DOI: 10.53843/f8ahqr12

Brazilian Medical Students Journal

REVISÃO SISTEMÁTICA

DOI: 10.53843/f8ahqr12

USO DE ANTIDEPRESSIVOS NA GESTAÇÃO E TRANSTORNO DO ESPECTRO AUTISTA NA PROLE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

ANTIDEPRESSANT USE IN PREGNANCY AND AUTISM SPECTRUM DISORDER IN THE OFFSPRING: A SYSTEMATIC REVIEW

Maria Fernanda Quandt Treml [1]; Nicole Caroline Junglos [1]; Felipe Silva Luciano Carvalho [1]; Heloisa Bernardi Hummel [1]; Agleicia Ott [1]; Ana Carolina Moreira de Moraes Lima [1]; Débora Delwing Del Magro [2]*

1. Universidade Regional de Blumenau, FURB, Departamento de Medicina, Acadêmico de Medicina. **2.** Universidade Regional de Blumenau, FURB, Doutora, Professora de Biofísica.

* mariafernandaquandttreml@gmail.com

Editora Associada: Maria Antônia Costa Cruz Akabane

RESUMO

INTRODUÇÃO: O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma desordem do neurodesenvolvimento caracterizada por déficits nas áreas social, comunicacional e comportamental, essenciais para seu diagnóstico. Pesquisas apontam correlação entre fatores ambientais e epigenéticos no desenvolvimento do TEA. O objetivo desta revisão sistemática é analisar estudos até outubro de 2023 sobre o uso de antidepressivos (AD) no pré-natal e sua associação com o desenvolvimento de TEA na prole. **METODOLOGIA**: Foram selecionados estudos sobre a relação entre o uso de antidepressivos durante a gestação e o desenvolvimento de sintomas ou diagnóstico de TEA. A pesquisa incluiu artigos originais publicados em inglês, focados na exposição a ADs na gravidez e efeitos no desenvolvimento neuropsiquiátrico dos filhos. Excluíram-se revisões não sistemáticas, relatos de casos e artigos sem metodologia definida. O risco de viés foi avaliado pela Cochrane Risk of Bias Tool, e os dados analisados qualitativamente. A pesquisa foi realizada nas bases PubMed, Embase e Biblioteca Virtual em Saúde. **RESULTADO**: Sete artigos foram incluídos, cinco em humanos e dois em modelos animais. Os estudos indicaram possível associação entre o uso de ADs durante a gestação e comportamentos típicos do TEA, mas com resultados heterogêneos. Alguns estudos em humanos encontraram maior prevalência de diagnóstico de TEA, enquanto outros não observaram correlações significativas. Em modelos animais, foram identificados comportamentos como ansiedade e alterações compatíveis com TEA. **DISCUSSÃO**: Os estudos revelaram alterações comportamentais associadas ao TEA, como rejeição à interação social e comportamentos repetitivos. Há consenso sobre a maior incidência de TEA em filhos de mulheres com transtornos psiquiátricos, especialmente depressão, que usam ADs durante a gestação. As limitações incluem heterogeneidade metodológica e falta de dados longitudinais consistentes. **CONCLUSÃO**: Embora haja indícios de uma possível associação entre o uso de ADs durante a gestação e o aumento do risco de TEA, os resultados são inconclusivos devido à diversidade metodológica. Estudos futuros devem abordar coortes maiores, padronização nas metodologias e análises dos mecanismos epigenéticos.

PALAVRAS-CHAVE: *Antidepressivos; Transtorno do Espectro Autista; Gravidez.*

CC BY

DOI: 10.53843/f8ahqr12

ABSTRACT

INTRODUCTION: Autism Spectrum Disorder (ASD) is a neurodevelopmental disorder characterized by social and communication deficits and stereotyped behaviors, essential for its diagnosis. Previous studies have shown correlations between external factors, epigenetics, and ASD. This systematic review aims to analyze studies up to October 2023 regarding the use of antidepressants (AD) during pregnancy and their correlation with ASD development in offspring. **METHODOLOGY:** Studies related to AD use during pregnancy and its possible relationship with ASD (from symptoms to diagnosis) were included. Original studies published in English regarding AD exposure and ASD in offspring were selected. Exclusion criteria involved non-systematic reviews, case reports, and studies lacking clear methodologies. The Cochrane Risk of Bias Tool was used to assess quality, and results were qualitatively synthesized. The search was conducted in PubMed, Embase, and the Virtual Health Library. **RESULTS:** Seven articles met the selection criteria (five human studies and two animal studies). The studies suggested a potential association between AD use and ASD-related behaviors; however, findings were heterogeneous. Human studies reported varying probabilities of ASD diagnoses, while animal studies described anxiety and ASD-like behavioral changes. **DISCUSSION:** The studies showed behavioral changes characteristic of ASD, such as social interaction rejection and repetitive behaviors. There is agreement on higher ASD diagnosis rates in children of women with psychiatric disorders, especially major depression, who used ADs during pregnancy. Limitations of this review include methodological heterogeneity and lack of consistent longitudinal data. **CONCLUSION:** Although studies suggest an association between AD use during pregnancy and an increased risk of ASD, the evidence remains inconclusive due to the heterogeneity of the findings. Future research should focus on larger cohorts, standardized methodologies, and epigenetic analyses.

