

O USO PRÉ-NATAL DE ANTIDEPRESSIVOS E RISCO DE TERATOGENICIDADE E DE RESULTADOS ADVERSOS NA GRAVIDEZ

PRENATAL USE ANTIDEPRESSANTS AND RISK OF TERATOGENICITY AND ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES

FERNANDA EVANGELISTA BOCUTTI¹, CAMILA NEGRÃO WILHANS¹, RAFAELA BONICONTRO SILVA², ANA CLARA DA SILVA LIMA², GABRIELLY CAROLLINY DE SOUZA ALVARENGA², EDUARDA CAMILA DA SILVA², BRUNA DE QUADROS RIBEIRO³, PLÍNIO ARISTEU MÓL BAIÃO^{4*}

1. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina do Centro Universitário Católico Selesiano Auxilium; 2. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Medicina do Vale do Aço (UNIVAÇO); 3. Acadêmico(a) do curso de graduação do curso de Medicina da Faculdade de Minas (FAMINAS-BH); 4. Médico, graduado pela Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora (FCMS/JF-SUPREMA). Especialização em Saúde da Família pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ).

* Faculdade de Minas (Faminas-BH) – Avenida Cristiano Machado, 12001, Vila Clóris, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. CEP: 31744-007.
drplinioaristeu@gmail.com

Recebido em 09/06/2021. Aceito para publicação em 23/07/2021

RESUMO

As mulheres grávidas com doenças psiquiátricas geralmente são tratadas com medicamentos antidepressivos, os medicamentos mais comumente usados e estudados são os inibidores seletivos da recaptação da serotonina. Os antidepressivos atravessam a placenta e a barreira hematoencefálica fetal, a exposição pré-natal, portanto, envolve riscos potenciais de teratogênese, parto prematuro, baixo peso ao nascer e complicações na gravidez. Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina incluem citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. Os riscos adversos dos antidepressivos na gravidez foram mais amplamente estudados nos inibidores seletivos da recaptação da serotonina do que em outras drogas antidepressivas. Embora os inibidores seletivos da recaptação da serotonina difiram em suas propriedades farmacológicas, os resultados da gravidez observados para os diferentes medicamentos, geralmente a partir de análises insuficientes, são comparáveis, sugerindo que o impacto dos inibidores seletivos da recaptação da serotonina é provavelmente um efeito de classe dos medicamentos.

PALAVRAS-CHAVE: Antidepressivos; Gestantes; Inibidores de Captação de Serotonina.

ABSTRACT

Pregnant women with psychiatric illnesses usually receive antidepressant drugs, the most commonly used and studied drugs are selective serotonin reuptake inhibitors. Antidepressants cross the placenta and fetal blood-brain barrier, prenatal exposure therefore involves risks potentials for teratogenesis, premature birth, low birth weight, and pregnancy complications. Selective serotonin reuptake inhibitors include citalopram, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine and sertraline. The adverse risks of antidepressants in pregnancy is very studied nowadays

with selective serotonin reuptake inhibitors than with other antidepressant drugs. Although selective serotonin reuptake inhibitors differ in their pharmacological properties, the pregnancy outcomes observed for the different drugs, usually from insufficient analyses, are comparable, suggesting that the impact of selective serotonin reuptake inhibitors is likely an effect of class of drugs.

KEYWORDS: Antidepressive Agents; Pregnant Women; Serotonin Uptake Inhibitors.

1. INTRODUÇÃO

As mulheres grávidas com doenças psiquiátricas geralmente são tratadas com medicamentos antidepressivos, estudos com mulheres grávidas na Europa descobriram que os antidepressivos eram usados por aproximadamente 3%¹ e nos Estados Unidos por 8%. Os medicamentos mais comumente usados e estudados são os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)¹.

Os antidepressivos atravessam a placenta e a barreira hematoencefálica fetal. A exposição pré-natal, portanto, envolve riscos potenciais de teratogênese, parto prematuro, baixo peso ao nascer e complicações na gravidez, por exemplo, aborto espontâneo e hemorragia pós-parto, bem como efeitos pós-natais, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido.

As informações sobre os riscos dos medicamentos antidepressivos durante a gravidez vêm de estudos de qualidade baixa a moderada. Nenhum ensaio randomizado foi conduzido, em vez disso, a evidência é baseada em estudos observacionais que podem produzir associações confundidas por fatores medidos e residuais, não medidos². Os estudos observacionais incluem estudos de caso-controle retrospectivos, que apresentam o risco de viés de memória. Além disso, os estudos de registro de base populacional geralmente

dependem de bancos de dados de prescrições que podem classificar incorretamente a exposição, visto que as mulheres podem não tomar um medicamento prescrito. Alguns estudos não definiram precisamente os resultados ou agruparam diferentes tipos de malformações em uma faixa de gravidade de leve a grave. Outros estudos não especificaram a dose do antidepressivo ou o momento de uso durante o período pré-natal. Algumas associações observadas entre exposição e resultado são baseadas em um pequeno número de bebês expostos e afetados, e algumas associações podem ocorrer por acaso devido a um número excessivo de comparações. As associações entre a exposição fetal a antidepressivos e resultados adversos encontrados em estudos observacionais podem ser confundidas por muitos fatores².

As mulheres grávidas com doenças psiquiátricas e que tomavam antidepressivos eram frequentemente comparadas a mulheres grávidas saudáveis; assim, as associações observadas entre a exposição pré-natal a antidepressivos e os resultados da gravidez podem ser confundidas pela exposição a doenças psiquiátricas maternas. Outro fator de confusão potencial é a gravidade da doença; entre mulheres grávidas com depressão ou ansiedade, o transtorno mental é geralmente mais grave em pacientes que recebem prescrição de antidepressivos do que em pacientes sem prescrição de antidepressivos. Outros fatores de confusão potenciais em mulheres com prescrição de antidepressivos para um determinado transtorno incluem comorbidades médicas gerais e doenças psiquiátricas e o uso de outros medicamentos (por exemplo, benzodiazepínicos e antipsicóticos).

