



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE FARMÁCIA

CARLOS EDUARDO CESAR MOUSINHO

**Avaliação do uso de medicamentos psicotrópicos durante a gravidez e a
lactação: Overview de revisões sistemáticas**

JOÃO PESSOA - PB

2021

CARLOS EDUARDO CESAR MOUSINHO

Avaliação do uso de medicamentos psicotrópicos durante a gravidez e a lactação: Overview de revisões sistemáticas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Thaís Teles de Souza

JOÃO PESSOA - PB

2021

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

M932a Mousinho, Carlos Eduardo César.

Avaliação do uso de medicamentos psicotrópicos
durante

a gravidez e a lactação : Overview de revisões
sistemáticas / Carlos Eduardo César Mousinho. - João
Pessoa, 2021.

102 f. : il.

Orientação: Thaís Teles de Souza.

TCC (Graduação) - UFPB/CCS.

1. Medicamentos psicotrópicos. 2. Gestação. 3.
Lactação. 4. Transtornos Mentais. 5. Overview. I.
Souza, Thaís Teles de. II. Título.

UFPB/CCS

CDU 615.214

CARLOS EDUARDO CESAR MOUSINHO

Avaliação do uso de medicamentos psicotrópicos durante a gravidez e a lactação: Overview de revisões sistemáticas

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 22 de Novembro de 2021.

Profª Drª Thaís Teles de Souza
Orientadora

Profª Drª Walleri Christini Torelli Reis
Examinadora Interna – (DCF/UFPB)

Prof. Me Wallace Entringer Bottacin

Examinador Externo – Supervisão clínica

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho inteiramente à minha mãe, Luzinete Caetano Cesar, por acreditar em mim quando menos acreditei, por me mostrar que a educação é sempre o melhor caminho e por ser a razão da minha vida.
Com muito amor, te dedico.

AGRADECIMENTOS

À Deus e minha mãe Maria por intercederem por cada decisão de minha vida, abrindo as melhores portas e janelas para que eu me tornasse quem sou hoje. Obrigado por serem meu abrigo, consolo e carinho nos melhores e piores momentos. Tudo com Deus e nada sem Maria.

À minha orientadora e abraço de aconchego e acolhida, Prof.^a Dr.^a Thaís Teles de Souza, por todos os ensinamentos compartilhados, por sua alegria contagiante por onde chega. Jamais esquecerei o dia em que você chegou ao ambulatório de Cuidado Farmacêutico e o quanto você exalava cuidado, amor, atenção, profissionalismo em uma simples conversa e em um sorriso. Obrigado por ter aberto inúmeras portas para minha vida acadêmica e pessoal. És um ser humano de tanta luz que não conseguiria descrever em palavras, quero te levar para toda a minha vida.

À meus mestres durante toda minha vida acadêmica, todos os meus honrosos professores do ensino fundamental e médio por me impulsionarem a buscar o que muitos achavam difícil, gratidão pelos conselhos de verdadeiros amigos que trago comigo até hoje e me tornou a pessoa que sou. Aos meus inúmeros professores e professoras a quem devo tamanha gratidão por me conduzir dentro da Universidade Federal da Paraíba.

Aos professores que foram meus orientadores por algum momento da vida universitária, Caliandra, Eloíza, Fabiana, Gabriel, Walleri e Thaís. Gratidão por me ensinarem à persistência de um excelente profissional.

Aos mestres do Departamento de Ciência Farmacêutica que me mostraram o amor à farmácia, os guardo com todo carinho em meu coração. Espero honrar a confiança em mim dedicada. De forma especial, deixo meu agradecimento à professora Bárbara, obrigado por ter me ouvido no momento em que estava mais frágil durante o curso e por ter me levantado quando tanto precisei.

À minha orientadora de curso e de vida, Walleri Reis, por todos os ensinamentos, por todas as portas e oportunidades entregues. Obrigado pela sua sinceridade, seu jeito único de ser, sua dedicação e amor pela farmácia, sem você nada seria possível. O seu “aluno probatório” te agradece por ser acolhida e amor; espero poder te orgulha em breve. Você é o meu exemplo de profissional.

À professora Aline Bonetti a quem tenho tamanha admiração por contribuir com esse trabalho, obrigado pela grande profissional que és.

Aos meus amigos e parceiros de sofrimento e alegrias pela UFPB, a turma 2016.1, por serem o diferencial dentro desse curso. Jovens que se tornarão enormes profissionais no futuro, que vocês possam ser a diferença onde forem. Obrigado por todos os almoços no Centro Acadêmico e por todos os grupos de estudos e fofocas que tornaram a correria do dia a dia mais leve e divertida. De maneira especial a Isabel Oliveira, Jadon Macedo, João Batista, Luís Eduardo, Radimila Almeida, Thyfanne Suellen, Raíssa Malzac e Ywkiane Lopes.

À “assembleia” ou “amém” por serem fortaleza, refúgio, amor, companheirismo, amizade e loucura num pacote só. Daniel Bezerra: Você foi minha dupla mais louca da universidade e te agradeço por seu abraço acolhedor, sua irmandade, sua fé que tanto nos ajudou a seguir juntos, obrigado por ter cuidado de mim. Rickia Cavalcanti: agradeço-te por ser esse colo acolhedor, por ter ajudado a construir esse projeto, por compartilhar dos sofrimentos da vida comigo, por todo o carinho, e intimidade que construímos, obrigado por tudo e ser quem você é, Luanna Lima: minha amiga, irmã e parceira, obrigado por todas as caronas, por todos os puxões de orelha, por você ser esse ser de tanta luz e que compartilha tantos momentos comigo. Thaíse Caroline; gratidão por você ser esse exemplo de ser humano, pela sua alegria, calma, compaixão e loucura, obrigado pelos nossos surtos coletivos. Camila Maciel: agradeço-te por todos os ônibus compartilhados, sofrimentos com as químicas e choros à noite, Lívia Maria: gratidão por ter cruzado meu caminho e ter vivido inúmeras experiências, Gessyca Núcia: obrigado pela sua loucura e jeito atípico de ser, por todas as suas loucuras e sofrimentos conjuntos, Cleyton Oliveira: obrigado pela sua parceria nos laboratórios, ambulatório e me socorrendo em todas as horas, você é incrível.

Ao ambulatório de Cuidado Farmacêutico por ter permitido viver experiências da prática clínica, aos meus amigos que compartilharam inúmeros momentos comigo: Jadon, Radimila, Myrelle, Gessyca, Isabel, Ywkiane, Cleyton, Rickia, Wemerson, Renatha, às farmacêuticas Auri e Mazé, aos já formados Thiago Afonso e Ítalo Assis, Alícia Maria, Thaynan, Camila Dias e Rafael Marinho,

À minha melhor amiga, Maria Clara, por ser minha companhia nos últimos oito anos, por todas as brigas, carinhos, histórias vividas e compartilhadas, obrigado por

torcer por mim em todos os momentos de minha vida, por ter enxugado lágrimas de alegria e de tristeza. Obrigado por ter sonhado e realizado ao meu lado.

Às minhas amigadas de vida Amanda Mendes, Gildilane Leal, Sara Rikeley e Tâmera Mendes por compartilharem comigo o sentido de amizade e vibrarem por cada conquista que realizei.

Aos meus amigos de vida, de infância e de EJC, obrigado por terem conhecido o “Cadu” e por terem feito parte de tantos momentos incríveis. Gratidão por cada conselho e ombro amigo. Em especial à Cássia Rayana por ser minha companhia de todas as horas e vivências.

À família César por serem meu exemplo de vida, obrigado por me ensinarem que a educação é o melhor caminho para tudo, agradece por todos os conselhos, apoio emocional e financeiro. Em especial às minhas tias Silvia, Nina, Doralice e Edna, meu avô Natércio e minha avó, Creuza (in memorian). Obrigado pelas ideias políticas, estamos juntos para mais um ano.

À família Mousinho por terem me criado e dado apoio a minha mãe para que ela pudesse trabalhar e ter seu filho bem cuidado agradeço por todo o amor de “filho”, “sobrinho” e “neto” mais velho que recebi de vocês, jamais esquecerei toda a ajuda que me deram em todos os anos de minha vida. Gratidão à minha avó, Maria de Lourdes, pelo exemplo de profissional e de estudante, às minhas tias (mães) Ângela Cristina e Rita de Cássia, ao meu tio Antônio Marcos e meu pai Carlos Alberto. Agradeço também aos meus irmãos de sangue e vida Gabriel Henrique, Carlos Henrique, André Filipe, Carlos Natanael e Yasmin Farias.

À família de vida que Deus me concedeu, Ilma “Maria”, Dayane Cirilo, Ana Martins e Maria Luiza. Obrigado por apoiarem não só a mim, como minha mãe, mesmo antes do meu nascimento. Obrigado por tudo. Como também à minha madrinha Clélia e toda sua família, Sitônio, Peta, Fafá e Pacu (in memorian).

Ao amor da minha vida e minha maior inspiração como pessoa, profissional e família, minha mãe Luzinete César. Obrigado por ser essa mulher tão guerreira, e por me mostrar o que é o amor, por sonhar junto e me incentivar em cada conquista. Agradeço por ter me mostrado o caminho da educação, por sempre insistir em mim. Espero poder ser pelo menos 1% do que você é pra mim, esse sonho foi construído junto e quero poder te dar muitas alegrias, minha mãe. Te amo para todo sempre.

Carlos Eduardo Cesar Mousinho

RESUMO

Os transtornos mentais têm ganhado destaque nos últimos anos devido às modificações emocionais e nos seus comportamentos sociais, podendo ser muitas vezes incapacitante; esses transtornos tornaram-se um grande problema de saúde pública com um grande custo anual. As mulheres apresentam maior suscetibilidade a desenvolver algum desses transtornos, em especial durante o fim da adolescência e início da vida adulta, podendo coincidir com o momento da gestação. Diante disso, 15% das gestantes apresentam um evento depressivo ou ansioso, podendo acontecer concomitantemente, no entanto muitas vezes não há acompanhamento da terapia e a taxa de recaimento dos sintomas depressivos como a tristeza, a fadiga e a perda da expectativa de vida, tende a reaparecer. Esses sintomas podem ser estendidos para o período pós-parto apresentando evento como a Depressão Pós-Parto e o *Baby blues* sendo necessária intervenção terapêutica adequada. Portanto, a taxa de uso de medicamentos psicotrópicos tem crescido nos últimos anos e acendido um alerta preocupante a sua passagem pelo leite materno e possíveis efeitos teratogênicos na criança. Considerando esse cenário, o papel do farmacêutico é imprescindível quanto ao acompanhamento da farmacoterapia, fazendo intervenção se necessária e orientando a mãe e o núcleo familiar. Nesse contexto, constantemente são realizadas publicações a respeito desses grupos especiais e recentemente sua associação com os medicamentos psicotrópicos. O presente trabalho teve como objetivo analisar as principais complicações obstétricas e efeitos teratogênicos associados ao uso desses medicamentos durante o período gestacional e de lactação. A partir disso foi realizada uma ampla busca de revisões sistemáticas que retratassem os riscos dessas substâncias para a mãe e o bebê em bases de dados confiáveis sendo elas a Medline/Pubmed e a Scielo. A estratégia de busca foi definida previamente seguindo as recomendações PRISMA e Cochrane, as etapas de triagem, elegibilidade e extração dos dados foram realizadas em duplicata em planilhas do Excel® e, em casos de discordâncias, um terceiro revisor foi responsável pela decisão. A fim de avaliar a qualidade das revisões sistemáticas foi utilizada a escala AMSTAR. Após o processo de triagem e elegibilidade, 31 artigos de revisões sistemáticas foram incluídos para leitura na íntegra. Os principais resultados analisados foram o risco de complicações obstétricas envolvendo parto prematuro, quadros de pré-eclâmpsia e eclâmpsia e um apego mãe-filho negativo; para o bebê os principais achados envolvem o baixo peso ao nascer, malformações cardíacas e malformação do tubo neural. Em relação a lactação, as principais classes de medicamento aparentam segurança ao não passar substância em grande quantidade pelo leite materno. Diante do exposto pode-se concluir que os medicamentos psicotrópicos podem ser utilizados durante a gestação e a lactação desde que seja feita a escolha do melhor tratamento para a mãe e o menor risco para o bebê.

Palavras-chave: Medicamentos psicotrópicos. Gestação. Lactação. Transtornos mentais. Overview.

MOUSINHO, C. E. C. Evaluation of the use of psychotropic drugs during pregnancy and lactation: Overview of systematic reviews, 2021. Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba.

ABSTRACT

Mental disorders have gained prominence in recent years due to emotional and social behavior changes, which can often be disabling; these disorders have become a major public health problem with a large annual cost. Women are more susceptible to developing one of these disorders, especially during late adolescence and early adulthood, which may coincide with the time of pregnancy. Therefore, 15% of pregnant women have a depressive or anxious event, which can happen concurrently, however there is often no follow-up of therapy and the relapse rate of depressive symptoms such as sadness, fatigue and loss of life expectancy tends to reappear. These symptoms can be extended to the postpartum period, presenting events such as Postpartum Depression and Baby blues, requiring adequate therapeutic intervention. Therefore, the rate of use of psychotropic medications has grown in recent years and raised a worrying warning about their passage through breast milk and possible teratogenic effects on children. Considering this scenario, the role of the pharmacist is essential in terms of monitoring pharmacotherapy, intervening if necessary and advising the mother and the family. In this context, publications are constantly published about these special groups and recently their association with psychotropic medications. This study aimed to analyze the main obstetric complications and teratogenic effects associated with the use of these drugs during pregnancy and lactation. From this, a broad search for systematic reviews that portrayed the risks of these substances for the mother and baby was carried out in reliable databases, namely Medline/Pubmed and Scielo. The search strategy was previously defined following the PRISMA and Cochrane recommendations, the screening, eligibility, and data extraction steps were performed in duplicate in Excel® spreadsheets. A third reviewer was responsible for the decision in cases of disagreement. To assess the quality of systematic reviews, the AMSTAR scale was used. After the screening and eligibility process, 31 articles from systematic reviews were included for full reading. The main results analyzed were the risk of obstetric complications involving preterm birth, pre-eclampsia and eclampsia and a negative mother-child attachment; for the baby, the main findings involve low birth weight, cardiac malformations, and neural tube malformations. Regarding lactation, the main drug classes appear to be safe by not passing substance in large amounts through breast milk. Given the above, it can be concluded that psychotropic drugs can be used during pregnancy and lactation as long as the best treatment for the mother and the lowest risk for the baby is chosen.