KEYWORDS: *Antidepressants; Autism; Pregnancy.*

INTRODUÇÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) é uma desordem do neurodesenvolvimento caracterizada por déficits na comunicação e interação social em diversos ambientes, o que envolve dificuldades na reciprocidade social, nos comportamentos não verbais de comunicação utilizados para interação social e nas habilidades para cultivar, sustentar e compreender relacionamentos. Além disso, a manifestação de padrões de comportamento restritos e repetitivos, interesses específicos ou envolvimento em atividades padronizadas é necessária para o diagnóstico. [1]

Recentemente, esse transtorno tem sido associado ao uso de antidepressivos (AD) durante o período pré-natal. [2] Estudos indicam que fatores ambientais, como o uso de AD, podem influenciar o desenvolvimento do TEA, seja por alterações nos cromossomos[3] ou por desencadeamento da condição.

Essa correlação é apoiada pelo aumento do uso de AD no primeiro trimestre gestacional: em 2008, mais de 7% das gestantes faziam uso desses fármacos (principalmente Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina - ISRS), contra apenas 1% em 1990. [3] Esses medicamentos atravessam a placenta e a circulação fetal, como demonstrado em experimentos com roedores, nos quais o uso de ISRS impactou o comportamento e os circuitos neurais, tanto na morfologia quanto na fisiologia. [4]

É importante considerar os possíveis efeitos do excesso de serotonina no feto, uma vez que essa monoamina pode estar atuando no sistema nervoso muito antes de desempenhar a função de neurotransmissor, como, por exemplo, regulando o desenvolvimento de sistemas, a divisão celular, a diferenciação, a migração, a mielinização e a sinaptogênese, além de agir como mecanismo de feedback negativo da sua própria inervação serotoninérgica. Mesmo na fase fetal, a serotonina já desempenha um papel ativo nas atividades de diversas regiões cerebrais.

OBJETIVO E JUSTIFICATIVA

O presente estudo busca avaliar a possibilidade de correlação entre o uso de Inibidores da Recaptação de Serotonina (ISRS) por gestantes e o nascimento de crianças com sinais ou características do TEA. Justifica-se a importância desta revisão pela crescente utilização de antidepressivos durante a gestação e pela necessidade de entender os impactos potenciais no desenvolvimento neuropsicológico da prole, considerando dados provenientes de estudos em animais e em humanos.

CC BY

DOI: 10.53843/f8ahqr12

MÉTODOS

Estratégia de Pesquisa

Foram realizadas pesquisas pelas acadêmicas de Medicina com as iniciais M.F.Q.T. e N.C.J. nas bases de dados PubMed, Embase e Biblioteca Virtual em Saúde. As buscas ocorreram entre janeiro e outubro de 2023. A sequência de pesquisa foi direcionada a palavras-chave nos títulos e resumos. Os termos de pesquisa escolhidos foram: “Autism Spectrum Disorder” OR “ASD” AND “Antidepressants” AND “Pregnancy”. Os estudos incluídos foram descritos na Tabela 1, organizada por título, autor e ano de publicação. Além disso, as listas de referências dos manuscritos foram anotadas em um documento e os artigos salvos, com o intuito de não perder nenhum estudo relevante. As pesquisas foram limitadas a fontes em inglês.

Elegibilidade do Estudo

Para aumentar o número de estudos e obter uma visão abrangente do tema, todos os desenhos de estudo, incluindo editoriais que correlacionaram o uso de antidepressivos durante o pré-natal com o TEA, foram considerados elegíveis. Os trabalhos incluídos basearam-se em: (i) estudos observacionais e randomizados de diversas categorias (animais e seres humanos); (ii) utilização do termo “pré-natal”; e (iii) estudos realizados no primeiro trimestre da gestação (considerado o período mais crucial para a formação do tubo neural). Possíveis variáveis de interferência incluíram: idade materna, diagnósticos psiquiátricos preexistentes, tipo e dosagem do antidepressivo utilizado, presença de comorbidades e fatores socioeconômicos. Para assegurar o consenso, ocorreram discussões sobre a inclusão dos trabalhos com a equipe envolvida na pesquisa. Foram excluídos os estudos que: (i) utilizaram o termo “in vitro”; e (ii) abordaram psicóticos.

Extração de Dados

Dessa forma, os artigos foram avaliados e organizados em uma planilha no Excel, com a descrição dos motivos para sua eliminação. As medidas de efeito relatadas incluíram odds ratio (OR), risco relativo (RR) e frequência de desfechos relevantes. Em seguida, foi realizada a leitura dos artigos selecionados. Cada estudo apresentou a melhor medida de efeito para sua metodologia, sendo a mais comum a OR. Dentro das descrições quantitativas de cada artigo, foram incluídas as porcentagens equivalentes a cada grupo ou desfecho representativo.

