quadros depressivos leves e moderados a psicoterapia é suficiente para controle dos sintomas.

A terapia farmacológica está reservada para quadros mais graves, que não respondem à psicoterapia. Dentro do arsenal terapêutico, os antidepressivos na qual o mecanismo de ação envolve a inibição seletiva da recaptação de serotonina (ISRS) são frequentemente prescritos, dentre eles estão fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, venlafaxina e citalopram.



2. ISRS na gestação e seus efeitos

Como todo medicamento psicoativo na gestação, os ISRS possuem efeitos conhecidos sobre o feto e o recém-nascido, além de possíveis efeitos a longo prazo sobre as crianças expostas durante a vida intrauterina. Podemos dividir esses efeitos, de acordo com o período estudado, em três síndromes distintas: teratogênese, perinatal e comportamental.

O efeito teratogênico dos ISRS apresenta evidências recentes bastante preocupantes. Um dos maiores estudos foi realizado na Suécia com 6.481 mulheres, totalizando 6.555 recém-nascidos. Todas estas mulheres haviam usado ISRS no primeiro trimestre de gestação, das quais 860 utilizaram fluoxetina, 2.579 citalopram, 908 paroxetina e 1.807 sertralina, e o restante fez uso de fluvoxamina e escitalopram.

Considerando classe farmacológica não houve aumento significativo do risco de malformações maiores (4,7 versus 4,1%, risco relativo – RR=0,89 e intervalo de confiança – IC=0,79-1,07), confirmando os achados de outros dois grandes estudos.

As doenças renais císticas foram significativamente mais frequentes nas usuárias de ISRS (RR=3,5 e IC=1,60-6,65). Porém, os autores agruparam diversos tipos de doenças renais (doença policística infantil, rim esponjoso, cistos medulares, doença cística obstrutiva), com diferentes mecanismos patológicos, o que pode enfraquecer a associação com ISRS.

2. ISRS na gestação e seus efeitos

Em análise separada de cada medicamento observou-se que a paroxetina elevou significativamente o risco de cardiopatias congênitas (RR=1,63 e IC=1,05-2,23). Ocorreram 20 casos entre as 908 usuárias, sendo que 13 deles foram de defeitos septais atriais ou ventriculares, para incidência esperada de 12 casos. Com a exclusão de mulheres que haviam feito uso de outros medicamentos potencialmente teratogênicos como anticonvulsivantes, neurolépticos, sedativos, hipnóticos, o RR do uso de paroxetina para malformações cardíacas foi de 2,93, com IC=1,52-5,13. Este fato foi relatado pelo próprio fabricante (GlaxoSmithKline), que na análise dos dados de 704 mulheres demonstrou que o RR foi de 2,26, com IC=1,17-4,436. Outro estudo caso-controle, com 1.051 mulheres que usaram ISRS no primeiro trimestre e 150.780 controles, relatou maior risco de cardiopatias congênitas em fetos expostos a ISRS, mas não se especificou qual droga apresentou associação mais forte.

Um estudo com 5.357 crianças com malformações maiores evidenciou risco aumentado de craniosinostose e onfalocele entre os expostos a ISRS no primeiro trimestre, mas este achado não foi confirmado em outros estudos controlados e com casuísticas maiores.

Existem evidências suficientes que sugerem alterações comportamentais em recém-nascidos expostos a ISRS e estes dados demonstram que estes fármacos devem ser utilizadas com cautela no período próximo ao parto. No período puerperal podem ocorrer pioras de quadros depressivos crônicos, fazendo com que seja de particular importância o tratamento farmacológico. Com relação ao aleitamento, há controvérsias na literatura. Alguns autores relatam distúrbios neurocomportamentais e alterações do sono em recém-nascidos expostos a ISRS por meio do leite materno.

Uma revisão de 57 estudos sobre níveis farmacológicos de antidepressivos no sangue materno e neonatal e no leite materno demonstrou que a sertralina, a nortriptilina (antidepressivo tricíclico) e a paroxetina são quase indetectáveis no sangue neonatal, enquanto que a fluoxetina pode se acumular no sangue fetal, principalmente em gestantes que fizeram uso do fármaco durante o pré-natal. Dos 244 casos estudados com dosagens farmacológicas, foram descritos nove casos de efeitos adversos graves, seis deles em mulheres que iniciaram o uso de fluoxetina no puerpério. Os sintomas predominantes foram irritabilidade, dificuldade para dormir, choro incontrolável e dificuldades para sugar.

“Os ISRS possuem efeitos conhecidos sobre o feto e o recém-nascido, além de possíveis efeitos em longo prazo sobre crianças expostas durante a vida intrauterina.”



3. Paroxetina e Sertralina destacam-se como as melhores escolhas

Autores sugerem que a paroxetina e a sertralina devem ser os medicamentos de escolha para iniciar tratamento de depressão no pós-parto e que a fluoxetina e o citalopram devem ser evitados. Esta recomendação deve ser vista com precaução, uma vez que deve sofrer influência de considerável viés de publicação. No entanto, mesmo que as maiorias dos efeitos neonatais sejam de intensidade leve, demandam atenção e uso de recursos. São necessários estudos para determinar a melhor conduta no período periparto, e talvez a redução das doses no puerpério ou próximo ao parto mereça atenção em ensaios clínicos como uma alternativa.

4. O acompanhamento do tratamento pelos profissionais de saúde é crucial

O início do tratamento, sua duração e os riscos no decorrer do aleitamento devem ser discutidos entre psiquiatra, obstetra e gestante. A prática de suspender tratamento antidepressivo durante a gestação deve ser abandonada. O risco de agravamento é cinco a sete vezes maior nas mulheres que interrompem o uso abruptamente, e 75% das mulheres que suspendem o uso terão recaídas no período perinatal, com risco de suicídio. Lamentavelmente as mulheres não são orientadas adequadamente por seus obstetras e psiquiatras. As gestantes, por não serem corretamente esclarecidas, também suspendem o uso de antidepressivos no primeiro trimestre pelo receio de causar malformações.

De acordo com os critérios da Food and Drug Administration, usados pelo Informed para classificação dos níveis de evidência de segurança de fármacos a utilizar na gravidez, os ISRS são fármacos de categoria C (risco fetal desconhecido, por falta de estudos alargados) e deverão ser usados apenas se o benefício potencial for superior aos riscos.

No puerpério, o obstetra deve estar em alerta, pois a incidência de sintomas depressivos é relativamente alta e o reconhecimento precoce pode evitar o surgimento de quadros graves, com imensas repercussões. Pediatras devem estar atentos para síndromes neonatais que em sua maioria são leves a moderadas, mas que em casos raros podem ser severas o suficiente para necessitar de tratamento intensivo, em particular a hipertensão pulmonar persistente.



5. REFERÊNCIAS

1. Prevalência da depressão gestacional e fatores associados. Pereira, P.K; Lovisi, G. M. SP, 2008.
 2. Riscos e benefícios do uso de inibidores seletivos de recaptção da serotonina para a depressão durante a gravidez e lactação. Nomura, M. L.; Silva, J. L. C. P. RJ, 2007.
 3. Inibidores seletivos da recaptção de serotonina: Uma opção segura no tratamento da depressão durante a gravidez?. Fernandes, C. T. Lisboa, 2013.
- Bases de dados:
- Scielo;
 - Pubmed;
 - Micromedex;
 - Dynamed.

Equipe

Autora: Andréia Menezes Taveira - Estagiária CIM/UFC
Revisão:
Farm. Msc. Ana Cláudia de Brito Passos
Profa. Dra. Mirian Parente Monteiro