Keywords: Psychotropic drugs. Pregnancy. Lactation. Mental disorders. Overview.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Principais efeitos dos principais hormônios durante a gestação	22
Figura 2. Pirâmide da Saúde Baseada em Evidências	50
Figura 3. Proposta da Nova Pirâmide de Evidências	51
Figura 4. Esquematização da elegibilidade das revisões sistemáticas	54
Figura 5. Diagrama de Prisma	59

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Denominação das listas de substâncias sujeitas a controle especial	34
Quadro 2. Modificações realizadas a partir da RDC N 473, de 24 de Fevereiro de 2021	36
Quadro 3. Efeitos adversos dos ISRS	38
Quadro 4. Efeitos adversos dos IRSN	39
Quadro 5. Principais medicamentos utilizados durante a gestação por automedicação	44
Quadro 6. Categoria de risco de medicamentos na gravidez (FDA: 1979)	46
Quadro 7. Comparação das Regras de Gravidez e Lactação: 1979 Vs 2015	48
Quadro 8. Acrônimo de PICOS	52
Quadro 9. Estratégia de busca	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características das revisões sistemáticas incluídas	62
Tabela 2. Desfechos clínicos na gestação e na lactação	71
Tabela 3. Avaliação da qualidade metodológicas das revisões incluídas	85

LISTA DE GRÁFICO

Gráfico 1. Pontos-chave da Classificação Internacional de Doenças 2022	28
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

AMSTAR - Assement Of Multiple Systematic Reviews

ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária

ADT - Antidepressivos Tricíclicos

BSID - Escala Bayley de Desenvolvimento para Bebês e Crianças

CA - Câncer

CID - Classificação Internacional de Doenças

DA - Dopamina

DCC - Doença cardíaca congênita

DM - Diabetes *Mellitus*

DPP - Depressão Pós-parto

DSM - Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais

FDA - Food and Drugs Administration

hCG - Hormônio da Gonadotrofina Coriônica Humana

hPL - Hormônio de Lactogênio Placentário Humano

IMAO - Inibidor de Monoamina Oxidase

IRSN - Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

ISRS - Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

LSD - Dietilamida do ácido lisérgico

MBE - Medicina Baseada em Evidência

NA - Noradrenalina

OoR - *Overview*

PRISMA - *Preferred Of Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analysis*

PLLR: *Pregnancy and Lactation Labeling Rule*

QI - Quociente de Inteligência

QUORUM - Quality Of Reporting Of Meta-analysis

RDC - Resolução de Diretoria Colegiada

RS - Revisão Sistemática

SARS-CoV-2 - Coronavírus 2 da Síndrome Respiratória Aguda Grave

SB - Síndrome de Burnout

SCIELO - Scientific Electronic Library Online

SNC - Sistema Nervoso Central

SNGPC - Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados

TCM - Transtorno Mental Comum

TDAH - Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade

TEA - Transtorno de Espectro Autista

TOC - Transtorno Obsessivo Compulsivo

TPP - Trabalho de Parto Prematuro

TSH - Hormônio Tireoidiano Fetal

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REFERENCIAL TEÓRICO	20
2.1 Gestação e Lactação	20
2.1.1 A gestação	20
2.1.2 Alterações fisiológicas	21
2.1.3 A lactação	23
2.2 Transtornos mentais	24
2.2.1 Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações mentais (DSM-5)	26
2.2.2 Classificação Internacional de Doenças (CID)	27
2.2.3 Principais Transtornos Mentais	28
2.2.4 Transtornos Mentais em gestantes	31
2.3 Substâncias psicotrópicas	33
2.3.1 Portaria nº 344, de 12 de Maio de 1998	34
2.3.1.1 Tipos de Receituário	36
2.3.2 Principais classes de medicamentos psicotrópicos	37
2.3.2.1 Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)	37
2.3.2.2 Inibidores da Recaptação de Serotonina-Norepinefrina (IRSN)	39
2.3.2.3 Antidepressivos atípicos	40
2.3.2.4 Estabilizadores de Humor	40
2.3.2.5 Antidepressivos tricíclicos (ATC)	40
2.3.2.6 Classes de medicamentos dopaminérgicos	41
2.3.2.6.1 Agentes Antipsicóticos Típicos	41
2.3.2.6.2 Agentes Antipsicóticos Atípicos	42
2.4 Medicamentos na Gestação e Lactação	42
2.4.1 Histórico	42
2.4.2 Avaliação do risco de medicamento	44
2.5 Saúde Baseada em Evidências	49
3 OBJETIVOS	55
3.1. Objetivo Geral	55
3.2. Objetivos Específicos	55

4 METODOLOGIA	56
4.1 Busca e triagem	56
4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão	57
4.3 Triagem e extração de dados	57
4.4 Avaliação da qualidade	57
5 RESULTADOS	59
5.1. Características das Revisões Sistemáticas	59
5.2 Desfecho clínico das revisões sistemáticas	66
5.2.1 Desfecho na gestação	66
5.2.1.1 Complicações neonatais	66
5.2.1.2 Complicações obstétricas	69
5.2.2 Desfecho na lactação	70
5.3 Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas	84
6. Discussão	88
7. Conclusão	91
8 Referências	101
9 ANEXOS	100
Anexo A - Modelo de receita de controle especial “C1”	100
Anexo B - Modelo de notificação de receita para retinoides sistêmicos	100
Anexo C - Modelo de receita de controle especial “A”	101
Anexo D - Modelo de receita de controle especial “B”	101
Anexo E - Modelo de receita de controle especial “B2”	101
ANEXO F – Resumo do receituário, prescrição e balanços de medicamentos sujeitos a controle especial	102

1 INTRODUÇÃO

Os transtornos mentais são condições clínicas que levam a alterações neurológicas as quais causam modificações nos sentimentos, expectativa de vida e comportamentos sociais (CARVALHO; ARAÚJO; BERNARDES, 2016), tornou-se de grande importância para a saúde pública em virtude de sua enorme prevalência e por ser um grande fator de incapacidade para muitos pacientes, sendo estimado um custo de US\$ 6 trilhões de dólares até 2030 (ROCHA; HARA; PAPROCKI, 2015). A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que até o ano de 2030 a depressão seja responsável pela maior carga global de doença e que as mulheres são mais susceptíveis do que os homens, principalmente durante a gravidez em decorrência dos picos hormonais (TAN *et al*, 2021).

Nesse sentido, a principal condição que acomete as gestantes é a depressão, responsável por 10 a 15% dos diagnósticos de transtorno mental nesse grupo, também são relatadas outras doenças como ansiedade, transtorno afetivo bipolar e epilepsia, entretanto são responsáveis por um número menor de casos (LOPEZ-YARTO, *et al*, 2012; SALAMEH; HAAL, 2020). Como consequência, a prescrição de medicamentos psicotrópicos tem crescido nos últimos anos e os antidepressivos já são responsáveis por 8% do total de medicamentos prescritos durante o período gestacional (ANDRADE, 2017).

Tendo isso em vista, faz-se necessário o acompanhamento do tratamento por toda a gestação a fim de monitorar possíveis complicações obstétricas e malformações fetais, além disso, a amamentação deve ser analisada junto à equipe para evitar que haja passagem dessas substâncias para o bebê durante a lactação (DAVANZO, *et al*, 2011).

Os efeitos teratogênicos são associados a alterações na formação de órgãos e tecidos fetais, podendo levar a malformações neurológicas, cardíacas, pulmonares e formação do tubo neural. Essas alterações tendem a acontecer nos primeiros meses de gestação, entre a 2º e 8º semana após a concepção. A isotretinoína, a talidomida e o fluconazol são associados a complicações quando utilizados na gestação. (ISMP, 2019).

O farmacêutico tem papel crucial no acompanhamento da farmacoterapia de mulheres gestantes em virtude do seu conhecimento sobre os principais efeitos adversos dos medicamentos, e das melhores bases de dados para obtenção de informação a respeito do risco de possíveis complicações com o uso de um medicamento inapropriado. Bem como, caso necessário, fazer uma intervenção junto à equipe médica para avaliar uma possível troca pensando no melhor para a mulher e para o bebê (SILVA, 2013).

A Revisão Sistemática é um tipo de estudo secundário que visa à diminuição de viés a partir de critérios claros, objetivos e formais de inclusão e exclusão bem como uma metodologia robusta (ZOLTOWSKI *et al*, 2014). Essa redução no viés tem como principal consequência a menor tomada de decisões equivocadas, tornando o processo mais confiável (PIMENTA, 2015).

Diante do exposto, este trabalho tem por objetivo analisar as principais complicações decorrentes do uso de medicamentos psicotrópicos durante a gestação e lactação, a fim de permitir a identificação das principais substâncias relacionadas a malformações fetais.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Gestação e Lactação

2.1.1 A Gestação

O processo gestacional inicia-se a partir da fusão da membrana do espermatozoide com a membrana do ovócito, esse ligamento acontece devido à presença de receptores na membrana do ovócito que permite o reconhecimento do primeiro espermatozoide que chega. A ligação entre essas membranas funciona como um sinal para que o corpo continue o processo de meiose e complete a segunda divisão. Além disso, quando a fusão acontece há o impedimento da poliespermia graças à reação cortical, essa reação permite que a membrana do óvulo libere grânulos corticais que irão alterar a membrana e a zona pelúcida a sua volta impedindo que um novo espermatozoide se ligue (SILVERTHORN, 2015).

As divisões mitóticas começam a partir da formação do zigoto que irá percorrer através das tubas uterinas até o útero, aonde irá se instalar e iniciar a gestação (SILVERTHORN, 2015). Trata-se de um processo fisiológico que se estende por 40 semanas e termina com o nascimento da criança, durante todo esse processo ocorrem diferentes modificações na vida das pessoas envolta da gestante, entretanto as principais mudanças ocorrem com a mãe passando por alterações fisiológicas, emocionais e físicas (COUTINHO *et al*, 2014).

Vale salientar que as mudanças não são limitadas durante a gravidez, mas também são estendidas até o término da lactação (RODRIGUES, 2010). Para que as modificações não tenham um impacto negativo sobre a vida das mulheres é imprescindível o acompanhamento pré-natal por profissionais qualificados no intuito de reduzir a probabilidade de complicações clínicas e obstétricas tanto para a gestante quanto para a criança, através do acompanhamento é permitida a identificação de fatores de risco e a probabilidade de uma gravidez de alto risco (BRASIL, 2012; DIAS *et al*, 2018). Para Caldeyro-barcia (1973): Gestação de alto risco é “aquela na qual a vida ou a saúde da mãe e/ou do feto e/ou do recém-nascido têm maiores chances de serem atingidas que as da média da população considerada”.

Por mais que seja um processo fisiológico, é um momento de grande instabilidade emocional e de inseguranças que necessita de suporte familiar e dos profissionais da saúde a fim de diminuir as preocupações da mãe quanto a sua saúde e de seu filho (PIO, 2015). O grupo populacional que tem menor probabilidade de desenvolver alguma doença durante a gestação está entre os 15 a 35 anos de idade e peso entre 39 a 75 kg (BRASIL, 2010).

2.1.2 Alterações fisiológicas

A partir da implantação do blastocisto na parede do útero, o corpo começa a sofrer uma série de eventos fisiológicos. Inicialmente, um hormônio produzido nas vilosidades coriônicas e na placenta - o hormônio da gonadotrofina coriônica humana (hCG) - mantém o corpo lúteo intacto. Esse corpo lúteo é o responsável pela liberação de estrogênio e progesterona, até a 7ª semana onde a placenta assume seu lugar na produção de progesterona e o corpo lúteo pode ser degenerado; outra função do hCG envolve a produção de testosterona em resposta a produção do desenvolvimento de testículos em fetos masculinos. O pico deste hormônio na gravidez é no terceiro mês de gestação e posteriormente diminui, é comumente utilizado para realização de testes de gravidez (SILVERTHORN, 2015).

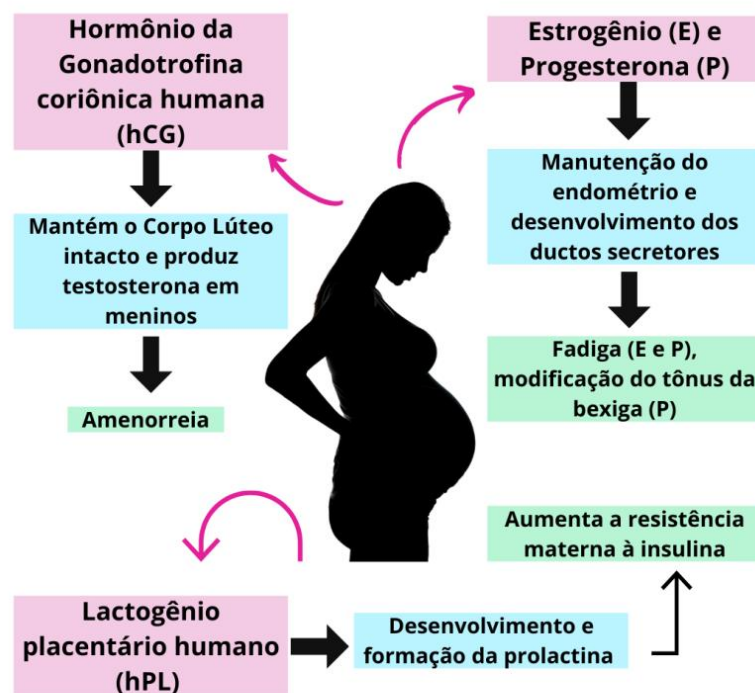
Ademais, outro hormônio chamado de Lactogênio placentário humano (hPL) é produzido pela placenta. O hPL é envolvido no processo de desenvolvimento e na formação da prolactina, mulheres que apresentam um defeito genético na produção do hPL ainda conseguem produzir adequadamente a mama e o leite. Por fim, a progesterona e o estrógeno são produzidos durante toda a gestação sendo responsáveis, respectivamente, para a manutenção do endométrio e desenvolvimento dos ductos secretores do leite materno (SILVERTHORN, 2015).