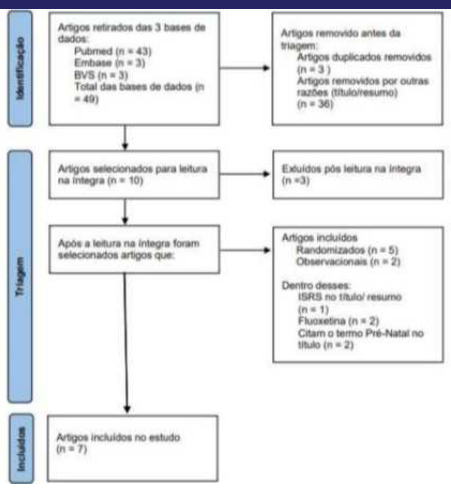
O risco de viés foi analisado através das ferramentas ROB 2 e ROBINS I (ambas da Cochrane), para artigos randomizados e observacionais, respectivamente. [1 2] Esta revisão foi conduzida seguindo a Declaração dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (PRISMA). [3]

Esta revisão sistemática foi registrada na plataforma do Prospero sob o número de registro: CRD42023491981

RESULTADOS

A pesquisa nas bases de dados identificou 49 artigos selecionados para elegibilidade após a remoção dos duplicados. Dentre os artigos lidos na íntegra, sete deles preencheram nossos critérios. O fluxograma para a inclusão dos estudos na revisão está apresentado na figura 1. Estes foram categorizados dentro de estudo em humanos e/ou animais, demonstrando as relações do uso de AD durante o período pré-natal com o desenvolvimento do TEA em crianças.

FIGURA 1. Identificação dos estudos retirados das bases de dados



Fonte: Autoria dos pesquisadores.

CC BY

DOI: 10.53843/f8ahqr12

QUADRO 1. Estudos e tipos de estudos em humanos e animais, com o número de pacientes e animais eleitos para o estudo e seus respectivos tratamentos.

Estudo em humanos	Número de participantes	Tipos de AD	Tipo de estudo	Resultados
Brennan, 2022	3129 pacientes	ISRS + AD no geral	Observacional (Cohort)	Identifica a relação entre a exposição do feto ao ISRS e TEA, sendo 15,24%
Ackerman, 2017	2748 pacientes	ISRS	Observacional	Observa a presença da deleção do cromossomo 16p11.2 e a sua relação com a exposição ao AD na vida intrauterina. Mutação + ISRS -> p=0,033 Mutação + TEA severo -> p=0,027
Slawson, 2017	1580629 pacientes	ISRS + AD no geral	Observacional (Cohort)	Sem evidência da associação do TEA com o uso do AD nos primeiros meses de gestação
Malm, 2016	15729 pacientes	ISRS	Observacional (Cohort)	Não associou o risco de TEA com o uso materno do AD, e sim, da relação com a presença de transtorno psiquiátrico pela mãe
Clements, 2014	3620 pacientes	ISRS + ISRSN + AD atípicos	Observacional (Cohort)	Relação entre AD no pré-natal e presença de TDAH (4,10%) e TEA (6,60%) na criança
Wansu Qiu, 2021	37 fêmeas	Fluoxetina (ISRS)	Randomizado	Redução de comportamentos semelhantes a ansiedade
Lawrence, 2020	20 fêmeas	Fluoxetina (ISRS)	Observacional (Cohort)	Mostrou alteração da serotonina e Transtorno de Ansiedade na prole

Fonte: Autoria dos pesquisadores
ISRS: Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina
ISRNS: Inibidores Seletivos de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina
AD: Antidepressivo
TEA: Transtorno do Espectro Autista

Entre os sete artigos (Quadro 1) selecionados pelos critérios estabelecidos, cinco descrevem estudos em humanos. Todos os cinco incluíram um número expressivo de pacientes e analisaram a relação entre o uso de antidepressivos (AD) durante a gestação, a doença psiquiátrica materna e o desenvolvimento do Transtorno do Espectro Autista (TEA).

Os resultados apresentados divergem em relação à associação direta do uso de antidepressivos no período pré-natal com o desenvolvimento do TEA. A maioria dos estudos descarta essa relação, embora Brennan, 2022, aponte para a existência dessa correlação. [2] Com base nas observações dos estudos, é possível identificar que o uso de AD está relacionado a uma prole com maior incidência de depressão, transtornos de ansiedade e maior índice de Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) 4,1. Além disso, foi descoberta sua correlação com a deleção do locus 11.2 do braço curto do cromossomo 16. [3] Contudo, não houve consenso claro entre os resultados devido à heterogeneidade

CC BY

DOI: 10.53843/f8ahqr12

dos métodos utilizados para diagnóstico e análise de desfechos.

Ackerman, 2017, em seu estudo com 2748 participantes, mostrou a relação entre mutações genéticas disruptivas (LGD) e a interação com o uso de AD no período pré-natal, mais especificamente os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), destacando o primeiro trimestre como essencial. O estudo observou que a mutação mais comum foi a deleção do locus 11.2 do braço curto do cromossomo 16. De acordo com o estudo, 4,14% dos pacientes do total (2748) apresentaram mutação LGD e foram expostos a AD durante a vida intrauterina. Não foram comprovados efeitos significativos do uso de AD pré-natal, mutação LGD e gravidade do autismo isolados, uma vez que apenas 9 pacientes (0,32% dos 2748) associaram o uso do ISRS à mutação, com um valor p de 0,033. No entanto, ao analisar o valor p da relação entre a mutação (LGD) e a presença de TEA severo, foi observada uma correlação significativa (p=0,027), evidenciando uma associação entre as mutações LGD e a severidade do TEA. Além disso, uma pequena parcela dos pacientes apresentou a mutação LGD e foi exposta a AD durante a vida intrauterina, mas não se observou uma relação estatisticamente significativa entre o uso de ISRS pré-natal e as mutações LGD.