O viés de averiguação (vigilância) pode existir de tal forma que defeitos congênitos, que de outra forma não seriam detectados, são descobertos em filhos de mulheres que usam antidepressivos porque são mais propensos a se submeter a ultrassonografia pré e pós-natal, ecocardiografia e exame físico pós-natal completo. Assim, pode haver uma probabilidade maior de serem detectadas malformações, especialmente defeitos leves, como pequenos defeitos do septo ventricular que frequentemente se fecham durante a infância.

Ainda não se sabe se os teratogênicos causam de forma consistente tipos semelhantes de malformações nos estudos². No entanto, estudos de exposição a antidepressivos e resultados adversos da gravidez geralmente produzem resultados conflitantes e não mostram um padrão. As associações observadas que são inconsistentes entre os estudos têm menos probabilidade de representar um efeito verdadeiro.

O presente artigo tem como objetivo analisar as possíveis consequências adversas que podem estar associadas ao uso de ISRSs durante a gravidez, incluindo teratogenicidade, parto prematuro, baixo peso ao nascer, complicações na gravidez e mortalidade perinatal. Os potenciais efeitos antenatais adversos de antidepressivos que não sejam ISRSs,

resultados pós-natais entre bebês expostos in útero a antidepressivos, princípios de teratologia.

2. MATERIAL E MÉTODOS

O presente estudo consiste em um artigo de revisão sistemática de literatura com metanálise, realizado de forma descritiva. Para realização desse artigo foi realizada uma pesquisa bibliográfica nas bases de dados PubMed, *Cochrane* e *Uptodate*, na qual foram utilizadas diversas combinações de termos relacionados ao tema, incluindo derivações que foram conectados pelo descritor booleano *AND*, utilizando os seguintes descritores pesquisados nos Descritores em Ciências da Saúde (DeSC): *Antidepressive Agents*, *Pregnant Women*, *Serotonin Uptake Inhibitors*. Considerando os critérios de inclusão da pesquisa, foram analisados 17 artigos, sendo estes limitados a publicação entre os anos de 2008 a 2021, publicados originalmente na língua inglesa, os artigos incluídos poderiam ser ensaios clínicos, estudos de coorte, coortes históricas e estudos de caso controle. Esses artigos foram selecionados por analisarem sobre o uso pré-natal de antidepressivos e risco de teratogenicidade e resultados adversos da gravidez. Para a análise e seleção dos artigos a serem incluídos na revisão, os títulos dos artigos foram inicialmente avaliados com base na estratégia de busca de bases de dados eletrônicos, com uma avaliação subsequente dos resumos de estudos que contemplaram o assunto. Os artigos considerados pertinentes foram lidos na íntegra, a fim de excluir os artigos fora do tópico ou com algum design fora dos critérios estabelecidos de inclusão. Após a escolha dos artigos, as seguintes informações foram extraídas de cada artigo: autor, ano de publicação, número de pacientes submetidos à pesquisa, tempo de seguimento, metodologia aplicada e resultados. Os resultados dos estudos foram analisados de forma descritiva. Como critérios de exclusão, os artigos que abordavam sobre estudos experimentais e em teste in vitro foram excluídos, artigos como Narrativa, Editorial, Carta ao Editor, Comunicação preliminar ou relato de caso foram excluídos, artigos fora do período de publicação estabelecido e publicações na língua que não inglesa também não foram selecionados. Como esse estudo foi uma revisão sistemática, ele não requer a aprovação da Pesquisa na Instituição do Comitê de Ética.

3. DESENVOLVIMENTO

Os inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRSs) incluem citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina e sertralina. Os riscos de efeitos adversos dos antidepressivos na gravidez foram mais amplamente estudados nos ISRSs do que em outras drogas antidepressivas; em um estudo com mulheres que usaram antidepressivos durante o primeiro trimestre ($n > 64.000$), os ISRSs foram prescritos para 72%³. Embora os ISRSs difiram em suas propriedades farmacológicas, os resultados da gravidez observados para os diferentes medicamentos (geralmente a partir de análises insuficientes) são

comparáveis, sugerindo que o impacto dos ISRSs é provavelmente um efeito de classe dos medicamentos ISRSs.

Ainda estudos não demonstram clareza se a combinação de ISRSs e benzodiazepínicos está associada a malformações congênitas maiores. Em dois estudos de registro, bebês expostos a ISRSs mais benzodiazepínicos no início da gravidez foram comparados com bebês não expostos a nenhuma das drogas⁴. Um estudo descobriu que a combinação estava associada a um risco elevado de doença cardíaca congênita⁴, enquanto o outro estudo não. Um terceiro estudo de registro descobriu que o uso combinado de ISRSs ou venlafaxina mais benzodiazepínicos durante o primeiro trimestre não aumentou o risco de defeitos congênitos.

4. DISCUSSÃO

A maioria dos estudos indica que os ISRSs, como grupo, não são teratogênicos importantes e não estão associados a defeitos congênitos^{2,4}. Em estudos que observaram uma associação entre a exposição a ISRS e anomalias congênitas, a magnitude do risco aumentado foi pequena. As evidências sobre os ISRSs (como uma classe de medicamentos) e a teratogenicidade incluem os seguintes estudos observacionais.

Um estudo de registro nacional (quase 1.300.000 nascimentos) comparou bebês que foram expostos a ISRSs no início da gravidez ($n > 10.000$) com bebês não expostos. Após o ajuste para possíveis fatores de confusão (por exemplo, idade materna, tabagismo e índice de massa corporal), as análises descobriram que o risco de malformações congênitas graves era comparável nos dois grupos. Um estudo subsequente de registros nacionais de vários países identificou bebês que foram expostos a ISRSs ou venlafaxina durante o primeiro trimestre ($n > 36.000$) e bebês que não foram expostos ($n > 2.100.000$); a análise controlou vários fatores de confusão potenciais, como idade materna, tabagismo, diabetes e uso de outros medicamentos (por exemplo, antiepiléticos)⁵. A incidência de defeitos congênitos importantes foi maior para bebês expostos do que para bebês não expostos (3,7 versus 3,2%). No entanto, este aumento clinicamente pequeno não foi observado em análises que se ajustaram ainda mais para potenciais fatores de confusão relacionados à família, analisando irmãos (2.288 bebês) discordantes para exposição e defeitos congênitos. A análise controlada por irmãos descobriu que a exposição não estava associada a um risco aumentado de defeitos congênitos importantes; isso sugere que o risco aumentado observado na análise inicial foi devido a confusão residual (outros fatores não medidos que não foram controlados na análise). Uma meta-análise de 12 estudos comparou bebês de mães que usaram antidepressivos durante a gravidez ($n > 50.000$; principalmente ISRSs) com bebês que não foram expostos ($n > 1.200.000$)⁶. O risco de malformações congênitas foi comparável para os dois grupos.