Vale salientar que durante o período da gravidez as mulheres estão mais susceptíveis a desenvolvimento e cronificação de doenças sendo o Diabetes *Mellitus* (DM) e a Hipertensão Arterial Sistêmica as principais associadas, também estão associados fatores como obesidade e depressão (ZOET *et al.*, 2019). Em relação a DM gestacional, há produção do lactogênico placentário funcionando como hiperglicemiante além de enzimas que podem degradar insulina e levar a um quadro de resistência à insulina (NEGRATO, 2016).

Durante a gestação há aumento de até 50% na produção de iodo por estímulo do estrogênio, sendo a segunda metade da gestação responsável pela maior quantidade de hormônio tireoideo fetal (TSH). A explicação para que os valores de TSH sejam menores no primeiro e segundo trimestre é muito provavelmente em detrimento dos níveis de hCG mais elevados nesse período e decaindo posteriormente no terceiro e quarto trimestres (GABERŠČEK; ZALETEL, 2011).

O impacto desses principais hormônios sobre os sintomas gestacionais estão relacionados à amenorreia em decorrência de altos níveis de melatonina, responsável pela regulação dos ciclos cicardianos, por ação da gonadotrofina coriônica humana (TENORIO *et al*, 2015), o estrogênio e a progesterona estão associados ao aumento da fadiga no início da gestação, a progesterona é ainda causadora de modificação no tônus da musculatura lisa da bexiga levando a um menor controle urinário, podendo ocasionar retenção urinária por associação ao aumento do útero; os níveis de ácido no estômago junto a alteração na motilidade intestinal tendem a causar náuseas principalmente no início da gestação se estendendo até o fim do segundo trimestre dependendo da mãe (GOUVEIA, 2019). As principais alterações dos principais hormônios estão descritas na imagem abaixo:

Figura 1: Principais efeitos dos principais hormônios durante a gestação



Legenda:		Hormônios
		Funções na gestação
		Efeitos fisiológicos

Fonte: Autor, 2021.

2.1.3 A Lactação

Fisiologicamente, as mulheres apresentam desde a sua puberdade um complexo hormonal para maturação das glândulas mamárias e esse complexo permite o estímulo para produção e liberação do leite materno. A prolactina e a ocitocina são os hormônios hipofisários responsáveis pela secreção e ejeção do leite, a quantidade que é expelida depende do estímulo de sucção (Amaral, 2020).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) caracteriza o aleitamento materno como um processo pelo qual o lactente recebe leite materno independentemente de consumir outros materiais. Além de ser importante valor nutricional para a criança, atua também como agente imunizante protegendo-o de patógenos nos primeiros meses de vida, para a mulher ajuda na involução do útero após o parto como também protege do desenvolvimento de câncer de mama e ovário (FURTADO; ASSIS 2018). O leite materno contém diferentes substâncias, dentre elas água em maior quantidade, proteínas, lipídeos, carboidratos e vitaminas e minerais (NETO, 2013; SOUSA *et al*, 2021).

Os benefícios da amamentação são gigantes, tanto para as crianças quanto para as mães (VICTORIA *et al*, 2016; FURTADO; ASSIS, 2012; SOUSA *et al*, 2021). Os benefícios para os bebês e crianças estão na redução de mortalidade em países de baixa e alta renda, as crianças que não foram amamentados até os seis meses apresentaram um aumento no número de mortes: 4,1 vezes (meninas) e 3,5 (meninos), em relação aos efeitos de longo prazo estão à diminuição da probabilidade em desenvolver DM tipo II, maior desenvolvimento cognitivo e de inteligência e redução na chance de desenvolver excesso de peso e obesidade (VICTORIA *et al*, 2016). Por fim, outros fatores estão associados à melhora na qualidade de vida dessas crianças como o benefício do contato pele a pele (CPP), ajuda no desenvolvimento das estruturas orais e melhora o funcionamento respiratório (SOUSA *et al*, 2021).

Para a saúde da mulher, favorece a liberação de ocitocina e reduz o risco de desenvolver câncer de mama e de ovário, além das vantagens citadas anteriormente também está relacionada à menor probabilidade de desenvolver DM tipo II e ter uma perda de peso mais acelerada, sabe-se que não é processo fácil, mas sim doloroso, de fragilidade emocional e que muitas das vezes não há suporte familiar, entretanto os benefícios para ambos devem ser levados em conta, desde que seja sempre respeitando a vontade e o tempo da mãe. Nesse momento é fundamental a escuta do profissional da saúde para auxiliar o processo da lactação (SOUSA *et al*, 2021).

Há possibilidade da passagem de medicamentos através do leite sendo muitas vezes indicada a suspensão do tratamento farmacológico, no entanto leva ao prejuízo dos sintomas nas mães. A passagem tende a ser maior nos primeiros momentos pós nascimento visto que as células estão mais espassadas, como também existem diversos relatos de mastite responsável pelo aumento da circulação e, conseqüentemente, maior passagem de substâncias. Em contraponto, esse momento inicial é onde os neonatos necessitam de menos leite. Sendo assim, os medicamentos devem ser analisados de forma individualizada (BRASIL, 2014).

A prática de desmame tem crescido nos últimos anos apesar de inúmeras campanhas de incentivo ao aleitamento materno, existem diversos motivos para a não adesão e entre eles estão os fatores emocionais, biológicos, condições de trabalho e falta de participação familiar (FURTADO; ASSIS, 2012).

2.2 Transtornos Mentais

Segundo o atual Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mental (DSM) a definição de transtornos mentais caracteriza-se por:

Um transtorno mental é uma síndrome caracterizada por perturbação clinicamente significativa na cognição, na regulação emocional ou no comportamento de um indivíduo que reflete uma disfunção nos processos psicológicos, biológicos ou de desenvolvimento subjacentes ao funcionamento mental. Transtornos mentais estão frequentemente associados a sofrimento ou incapacidade significativos que afetam atividades sociais, profissionais ou outras atividades importantes.

Os transtornos mentais têm se destacado no cenário mundial devido a sua grande prevalência com maior quantidade de casos em países de média ou baixa renda, essas descobertas só foram possíveis graças os estudos comunitários após a Segunda Guerra Mundial. A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) e a

Organização Mundial de Saúde (OMS) estimam que a prevalência de pessoas que sofrem de algum transtorno mental é de 450 milhões de pessoas em todo o mundo (QUADROS *et al*, 2018). Em relação ao número de anos vividos com a incapacitação de alguns transtornos a estimativa chega a 32,4% de anos vividos e a 13% dos anos de vida ajustado devido àquela incapacidade (SANTOS *et al*, 2019).

O Brasil possui uma estimativa de 20% da sua população adulta com algum Transtorno Mental Comum (TCM), sendo que 3% desses casos tendem a evoluir para quadros mais graves e persistentes. A sintomatologia dos TCMs é bastante variada podendo ser demonstrada a partir de sofrimento psíquico por ansiedade e/ou depressão, há também sintomas não psíquicos como a insônia, a fadiga, dificuldade de se concentrar, perda de prazer, irritabilidade e problemas de memória (QUADROS *et al*, 2018).

A expressão Transtorno Mental Comum (TCM) foi elaborada por Goldberg e Huxley para expressar aqueles quadros que, por meio das classificações do Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders ou Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Mentais (DSM-5), não preenchem os critérios para fechar o diagnóstico para ansiedade e depressão. Os transtornos geram um imenso impacto socioeconômico visto que são doenças que podem levar a incapacidade quando não acompanhada sendo caracterizado como um grave problema de saúde pública (SANTOS *et al*, 2019). Em nível de Brasil, os gastos para a Saúde Mental são responsáveis por 2,3% do orçamento para o setor saúde (QUADROS *et al*, 2018).

Os trabalhadores são um alvo importante de TMC visto que muitas das vezes estão sobrecarregados e com a incapacitação de suas atividades gera um grande prejuízo econômico para a empresa e um prejuízo emocional para si mesmo, a tendência é de que a população trabalhadora tem maior difusão de TCM entre si, os homens têm se mostrado mais suscetíveis a desenvolver alguma problemática quando comparado às mulheres (CARLOTTO *et al*, 2011). Diante do cenário vivenciado nos últimos anos causado pela pandemia do SARS- CoV-2, o novo Coronavírus, os hospitais ficaram extremamente sobrecarregados e com poucas informações sobre o agente causador da pandemia; com o aumento no número de casos, internações e mortes, as equipes dentro dos hospitais se redobravam para garantir a assistência adequada as pessoas sendo a classes dos enfermeiros a mais sobrecarregada tendo muitas das vezes que dobrar os plantões para que algum

outro profissional que está a mais tempo de plantão pudesse descansar. A partir disso, os estudos a respeito da Síndrome de Burnout (SB) avançaram nos últimos anos a fim de avaliar a prevalência de SB em profissionais da saúde diante a pandemia (FREITAS *et al*, 2021).

2.2.1 Manual de Diagnóstico e Estatística das Perturbações Metais (DSM-5)

Diante da importância clínica que essas doenças têm ganhado nos últimos anos fazer o diagnóstico correto e no tempo ideal são fundamentais para que o paciente ganhe expectativa de vida. Atualmente, há duas ferramentas que são bastante utilizadas para o diagnóstico: a primeira delas é o Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mental (DSM) majoritariamente utilizado nos EUA e para fins de pesquisa, enquanto o segundo método é mais utilizado pelos outros países é a Classificação Internacional de Doenças (CID). Ambos os modelos são considerados “neokraepelianas”, pois seguem a perspectiva de Kraepelin de diferenciar as doenças por meio de sua psicopatologia e também através da evolução clínica.

Os DSM's I e II, publicados nos anos de 1952 e 1968 respectivamente, contaram com o modelo de Kraepelin utilizando a classificação vertical das doenças, colocando-as de maneira hierarquizada, a segunda edição não apresentou alterações significativas quando comparada a primeira (BANDEIRA; CAMPOS, 2017; MARTINHAGO, CAPONI, 2019). Enquanto isso, a terceira edição (1980) seguiu o sistema multiaxial de Robins e Guze (1972) que analisava a história do paciente por meio de 5 critérios: a descrição clínica; os testes laboratoriais; a delimitação de outros diagnósticos; estudos de acompanhamento e a história familiar do paciente, foi considerada uma revolução científica por trazer a medicina baseada em evidências. O DSM-IV também empregou o modelo multiaxial sendo diferenciado do projeto atual por ter como objetivo a visão do funcionamento do paciente e da sua doença enquanto o modelo antigo visava os aspectos sociais, cognitivos e funcionais (ARAUJO; NETO, 2017).

O DSM-IV, editado no ano de 1994, gerou um aumento no número de diagnósticos clínicos o que elevou a terapêutica farmacológica ou não da saúde mental (CAPONI, 2014).

Enquanto isso, o DSM-5 publicada em maio de 2013 abandona o sistema multiaxial por ser pouco utilizado na clínica e adota o dimensional permitindo o reconhecimento dos limites entre os transtornos, não sendo limitada apenas aos sintomas com também a seus comportamentos e alterações da funcionalidade. Nesse manual há destaque para os fatores de risco associados à determinada patologia e seus traços fisiológicos, tendo como uma de suas principais propostas o alinhamento a CID-11 em virtude das discrepâncias existentes com a CID-10 (BANDEIRA; CAMPOS, 2017).

A edição atual conta com três seções: I. Descreve as orientações para o uso clínico e forense, a II. Critérios e diagnósticos dos transtornos e, por fim, III. Estão dispostos os instrumentos para a avaliação dos transtornos mentais. (MARTINHAGO, CAPONI, 2019).

No entanto, o atual manual apresenta diversas oposições desde sua elaboração devido às fragilidades epidemiológicas presentes e a dissertação apenas para descrever denominações, tendo um dos principais fundadores da pesquisa o Instituto Nacional de Saúde Mental dos Estados Unidos (NIMH) abandonando o DSM-5, mas também a crítica da chefe de equipe, Allen Frances, que elaborou a DSM-IV (BANDEIRA; CAMPOS, 2017; CAPONI, 2014).

2.2.2 Classificação Internacional de Doenças (CID)

A Classificação Internacional de doenças (CID) funciona como uma ferramenta epidemiológica mantida pela Organização Mundial de Saúde servindo como meio de alinhar as Políticas Públicas de Saúde com as condições sociais existentes, em virtude do momento de globalização evidenciado pelo desenvolvimento econômico e social (SBD, 2017). Esse documento apresenta as classes e subclasses de problemas relacionados à saúde como também as causas externas de doença ou morte, alguns dos pontos abordados são: doenças do aparelho geniturinário, do sistema digestivo e transtornos mentais e comportamentais (GALVÃO, RICARTE, 2021).