Clements, 2014, analisou 1377 crianças diagnosticadas com TEA, representando 25,5% de um total de 5399 crianças avaliadas para diagnóstico do TEA. O estudo também incluiu 2243 crianças com TDAH, representando 28,4% das 7874 avaliadas para diagnóstico do TDAH. O modelo utilizado considerou questões sociodemográficas e a exposição a AD antes e durante a gestação. Os AD utilizados no estudo foram divididos em classes: ISRS (paroxetina, duloxetina, sertralina, escitalopram, fluoxetina), ISRSN (Inibidor Seletivo de Recaptação de Serotonina e Noradrenalina) (citalopram, fluvoxamina, venlafaxina) e AD atípicos (nefazodona, bupropiona, mirtazapina). Os autores verificaram que, após controlar a depressão materna, mesmo com o uso de AD, a incidência de TEA foi de 6,60% de 5399 crianças (Odds ratio [OR]: 1,10 [0,70-1,70]). Da mesma forma, o uso de AD no pré-natal mostrou relação com o TDAH (4,10% do total avaliado para TDAH – 7874), mesmo com a depressão maior ajustada, com OR de 1,81 (1,22–2,70). Portanto, o estudo demonstra que o uso de AD antes ou durante a gestação não é significativo para o desenvolvimento de TEA, mas evidencia uma relação entre o uso pré-natal de AD e o desenvolvimento de TDAH. [1]

Malm, 2016, em sua pesquisa, analisou 15.729 mulheres expostas aos ISRS entre 30 dias antes da gestação e o final da gravidez, 9.651 mulheres com diagnóstico de transtorno psiquiátrico, mas sem exposição aos ISRS durante a gestação, 7.980 mulheres expostas aos ISRS apenas antes da gravidez e 31.394 mulheres sem diagnóstico psiquiátrico e sem exposição aos ISRS. O estudo verificou que o risco de desenvolvimento de TEA em filhos de mulheres expostas aos ISRS foi comparável ao risco de filhos de mulheres com transtorno psiquiátrico, mas que não usaram ISRS durante a gravidez, e também às taxas de filhos de mulheres que interromperam o uso de ISRS antes da gestação. Portanto, a exposição aos ISRS antes ou no período pré-natal não foi associada a um risco aumentado para o desenvolvimento de TEA. No entanto, em relação à depressão, as crianças expostas a ISRS durante a gestação apresentaram um aumento crescente da incidência de depressão a partir dos 12 anos, em comparação aos outros grupos não expostos durante a gravidez, com uma incidência cumulativa de 8,2%, em comparação com 1,9% do grupo com transtorno psiquiátrico, mas sem medicação, 2,8% do grupo que descontinuou o ISRS e 1,6% do grupo não exposto. A taxa de risco ajustada para depressão nas crianças não expostas durante a gestação ao ISRS foi de OR 1,78 (1,12-2,82) p=0,02, em comparação com o grupo de mulheres com transtorno psiquiátrico, mas sem medicação, e OR 1,84 (1,14-2,97) p=0,01 em comparação com o grupo de mães que descontinuaram o uso de ISRS no início da gestação. Contudo, apesar da associação entre o uso de ISRS durante a gestação e altas taxas de depressão em filhos adolescentes, não houve relação com o aumento de taxas de ansiedade, TDAH e TEA. [4]

Slawson, 2017, obteve 1.580.629 crianças elegíveis para o estudo, nascidas entre 1996 e 2012. Destas, 22.544 (1,42%) foram expostas a AD de qualquer tipo no primeiro trimestre, enquanto 18.470 (1,16%) foram expostas a ISRS. Durante o estudo, os grupos foram acompanhados por diferentes períodos: o grupo não exposto ao AD foi acompanhado por nove anos, e o grupo exposto ao AD foi acompanhado por seis anos. Ao final do estudo, o grupo exposto a AD apresentou maior risco de desenvolvimento de TEA e nascimento prematuro. No entanto, ao comparar com os irmãos, não foi observada uma associação considerável. Assim, não houve evidências de uma relação entre o desenvolvimento de TEA e a exposição a AD no primeiro trimestre da gestação. [7]

Brennan, 2022, analisou 3.129 mulheres a partir de coortes do “Environmental Influences on Child Health Outcomes (ECHO)”. Destas, 2.966 (94,7%) faziam uso de AD, e 1214 (38,79%) usaram ISRS, enquanto 163 (5,2%) não utilizaram AD durante a gestação. As crianças analisadas tinham entre 1,5 e 12 anos, das quais 2.384 foram diagnosticadas com TEA. O estudo não encontrou associação entre o diagnóstico de TEA e o uso geral de AD. Contudo, 477 crianças (15,24%) com TEA foram tratadas com ISRS durante a gestação. O estudo demonstrou que o uso de AD no pré-natal presumiu escores mais elevados na SRS-2 (Escala de Responsividade Social, segunda edição) e no CBCL-ASP (Child Behavior Checklist; Autism Spectrum Problems) na infância, especialmente no período pré-escolar, evidenciando a relação entre TEA e ISRS. Também foram observados escores mais elevados no CBCL para TEA na idade escolar em crianças expostas ao AD no pré-natal. O