Um achado que foi relatado em vários estudos de ISRSs é o potencial para um pequeno aumento do risco de defeitos cardiovasculares⁶, no entanto, vários outros estudos não encontraram associação entre a exposição pré-natal a ISRSs e defeitos cardíacos^{3,6}. Os estudos observacionais que encontraram uma associação entre a exposição pré-natal a antidepressivos e um pequeno aumento do risco de defeitos cardiovasculares incluem, uma meta-análise de 13 estudos comparou bebês de mães que usaram antidepressivos ($n > 20.000$; principalmente ISRSs) durante a gravidez com bebês que não foram expostos ($n > 1.500.000$)⁶. O risco de malformações cardíacas congênitas aumentou no grupo que foi exposto a antidepressivos. Dado que o risco basal de malformações cardiovasculares em bebês não expostos é de aproximadamente 5 em 1000, um aumento de risco relativo de 1,4 resultaria em um risco absoluto de 7 em 1000 nascidos vivos. Uma meta-análise de 10 estudos descobriu que o risco de malformações cardíacas congênitas era maior em bebês expostos a ISRSs no útero ($n > 22.000$), em comparação com bebês não expostos ($n > 2.300.000$). Para cada 1000 crianças em cada grupo, houve mais 2 casos de defeitos cardíacos no grupo exposto (diferença de risco absoluto). No entanto, a heterogeneidade entre os estudos foi moderada a grande. É importante notar que as malformações observadas incluem anomalias como pequenos defeitos do septo ventricular, que muitas vezes se fecham durante a infância.

Os estudos observacionais que descobriram que a exposição pré-natal a ISRSs não estava associada a um risco aumentado de defeitos cardíacos incluem um estudo de um banco de dados de sinistros de seguro comparou bebês nascidos de mães deprimidas que receberam ISRSs durante o primeiro trimestre ($n > 36.000$) com bebês cujas mães deprimidas não foram tratadas com antidepressivos ($n > 180.000$)⁷. A pontuação de propensão foi usada para combinar os dois grupos com relação a um grande conjunto de fatores de confusão potenciais observados (por exemplo, idade materna, obesidade e transtornos por uso de substâncias; gravidade da depressão; doenças maternas crônicas; e uso de outros medicamentos). O risco de defeitos cardíacos congênitos foi semelhante entre bebês expostos a ISRSs em comparação com bebês não expostos. Um estudo de registro nacional (quase 1.300.000 nascimentos) comparou bebês que foram expostos a ISRSs no início da gravidez ($n > 10.000$) com bebês não expostos. Após o ajuste para potenciais confusos, as análises descobriram que o risco específico de defeitos cardiovasculares era comparável para os dois grupos. Um estudo subsequente de registros nacionais de vários países identificou bebês que foram expostos a ISRSs ou venlafaxina durante o primeiro trimestre ($n > 36.000$) e bebês que não foram expostos ($n > 2.100.000$); a análise controlou vários fatores de confusão em potencial, incluindo fatores de confusão relacionados à família, analisando irmãos (2.288 bebês)

discordantes para exposição e defeitos de nascença^{5,7}. A incidência de defeitos cardíacos não aumentou em bebês expostos a antidepressivos.

Os ISRSs parecem estar associados a pouco ou nenhum risco de aborto espontâneo, um estudo de registro nacional identificou mulheres grávidas com depressão que foram tratadas com ISRSs ou outros antidepressivos ($n > 22.000$ gestações), ou não foram tratadas com esses medicamentos ($n > 1.800$ gestações)³¹. A análise controlou possíveis fatores de confusão (por exemplo, idade materna, uso de outros medicamentos e abuso de drogas) e descobriu que o risco de aborto espontâneo nos dois grupos era comparável. Em um segundo estudo usando os mesmos dados de registro, mulheres expostas a ISRSs nos primeiros 35 dias de gravidez ($n > 22.000$) foram comparadas com mulheres que descontinuaram o tratamento com ISRS 3 a 12 meses antes da concepção ($n > 14.000$)⁸. A incidência de aborto espontâneo foi comparável no grupo exposto e no grupo de controle (13 e 14%).

Duas metanálises independentes usaram o mesmo conjunto de estudos observacionais, mas encontraram resultados contraditórios, sugerindo que a associação entre a exposição pré-natal a ISRSs e o aborto espontâneo era pequena ou inexistente. Em uma meta-análise de três estudos observacionais que incluíram mulheres grávidas que tomaram ISRSs ($n > 1000$) ou não ($n > 4000$), houve apenas uma tendência para uma associação entre exposição a ISRSs e aborto. A segunda meta-análise, usando os mesmos três estudos observacionais, descobriu que os ISRSs foram associados a um risco aumentado de aborto espontâneo.

A associação de ISRSs com distúrbios hipertensivos da gravidez é, no máximo, pequena, e vários estudos descobriram que os ISRSs não estão associados a um risco aumentado de hipertensão na gravidez. Um estudo de um banco de dados de sinistros de seguro nacional descobriu que, entre mulheres grávidas com depressão, a incidência de pré-eclâmpsia foi idêntica para mulheres que foram tratadas com ISRSs durante o segundo e terceiro trimestre ($n = 19.000$) e mulheres que não receberam antidepressivos ($n = 59.219$) (5 por cento em ambos os grupos)⁹. Além disso, a pré-eclâmpsia ocorreu em menos mulheres tratadas com ISRSs do que mulheres tratadas com inibidores da recaptação da serotonina-norepinefrina ($n = 1216$) ou tricíclicos (441) (5 contra 9 e 11%). Um estudo de registro nacional identificou mulheres grávidas com transtornos psiquiátricos (principalmente transtornos depressivos ou transtornos de ansiedade) e comparou os resultados em mulheres expostas a ISRSs pré-natais ($n > 15.000$) com mulheres que não foram expostas ($n > 9.000$). Após o ajuste para potenciais fatores de confusão, o risco de hipertensão na gravidez foi comparável nos grupos exposto e não exposto (5,2 versus 4,5%).

