

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

Editorial

A depressão é um dos problemas clínicos mais importantes durante a gravidez, com frequência estimada de 10-20%^{1,2}. Sabe-se também que o período perinatal é desencadeador ou reativador de quadros depressivos e que a depressão pós-parto possivelmente é um quadro que se inicia durante a gestação e não é reconhecido nesta fase. O obstetra tem papel fundamental durante o pré-natal no reconhecimento de sintomas que permitam intervenções precoces e para prevenção dos quadros mais graves.

Para a maioria das mulheres com quadros depressivos leves e moderados a psicoterapia é suficiente para o controle dos sintomas. A terapia farmacológica está reservada para os quadros graves, não responsivos à psicoterapia. Dentro do arsenal terapêutico, os antidepressivos cujo mecanismo de ação envolve a inibição seletiva da recaptação de serotonina (ISRS) são os mais comumente prescritos, entre eles a fluoxetina, a paroxetina, a sertralina, a venlafaxina, a fluvoxamina e o citalopram.

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

O efeito teratogênico dos ISRS é considerado controverso, mas com evidências recentes mais preocupantes. Um dos maiores estudos foi realizado na Suécia com 6.481 mulheres, totalizando 6.555 recém-nascidos³. 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. Como 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^{4,5}. As doenças renais císticas foram significativamente mais frequentes nas usuárias de ISRS (RR=3,5 e IC=1,60-6,65). No entanto, 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.

Na análise separada de cada droga, 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 atrial ou ventricular, para

Correspondência:

Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher – CAISM
Rua Alexander Fleming, 101 – Cidade Universitária Zeferino Vaz
CEP 13084-881 – Campinas/SP
Fone/Fax: (19) 3521-9304
E-mail: psilva@unicamp.br

Recebido

01/06/2007

Aceito com modificações

25/06/2007

¹ Médico Assistente área de Obstetria do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

² Professor Titular do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP – Campinas (SP), Brasil.

incidência esperada de 12 casos. Após excluir mulheres que haviam feito uso de outras drogas potencialmente teratogênicas (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, após analisar os 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 forte⁷. Um estudo com 5.357 crianças com malformações maiores evidenciou risco aumentado de craniosinostose e onfalocele entre os expostos a ISRS no primeiro trimestre¹, mas este achado não foi confirmado em outros estudos controlados e com casuísticas maiores³⁻⁵. Revisões sistemáticas e metanálises confirmam não haver associação entre ISRS como classe farmacológica e malformações maiores^{1,8,9}. No entanto, existe claramente associação entre o uso de paroxetina e risco de malformações cardíacas, ainda que a evidência se origine de estudos retrospectivos com algumas falhas metodológicas comuns a esse tipo de análise. Ainda assim nos parece prudente, até que evidências definitivas de estudos de coorte prospectivos e controlados surjam, avaliar com extremo cuidado o uso de paroxetina e avaliar sistematicamente com ecocardiografia os fetos expostos acidentalmente no primeiro trimestre.

As síndromes perinatais são causadas pelos efeitos residuais da droga ou por efeito de abstinência, e podem ocorrer em até 20-30% dos neonatos expostos durante o pré-natal⁴. Para os ISRS, existem síndromes claramente descritas, caracterizadas predominantemente por alterações do choro, taquipnéia, insuficiência respiratória leve, distúrbios gastrintestinais e cianose. Apesar de ainda não ser totalmente esclarecida, na fisiopatologia das alterações neonatais é interessante a similaridade dos sintomas observados em recém-nascidos com as síndromes observadas em adultos: síndrome serotoninérgica, síndrome de descontinuação e síndrome colinérgica¹⁰. Em sua maioria, esses quadros são de intensidade leve a moderada e reversíveis apenas com suporte clínico e farmacológico em alguns casos.

Em 2006, um estudo com 377 recém-nascidos com hipertensão pulmonar neonatal persistente demonstrou que, entre os expostos a ISRS após 20 semanas de gestação, o risco desta complicação era seis vezes maior (OR ajustada=6,1 IC=2,2-16,8 na análise multivariada) que entre os não expostos¹¹. A hipertensão pulmonar neonatal persistente é caracterizada por insuficiência respiratória grave e hipertensão pulmonar em recém-nascidos com mais de 34 semanas, com elevada morbidade e mortalidade, e ocorre em dois a cada 1.000 nascidos vivos. Embora o número absoluto de casos seja pequeno (um em cada 100 recém-nascidos expostos), a magnitude do risco é elevada, bem como a gravidade do quadro.