CC BY

DOI: 10.53843/f8ahqr12

estudo mostrou, em análise univariável, uma correlação com o TEA e ISRS. [2]

Animais

Dentre os sete artigos que preencheram nossos critérios, dois se enquadram na categoria de estudo em animais. O primeiro (Lawrence, 2020) foi realizado no modelo translacional de exposição ao ISRS durante o desenvolvimento, utilizando ratos-da-pradaria. Inicialmente, a pesquisa utilizou 40 animais, sendo 20 fêmeas tratadas com Fluoxetina (FLX) subcutânea ou solução salina (SAL) diariamente, desde o nascimento da segunda ninhada até o nascimento da quarta ninhada. Dessa forma, a pesquisa obteve três coortes de exposição: exposição pós-natal, exposição pré e pós-natal, e exposição pré-natal. Após o desmame, os animais foram submetidos aos testes, obtendo os seguintes resultados.

No que diz respeito à sociabilidade, medida por meio dos comportamentos típicos da espécie, os autores verificaram alterações no comportamento afiliativo (onipresente em ratos-da-pradaria), no cuidado aloparental, no comportamento de brincar com adultos do mesmo sexo e no tempo gasto na câmara vazia do teste de preferência de parceiro. Contudo, a investigação social (cheirar) com um novo parceiro não foi alterada pelo AD. O aumento do tempo gasto na câmara vazia do teste de preferência de parceiro indica que a FLX levou a uma rejeição da interação social, algo muito atípico em ratos-da-pradaria. No entanto, no teste de afiliação intrassexual, os machos passaram mais tempo de brincadeira com outros machos de estímulo e apresentaram maior expressão do receptor de estrogênio α. Além desses resultados, comportamento semelhante à ansiedade foi observado em indivíduos expostos a FLX no labirinto de cruz elevado, com esses animais passando menos tempo nos braços abertos. Esse fenômeno foi regulado pelos receptores de vasopressina 1a (V1aR) na amígdala, que mediariam o estresse e a ansiedade, com ligação em V1aRs associada à ansiedade elevada, reduzindo o tempo gasto nos braços abertos do labirinto de cruz elevado. Embora tenham sido observadas alterações tanto no comportamento social quanto nos relacionados à ansiedade, a pesquisa não indicou aumento de comportamentos repetitivos nos indivíduos expostos a FLX.

Na referida pesquisa, foi demonstrado que a FLX reduziu a densidade de ligação dos receptores de ocitocina (OTR) no núcleo accumbens e na amígdala central, assim como a densidade de ligação dos receptores de vasopressina 1a (AVPR1a) na amígdala medial. Segundo o autor, essas mudanças encontradas são provavelmente responsáveis pelas mudanças sociais e de ansiedade observadas. Também foi relatado menor OTR na amígdala central durante a idade adulta, mas não durante a pré-adolescência. Sendo a amígdala uma área do cérebro altamente envolvida na regulação da ansiedade e emoção, os OTRs na amígdala central são conhecidos por estarem envolvidos na ansiedade, assim como na regulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, e podem desempenhar um papel na mediação da resposta ao estresse.

O sistema da serotonina possui 15 tipos diferentes de receptores. Na pesquisa, avaliou-se o envolvimento do receptor 1A, não encontrando alterações. Contudo, são necessários trabalhos futuros para avaliar o envolvimento de outros receptores de serotonina, a fim de esclarecer como a neurotransmissão serotoninérgica é alterada pelo uso pré-natal de ISRS.

Em outro estudo, Wansu Qiu (2021) analisou 37 fêmeas, sendo possível observar e comparar diversos resultados, como os citados a seguir. Observou-se que, quando a ocitocina é combinada ao TriozanTM (um medicamento da classe dos benzodiazepínicos), aumenta consideravelmente o comportamento de sedação e de recuperação prolongada em comparação à sua ação isolada. Notou-se, no experimento, uma interação entre o tempo após a injeção e o tratamento. Observou-se, como resultado, que a FLX aumentou a massa corporal, enquanto a ocitocina diminuiu a massa em ambos os sexos durante a pré-adolescência e nos machos adultos. As mães expostas apenas a FLX tiveram uma variação maior no percentual de massa corporal, e as fêmeas, em geral, obtiveram uma massa adrenal relativamente maior do que a encontrada nos machos. Nesse contexto, foi evidenciado um grande aumento de peso nos machos em comparação às fêmeas no último dia do experimento. Foi possível também observar que houve uma diminuição do comportamento semelhante à ansiedade em toda a prole, independentemente do sexo. Nesse sentido, as fêmeas mostraram menos comportamento ansioso do que os machos. Além disso, constatou-se que o tratamento com ocitocina nos machos aumentou a neurogênese, porém nas fêmeas não se obteve o mesmo resultado. Quando as mães são tratadas com FLX, ocorre a redução da neurogênese; entretanto, quando tratadas com corticosterona (CORT), a neurogênese aumenta, podendo ser reduzida após o período com o uso de ocitocina e ocitocina com TriozanTM.