Um estudo usando bancos de dados de utilização de serviços de saúde identificou mulheres grávidas com

depressão que foram tratadas com ISRSs entre as semanas de gestação 10 e 20 ($n > 3.000$) ou que não receberam antidepressivos ($n > 65.000$). Após o ajuste para possíveis fatores de confusão (por exemplo, idade materna, depressão e uso de outras drogas psicotrópicas), houve uma tendência para uma maior incidência de pré-eclâmpsia em mulheres expostas a ISRSs, em comparação com os controles (3 e 2% das mulheres; risco relativo 1,22, IC 95% 0,97-1,54).

Vários estudos observacionais sugerem que os ISRSs estão associados a sangramento, incluindo hemorragia pós-parto. Um estudo de um banco de dados de sinistros de seguros em todo o país identificou mulheres grávidas com transtornos de humor ou ansiedade (principalmente depressão), que foram tratadas com ISRSs no momento do parto ($n > 11.000$) ou não foram tratadas com antidepressivos nos cinco meses antes do parto ($n > 69.000$)¹⁰. As análises controlaram possíveis fatores de confusão (por exemplo, idade materna, coagulopatias e uso de outros medicamentos) e descobriram que a hemorragia pós-parto ocorreu em mais mulheres expostas a ISRSs do que em mulheres que não foram (4 contra 3%). Em um estudo que examinou registros hospitalares de mulheres grávidas que deram à luz bebês nascidos vivos por via vaginal, a hemorragia pós-parto ocorreu em mais mulheres que usaram ISRSs durante a gravidez ($n = 500$), em comparação com mulheres que não o fizeram ($n > 39.000$) (18 versus 9%). Além disso, o volume de perda de sangue foi ligeiramente maior em mulheres expostas a ISRSs do que nos controles (484 contra 398 mL em não usuárias).

Um estudo de dados administrativos de saúde para mulheres grávidas examinou a incidência de hemorragia pós-parto em mulheres com exposição tardia de gestação a antidepressivos ($n = 558$; principalmente ISRSs ou venlafaxina) e mulheres com distúrbios psiquiátricos que não receberam antidepressivos (controles; $n = 1292$). A hemorragia ocorreu em mais mulheres que foram expostas a antidepressivos do que os controles (16 contra 11%). Estudos observacionais de mulheres grávidas indicam que a exposição a ISRSs está associada ao nascimento prematuro (por exemplo, < 37 semanas de idade gestacional) e uma pequena redução na idade gestacional no nascimento¹¹. Uma meta-análise de 18 estudos ($n > 1.200.000$ mulheres grávidas) descobriu que a exposição a ISRS foi associada a parto prematuro, consistente com uma meta-análise anterior de 13 estudos¹².

Uma meta-análise de 15 estudos (número de mulheres grávidas não relatado) descobriu que a exposição a antidepressivos (principalmente ISRSs) foi associada a uma redução na idade gestacional no nascimento¹². No entanto, a diferença média na idade gestacional entre bebês expostos e não expostos foi de aproximadamente três dias, o que provavelmente não é clinicamente significativo. Um estudo subsequente também descobriu que o parto ocorreu três dias antes em mulheres expostas a ISRSs. O efeito dos ISRSs

sobre o parto prematuro pode estar relacionado ao tempo de exposição. Em uma meta-análise de 41 estudos observacionais ($n > 5.000.000$ mulheres grávidas) que controlou possíveis fatores de confusão (por exemplo, idade materna, tabagismo, uso de álcool e história de prematuridade), a exposição no primeiro trimestre a antidepressivos (principalmente ISRSs) não foi associada ao nascimento prematuro. No entanto, a exposição no terceiro trimestre foi associada a parto prematuro (*odds ratio* 2,0, IC 95% 1,6-2,4); controlar a depressão não eliminou o efeito. No entanto, a heterogeneidade entre os estudos foi grande. Embora o peso da evidência indique que a exposição a ISRSs está associada ao nascimento prematuro, resultados inconsistentes foram relatados. Como exemplo, um estudo de registro nacional identificou mulheres grávidas com transtornos psiquiátricos (principalmente transtornos depressivos ou transtornos de ansiedade) e comparou os resultados em filhos expostos a ISRSs pré-natais ($n > 15.000$) com filhos que não foram expostos ($n > 9.000$). Após o ajuste para possíveis fatores de confusão (por exemplo, idade materna no parto, uso de outros medicamentos e doenças médicas gerais crônicas), o risco de parto prematuro foi menor nos neonatos expostos do que nos não expostos (4,7 contra 5,4%).

Não está claro se o uso de ISRSs durante a gravidez está associado a baixo peso ao nascer. Uma meta-análise de 9 estudos observacionais ($n > 1.200.000$ mulheres grávidas) descobriu que a exposição a ISRSs foi associada com baixo peso ao nascer (< 2500 g)¹³. A heterogeneidade entre os estudos foi significativa. Uma meta-análise de 20 estudos (número de mulheres grávidas não declarado) descobriu que o peso ao nascer era menor em bebês de mães que tomaram antidepressivos (principalmente ISRSs) do que em bebês de todas as mães que não o fizeram^{12,13}. No entanto, a diferença média entre bebês expostos e não expostos foi de 74 g, uma pequena diferença que provavelmente não será clinicamente significativa. Além disso, quando mães deprimidas que tomaram antidepressivos durante a gravidez foram comparadas com mães deprimidas não expostas a antidepressivos (seis estudos), a associação entre exposição a antidepressivos e baixo peso ao nascer não era mais estatisticamente significativa.