Outro estudo comparou os resultados neonatais de mulheres com depressão tratadas ou não com ISRS. O grupo de gestantes tratado com ISRS apresentou maior risco de ter recém-nascidos de baixo peso e de síndrome de angústia respiratória, mesmo quando as variáveis foram controladas pela gravidade da doença¹². Ou seja, é possível que a exposição, independente da dose, seja um fator de risco para resultados perinatais adversos. Em estudo populacional com 1.782 mulheres que fizeram uso de ISRS durante a gravidez, não houve maior risco de malformações, parto prematuro ou baixo peso ao nascimento nos fetos expostos em qualquer trimestre da gestação. No entanto, 15,7% dos recém-nascidos expostos a ISRS no terceiro trimestre necessitaram de internação em unidade de terapia intensiva ou de cuidados especiais, comparado a 11,2% dos expostos no primeiro trimestre (razão de risco de 1,6 e IC=1,1-2,2)⁴. Este dado mostra que a ocorrência de síndromes perinatais é relativamente elevada e que estes recém-nascidos necessitam de cuidadosa observação no período neonatal imediato.

Em revisão de 50 artigos sobre efeitos adversos neonatais dos ISRS utilizados no terceiro trimestre, o autor conclui que há uma série de efeitos adversos, especialmente nos sistemas nervoso e respiratório em neonatos expostos a ISRS no final da gestação. Alguns desses efeitos não são causados por toxicidade ou abstinência, mas por um efeito farmacológico direto sobre a regulação da respiração e sobre a atividade parassimpática destes recém-nascidos¹³. Ao se analisarem os padrões neurocomportamentais de 17 crianças expostas durante a gravidez a ISRS, comparadas a 17 crianças não-expostas nos dois primeiros dias de vida, os recém-nascidos expostos apresentaram mais tremores, alterações do padrão de sono e menor ritmicidade na variabilidade da frequência cardíaca¹⁴. Outros autores, em ampla revisão, demonstraram que recém-nascidos expostos a ISRS durante a gravidez, em particular os expostos no final da gestação, apresentam um risco mais elevado da chamada síndrome neonatal comportamental (RR=3 com IC=2,0-4,4), mais comum com fluoxetina e paroxetina. Ressaltam que a maioria dos casos são autolimitados, de pouca gravidade e resolvem-se espontaneamente em cerca de duas semanas¹⁰. A síndrome mais grave ocorre em um a cada 313 recém-nascidos expostos. Apesar disso, alguns estudos relatam risco até oito vezes maior de eventos neonatais associados ao uso materno de ISRS¹¹.

Portanto, há evidências suficientes que sugerem alterações comportamentais em recém-nascidos expostos a ISRS e estes dados demonstram que estas drogas devem ser utilizadas com cautela no período próximo ao parto.

No período puerperal podem ocorrer agravamentos de quadros depressivos crônicos, fazendo com que seja de particular importância o tratamento farmacológico. Em relação ao aleitamento, há controvérsias na literatura. Alguns autores também 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 norriptilina (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 da droga 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 sugar¹⁵. Gentile⁹ propõe um índice de segurança, calculado pela razão entre o número de eventos adversos relatados como numerador e o número de relatos de eventos adversos mais o número de relatos de ausência de efeitos adversos como denominador. Utilizando este índice, este autor conclui que a paroxetina e a sertralina devem ser as drogas 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 a maioria 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.

As conseqüências em longo prazo do uso de ISRS são menos conhecidas e poucas conclusões definitivas podem ser tiradas. As poucas evidências existentes não apontam para a ocorrência de seqüelas tardias¹⁶, mas este aspecto é difícil de ser avaliado e ainda é nebuloso⁹.

Diante do exposto acima, é necessário buscar formas alternativas de tratamento de mulheres com depressão no ciclo grávido-puerperal; porém, uma parcela delas necessitará de tratamento farmacológico e, aparentemente, os ISRS são drogas eficazes, com relação risco-benefício aceitável. As conseqüências da depressão não tratada parecem suplantam os riscos da terapia farmacológica pelas evidências atuais. No entanto, há preocupações consistentes em relação aos ISRS e é preciso buscar qual o melhor antidepressivo para cada mulher individualmente. O mais importante ao se tomar a decisão de iniciar ou manter o uso de ISRS é levar em consideração a gravidade da doença, incluindo o risco de suicídio, outras condições clínicas associadas, disponibilidade de opções terapêuticas não-farmacológicas e as possíveis conseqüências da doença psiquiátrica materna para o recém-nascido e a família¹.