A CID permite a atualização de estatísticas e levantamento de fatores de risco relacionados à mortalidade e morbidade garantindo o registro, a análise e a interpretação dos dados (ALMEIDA *et al*, 2019). Diante de sua importância a CID é atualizada a cada 10 anos desde sua primeira publicação em 1900, no entanto a última classificação (CID-10) que ocorreu em 1989 passou quase 30 anos sem sofrer grandes mudanças e isso se deve a política de atualização anual que permitiu que não tornasse obsoleta em menos de dez anos a partir de sua publicação. (ALMEIDA *et al*, 2019). Entretanto, por meio da disseminação das mídias sociais e a propagação de informação à saúde, a nova atualização é inteiramente digital e com menor probabilidade de erros (SBD, 2017).

Houve a necessidade de mudança na CID-10 visto que seus pontos apresentavam grandes limitações, dentre elas a necessidade de adequação para os meios tecnológicos e de traduções multilíngues; a orientação aprimorada ao usuário e a necessidade de atualização científica a partir da adição de novas definições (ALMEIDA *et al*, 2019).

A nova versão, denominada CID-11, entrará em vigor a partir do dia 1 de janeiro de 2022 devendo ser adotada por aproximadamente 115 países (GALVÃO; RICARTE, 2021) apresentando um novo conceito de linguagem e cultura, inserção das mídias a propagação de estudos científicos e garante o registro de dados para futuras decisões clínicas (WHO, 2019). A transição entre as duas classificações pode levar de 2 a 3 anos (GALVÃO; RICARTE, 2021). Sendo alguns dos pontos descritos no gráfico abaixo:

Gráfico 1: Pontos-chave da Classificação Internacional de Doenças 2022.



Traduzido da Organização Mundial da Saúde, 2019.

2.2.3 Principais Transtornos Mentais

O DSM-5 traz a denominação dos diferentes tipos de transtornos, alguns deles descritos abaixo:

- **Espectro de esquizofrenia e outros transtornos psicóticos:** nesse grupo estão presentes a esquizofrenia e os transtornos de personalidade esquizotípica (DSM-5, 2014).

São divididas em cinco domínios: os delírios, as alucinações, pensamento desorientado, comportamento agressivo e sintomas negativos. A esquizofrenia é o principal transtorno desse grupo podendo acometer aproximadamente dois milhões de brasileiros (BIERNATH, 2019).

A divisão da esquizofrenia em paranóide, desorganizada, catatônica indiferenciada e residual deixa de existir devido à baixa importância clínica. Para fins de diagnóstico deve apresentar dois ou mais dos cinco domínios citados anteriormente; também deve ser avaliado se houve modificação funcional em relação ao trabalho do paciente, ou de suas relações interpessoais; sinais contínuos de perturbação por, no mínimo, seis meses, sendo que ao menos por um mês os sintomas tenham se manifestado (DSM-5, 2014).

- **Transtorno de Epilepsia:** é caracterizado pelas crises que levam a grandes consequências cognitivas, comportamentais e psicológicas, sendo prevalente em 1% da população. Para os pacientes portadores

dessa doença há uma grande incapacidade visto que em muitas vezes podem apresentar problemas psicossociais que levam ao isolamento social e ao desemprego, bem como está associado a maior taxa de mortalidade.

Para que seja feito o diagnóstico do paciente com epilepsia ele deve apresentar ao menos uma crise epilética. Na prática, pode-se utilizar alguns fatores como diagnóstico de síndrome epilética ou ao menos 2 crises não provocadas dentro de um prazo de 24h (BRASIL, 2019).

- **Transtorno bipolar e outros transtornos relacionados:** é colocado entre o transtorno de esquizofrenia e o depressivo por funcionar como uma ponte entre as duas classes de acordo com a sintomatologia. Esses transtornos tendem a afetar 1,2% da população mundial (HUANG *et al*, 2014).

O transtorno Bipolar tipo I é compreendido como o transtorno maníaco-depressivo-clássico, ou seja, apresenta um episódio maníaco e podem acontecer alguns sintomas que acontecem no tipo II, como o episódio hipomaníaco e depressivo. Enquanto o tipo II precisa de um ou mais episódios depressivos maiores, mas também de, no mínimo, um episódio hipomaníaco (DSM-5, 2014).

A diferença entre mania e hipomania se dá através do primeiro ser caracterizada por um período de humor anormal, irritável, de caráter expansivo e com aumento de atividade e da energia (hiperatividade), possui duração de pelo menos uma semana e a frequência de sintomas pode chegar a aparecer todos os dias, enquanto a hipomania apresenta duração de pelo menos quatro dias e tem um começo repentino e progressivo (DSM-5, 2014).

O diagnóstico da mania e hipomania é caracterizado por, pelo menos, 3 dos 7 sintomas listados abaixo promovendo uma mudança significativa no seu comportamento.

1. Humor inflado ou sentimento de grandiosidade;
2. Diminuição da necessidade de sono;
3. Mais falante do que o costume;
4. Pensamentos acelerados;
5. Distração;
6. Aumento de atividade social, trabalho ou escola;
7. Envolvimento em atividades potencialmente dolorosas.

- **Transtornos depressivos:** representam o grupo de maior importância, são caracterizados pelo humor triste e vazio, geralmente apresenta alterações comportamentais e cognitivas que afetam seu funcionamento pode comprometer suas relações de trabalho e pessoais, esses transtornos são diferenciados entre si pela duração dos sintomas ou a etimologia atribuída (DSM-5, 2014).

Esse grupo inclui o transtorno depressivo maior caracterizado por episódios distintos num período de duas semanas podendo apresentar sintomas recorrentes; também faz parte desse grupo o transtorno depressivo persistente (distímia), é a forma mais crônica da doença e pode ser diagnosticada quando o paciente apresenta a perturbação de humor por um período de dois anos. Para o transtorno depressivo maior houve a exclusão do luto como um critério de exclusão para esse tipo de doença.

O DSM-5 traz um novo diagnóstico por meio do transtorno disruptivo de desregulação do humor é caracterizado pela explosão do seu temperamento e também através de manifestações verbais, tendem a apresentar os sintomas três vezes ao longo da semana.

A prevalência desse transtorno anualmente varia entre 11 a 17% com uma estimativa de que aproximadamente 300 milhões de pessoas sofram com algum sintoma desse transtorno (OPAS, 2021), podendo ser causado por diversos fatores diferentes tendo como principais fatores de risco os riscos genéticos, fisiológicos e temperamentais. A tendência é que até o ano de 2030 a depressão deve se tornar a maior carga global de doenças, sendo as mulheres 1,7 vezes mais acometidas do que os homens (TAN *et al*, 2021). A doença pode ser acompanhada a partir de alterações nos principais neurotransmissores envolvidos no quadro depressivo, a serotonina e a noradrenalina (RUFINO *et al*, 2018).

- **Transtornos de ansiedade:** faz parte os transtornos que tem como sintomas o medo, ansiedade excessiva e perturbações comportamentais (DSM-5, 2014).

São diferenciados entre si a partir do gatilho envolvido no desencadeamento dos sintomas e são diferenciados também de outros fatores como a ansiedade adaptativa por causa da excessividade. Esse grupo é representado pelo transtorno

de pânico, pós-traumático, Ansiedade social, o transtorno obsessivo-compulsivo e a ansiedade generalizada.

2.2.4 Transtornos Mentais em gestantes

Dentre os transtornos mentais a depressão apresenta a maior prevalência afetando de 10 a 15% das mulheres grávidas, sendo as mães de baixa renda as mais susceptíveis a desenvolver algum grau depressivo além de possuir maiores dificuldades de terapias e métodos não farmacológicos, como dificuldade na aquisição de medicamentos (ANDRADE, 2017; ARAÚJO *et al*, 2020; McDONAGH, 2014; MOLYNEAUX, 2018; SHARMA *et al*, 2020).

Além da depressão, outros transtornos também podem ser desenvolvidos como, por exemplo, a ansiedade, o estresse pós-traumático, transtorno bipolar e as psicoses puerperais (ARAÚJO *et al*, 2020). A ansiedade atinge aproximadamente 17% das mulheres grávidas e em grande parte dos casos acontece junto ao quadro depressivo (McDONAGH, 2014). Outro transtorno de caráter crônico e que pode levar a incapacidade das mães é a esquizofrenia, essa doença atinge cerca de 1% da população mundial na fase adulta ou ainda no fim da adolescência, especialmente em mulheres costuma acontecer durante o período fértil levando a um início tardio no tratamento e sendo entrelaçado com a maternidade (HUANG *et al*, 2014). Além disso, podem ser desenvolvidos alguns transtornos como a ansiedade, o estresse pós-traumático, transtorno bipolar e as psicoses puerperais (ARAÚJO *et al*, 2020).

A taxa de gestantes que fazem uso de algum medicamento antidepressivo varia entre 3 a 13%, a indicação é para casos de depressão grave enquanto para os quadros leves e moderados a indicação é de psicoterapia (SHARMA *et al*, 2020). Além disso, muitas mulheres costumam desencadear alguns sintomas depressivos nos primeiros dias após o parto em contraposto poucas dessas mães são acompanhadas e tratadas (TAN *et al*, 2021). Diante da necessidade de utilizar algum medicamento antidepressivo deve ser feita a avaliação do risco-benefício, ou seja, se a prescrição daquele medicamento é seguro para a mãe evitando complicações obstétricas quanto para o bebê em nível de teratogenicidade (LOPEZ-YARTO, 2012; UDECHUKU, 2010).

O período pós-parto é compreendido como um momento de imensos sentimentos ao passo que os hormônios estão exacerbados nas mães, as cinco primeiras semanas são responsáveis pelas maiores chances de desencadear algum sintoma depressivo. Atualmente, dois transtornos psiquiátricos apresentam maiores evidências clínicas: A depressão pós-parto e o baby blues. O baby blues é uma fase transitória onde as puéperas estão mais fragilizadas, com instabilidade emocional, fadiga e cansaço por passar noites em claro e o estado de ansiedade exagerada com o bebê, essa fase tende a se estender por um período de 7 a 10 dias (WILSON *et al*, 1996).

Em relação à depressão pós-parto (DPP), ela acomete até 60% das mães de primeira viagem e uma prevalência de 19,2% em países em desenvolvimento, com maior probabilidade em mulheres com histórico de quadro depressivo durante a gestação (EL MARROUN *et al*, 2014; HOFFBRAND *et al*, 2001). A DPP afeta diretamente a relação mãe-filho podendo causar sérios problemas como o aumento no risco de mortalidade infantil, abuso ou até mesmo casos de homicídios. Não distante disso também está a alteração da relação com os demais familiares (WILLIAMS, ROSS, 2007).

Há ainda uma forma mais grave associada ao pós-parto que é a psicose, podendo atingir uma incidência de 2 mulheres a cada 1000 (WILSON *et al*, 1996).

2.3 Substâncias Psicotrópicas

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), substâncias psicotrópicas são aquelas que apresentam atuação no Sistema Nervoso Central (SNC) induzindo a alterações de humor, no comportamento e na cognição (CAVALCANTE; CABRAL, 2017). Essas substâncias podem ser de caráter natural ou sintético e são capazes de levar a dependência tanto física quanto psíquica (MARIANO; CHASIN, 2018).

Em relação às drogas ilícitas elas podem levar a alguns efeitos nocivos, em primeiro lugar há mudança na saúde do indivíduo a curto ou longo prazo, posteriormente, pode evoluir para efeitos crônicos como a cirrose hepática provocada pelo consumo excessivo de álcool. Em terceiro e quarto lugar, estão os efeitos na alteração da coordenação motora, concentração e perda do julgamento. Elas são classificadas em: a) depressoras, fazem parte os barbitúricos,

benzodiazepínicos, etanol e opiáceos, b) Estimulantes: cocaína e anfetamina; c) Psiodislépticas como o êxtase e, por fim, d) Alucinógenos: LSD. (CAVALCANTE; CABRAL, 2018).

No entanto, os medicamentos psicotrópicos, psicofármacos ou psicoativos atuam afetando as emoções, percepções e comportamentos a fim de estabilizar uma patologia existente. Esses medicamentos são aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e são prescritos em receituário de controle especial, como mostrado na Figura 1, conforme regulamentado pela Portaria nº 344, de 12 de Maio de 1998 (BRASIL, 2021).

Fazem parte desse grupo os ansiolíticos, sedativos e hipnóticos empregados em casos de ansiedade ou distúrbio do sono; os antipsicóticos usados para controle dos sintomas de alucinações ou psicoses; os Antidepressivos que nos últimos anos tem ganhado destaque a partir do aumento no número de casos de paciente com depressão; Estabilizadores de humor, sendo o principal deles o Lítio (PORTUGUESAS, 2021).

2.3.1 Portaria nº 344, de 12 de Maio de 1998

A Portaria nº 344 aprova o regulamento técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial, tornando-se a maior legislação nacional sobre os medicamentos controlados, e sendo atualizada através de Resoluções de Diretoria (RDC). Esses medicamentos devem ser guardados em local que forneça segurança, trancados e sob responsabilidade técnica do farmacêutico, a dispensação deve ser feita única e exclusivamente pelo farmacêutico sendo proibida a designação da função para terceiros (BRASIL, 1998).

Em virtude de sua responsabilidade, o profissional farmacêutico ao receber o receituário deve conferir se as informações do paciente estão corretas, caso contrário a dispensa do medicamento não é realizada, o preenchimento deve ser com letra legível, a quantidade de doses a ser dispensada deve ser em algarismos arábicos, sem rasura. Além disso, deve ser preenchido com o nome completo do paciente, endereço e data de emissão da receita (CRF-PR, 2015).

Esses medicamentos são dispostos em diferentes listas conforme seus mecanismos de ação. Sendo as receitas da lista “A” da cor AMARELA e

correspondentes aos entorpecentes, os medicamentos da “B” têm receituário AZUL e são representados pelos psicotrópicos, “C1” são as substâncias de controle especial e “C5” são os anabolizantes (BRASIL, 1998). O quadro 1 demonstra a disposição dos medicamentos em relação à lista a que estão sujeitos.