Independentemente da região do hipocampo, os machos tratados com ocitocina apresentaram mais células que expressam Imuno-histoquímica para duplacortina (DCX) do que os que foram tratados com Salina tamponada com fosfato (PBS) ou Ocitocina em adjuvante com Triozan (OT+T); não houve efeito significativo nas fêmeas. A CORT materna aumentou as células que expressam DCX, independentemente da região ou sexo, apenas em grupos tratados com o veículo. Por outro lado, a FLX materna mostrou células que expressam DCX reduzidas apenas no giro denteado ventral.

Houve um efeito significativo no tratamento com FLX materna nas células DCX-positivas proliferativas dos machos, que

CC BY

DOI: 10.53843/f8ahqr12

apresentaram redução dessas células, e foram evidenciadas células pós-mitóticas em ambos os sexos no giro denteado ventral. Assim, a ocitocina aumentou essas células DCX pós-mitóticas positivas apenas nos machos, enquanto a FLX materna reduziu essa quantidade apenas no giro denteado ventral no grupo tratado com óleo, independentemente do sexo. Ou seja, houve interações entre FLX materna e região.

A neurogênese foi correlacionada com o comportamento social negativo em fêmeas, assim como com a ansiedade como comportamento em machos. Além disso, o tempo gasto com redes sociais gerou um estímulo que está correlacionado negativamente com células DCX-positivas no giro ventral e denteado dorsal em fêmeas.

Comparando os dois artigos em animais, foi possível observar que, no primeiro, a FLX alterou comportamentos naturais da espécie, mas não a interação social. Nesse sentido, esse artigo também mostrou que o mesmo tratamento aumentou o comportamento semelhante à ansiedade e reduziu o tempo no braço aberto, sem ter havido o aumento de comportamentos repetitivos, e alterações bioquímicas e histológicas possivelmente justificaram a mudança de comportamento e de interação social. Paralelamente, o segundo artigo também confirma essa mudança de comportamento social provocada pela FLX, confirma uma redução na sinalização imunológica em geral e aumento da massa corporal em ambos os sexos. Assim, a pesquisa realizada neste segundo artigo mostra como a FLX reduziu o comportamento semelhante à ansiedade em ambos os sexos, o que contradiz o primeiro estudo.

Viés

De acordo com os estudos acima analisados e comparados, realizamos uma tabela de viés para comparar os estudos randomizados e observacionais, a fim de gerar seu caráter de confiabilidade das informações. O risco de viés e a avaliação da qualidade dos estudos individuais foram analisados com a ferramenta Rob-2 e ROBINS-I da Colaboração Cochrane para avaliar o risco de viés em estudos randomizados e observacionais, citados na tabela 3. Cada ensaio recebeu uma pontuação para “Risco alto”, “Risco sério”, “Risco moderado” ou “Risco baixo” em cada um dos cinco domínios das respectivas análises. O risco de viés foi avaliado de forma independente por dois investigadores (M.F.Q.T. e F.S.L.C.). Dessa maneira, é possível visualizar que o estudo randomizado demonstrou baixo viés, enquanto os estudos observacionais variaram de sério a moderado (Quadro 2.1 e 2.2).

QUADRO 2.1. Uso do Robins I: Risco de Viés para os estudos não randomizados

Study	Bias due to confunding	Bias in selection of participants into the study	Bias in classification of interventions	Bias due to deviations from intended interventions	Bias due to missing data	Bias in measurement of outcomes	Bias in selection of the reported result	Overall bias
SLAWSON, 2017	Serius Risk of Bias	Serius Risk of bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Serius Risk of Bias	Serius Risk of Bias
CLEMENTS, 2014	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Intervation	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Moderate Risk of bias
BRENNAN, 2022	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Moderate Risk of Bias
LAWRENCE, 2020	Serius Risk of Bias	Serius Risk of Bias	Low Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Serius Risk of Bias
MALM, 2016	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias
ACKERMAN, 2017	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Low Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias	Moderate Risk of Bias

Fonte: Autoria dos pesquisadores.

QUADRO 2.2. Uso do Rob2: Risco de Viés para estudos randomizados

Study	Bias from randomization process	Bias due to desviantions from intended interventions	Bias due to missing outcomes data	Bias in measurement of the outcomes	Bias in selection of the reported result	Overall bias
WANSU QIU, 2021	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias	Low Risk of Bias

Fonte: Autoria dos pesquisadores.

CC BY

DOI: 10.53843/f8ahqr12

Considerações sobre Heterogeneidade

Foram identificadas causas potenciais de heterogeneidade entre os estudos, incluindo diferenças nos critérios de diagnóstico do TEA, variabilidade nos tipos e doses de AD analisados e a presença de comorbidades maternas não ajustadas nos modelos.