A exposição a ISRSs e outros antidepressivos está associada a pontuações de Apgar reduzidas, em estudos observacionais, mas o significado clínico não é claro. Uma meta-análise de 14 estudos descobriu que os escores de Apgar em cinco minutos foram menores entre bebês expostos in útero a antidepressivos (principalmente ISRSs), em comparação com bebês não expostos^{12,13}. No entanto, a diferença média entre os dois grupos foi de apenas 0,2 pontos, o que provavelmente não é clinicamente significativo. Um estudo subsequente identificou mulheres grávidas com transtornos psiquiátricos (principalmente transtornos depressivos ou transtornos de ansiedade) e comparou os resultados em filhos expostos a ISRSs durante o

segundo e/ ou terceiro trimestre com filhos que não foram expostos. Após o ajuste para potenciais fatores de confusão, o risco de escores de Apgar de cinco minutos < 7 foi maior nos neonatos expostos do que nos não expostos.

Vários estudos sugerem que os ISRSs não estão associados a um risco elevado de morte perinatal. Como exemplo, um estudo de registros nacionais de cinco países ($n > 1.600.000$ nascimentos) incluiu mais de 29.000 mães que preencheram uma receita de SSRI durante a gravidez; entre os nascimentos, houve mais de 6.000 natimortos, 3.600 mortes neonatais e 1.500 mortes pós-natais. Depois de controlar possíveis fatores de confusão (por exemplo, idade materna, tabagismo, diabetes e doença psiquiátrica), as análises descobriram que os riscos de natimortalidade, morte neonatal e morte pós-natal eram comparáveis para mulheres que usaram ou não ISRSs. Estudos não consideram um ISRSs como mais seguro ou menos seguro para usar durante a gravidez do que outro, com a possível exceção da paroxetina. Vários estudos descobriram que a paroxetina estava associada a um pequeno aumento do risco de malformações cardiovasculares congênitas; no entanto, outros estudos não encontraram esse risco. Poucos estudos tiveram poder suficiente para avaliar os riscos associados a ISRSs específicos, incluindo os medicamentos mais amplamente estudados, como citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina. Os ISRSs mais recentes (por exemplo, escitalopram) e usados com menos frequência (por exemplo, fluvoxamina) foram menos estudados. Mesmo em estudos que avaliaram ISRSs individuais, há uma inconsistência substancial no tipo e magnitude dos eventos adversos relatados, o que pode sugerir que as associações observadas são menos prováveis de representar um efeito verdadeiro^{2,13}.

A exposição ao citalopram parece estar associada a pouco ou nenhum risco de defeitos congênitos^{2,14}. Em um estudo de registro nacional ($n > 1.000.000$ mulheres grávidas) que ajustou para possíveis confusos (por exemplo, idade materna, tabagismo e índice de massa corporal), a exposição ao citalopram no início da gravidez ($n > 3.900$) não foi associada a defeitos congênitos graves (analisado coletivamente), e não foi associado especificamente a defeitos cardiovasculares. Um estudo de uma amostra nacionalmente representativa de nascidos vivos descobriu que a taxa de anomalias congênitas importantes era comparável para crianças expostas ao citalopram durante o primeiro trimestre ($n > 1900$) em comparação com filhos de mães com depressão não medicada ($n > 23.000$). Além disso, a taxa de anomalias cardíacas maiores foi comparável para os dois grupos. Uma meta-análise de sete estudos observacionais descobriu que a incidência de malformações congênitas em bebês que foram expostos ($n > 7.000$) ou não expostos ($n > 2.300.000$) no útero ao citalopram foi comparável. Além disso, a taxa de malformações maiores e a taxa de anomalias cardíacas foram comparáveis para os dois grupos. Embora outros estudos observacionais tenham

encontrado uma associação entre a exposição precoce da gravidez ao citalopram e defeitos congênitos, o tipo de defeito variou entre os estudos, o que sugere que os resultados não representam efeitos verdadeiros^{2,14}, e que o citalopram não é um teratôgeno importante.

A maioria dos estudos descobriu que o citalopram não está associado a nenhuma complicação importante na gravidez, exceto hemorragia pós-parto. Vários estudos sugerem que o citalopram não está associado ao aborto espontâneo^{8,14}. Como exemplo, um estudo de registro nacional identificou mulheres grávidas com depressão e descobriu que o risco de aborto espontâneo era comparável em mulheres que foram tratadas com citalopram e mulheres que não foram expostas a antidepressivos.

Vários estudos sugerem que o citalopram não está associado a distúrbios hipertensivos da gravidez. Como exemplo, um estudo de um banco de dados de sinistros de seguro descobriu que, entre mulheres grávidas com depressão, o risco de pré-eclâmpsia era comparável para mulheres que foram tratadas com citalopram durante o segundo e terceiro trimestre ($n > 1000$) e mulheres que não receberam antidepressivos ($n > 59.000$)^{9,14}. Um estudo de mulheres grávidas com transtornos de humor ou ansiedade em um banco de dados de sinistros de seguros em todo o país descobriu que o uso de citalopram no momento do parto ($n > 800$) foi associado à hemorragia pós-parto.

Vários estudos sugerem que o escitalopram não está associado a efeitos teratogênicos^{2,14}. Uma meta-análise de três estudos observacionais concluiu que a incidência de malformações congênitas em bebês que foram expostos ($n > 600$) ou não expostos ($n > 1.700.000$) no útero ao escitalopram foi comparável. Além disso, a taxa de malformações maiores e a taxa de anomalias cardíacas foram comparáveis para os dois grupos. Um estudo subsequente usando um banco de dados nacionalmente representativo descobriu que a incidência de anomalias congênitas maiores era comparável para crianças expostas ao escitalopram durante o primeiro trimestre ($n = 333$) e para filhos de mães com depressão não medicada ($n > 23.000$). Além disso, a taxa de anomalias cardíacas maiores foi comparável para os dois grupos. Outro estudo subsequente coletou dados de registros nacionais de vários países ($n > 2.100.000$ gestações) e controlou vários fatores de confusão em potencial; nem as malformações maiores gerais nem as malformações cardíacas especificamente aumentaram entre os bebês expostos ao escitalopram durante o primeiro trimestre ($n > 3900$). A exposição pré-natal ao escitalopram foi menos estudada do que a do citalopram, fluoxetina, paroxetina e sertralina^{3,14}, no entanto, os dados de segurança do citalopram podem se aplicar ao escitalopram (que é o *s*-enantiômero do citalopram).