Quadro 1: Denominação das listas de substâncias a controle especial

LISTA	DENOMINAÇÃO
A1	Lista de substâncias entorpecentes
A2	Lista de substâncias entorpecentes de uso permitido somente em concentrações especiais
A3	Lista das substâncias psicotrópicas
B1	Lista das substâncias psicotrópicas
B2	Lista das substâncias psicotrópicas anorexígenas
C1	Lista de outras substâncias sujeitas a controle especial
C2	Lista das substâncias retinoicas
C3	Lista das substâncias imunossupressoras
C4	Lista das substâncias antirretrovirais
C5	Lista das substâncias anabolizantes
D1	Lista das substâncias precursoras de entorpecentes e/ou psicotrópicos
D2	Lista de insumos químicos utilizados

	para fabricação e síntese de entorpecentes e/ou psicotrópicos
E	Lista de plantas proscritas que podem originar substâncias entorpecentes e/ou psicotrópicas
LISTA F – Lista das substâncias de uso proscrito no Brasil	
F1	Substâncias entorpecentes
F2	Substâncias psicotrópicas
F3	Substâncias precursoras
F4	Outras substâncias

Fonte: Conselho Regional de Farmácia do Paraná, 2015.

As farmácias têm por obrigação o preenchimento da escrituração dos medicamentos controlados por meio do Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados (SNGPC) sendo, mais uma vez, responsabilidade única e exclusivamente do farmacêutico sendo proibida a delegação da atividade para terceiros. Cada empresa tem livre domínio para escolher o sistema que deseja trabalhar desde que esteja regulamentado com as normas da ANVISA, nesse sistema deve constar informações quanto à movimentação dos medicamentos na empresa (entrada e saída – venda, troca ou perdas), sendo enviadas num prazo de um até sete dias, no máximo (CRF-PR, 2015).

É imprescindível que a entrada dos produtos no inventário esteja correta, visto que se um antimicrobiano entra como um controlado e surge uma receita com quinze dias o medicamento poderia ser dispensado sem ser barrado pelo SNGPC. No entanto, caso o controlado entre como um antimicrobiano a receita com validade de mais de dez dias não será aceita pelo sistema (CRF-PR, 2015).

A Portaria nº 344 foi atualizada através de uma Resolução de Diretoria Colegiada - RDC Nº 473, DE 24 de Fevereiro de 2021. As atualizações consistem nas atualizações do Anexo I (Listas de Substâncias Entorpecentes, Psicotrópicas,

Precursoras e Outras sob Controle Especial) (BRASIL, 2021). Abaixo, no quadro 2, estão descritas algumas modificações:

Quadro 2: Modificações realizadas a partir da RDC N° 473, DE 24 de Fevereiro de 2021

MEDICAMENTO	ATUALIZAÇÃO	LISTA
Flualprazolam	Inclusão	B1
Etizolam	Inclusão	B1
MAPA (Metil Alfa-Fenilacetoacetato)	Inclusão	D1
Valerilfentanil	Inclusão	F1
AB-Fubinaca	Inclusão	F1
5F-AMB-Pinaca	Inclusão	F2
5F-MDMB-PICA	Inclusão	F2
Clobenzorex	Alteração	Remanejamento da Lista “A3” para a “F2”

Fonte: Autor, 2021.

2.3.1.1 Tipos de Receituário

As prescrições devem ser realizadas em receituário correspondente a lista que o medicamento faz parte. A primeira receita e a mais comum é a de Controle Especial, de cor BRANCA, exemplificada no Anexo A – Modelo de receita de controle especial - utilizada para as substâncias contidas nas listas C1e C5 e para os adendos das listas A1, A2 e B1. Essa receita deve ser preenchida em duas vias podendo ser manuscrita, digitada ou datilografada desde que legível e sem rasuras;

deve conter a descrição de 1ª via – Retenção da Farmácia ou Drogaria e 2ª via – Orientação do paciente (CRF-PR, 2015).

As Notificações de Receita, demonstrada no Anexo B, funcionam como documento que acompanham a receita e, portanto, autoriza a sua dispensação. É utilizado para dispensar medicamentos das listas “A1” e “A2” (entorpecentes), “A3”, “B1” e “B2” (psicotrópicas), “C2” (retinoicas para uso sistêmico) e “C3” (imunossupressoras). Deve ser preenchida de maneira legível e quantidade deve ser descrita em números arábicos, a notificação será retida pela farmácia e a receita é então devolvida ao paciente caramba comprovando a dispensação daquele medicamento. É personalizada e intransferível devendo conter apenas uma substância (BRASIL, 1998).

As receitas da Lista “A” são AMARELAS, Anexo C, e devem ser impressas com 20 folhas em cada talonário. Enquanto as da Lista “B” são dispostas na coloração AZUL, tendo validade de 30 (trinta) dias contando a partir da emissão, nos Anexos D e E são dados exemplos da receita “B1” e “B2”. (BRASIL, 1998).

Os medicamentos prescritos que estejam nas listas B1, C1 e C5 podem ser dispensados em até cinco ampolas ou para uma quantidade suficiente para o tratamento de até sessenta dias; enquanto os medicamentos das listas A, B2 (a exceção da sibutramina) e C2 podem ser dispensadas em até 5 ampolas ou quantidade suficiente para um tratamento de 30 dias (CRF-PR, 2015). O resumo dos receituários está descrito no Anexo F (Resumo do receituário, prescrição e balanços de medicamentos sujeitos a controle especial).

2.3.2 Principais classes de medicamentos psicotrópicos

2.3.2.1 Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS)

Introduzidos no mercado farmacêutico desde 1987 com a fluoxetina, os ISRS tornaram-se a primeira linha de tratamento para transtornos depressivos, de ansiedade e para o transtorno obsessivo-compulsivo (TOC). Outros medicamentos dessa classe são o citalopram, o escitalopram, a fluvoxamina, a paroxetina e a sertralina.

Quanto ao mecanismo de ação assemelha-se aos TCA, entretanto se mostram mais seletivos para os receptores 5HT levando ao aumento de serotonina na fenda sináptica e intensificando as respostas pós-sinápticas. Atualmente, é aceitável a teoria de que os ISRS em doses mais baixas se liguem primariamente aos receptores de serotonina, porém essa seletividade é perdida quando há o aumento da dose. Diferentemente dos TCAs, os ISRS tendem a apresentar menos efeitos adversos.

Não apresentam ligação significativa aos receptores colinérgicos, histamínicos e adrenérgicos, portanto são mais bem tolerados. No entanto, não são ausentes de efeitos colateral sendo o principal deles a disfunção sexual, compartilhada por todos os ISRS em diferentes níveis. Uma síndrome rara caracterizada por oscilações no estado mental do paciente, hipertermia e rigidez muscular é a Síndrome da Serotonina, essa síndrome é causa por uso concomitante de um ISRS com IMAO (Inibidor da Monoamina oxidase) (GOLAN *et al*, 2009). Os principais efeitos adversos estão presentes no quadro 3 abaixo:

Quadro 3: Efeitos adversos dos Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina

INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA								
Fármaco	Efeito colinérgico	Sono	Insônia/Agitação	Hipotensão ortostática	Prolongamento do intervalo QT	Transtornos Gastrointestinais	Ganho de peso	Disfunção sexual
Citalopram	0	0	1+	1+	1+	1+	1+	3+
Escitalopram	0	0	1+	1+	1+	1+	1+	3+
Fluoxetina	0	0	2+	1+	1+	1+	1+	3+
Fluvoxamina	0	1+	1+	1+	0 a 1+	1+	1+	3+

Paroxetina	1+	1+	1+	2+	0 a 1+	1+	2+	4+
Sertralina	0	0	2+	1+	0 a 1+	2+	1+	3+
0 =NENHUMA		1+ = LEVE	2+ = BAIXO	3+ = MODERADO		4+ = ALTO	DI: DADOS INSUFICIENTES	

Fonte: UpToDate, 2017.

2.3.2.2 Inibidores da Recaptação de Serotonina-Norepinefrina (IRSN)

Após início do tratamento com ISRS e não suprindo o efeito esperado é comum que migre para o segundo grupo de maior importância, os Inibidores da Recaptação de Serotonina-Noradrenalina (IRSN). Fazem parte desse grupo a Desvenlafaxina, a Duloxetina e a Venlafaxina. Podem ser utilizados também para o tratamento da dor neuropática.

Apresentam efeitos adversos bastante semelhantes quando comparados aos ISRS, isso devido ao modo de atuação ser parecido. Os IRSN atuam bloqueando os receptores 5HT e, em doses mais altas, tendem a bloquear também os bloqueadores de Noradrenalina (NA) (GOLAN *et al*, 2009). Os principais efeitos adversos estão descritos no Quadro 4.

Quadro 4: Efeitos adversos dos Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina

INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA E NORADRENALINA								
Fármaco	Efeito colinérgico	Sono	Insônia/Agitação	Hipotensão ortostática	Prolongamento do intervalo QT	Transtornos Gastrointestinais	Ganho de peso	Disfunção sexual
Desvenlafaxina	0	0	1+	0	0	2+	DI	1+
Duloxetina	0	0	1+	0	0	2+	0 a 1+	1+
Venlafaxina	0	1+	1+	0	1+	2+	0 a 1+	3+

0 =NENHUMA	1+ = LEVE	2+ = BAIXO	3+ = MODERADO	4+ = ALTO	DI: DADOS INSUFICIENTES
------------	--------------	---------------	---------------	--------------	----------------------------

Fonte: UpToDate, 2017.

2.3.2.3 Antidepressivos atípicos

A Bupropiona é o principal fármaco desta classe, há ainda a agomelatina, a mirtazapina, a nefazodona e a trazodona. Os dois últimos podem se enquadrar como moduladores da serotonina enquanto os demais apresentam outros mecanismos de ação.

O mecanismo de ação da Bupropiona se dá por meio do aumento dos níveis de serotonina e dopamina no cérebro, sendo utilizada na maioria dos casos para depressão atípica. Ao escolher esse medicamento deve ter muita cautela, pois é o antidepressivo com menor comprometimento sexual, entretanto há uma tendência de aumentar a ideação suicida.

Enquanto a mirtazapina age bloqueando os receptores 5HT_{2A}, 5HT_{2C} e auto receptor α_2 -adrenérgico, aumentando a neurotransmissão de NA e diminuindo a de 5HT₂. Os efeitos adversos mais visualizados são a alteração do sono funcionando como um potente sonífero, e o estímulo do apetite (GOLAN *et al*, 2009).

2.3.2.4 Estabilizadores de Humor

A carbamazepina, a lamotrigina, o lítio e o ácido valpróico constituem essa classe podendo ser utilizados para o transtorno de mania e depressão bipolar. O fármaco de maior uso na clínica é o ácido valpróico para tratar as mudanças de humor e impulsividade. Vale ressaltar que o uso de Lítio além da sua janela terapêutica pode ocasionar a intoxicação aguda pelo lítio e ser necessária a realização de diálise (GOLAN *et al*, 2009).

2.3.2.5 Antidepressivos tricíclicos (ADT)

Os fármacos que estão incluídos neste grupo são a imipramina (protótipo), a amitriptilina, a desipramina, a nortriptilina e clomipramina, recebe esse nome devido os dois anéis aromáticos ligados ao anel ciclo-heptano.

Sua atuação se dá por inibição da recaptação da Serotonina (5HT) e da Noradrenalina (NA), como também afetam a recaptação de Dopamina (DA). São utilizados como antidepressivos, mas também podem ser utilizados para alívio de dores, fibromialgia, em doses menores.

Apresenta como principal efeito adverso o risco cardiovascular, a exemplo do bloqueio atrioventricular. Outro efeito importante é em relação aos receptores muscarínico ou colinérgicos que levam a xerostomia (boca seca), náuseas, diarreia e constipação, em relação aos efeitos anti-histaminérgicos são relatos a sedação, a confusão em idosos e a constipação. Por fim, a tarquicardia reflexa é muito comum por consequência do antagonismo adrenérgico (GOLAN *et al*, 2009).

2.3.2.6 Classes de medicamentos dopaminérgicos

O tratamento para o transtorno da Epilepsia é feito através de medicamentos dopaminérgicos que permitem uma remissão no quadro de psicose podendo integrar o paciente a sociedade, a exceção de alguns casos.

Os efeitos provocados pelos antiepiléticos consistem a nível extrapiramidal promovido pelo bloqueio da Dopamina (DA), tem efeitos adversos semelhantes ao Parkinson pela lentidão, tremor característico e rigidez. Os antiepiléticos são divididos em típicos e atípicos (GOLAN *et al*, 2009).

2.3.2.6.1 Agentes Antipsicóticos Típicos

Apresentam duas classes principais: as fenotiazinas e as butirofenonas. O protótipo das fenotiazinas é a clorpromazina, aprovado em 1954, enquanto no segundo grupo o principal representante é o haloperidol. Geralmente, as butirofenonas apresentam um antagonismo mais potente dos receptores. São fármacos altamente lipofílicos e com metabolização pelo fígado.

Atuam bloqueando os receptores D2 nas vias dopaminérgicas do SNC, podendo ainda serem associados ao antagonismo dos receptores D2 mesolímbico, responsável pela hiperatividade e mesocorticais. São considerados menos efetivos para o tratamento da esquizofrenia.

Os principais efeitos adversos encontrados envolvem o nível extrapiramidal e podem parecer com os sintomas parkinsonianos. O evento adverso mais grave consiste na síndrome maligna neuroepiléptica (SMN) caracterizada por catatonia, febre e instabilidade autônoma; é uma síndrome rara, porém que leva à morte de 10% das pessoas que a desenvolvem. Além disso, podem levar ao aumento da secreção da prolactina podendo gerar um resultado de gravidez falso-positivo, isso se deve por causa da inibição da dopamina na hipófise (GOLAN *et al*, 2009).