Certeza no Corpo de Evidências

A avaliação geral da certeza no corpo de evidências foi considerada moderada para estudos em humanos e baixa para estudos em animais. Este julgamento foi baseado nos seguintes critérios: risco de viés, inconsistência, imprecisão e aplicabilidade. Estudos adicionais são necessários para refinar a certeza desses achados.

DISCUSSÃO

O TEA tem sido alvo de discussão nos últimos anos devido ao aumento na sua prevalência, suscitando debates acerca de possíveis fatores causais, sendo um deles o uso dos AD no período pré-natal. A busca crescente por tratamentos para questões mentais e o uso de ISRS durante a gestação continuam sendo controversos quanto aos seus prejuízos para o feto Error! Reference source not found.. A presente revisão sistemática, embora aborde apenas uma possibilidade de fator causal (AD), pôde perceber a presença de um corpo de estudo estabelecido e contínuo, tanto em modelo animal quanto humano. A partir desses dados, pudemos inferir que há interação entre distúrbios neurocognitivos na prole e depressão (tanto pré-natal quanto pós-parto), além do uso de ISRS.

Dessa forma, sabe-se que a influência genética adicionada à ambiental é confirmada na formação do TEA, como demonstrado em estudos com gêmeos monozigóticos, ambos com diagnóstico, mas com gravidades variadas devido ao ambiente [15] [16]. Os estudos epigenéticos mostram interação entre o uso de AD e mutações genéticas associadas à sintomatologia do TEA no início da gestação, mais especificamente no primeiro trimestre, sendo avaliados em diversos estudos moleculares [3] [17]. A mais importante característica genética relacionada a isso é a deleção do locus 11.2 do cromossomo 16 [3], mostrando um valor p = 0,027 (sendo p significativo se < 0,05) na presença da mutação e sua relação com o TEA severo. A mutação e o uso de ISRS também apresentam uma correlação significativa, com p = 0,033.

Ademais, estudos têm mostrado que o uso de AD no período pré-natal está relacionado a déficits de linguagem e sociais, sintomatologias importantes dentro do diagnóstico do TEA [18]. Assim, é importante avaliar estudos que possam demonstrar se essa associação está ou não relacionada ao TEA. Brennan (2022) investigou essa correlação e encontrou uma associação de 15,24% entre pacientes submetidos ao ISRS que apresentaram TEA. Soma-se a isso a correlação pesquisada por Clements (2014), que encontrou uma associação entre ISRS e TDAH (4,10%), associação que necessita de mais estudos. Clements (2014) também relatou uma relação de 6,60% entre o uso materno de ISRS e o TEA, o que é corroborado por estudos prévios, que mostram que mães com doenças psiquiátricas, como ansiedade e depressão, em uso de AD, tiveram filhos com TDAH [19].

Já os estudos em animais evidenciam alterações comportamentais características de TEA, como rejeição da interação social e comportamentos repetitivos e semelhantes à ansiedade. Quanto aos estudos em humanos, a literatura apresenta concordância quanto às maiores taxas de diagnóstico de TEA em filhos de mulheres com transtornos psiquiátricos, principalmente a depressão maior, esteja ou não em uso de ISRS [3]. Estudos individuais, no entanto, mostraram escores elevados em SRS-2 e CBCL em crianças expostas a ISRS intrauterino, e o uso de ISRS foi associado a maiores taxas de TDAH [1]. Contudo, há discordância quanto ao aparecimento de ansiedade [4].

Dentro desse contexto, é importante observar que os estudos descritos apresentam pontos que contribuem para seu viés. Eles trouxeram populações pequenas com diagnóstico de TEA, como Ackerman e Slawson (apenas 1,16% da população sofreu exposição aos ISRS) e Malm, que descrevem no início do estudo uma amostra inicial, mas ao longo da pesquisa ocorreram divisões significativas, resultando em uma população muito reduzida para o diagnóstico de TEA, além da divisão para outras doenças como TDAH ou transtorno de ansiedade, o que desviou o foco do estudo. Em relação aos estudos em animais, há vieses relacionados à exposição hormonal sofrida pelas mães, especialmente no que tange à serotonina, e um amplo aspecto na interpretação dos resultados, que tangenciam o tema principal do estudo, o TEA. Diante dessas afirmações, percebe-se a necessidade de mais estudos, principalmente randomizados, para avaliar melhor os AD usados e sua exposição pré-natal. Além disso, é essencial um acompanhamento adequado dos escores comportamentais para investigar a gravidade das alterações comportamentais, seja no TEA ou em situações psiquiátricas como o TDAH, a fim de evitar as discordâncias existentes. É importante ressaltar que foi utilizada apenas literatura em inglês, o que foi um limitante para a inclusão de estudos na revisão. Além disso, a heterogeneidade na medição dos resultados também pode afetar nossa análise.

CC BY

DOI: 10.53843/f8ahqr12

CONCLUSÃO

A depressão pré e pós-parto está associada a um risco aumentado de distúrbios cognitivos e emocionais na prole, com efeitos que podem persistir até a vida adulta. Diversos estudos apontam, embora com divergências, que existe um risco aumentado de TEA, depressão e TDAH em crianças expostas a ISRS e transtornos psiquiátricos maternos, quando comparadas a mães sem diagnóstico ou uso de psicotrópicos. Diante disso, destaca-se a necessidade de mais estudos para estimar com maior precisão os efeitos dos antidepressivos sobre o desenvolvimento infantil.