O escitalopram não parece estar associado a nenhuma complicação importante na gravidez, exceto hemorragia pós-parto. Vários estudos sugerem que o escitalopram não está associado ao aborto espontâneo^{8,14}. Como exemplo, um estudo de registro

nacional identificou mulheres grávidas com depressão e descobriu que o risco de aborto espontâneo era comparável em mulheres que foram tratadas com escitalopram e mulheres que não foram expostas a antidepressivos. Um estudo de um banco de dados de sinistros de seguro descobriu que, entre mulheres grávidas com depressão, o risco de pré-eclâmpsia era comparável para mulheres que foram tratadas com escitalopram durante o segundo e terceiro trimestre ($n > 1000$) e mulheres que não receberam antidepressivos ($n > 59.000$)^{9,14}. Um estudo de mulheres grávidas com transtornos de humor ou ansiedade em um banco de dados de sinistros de seguros em todo o país descobriu que o uso de escitalopram no momento do parto ($n > 1000$) estava associado à hemorragia pós-parto.

A maioria dos estudos observacionais não encontrou uma associação entre o uso de fluoxetina durante a gravidez e um risco aumentado de defeitos congênitos^{2,14}. Por exemplo, uma meta-análise de quatro estudos ($n > 1.200.000$ nascimentos) comparou bebês de mães que usaram fluoxetina durante a gravidez ($n > 52.000$) com bebês que não foram expostos e descobriu que o risco de malformações congênitas em geral era comparável para os dois grupos^{6,14}. Além disso, vários estudos sugerem que a exposição pré-natal à fluoxetina não está associada especificamente a malformações cardiovasculares congênitas. Uma meta-análise de quatro estudos (quase 1.600.000 nascimentos) comparou bebês de mães que usaram fluoxetina durante a gravidez ($n > 17.000$) com bebês que não foram expostos, e descobriu que o risco de malformações cardíacas congênitas era comparável para os dois grupos. Um estudo subsequente comparou bebês nascidos de mães deprimidas que receberam fluoxetina durante o primeiro trimestre ($n > 8.000$) com bebês cujas mães deprimidas não foram tratadas com antidepressivos ($n > 180.000$)^{3,14}. A pontuação de propensão foi usada para combinar os dois grupos em relação aos potenciais fatores de confusão observados.

O risco de defeitos cardíacos congênitos foi comparável entre bebês expostos à fluoxetina em comparação com bebês não expostos. No entanto, alguns estudos sugerem que a fluoxetina pode estar associada a um pequeno risco aumentado de teratogenicidade¹⁵. Uma metanálise de seis estudos observacionais descobriu que a incidência de malformações congênitas maiores foi maior em bebês que foram expostos no útero à fluoxetina ($n > 3.000$), em comparação com bebês não expostos ($n > 1.200.000$) (*odds ratio* 1,3, 95% CI 1,1-1,5). Para cada 1000 crianças em cada grupo, ocorreram mais 7 casos de malformações no grupo exposto (diferença de risco absoluto). Além disso, a taxa de anomalias cardíacas foi maior na prole exposta (*odds ratio* 1,6, IC 95% 1,1-2,3; diferença de risco absoluto de 4 por 1000). Um estudo subsequente de registros nacionais de vários países identificou bebês que foram expostos à fluoxetina durante o primeiro trimestre ($n > 6200$) e

bebês que não foram expostos ($n > 2.100.000$); a análise controlada por vários fatores de confusão potenciais^{5,15}. O risco de defeitos congênitos importantes foi maior para bebês expostos do que para bebês não expostos (*odds ratio* 1,3, IC 95% 1,1-1,4), assim como o risco de defeitos cardíacos (*odds ratio* 1,3, 95% IC 1,1-1,6).

Um estudo de caso-controle subsequente examinou o uso pré-natal de fluoxetina em mães de bebês com defeitos de nascença ($n > 17.000$ casos) e mães de bebês sem defeitos de nascença ($n > 9.000$ controles)^{14,15}. A análise controlou possíveis fatores de confusão (por exemplo, obesidade materna e tabagismo) e descobriu que a exposição à fluoxetina durante o primeiro trimestre foi maior em bebês com anomalias congênitas do que em bebês sem defeitos. Como exemplo, a exposição foi maior entre bebês ($n = 27$ casos) com obstrução do trato de saída do ventrículo direito em comparação com os controles. No entanto, os autores concluíram que o risco absoluto era pequeno; se a associação for causal, o risco absoluto aumentaria de 1 por 1.000 crianças para 2 por 1.000. É importante ressaltar que, em ambos os estudos, a associação entre o uso de fluoxetina e defeitos congênitos pode ser decorrente de confusão residual.

A fluoxetina não parece estar associada a nenhuma complicação importante na gravidez, exceto hemorragia pós-parto. Vários estudos sugerem que a fluoxetina não está associada ao aborto espontâneo^{8,15}. Como exemplo, um estudo de registro nacional identificou mulheres grávidas com depressão e descobriu que o risco de aborto espontâneo era comparável em mulheres que foram tratadas com fluoxetina e mulheres que não foram expostas a antidepressivos. Vários estudos sugerem que a fluoxetina não está associada a distúrbios hipertensivos da gravidez. Por exemplo, um estudo de um banco de dados de sinistros de seguro descobriu que entre mulheres grávidas com depressão, o risco de pré-eclâmpsia era comparável para mulheres que foram tratadas com fluoxetina durante o segundo e terceiro trimestre ($n > 5000$) e mulheres que não receberam antidepressivos ($n > 59.000$)^{9,15}. Um estudo de mulheres grávidas com transtornos de humor ou ansiedade em um banco de dados de sinistros de seguros em todo o país descobriu que o uso de fluoxetina no momento do parto ($n > 3000$) foi associado à hemorragia pós-parto^{10,15}.

Nenhuma associação entre a exposição à fluvoxamina no primeiro trimestre e a teratogenicidade foi encontrada, mas esta droga foi estudada menos do que outros ISRSs^{3,15}. Uma meta-análise de quatro estudos observacionais descobriu que a incidência de malformações congênitas em bebês que foram expostos ($n > 400$) ou não expostos ($n > 1.600.000$) no útero à fluvoxamina foi comparável. Além disso, a taxa de malformações maiores e a taxa de anomalias cardíacas foram comparáveis para os dois grupos. Um estudo de caso-

controle de dados administrativos de saúde descobriu que a fluvoxamina não estava associada à hipertensão induzida pela gravidez; no entanto, o número de exposições à fluvoxamina para toda a amostra de casos mais controles foi pequeno.