2.3.2.6.2 Agentes Antipsicóticos Atípicos

Fazem parte desses agentes: A clonazina, a olanzapina, a quetiapina, a ziprasidona e a risperidona, a vantagem desses medicamentos sobre os atípicos se dá pela atuação sobre os sintomas “negativos” da esquizofrenia que os típicos não conseguem regular, além da maior efetividade da risperidona em comparação ao haloperidol para os sintomas “positivos”.

Seu mecanismo de ação envolve o antagonismo de receptores 5-HT₂ de serotonina, enquanto outros parecem atuar sobre receptores D₄ localizados no córtex frontal, na medula oblonga e também no mesencéfalo, esse último não pode ser usado para caracterizar todos os atípicos visto que a quetiapina não age dessa maneira.

Os efeitos adversos envolvidos são bem menos que os atípicos, podendo ser associados também o aumento da prolactina e, como consequência, a ginecomastia e a galactorreia. Somente apresentam efeitos piramidais quando usados em doses elevadas (GOLAN *et al*, 2009).

2.4 Medicamentos na Gestação e Lactação

2.4.1 Histórico

Acreditava-se até meados do final da década de 40 que os bebês estavam protegidos contra agentes externos, no entanto a partir da prescrição de Talidomida na década de 50, como sedativo e antiemético, para enjoo e náuseas e seus efeitos teratogênicos no decorrer dos anos houve uma mudança desse pensamento. Os

relatos de casos pelo uso da Talidomida permitiram a comunidade científica compreender que determinadas substâncias podem perpassar as barreiras biológicas, como o cordão umbilical e o leite materno (RIBEIRO *et al*, 2013).

A placenta funciona como um meio de troca entre a mãe e o feto permitindo a nutrição durante os meses intrauterinos sendo de extrema importância para o desenvolvimento da criança até seu nascimento (ISMP, 2019). Entretanto, também perpassam compostos medicamentosos e drogas ilícitas pelo fato de agir como uma barreira permeável levando ao feto efeitos farmacológicos e/ou teratogênicos, esses efeitos dependem de diferentes fatores como, por exemplo, a frequência e a dose daquele tratamento, a condição clínica da mãe e o período gestacional no qual a medicação foi prescrita (SANTOS *et al*, 2018; ROZAS, 2004).

Os riscos causados pelos medicamentos durante a gravidez são descritos desde a época de Hipócrates em seus “Aphorims” onde descreve “As drogas podem ser administradas às gestantes do quarto ao sétimo mês de gravidez. Após esse período a dose deve ser reduzida”. Outros métodos foram desenvolvidos ao longo dos anos e um deles foi o “horário embriopático” criado por Wilson em 1953, esse método analisa o risco associado ao período de gestação onde até as duas primeiras semanas pós-concepção o uso de medicamentos levava a morte do conceito, a lei do tudo ou nada; as drogas utilizadas no período da terceira à oitava semana de gestação levavam às malformações morfológicas e aqueles medicamentos na fase fetal, ou fim da gravidez, produziam anormalidades funcionais (ROZAS, 2004).

A partir do ano de 1979, nos Estados Unidos da América, a agência nacional de regulamentação Food and Drug Administration (FDA) regulamentou os critérios de risco de medicamentos na gravidez separando nas Categorias A, B, C, D e X, essa classificação foi adotada para as bulas dos medicamentos (AZEVEDO, 2019; ROZAS, 2004). No ano de 2015, a FDA lançou uma nova classificação e essa será abordada adiante.

2.4.2 Avaliação do risco de medicamento

A gestação é considerada um momento de alto risco por levar à vulnerabilidade e possibilidade de danos sendo necessária a prescrição e orientação adequadas a segurança da mãe e da criança, porém a maioria dos medicamentos utilizados por esse grupo apresentam informações de pré-comercialização escassas e apenas com estudos em animais (ISMP, 2019).

O período gestacional mais delicado é o primeiro trimestre, compreendido entre a 2º e 8º semana pós-concepção, pois é o momento em que ocorrem as principais formações embriológicas como a formação de tecidos e órgãos, como resultados das malformações causadas por medicamentos nesse período temos as malformações cardíacas, do tubo neural e alteração no desenvolvimento (ISMP, 2019). A partir dos riscos da automedicação e de medicamentos prescritos sem orientação adequada, a FDA lançou, em 1979, a Avaliação de Risco em 5 categorias (A, B, C, D e X), sendo utilizada para avaliar o risco-benefício do medicamento a partir de estudos comprovados. No quadro 6, demonstrado abaixo, pode-se verificar a descrição dessas categorias. (PERNIA *et al*, 2016; RIBEIRO *et al*, 2013; ROZAS, 2004).

Quadro 6: Categorias de Risco de Medicamentos na Gravidez (FDA: 1979)

CATEGORIA	RISCO	EXEMPLOS
A	Estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas não conseguiram demonstrar um risco para o feto no primeiro trimestre de gravidez.	Doxilamina Ácido fólico Levotiroxina
B	Estudos em animais não demonstraram risco para o feto como também não há estudos controlados em mulheres grávidas OU há estudos de reprodução	Amoxicilina Loratadina Ondansetron

	animal mostrando efeitos adversos, entretanto em estudos controlados com mulheres não há efeitos adversos para o feto.	
C	Estudos em animais mostraram efeitos adversos nos fetos OU não há estudos em animais ou em mulheres. O benefício deve ser maior que o efeito teratogênico para ser usado.	Fluconazol Metoprolol Sertralina
D	Evidência positiva para risco fetal, mas os benefícios podem superar os riscos.	Lisinopril Lítio Fenitoína
X	Evidência positiva de risco fetal e os riscos superam qualquer benefício.	Metotrexato Sinvastatina Varfarina

(Traduzido e Adaptado de Pernia *et al*, 2016)

Entretanto, com o passar dos anos percebeu-se que a classificação de risco por categoria levava a má interpretação e tinha caráter simplista não abrangendo todas as informações a respeito daqueles medicamentos gerando uma abertura para maiores riscos a gestação e a lactação, como também não aborda as consequências da descontinuação do tratamento (GUEDES, BRITO, SILVA, 2020; PERNIA *et al*, 2016). A partir disso, no ano de 2015 a FDA lançou uma nova classificação chamada Regra de Rotulagem para Gravidez e Lactação advindo do inglês Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR) que permite uma abertura das

categorias anteriores permitindo uma narrativa maior e detalhada a respeito dos possíveis efeitos adversos durante esse período (CASTRO, 2017).

A PLLR inclui as categorias anteriormente implantadas, muda as seções relacionadas à gravidez e lactação e adiciona uma nova. A seção da gravidez envolve o resumo de risco, registro de exposição na gravidez e dados e considerações clínicas; em relação a lactação serão apontados os resumos de riscos, dados e considerações clínicas e descrição da presença de droga no leite materno, enquanto a nova seção será utilizada para avaliar o potencial reprodutivo de homens e mulheres a partir da recomendação de teste de gravidez durante o uso de determinado medicamento, como no tratamento da Isotretinoína, ou se houver estudos em animais que demonstrem infertilidade ou perda pré-implantação (PERNIA, 2016). A fim de tornar mais esclarecedor as modificações entre a antiga regulamentação (1979) e a nova (2015), no Quadro abaixo encontra-se a descrição:

Quadro 7: Comparação das Regras de Gravidez e Lactação: 1979 Vs 2015.

REGRA ANTIGA (1979)	NOVA PLLR (2015)
Avaliação da Categorias de risco de gravidez (A, B, C, D, X)	Eliminação das categorias de risco quanto à gravidez.
Seção da Bula (8.1 e 8.2): Grávidas e Parto	Combinado para formar uma seção única sobre Gravidez: Registro de exposição de gravidez; Resumo de risco; Considerações clínicas e Dados.
Seção da Bula (8.3): Mães que amamentam	Seção para a Lactação abrangendo o resumo de risco, dados e considerações clínicas.
Requisito para que as informações sejam utilizadas sempre que as antigas se tornarem obsoletas	Requisito para atualizar o rótulo conforme a informação se torna desatualizada.

-	Nova seção: Avaliação do potencial reprodutivo em Homens e Mulheres abordando testes de gravidez, contracepção e infertilidade*.
PLLR = Regra de Rotulagem de Gravidez e Lactação. * Incluído apenas quando houver recomendações ou requisitos para teste de gravidez e / ou contracepção antes, durante ou após a terapia medicamentosa e / ou houver dados humanos e / ou animais sugerindo associação com o medicamento efeitos na fertilidade e / ou efeitos da perda pré-implantação.	

Traduzido de Pernia et al, 2016.

Essas informações devem ser empregadas pelos fabricantes assim que as informações forem sendo divulgadas, sendo necessário que todas as bulas estejam atualizadas e tenham as categorias de risco excluídas até junho de 2020, visto que a PLLR entrou em vigor em 30 de junho de 2015 (PLLR FDA, 2014).

Além da PLLR, há a nível internacional outras ferramentas para auxiliar a farmacovigilância, a indústria utiliza a “*E2E Pharmacovigilance Planning*”, auxiliando no período pós-comercialização do medicamento, outro método empregado é o guia para avaliação do risco de exposição de medicamentos em gestantes “*Evaluating the risks of Drug exposure in Human Pregnancies*” (AZEVEDO, 2019). No ano de 2011, A Organização Pan-Americana de Saúde disponibilizou o documento de Boas Práticas de Farmacovigilância para as Américas a fim de aumentar a segurança dos pacientes, buscando usar critérios uniformes para gerar alertas, confidencialidade das pessoas que notificaram as reações adversas, a veracidade dos dados coletados deve ser garantida (Organização Pan-Americana da Saúde, 2011).

2.5 Saúde Baseada em Evidências

O debate sobre a Medicina Baseada em Evidências (MBE) iniciou-se desde os séculos XVII e XVIII e teve sua consolidação no século XIX com a teoria da *medicine d'observation* de Pierre Charles Alexandre Louis. A prática da MBE consiste em tornar as decisões médicas mais críticas tornando o processo de

conhecimento constante e baseado em experiências clínicas já existentes, diminuindo a quantidade de diagnósticos e medidas terapêuticas equivocadas. Esse método não funciona como uma “receita de bolo” onde todos os pacientes são tratados da mesma forma para patologias semelhantes, mas sim o tratamento tende a ser individualizado (FARIA *et al*, 2021).

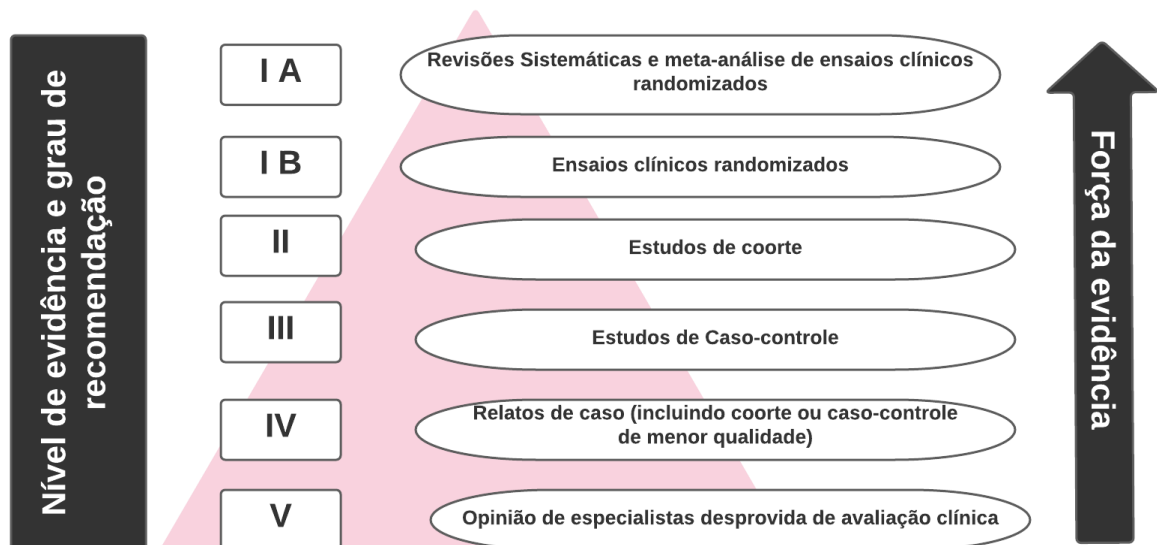
É uma prática que está sendo disseminada nos últimos anos atingindo os diferentes setores da saúde e dentre eles está a porta de entrada e o centro de comunicação com as demais redes do Sistema Único de Saúde, a Atenção Primária à Saúde, utilizada a fim de atingir seus objetivos quanto à promoção, recuperação, prevenção e cuidados paliativos da saúde de seus pacientes (SCHNEIDER; PEREIRA; FERRAZ, 2018).

Dentre os diferentes níveis de recomendação baseada em evidências, a revisão sistemática (RS) ocupa o topo da pirâmide e é realizada a partir da revisão de estudos primários existentes na literatura permitindo a análise da intervenção empregada. Esse método permite a busca de conflitos existentes entre a terapêutica para uma mesma patologia e auxilia nas pesquisas futuras. São acrescentadas na prática clínica em virtude de sua clareza de resultados e o resumo para intervenções necessárias (SAMPAIO; MANCINI, 2007). Logo, as revisões sistemáticas são estudos secundários com o objetivo de responder perguntas específicas e a partir disso realizar uma síntese rigorosa a respeito de estudos primários e buscar intervenções para a solução dos problemas existentes (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO. 2014).

Ademais a meta-análise é caracterizada dois ou mais resultados de estudos independentes gerando um único estudo com uma intervenção mais precisa, sendo responsável por integrar os resultados de modo estatístico e elevar a qualidade do estudo primário (BRASIL, 2012; SOUSA; RIBEIRO, 2012).