CONFLITOS DE INTERESSE

Os pesquisadores afirmam que não há conflitos de interesse nesta pesquisa.

FINANCIAMENTO

O financiamento deste trabalho foi realizado por meios próprios dos autores

REFERÊNCIAS

1. –Clements CC, Castro VM, Blumenthal SR, Rosenfield HR, Murphy SN, Fava M, et al. Prenatal antidepressant exposure is associated with risk for attention-deficit hyperactivity disorder but not autism spectrum disorder in a large health system. Mol Psychiatry. 2015 Jun 26;20(6):727–34. doi: 10.1038/mp.2014.90.
2. Brennan PA, Dunlop AL, Croen LA, Avalos LA, Salisbury AL, Hipwell AE, et al. Prenatal antidepressant exposures and autism spectrum disorder or traits: a retrospective, multi-cohort study. Res Child Adolesc Psychopathol. 2022 Apr 1. doi: 10.1007/s10802-022-01000-5.
3. Ackerman S, Schoenbrun S, Hudac C, Bernier R. Interactive effects of prenatal antidepressant exposure and likely gene disrupting mutations on the severity of autism spectrum disorder. J Autism Dev Disord. 2017 Aug 2;47(11):3489–96. doi: 10.1007/s10803-017-3246-6.
4. Malm H, Brown AS, Gissler M, Gyllenberg D, Hinkka-Yli-Salomäki S, McKeague IW, et al. Gestational exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and offspring psychiatric disorders: a national register-based study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 2016 May;55(5):359–66. doi: 10.1016/j.jaac.2016.02.013.
5. Lawrence RH, Palumbo MC, Freeman SM, Guoynes CD, Bales KL. Developmental fluoxetine exposure alters behavior and neuropeptide receptors in the prairie vole. Front Behav Neurosci. 2020 Nov 16;14:584731. doi: 10.3389/fhbeh.2020.584731.
6. Qiu W, Go KA, Wen Y, Duarte-Guterman P, Eid RS, Galea LAM. Maternal fluoxetine reduces hippocampal inflammation and neurogenesis in adult offspring with sex-specific effects of periadolescent oxytocin. Brain Behav Immun. 2021 Oct;97:394–409. doi: 10.1016/j.bbi.2021.06.012.
7. Slawson D. No increased risk of ASD, ADHD, or SGA with first-trimester antidepressant use: clinical question. Am Fam Physician. 2017;96. Available from: http://www.essentialevidenceplus.com/product/ebm_loe.cfm?show=oxford.
8. Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Kelley KE, Louik C, Hernández-Díaz S. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. Am J Obstet Gynecol. 2011 Jul;205(1):51.e1–8. doi: 10.1016/j.ajog.2011.02.029.
9. Iossifov I, O'Roak BJ, Sanders SJ, Ronemus M, Krumm N, Levy D, et al. The contribution of de novo coding mutations to autism spectrum disorder. Nature. 2014 Nov 1;515(7526):216–21. Available from: https://www.nature.com/articles/nature13908/. doi: 10.1038/nature13908.
10. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Porto Alegre: Artmed; 2014.
11. PRISMA. PRISMA flow diagram [Internet]. 2020. Available from: http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.
12. Cochrane. RoB 2: A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials [Internet]. 2019. Available from: https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials.
13. ROBINS-I tool | Cochrane Methods [Internet]. Available from: https://methods.cochrane.org/robins-i.

CC BY

DOI: 10.53843/f8ahqr12

14. Molenaar NM, Lambregtse-van den Berg MP, Bonsel GJ. Dispensing patterns of selective serotonin reuptake inhibitors before, during and after pregnancy: a 16-year population-based cohort study from the Netherlands. Arch Womens Ment Health. 2019 Feb 14;23(1):71–9.
15. Sato A, Kotajima-Murakami H, Tanaka M, Katoh Y, Ikeda K. Influence of prenatal drug exposure, maternal inflammation, and parental aging on the development of autism spectrum disorder. Front Psychiatry. 2022 Feb 9;13:830408.
16. Castelbaum L, Sylvester CM, Zhang YI, Yu Q, Constantino JN. On the nature of monozygotic twin concordance and discordance for autistic trait severity: a quantitative analysis. Behav Genet. 2020;50(4):263–72.
17. Von Ehrenstein OS, Cui X, Yan Q, Aralis H, Ritz B. Maternal prenatal smoking and autism spectrum disorder in offspring: a California statewide cohort and sibling study. Am J Epidemiol. 2021;190(5):728–37.
18. Smearman EL, Hendrix CL, Winiarski DA, Johnson KC, Smith AK, Ousley OY, et al. School-age social behavior and pragmatic language ability in children with prenatal serotonin reuptake inhibitor exposure. Dev Psychopathol. 2020 Feb 1;32(1):21–30.
19. Uguz F. Maternal antidepressant use during pregnancy and the risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in children. J Clin Psychopharmacol. 2018 Jun;38(3):254–9.