Embora algumas evidências sugiram que a paroxetina pode estar associada a um pequeno aumento absoluto em defeitos cardíacos congênitos, os resultados em diferentes estudos observacionais são inconsistentes^{2,15}. Os estudos que sugerem que o uso de paroxetina no primeiro trimestre não está associado a um risco excessivo de anomalias cardíacas congênitas. Um estudo analisou um banco de dados de sinistros de seguro para comparar bebês nascidos de mães deprimidas tratadas com paroxetina durante o primeiro trimestre ($n > 8.000$) com bebês cujas mães deprimidas não foram tratadas com antidepressivos ($n > 180.000$)^{3,15}. A pontuação de propensão foi usada para combinar os dois grupos em relação aos potenciais fatores de confusão observados. O risco de defeitos cardíacos congênitos foi comparável entre bebês expostos à paroxetina em comparação com bebês não expostos. Em um estudo de registros nacionais de vários países ($n > 2.100.000$ gestações) que controlou vários fatores de confusão em potencial, o risco de malformações cardíacas entre bebês ($n > 2.800$) expostos à paroxetina durante o primeiro trimestre e bebês não expostos foi comparável. Um estudo usou dados coletados prospectivamente para comparar a incidência de defeitos congênitos cardiovasculares após a exposição à paroxetina ($n = 1174$) com a incidência após a exposição a medicamentos considerados seguros na gravidez ($n = 1174$); a taxa de defeitos para ambos os grupos foi de 0,7%. No entanto, vários estudos apoiam uma associação entre a exposição in útero à paroxetina e defeitos cardíacos. Embora os resultados sugiram um risco aumentado de pelo menos 40 a 70%, o risco absoluto foi pequeno. Uma metanálise de sete estudos ($n > 1.600.000$ nascimentos) comparou bebês de mães que usaram paroxetina durante a gravidez ($n > 18.000$) com bebês que não foram expostos^{6,15}. O risco de malformações cardiovasculares congênitas foi maior nos bebês expostos do que nos não expostos.

Uma segunda metanálise de sete estudos encontrou resultados semelhantes; defeitos cardíacos foram observados em mais bebês expostos à paroxetina in útero ($n > 4.000$), em comparação com bebês não expostos ($n > 2.300.000$)¹⁶. Para cada 1000 crianças em cada grupo, houve mais 3 casos de defeitos cardíacos no grupo exposto (diferença de risco absoluto). Uma metanálise de sete estudos ($n > 16.000$ nascidos vivos) descobriu que a exposição no primeiro trimestre à paroxetina ($n > 2.600$) foi associada a um risco aumentado de malformações cardíacas. No entanto, esse aumento pode estar relacionado a um viés de detecção; mulheres que tomaram ISRSs durante a gravidez realizaram 30% mais exames de ultrassom pré-natal do que mulheres que não tomavam antidepressivos. Além disso, bebês expostos durante a gravidez tiveram o dobro de ecocardiogramas no

primeiro ano de vida do que bebês não expostos. Um estudo de uma amostra nacionalmente representativa de nascidos vivos comparou crianças expostas in útero à paroxetina durante o primeiro trimestre ($n = 1200$) com filhos de mulheres deprimidas que não foram tratadas com medicamentos ($n > 23.000$). Depois de ajustar para potenciais confusos (por exemplo, idade materna, tabagismo e índice de massa corporal), a análise encontrou uma tendência para uma maior taxa de anomalias cardíacas congênitas no grupo exposto à paroxetina. A exposição à paroxetina não parece estar associada ao aborto espontâneo; diferentes estudos produziram resultados contraditórios em relação à exposição à paroxetina e distúrbios hipertensivos da gravidez. A paroxetina parece estar associada à hemorragia pós-parto. Vários estudos sugerem que a paroxetina não está associada ao aborto espontâneo^{8,16}. Por exemplo, um estudo de registro nacional identificou mulheres grávidas com depressão e descobriu que o risco de aborto espontâneo era comparável em mulheres que foram tratadas com paroxetina e mulheres que não foram expostas a antidepressivos.

Não está claro se a paroxetina está associada a distúrbios hipertensivos da gravidez devido a resultados conflitantes entre os estudos. Um estudo de um banco de dados de sinistros de seguro descobriu que, entre mulheres grávidas com depressão, o risco de pré-eclâmpsia era comparável para mulheres que foram tratadas com paroxetina durante o segundo e terceiro trimestres ($n > 3000$) e mulheres que não receberam antidepressivos ($n > 59.000$). Um estudo observacional de dados administrativos de saúde examinou o uso de paroxetina entre mulheres grávidas com hipertensão induzida pela gravidez ($n > 1200$ casos) e mulheres grávidas sem hipertensão induzida pela gravidez ($n > 12.000$ controles), e controlou para potenciais fatores de confusão (por exemplo, idade materna, depressão e uso de outros medicamentos). Embora a exposição à paroxetina tenha sido maior em mulheres com hipertensão do que nos controles (*odds ratio* 1,81, IC 95% 1,02-3,23), houve apenas 18 casos de hipertensão com exposição à paroxetina. Um estudo de mulheres grávidas com transtornos de humor ou ansiedade em um banco de dados de sinistros de seguros em todo o país descobriu que o uso de paroxetina no momento do parto ($n > 2.000$) foi associado à hemorragia pós-parto^{10,16}.