As principais limitações da RS envolvem a dificuldade em combinar os diferentes estudos quanto a população estudada, os desfechos (homogêneo ou heterogêneo) e o risco de viés, ou seja, erros sistemáticos que podem levar a distorções nos resultados das revisões. Em relação ao risco do viés, pode agrupar os erros nos estudos primários ou também equívocos da publicação (BRASIL, 2012).

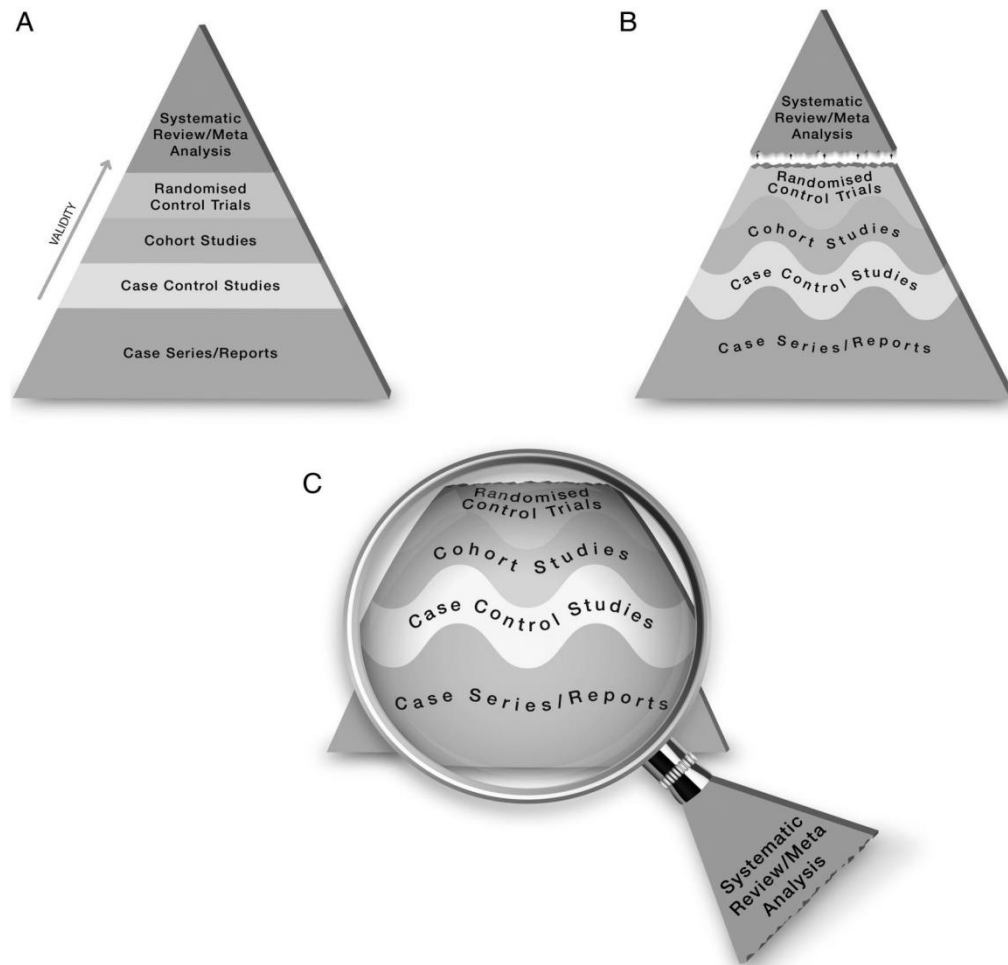
Diante de sua importância na prática clínica, a saúde baseada em evidência apresenta diferentes níveis de recomendações conforme mostrada na figura abaixo:

Figura 2: Pirâmide da Saúde Baseada em Evidências

Fonte: Adaptado de MOHER *et al.*, 2010.

Recentemente, foram realizadas duas propostas de modificação na tabela de evidência científica. A primeira consiste na alteração dos traços retos do modo antigo para linhas onduladas, visto que um estudo clínico pode perpassar o outro. Outra mudança proposta foi a retirada das revisões sistemáticas/ Meta-análise do topo com o intuito de funcionarem como uma lupa pela qual os outros métodos clínicos devem ser avaliados e, posteriormente, aplicados.

Figura 3: Nova proposta da pirâmide de evidências



Fonte: MURAD, M. H. *et al*, 2016.

Legenda: A) Pirâmide de Evidência Antiga; B) Modificações a partir do ondulamento das linhas e retirada da Revisão Sistemática e Meta-análise do topo; C) Utilização da RS e meta-análise como lupa para os demais estudos.

Para iniciar a pesquisa de uma RS deve-se ter em mente de forma clara e objetiva qual a pergunta que deve ser respondida ao fim das intervenções, um formato aceito para abordar as questões da pesquisa é o modelo acrônimo PICOS que aborda Paciente, Intervenção, Comparação, “Outcomes” (Desfechos) e “Study Design” (Desenho do estudo). Pode ser utilizado para construir diferentes pesquisas a partir da escolha adequada de cada ponto e tornar a evidência mais robusta (SANTOS; PIMENTA; NOBRE, 2007). As características de cada ponto são descritas no quadro abaixo:

Quadro 8: Descrição do Acrônimo de PICOS

Acrônimo	Definição	Descrição
----------	-----------	-----------

P	População	Explica detalhadamente qual a população e sua situação clínica incluída no estudo
I	Intervenção	Define quais os pontos serão investigados, pode ser eficácia de medicamento, uma nova terapêutica, método preventivo ou benefícios da alimentação
C	Controle ou comparação	Intervenção padrão a ser comparada com a intervenção do estudo realizado
O	Outcomes (Desfecho)	Resultados encontrados, pode ser clínico ou para avaliar a qualidade de uma nova prevenção
S	Study Design (Desenho do estudo)	Tipo de estudo que será incluído para análise

Fonte: Adaptado de SANTO; PIMENTA; NOBRE

A recomendação para elaboração da Revisão Sistemática é fundamental para que tenha qualidade na sua intervenção. Houve uma mudança da recomendação QUORUM (Quality Of Reporting Of Meta-analyses - Qualidade dos Relatos de Meta-análise) cujo objetivo eram as metanálises de ensaios clínicos randomizados para o PRISMA (*Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses* - Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análise) com o foco principal em estudos clínicos randomizados, mas também podendo ser empregados em outros tipos de estudos, além disso pode ser utilizado para avaliação crítica de revisões sistemáticas já publicadas (BRASIL, 2012; MOHER *et al*, 2015).

A partir de uma reunião de três dias em Ottawa, no Canadá, em junho de 2005 foi elaborado um esboço do checklist do PRISMA mantendo alguns pontos do

QUORUM e adicionando outros, essa checagem foi revisada 11 vezes até chegar ao seu modelo final que consiste num checklist de 27 itens (ANEXO A) e em um fluxograma de quatro etapas: identificação, seleção, elegibilidade e inclusão.

Junto à recomendação PRISMA tem a colaboração Cochrane, fundada em 1992 por Iain Chalmers, é uma instituição sem fins lucrativos e com o objetivo de disseminar informações a partir das intervenções propostas pelas revisões sistemáticas. No Brasil, o Centro Cochrane foi fundado na Universidade Federal de São Paulo no ano de 1997 (ATALLAH; CASTRO, 1998). As recomendações seguem os seguintes passos:

- **Formulação da pergunta chave:** a pergunta a ser respondida ao fim da intervenção deve ser de acordo com o Acrônimo de PICOS, onde (P) significa a população do estudo, (I) Intervenção, (C) Controle, (O) vem do inglês “Outcomes” (resultados/desfechos) e (S) vem do inglês “Study Design” (Desenho do estudo). A partir disso são elaborados os critérios de inclusão e exclusão para os artigos.

- **Localização dos estudos:** Os estudos devem ser procurados em bases de dados confiáveis a exemplo da MEDLINE (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) por meio de uma estratégia de busca definida anteriormente. Também podem ser utilizados dados não publicados por resultados não significativos e da literatura cinzenta que são estudos não publicados formalmente em livros e revistas.

- **Seleção dos artigos (Elegibilidade):** Deve ser realizado de maneira completa a partir da triagem inicial de títulos e seu resumo e, posteriormente, por meio da leitura na íntegra.

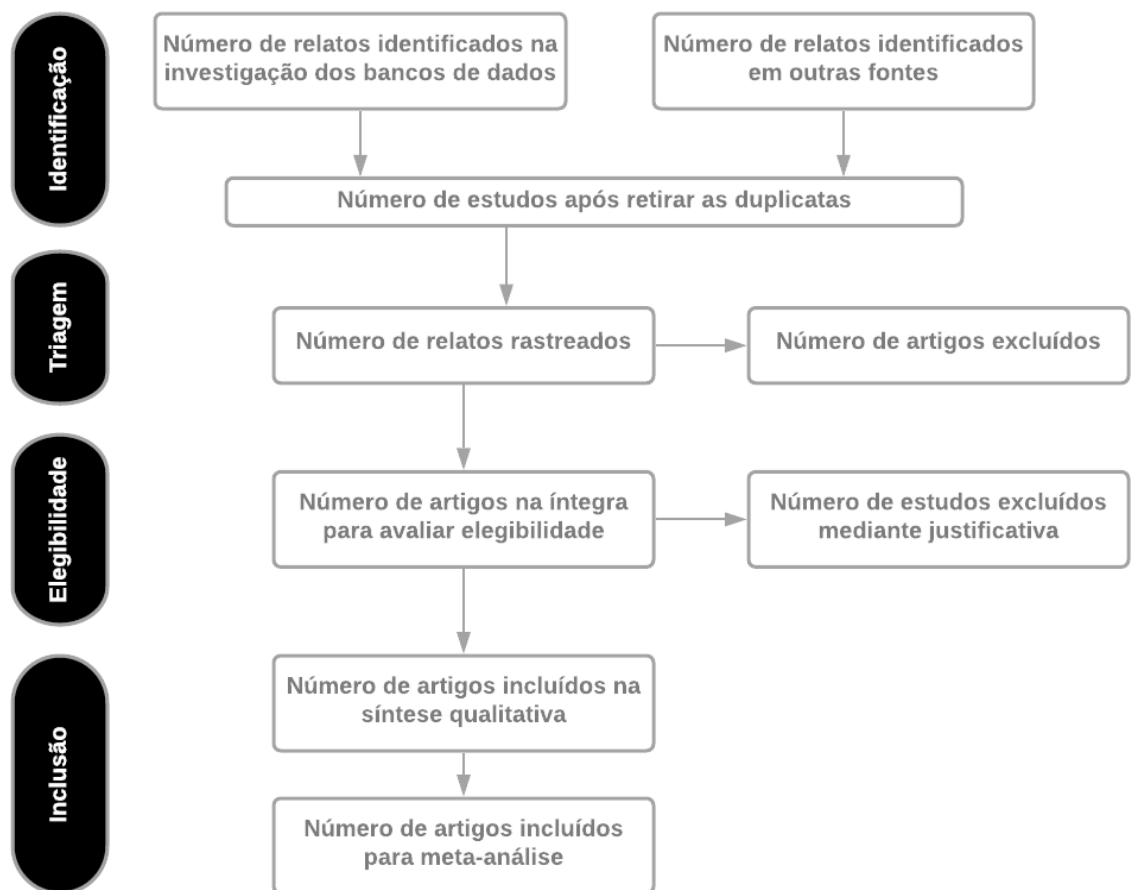
- **Coleta de dados:** Essa fase varia de acordo com cada RS, no entanto, devem ser coletadas as informações quanto ao público estudo, a metodologia empregada, suas intervenções e os desfechos clínicos ou não. Essa coleta é essencial para a elaboração de bons resultados.

- **Avaliação da qualidade metodológica e risco de viés:** Análise crítica dos estudos selecionados quanto sua metodologia e o risco de viés na publicação, as análises são feitas de forma individual para cada um dos artigos selecionados.

- **Síntese de resultados:** Podem ser de caráter qualitativo ou de maneira quantitativa.

- **Atualização da RS:** Devem ser feitas atualizações constantes e sugestões para edições posteriores (BRASIL, 2012; HIGGINS; GREEN, 2011; MOHER *et al*, 2010).

Figura 4: Esquematização para elegibilidade de artigos para Revisões Sistemáticas



Fonte: Adaptado de MOHER *et al.*, 2010.

A partir das RS é possível à elaboração de suas revisões que permitem a integração e síntese desses estudos secundários, as revisões das revisões sistemáticas são, portanto, chamadas de Overviews (OoRs) (SILVA *et al*, 2012). Esse desenho de estudo permite à prática clínica atualizações constantes quanto às intervenções terapêuticas ou não e os resultados de estudos recentes (HIGGINS; GREEN, 2011).

3 OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

A partir de revisões sistemáticas, levantar as informações a respeito do uso de medicamentos psicotrópicos por gestantes e os principais eventos adversos ao feto relacionados a essas substâncias, como também analisar os efeitos pós-parto e na lactação.

3.2. Objetivos Específicos

- Fazer levantamento bibliográfico sobre as principais complicações fetais e pós-nascimento em crianças que foram expostas, em útero, a medicamentos psicotrópicos;
- Avaliar as orientações quanto à lactação em mulheres que estão em tratamento para transtornos mentais;
- Comparar as diferentes classes de substâncias psicotrópicas avaliando a segurança e efetividade para as gestantes e para o feto.