Quando iniciar o uso, por quanto tempo manter e os riscos durante o aleitamento devem ser discutidos entre psiquiatra, obstetra e gestante. A prática, ainda muito comum, de suspender medicações antidepressivas durante a gestação deve ser abandonada. O potencial teratogênico dos ISRS como classe de drogas é baixo e não justifica a suspensão do uso, exceto para a paroxetina, como exposto acima. O risco de agravamento é cinco a sete vezes maior nas mulheres que interrompem o uso abruptamente¹⁷, e 75% das mulheres que suspendem o uso terão recaídas no período perinatal¹⁸, com risco de suicídio. Infelizmente as mulheres não são orientadas adequadamente e mesmo psiquiatras e obstetras incorrem nesse grave erro, condenado pela literatura. As gestantes, por não serem corretamente esclarecidas, também suspendem o uso de antidepressivos no primeiro trimestre pelo receio de causar malformações.

Mulheres com antecedente de depressão pós-parto devem ser cuidadosamente seguidas durante a gestação com psicoterapia, e o surgimento de sintomas deve indicar avaliação psiquiátrica prontamente. Mulheres com depressão leve a moderada prévia à gestação em seguimento psicoterápico devem manter regularmente consultas com psiquiatra e iniciar uso de medicação se for indicado. Mulheres que iniciam a gravidez em uso de antidepressivos não devem suspender a medicação antes da avaliação psiquiátrica e devem fazer acompanhamento rigoroso, com avaliações frequentes durante o pré-natal e no puerpério. Mulheres que desejam engravidar e estão em uso de paroxetina deveriam discutir com seu psiquiatra a troca por outro ISRS, pela evidência crescente de risco de malformações cardíacas. A troca da paroxetina por outro antidepressivo durante a gravidez deve ser feita somente com a orientação do psiquiatra. No puerpério, o obstetra deve estar atento, pois a incidência de sintomas depressivos é relativamente alta² 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, em raros casos, as manifestações podem ser severas o suficiente para necessitar de tratamento intensivo, em particular a hipertensão pulmonar persistente.

Referências

1. Bellantuono C, Migliarese G, Gentile S. Serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of major malformations: a systematic review. *Human Psychopharmacol.* 2007;22(3):121-8.
2. Cantilino A. Tradução para o português e validação da Postpartum Depression Scale na população brasileira [tese]. Recife: Universidade Federal de Pernambuco; 2003.
3. Kallen BA, Otterblad Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007;79(4):301-8.
4. Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2005;106(6):1289-96.
5. Wen SW, Yang Q, Garner P, Fraser W, Olatunbosun O, Nimrod C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):961-6.
6. Williams M, Wooltorton E. Paroxetine (Paxil) and congenital malformations. *CMAJ.* 2005;173(11):1320-1.
7. Wogelius P, Norgaard M, Gislum M, Pedersen L, Munk E, Mortensen PB, et al. Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. *Epidemiology.* 2006;17(6):701-4.
8. De Las Cuevas C, Sanz EJ. Safety of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Curr Drug Saf.* 2006;1(1):17-24.
9. Gentile S. The safety of newer antidepressants in pregnancy and breastfeeding. *Drug Saf.* 2005;28(2):137-52.
10. Moses-Kolko EL, Roth EK. Antepartum and postpartum depression: healthy mom, healthy baby. *J Am Med Womens Assoc.* 2004;59(3):181-91.
11. Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med.* 2006;354(6):579-87.
12. Oberlander TF, Warburton W, Misri S, Aghajanian J, Hertzman C. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(8):898-906.
13. Gentile S. Serotonin reuptake inhibitor-induced perinatal complications. *Paediatr Drugs.* 2007;9(2):97-106.
14. Zeskind PS, Stephens LE. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics.* 2004;113(2):368-75.
15. Weissman MM, Wickramaratne P, Nomura Y, Warner V, Pilovsky D, Verdeli H. Offspring of depressed parents: 20 years later. *Am J Psychiatry.* 2006;163(6):1001-8.
16. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, et al. Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry.* 2002;159(11):1889-95.
17. Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA.* 2006;295(5):499-507.
18. Austin MP. To treat or not to treat: maternal depression, SSRI use in pregnancy and adverse neonatal effects. *Psychol Med.* 2006;36(12):1663-70.