Algumas revisões descobriram que, na maioria dos estudos, a exposição precoce à sertralina na gravidez não estava associada a grandes anormalidades congênitas em geral, nem a malformações cardiovasculares em particular. Os estudos que descobriram que a sertralina não estava associada a defeitos de nascença. Uma metanálise de seis estudos observacionais descobriu que a incidência de malformações congênitas em bebês que foram expostos ($n > 4.000$) ou não expostos ($n > 2.300.000$) no útero à sertralina foi comparável. Além disso, a taxa de malformações maiores e a taxa de anomalias

cardíacas foram comparáveis para os dois grupos. Um estudo subsequente de um banco de dados de sinistros de seguro comparou bebês nascidos de mães deprimidas tratadas com sertralina durante o primeiro trimestre ($n > 11.000$) com bebês cujas mães deprimidas não foram tratadas com antidepressivos ($n > 180.000$). A pontuação de propensão foi usada para combinar os dois grupos em relação aos potenciais fatores de confusão observados. O risco de defeitos cardíacos congênitos foi comparável entre bebês expostos à sertralina em comparação com bebês não expostos. Outro estudo subsequente coletou dados de registros nacionais de vários países ($n > 2.100.000$ gestações) e controlou vários fatores de confusão em potencial; o risco de defeitos congênitos importantes entre bebês ($n > 7.000$) expostos à sertralina durante o primeiro trimestre e bebês não expostos era comparável, assim como o risco de defeitos cardíacos. Entre os relativamente poucos estudos que encontraram um risco aumentado para alguns defeitos de nascença, o risco absoluto parecia ser baixo¹⁷.

A sertralina não parece estar associada a nenhuma complicação importante na gravidez, exceto hemorragia pós-parto. Vários estudos sugerem que a sertralina não está associada ao aborto espontâneo. Como exemplo, um estudo de registro nacional identificou mulheres grávidas com depressão e descobriu que o risco de aborto espontâneo era comparável em mulheres que foram tratadas com sertralina e mulheres que não foram expostas a antidepressivos. Vários estudos sugerem que a sertralina não está associada a distúrbios hipertensivos da gravidez. Por exemplo, um estudo de um banco de dados de sinistros de seguro descobriu que, entre mulheres grávidas com depressão, o risco de pré-eclâmpsia era comparável para mulheres que foram tratadas com sertralina durante o segundo e terceiro trimestres ($n > 7.000$) e mulheres que não receberam antidepressivos ($n > 59.000$). Um estudo de mulheres grávidas com transtornos de humor ou ansiedade em um banco de dados de sinistros de seguros em todo o país descobriu que o uso de sertralina no momento do parto ($n > 4000$) foi associado à hemorragia pós-parto^{10,17}.

5. CONCLUSÃO

As opções para o tratamento de pacientes grávidas deprimidas incluem psicoterapia e farmacoterapia. Os riscos de depressão maior materna moderada a grave não tratada, tanto para a mãe quanto para o feto, geralmente superam os riscos associados aos antidepressivos. Os antidepressivos mais comumente usados durante a gravidez são os inibidores seletivos da recaptação da serotonina. As informações sobre os riscos dos antidepressivos durante a gravidez vêm de estudos de qualidade baixa a moderada. Os riscos pré-natais dos ISRSs foram mais amplamente estudados do que outros antidepressivos.

A exposição no primeiro trimestre a ISRSs está associada a um baixo risco de teratogenicidade, e

ISRSs individuais, bem como ISRSs como um grupo, não são considerados teratogênicos principais. Embora alguns dados sugiram que os ISRSs, particularmente a paroxetina, podem estar associados a um pequeno aumento absoluto de defeitos cardíacos congênitos, vários estudos não encontraram tal associação.

Estudos observacionais de mulheres grávidas constataram consistentemente que a exposição a ISRSs está associada ao nascimento prematuro, por exemplo, menor que 37 semanas de idade gestacional, e a uma pequena redução na idade gestacional ao nascimento que provavelmente não é clinicamente significativa. Não está claro se os ISRSs estão associados ao baixo peso ao nascer. Os ISRSs não parecem estar associados a um risco elevado de aborto espontâneo e não parecem aumentar muito o risco de distúrbios hipertensivos da gravidez. No entanto, os ISRSs estão associados à hemorragia pós-parto. Os ISRSs não parecem estar associados à morte perinatal. Os estudos não consideraram um ISRSs mais seguro ou menos seguro do que outro para uso durante a gravidez, com a possível exceção da paroxetina. Vários estudos descobriram que a paroxetina estava associada a um pequeno aumento do risco de malformações cardiovasculares congênitas; no entanto, outros estudos não encontraram esse risco.

6. REFERÊNCIAS

- [1] Petersen I, Gilbert RE, Evans SJ, *et al.* Pregnancy as a major determinant for discontinuation of antidepressants: an analysis of data from The Health Improvement Network. *J Clin Psychiatry.* 2011; 72:979.
- [2] Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies. *Acta Psychiatr Scand.* 2013; 127:94.
- [3] Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J, *et al.* Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med.* 2014; 370:2397.
- [4] Oberlander TF, Warburton W, Misri S, *et al.* Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol.* 2008; 83:68.
- [5] Furu K, Kieler H, Haglund B, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. *BMJ.* 2015; 350:h1798.
- [6] Grigoriadis S, VonderPorten EH, Mamisashvili L, *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:e293.
- [7] Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ.* 2009; 339:b3569.
- [8] Andersen JT, Andersen NL, Horwitz H, *et al.* Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in early pregnancy and the risk of miscarriage. *Obstet Gynecol.* 2014; 124:655.
- [9] Palmsten K, Huybrechts KF, Michels KB, *et al.* Antidepressant use and risk for preeclampsia. *Epidemiology.* 2013; 24:682.
- [10] Palmsten K, Hernández-Díaz S, Huybrechts KF, *et al.* Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low-income women in the United States. *BMJ.* 2013; 347:f4877.
- [11] Yang A, Ciolino JD, Pinheiro E, *et al.* Neonatal Discontinuation Syndrome in Serotonergic Antidepressant-Exposed Neonates. *J Clin Psychiatry.* 2017; 78:605.
- [12] Ross LE, Grigoriadis S, Mamisashvili L, *et al.* Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2013; 70:436.
- [13] Huang H, Coleman S, Bridge JA, *et al.* A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. *Gen Hosp Psychiatry.* 2014; 36:13.
- [14] Reefhuis J, Devine O, Friedman JM, *et al.* Specific ISRSs and birth defects: Bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ.* 2015; 351:h3190.
- [15] Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. *Aust N Z J Psychiatry.* 2013; 47:1002.
- [16] Wurst KE, Poole C, Ephross SA, Olshan AF. First trimester paroxetine use and the prevalence of congenital, specifically cardiac, defects: a meta-analysis of epidemiological studies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88:159.
- [17] Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, *et al.* Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry.* 2008; 165:749.