4 METODOLOGIA

4.1 Busca e triagem

O presente estudo trata-se de uma revisão de revisões sistemáticas (Overview) que representavam o uso de medicamentos psicotrópicos na gestação e na lactação, foi realizada seguindo as recomendações dos Principais Itens para Relatar Revisões Sistemáticas e Meta-análises (PRISMA) (MOHER *et al.*, 2015; SHAMSEER *et al.*, 2015) e a Colaboração Cochrane (CARVALHO, A. P. V; SILVA, V.; GRANDE, A. J., 2013). A busca foi então realizada em duas bases de dados: 1) Medline/*Pubmed* e 2) Scientific Electronic Library Online (SciELO) no dia 02 de junho de 2021 seguindo as seguintes estratégias de busca:

Quadro 9: Estratégias de busca utilizadas para a realização da busca

Base de dados	Estratégia de Busca
Medline/Pubmed	(Mental Health[MH] OR Mental Health[tiab] OR Depression[MH] OR depression[tiab] OR Anxiety[MH] OR anxiety[tiab] OR insomnia[TIAB] OR bipolar disorder[MH] or bipolar disorder[tiab] or Mental Disorders[MH] OR Mental Disorders[tiab] OR psychiatric disorder[tiab]) AND (Pregnancy[MH] OR Pregnancy[TIAB] OR gestation[tiab] OR Pregnancies[TIAB]) AND (medication[tiab] OR medicine[tiab] OR drug[TIAB] OR medicament[tiab]) AND (Systematic review[tiab] OR Systematic Review [Publication Type] OR meta-analysis[tiab] OR Meta-Analysis [Publication Type] or Metanalysis[tiab])
SciELO	((Mental Health OR Depression OR Anxiety OR insomnia OR bipolar disorder OR Mental Disorders OR psychiatric disorder)) AND (Pregnancy OR gestation OR Pregnancies)) AND ((Systematic

	review OR meta-analysis or Metanalysis))
--	--

Fonte: Autor, 2021.

Os artigos publicados foram recuperados até a data de busca do estudo, foram realizadas as bases citadas acima visando a livre acessibilidade e a grande importância dentro do meio de pesquisa na área da saúde.

4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Inicialmente, a triagem foi realizada a partir da leitura do título dos artigos e de seu resumo, cujo principal objetivo de inclusão era a seleção de revisões sistemáticas com e sem meta-análise que abordavam o uso de medicamentos psicotrópicos na gestação e na lactação para posterior leitura na íntegra. Foram então excluídas diretrizes, revisões narrativas, estudos apenas em animais e os artigos que não abordavam o uso de substâncias psicotrópicas bem como abordavam apenas os transtornos mentais.

4.3 Triagem e extração de dados

Para a fase de extração de dados e de triagem, foram realizadas duas planilhas distintas na ferramenta Microsoft Office Excel 2007 previamente padronizadas pelos autores a fim de garantir qualidade e eficácia nas revisões sistemáticas encontradas. De modo primário, foi elaborada uma planilha no intuito de extrair os principais desfechos quanto às complicações causadas por esses medicamentos aos bebês, como também a fim de avaliar a prevalência dessas substâncias na lactação, e, por fim, os desfechos clínicos encontrados.

De modo secundário, foi realizada uma planilha contendo o tempo de busca, qual o método empregado nessas revisões, a quantidade de estudos que foram agrupados e as intervenções realizadas, quando realizada.

4.4 Avaliação da qualidade

As revisões sistemáticas foram submetidas à análise a partir do instrumento Assesment of Multiple Systematic Reviews (AMSTAR) buscando avaliar a

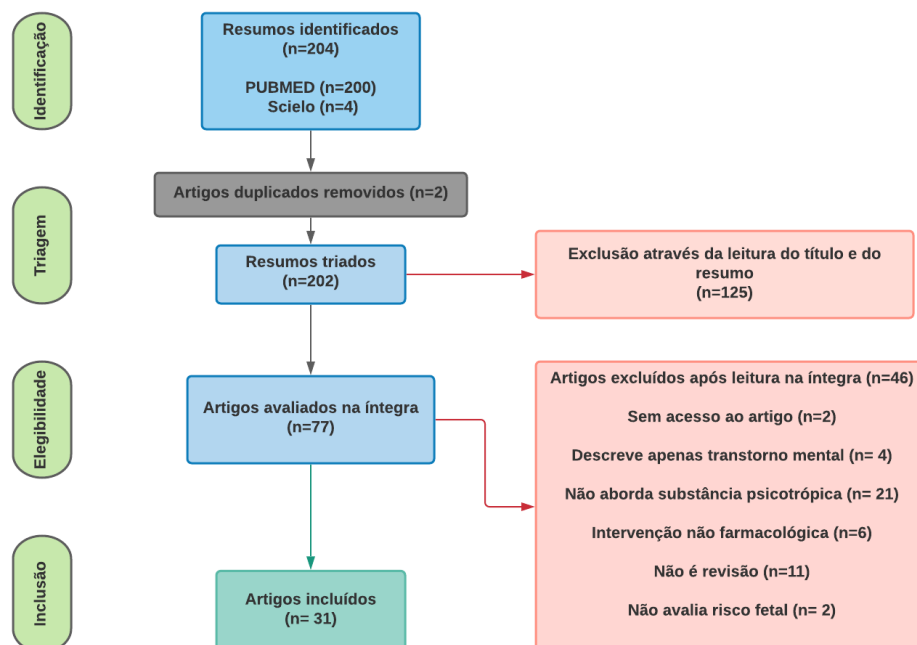
confiabilidade da metodologia empregada por cada estudo e probabilidade do viés em interferir na qualidade da revisão (COSTA, A. B. *et al*, 2015). Nos últimos anos, o AMSTAR passou por um processo de atualização (BEVERLEY *et al*, 2017) O modelo atual consiste com 16 itens que avaliam a qualidade da revisão sistemática:

1. Avaliação do Acrônimo de PICOS (População, Intervenção, Comparação, Outcomes e Study design);
 2. Verificação de declaração explícita de que os métodos previamente selecionados e que o relatório justifica qualquer desvio significativo;
 3. Explicação da seleção dos estudos para realização da revisão;
 4. Realização de uma ampla pesquisa da literatura;
 5. Verifica se a seleção foi realizada em duplicata;
 6. Verifica se a extração dos artigos foi realizada em duplicata
 7. Avalia se foi fornecido a lista dos estudos excluídos e os motivos da exclusão;
 8. Verifica se os estudos incluídos são descritos detalhadamente;
 9. Avaliação do risco de viés por uma técnica satisfatória;
 10. Analisa se as fontes de financiamento foram relatadas;
 11. Os métodos para combinação estatística devem ser avaliados;
 12. Avaliar o impacto potencial do risco de viés nos artigos individualizados;
 13. Foram avaliados os riscos de viés em estudos primários;
 14. Verifica se houve explicação clara a respeito da heterogeneidade apresentada;
 15. Discussão do impacto do viés a partir de uma síntese quantitativa e se esses resultados foram discutidos;
 16. Observa se os autores informaram o conflito de interesse
- (Traduzido de BEVERLEY *et al*, 2017)

5 RESULTADOS

A partir da estratégia de busca citada anteriormente foram recuperados um total de 204 artigos, sendo 200 deles na base de dados Medline/Pubmed e os outros 04 da Scielo. Foram excluídos inicialmente 2 artigos por serem duplicata e, após a leitura do título e resumo dos trabalhos, foram excluídos 125 artigos. Logo, 77 artigos foram direcionados para leitura completa e extração de dados. A partir dos critérios de inclusão e exclusão, 31 artigos foram incluídos no presente estudo.

Figura 5: Diagrama PRISMA para mapeamento do processo de revisão sistemática



Fonte: Autor, 2021.

5.1. Características das Revisões Sistemáticas

A maior parte das revisões sistemáticas incluídas apresenta como idioma original a língua inglesa (96,77%) e apenas um em alemão (3,23%); o período de busca das revisões foi compreendido entre 1948-2019. Enquanto isso, o número de estudos incluídos nessas revisões variou de 2 a 127, com uma média de 32 artigos incluídos, entretanto a maioria das pesquisas englobam 20 estudos ou mais (64,52%), em contrapartida 25,81% abrangiam 8 artigos ou menos.

Em relação ao desenho metodológico aplicado é bem diversificado, onde apenas 9 revisões empregaram apenas um método, onde 1 foi realizado a partir de Ensaio Clínico Randomizado (BAYAMPOUR *et al.*, 2020) e outros 9 empregavam o modelo de coorte prospectivo ou retrospectivo (BANACH *et al.*, 2010; GALBALLY; ROBERTS; BUIST, 2010; GENTILE, 2010; HILLEMACHER *et al.*, 2020; HUYBRECHTS *et al.*, 2014; JIANG *et al.*, 2019; ROSS *et al.*, 2013; VIUFF *et al.*, 2016; WEN; WALKER, 2004; WILLIAMS; ROSS, 2007). Outras 22 revisões empregavam mais de um método em sua metodologia, sendo o método de coorte prospectivo ou retrospectivo descrito em todas, podendo associado somente ao caso-controle em 11 casos (Adab *et al.*, 2004; Araújo *et al.*, 2020; BAR-OZ *et al.*, 2007; CHANG *et al.*, 2020; EKE, SACCONI, BERGHELLA, 2016; EL MARROUM *et al.*, 2014; GRIGORIADIS *et al.*, 2013; HEALY; LR NOURY; MANGIN, 2016; PARIENTE *et al.*, 2017; RIGGIN *et al.*, 2013; UDECHUCKU *et al.*, 2010), Registo de dados/ Relato de dados e série de casos foram descritos 4 (BROMLEY *et al.*, 2014; CUOMO; GORACCI; FAGIOLINI, 2018; GENTILE, 2014; GENTILE, 2014), os outros 5 estudos englobam ECR, coorte e caso-controle (FENGER-GRØN *et al.*, 2011; FITTON *et al.*, 2020; LOPEZ-YARTO *et al.*, 2012; MCDONAGH *et al.*, 2014 STEVENS *et al.*, 2019).

A meta-análise foi descrita em 11 dos 31 estudos (Adab *et al.*, 2004; BANACH *et al.*, 2010; BAR-OZ *et al.*, 2007; CHANG *et al.*, 2020; EKE, SACCONI, BERGHELLA, 2016; GRIGORIADIS *et al.*, 2013; HUYBRECHTS *et al.*, 2014; JIANG *et al.*, 2019; MCDONAGH *et al.*, PARIENTE *et al.*, RIGGIN *et al.*, 2013; e ROSS *et al.*, 2013).

Quanto aos medicamentos psicotrópicos utilizados, a maior parte dos estudos avaliou o risco dos Inibidores de Recaptação de Serotonina, sendo que 8 (25,81%) abordavam exclusivamente esses inibidores (BAR-OZ *et al.*, 2007; EKE, SACCONI, BERGHELLA, 2016; FENGER-GRØN *et al.*, 2011; HEALY; LR NOURY; MANGIN, 2016; LOPEZ-YARTO *et al.*, 2012; RIGGIN *et al.*, 2013; ROSS *et al.*, 2013; VIUFF *et al.*, 2016), o segundo grupo mais estudado isoladamente, com 7 revisões, foi o grupo dos anticonvulsivantes como o valproato de sódio, carbamazepina e lamotrigina (ADAB *et al.*, 2004; BANACH *et al.*, 2010; BROMLEY *et al.*, 2014; GALBALLY; ROBERTS; BUIST, 2010; GENTILE, 2014; PARIENTE *et al.*, 2017; STEVENS *et al.*, 2019). Os antipsicóticos foram avaliados 4 estudos (CUOMO; GORACCI; FAGIOLINI, 2018; GENTILE, 2010; GENTILE, 2014; HILLEMACHER *et*

al., 2020), enquanto isso outras 9 revisões abordavam os ISRS com IRSN, com valproato e com TCA (Araújo *et al.*, 2020; CHANG *et al.*, 2020; EL MARROUM *et al.*, 2014; FITTON *et al.*, 2020; GRIGORIADIS *et al.*, 2013; HUYBRECHTS *et al.*, 2014; MCDONAGH *et al.*, 2014; UDECHUCKU *et al.*, 2010; WILLIAMS; ROSS, 2007). Por fim, um estudo avaliava apenas TCA (WEN; WALKER, 2004;), um englobava todas as classes de antidepressivos (BAYAMPOUR *et al.*, 2020) e apenas uma dessas revisões tem como objetivo avaliar o Metilfenidato (JIANG *et al.*, 2019).

Tabela 1: Características das Revisões Sistemáticas Incluídas

Autor, ano	Idioma	Objetivos	Período do estudo	Número de estudos incluídos	Design do estudo	Medicamentos utilizados
Adab <i>et al.</i> , 2004	Inglês	Avaliar os efeitos adversos de antiepiléticos para a mãe e bebê em mulheres gestantes com epilepsia	1966 a dezembro de 2003	31	Caso-controle, coorte e meta-análise	valproato de sódio, fenitoína, fenobarbital e carbamazepina
Araújo <i>et al.</i> , 2020	Inglês	Avaliar o uso de antidepressivo durante a gestação e os potenciais riscos neurológicos	Início da base a 2 de dezembro ou 1 de janeiro de 2019	50	Caso-controle e coorte	ISRS, Bupropiona
Banach <i>et al.</i> , 2010	Inglês	Avaliar o desenvolvimento intelectual em crianças expostas e não expostas a antidepressivo	Até 30 de abril de 2009	7	Coorte, meta-análise	Carbamazepina, Valproato, Fenitoína
Bar-Oz <i>et al.</i> , 2007	Inglês	Quantificar a exposição de mulheres a Paroxetina no primeiro trimestre e seus efeitos adversos	1985 a 2016	7	Caso-controle, coorte e meta-análise	Paroxetina
Bayrampour <i>et al.</i> , 2020	Inglês	Avaliar o risco de recidiva após descontinuação do antidepressivo na gravidez	Até março de 2019	6 (qualitativa) e, desses 4 foram usados para análise quantitativa	ECR	Todos os antidepressivos

Bromley <i>et al.</i> , 2014	Inglês	Avaliar o efeito no neurodesenvolvimento da exposição pré-natal a antidepressivo	2007-2014	28	Coorte e registro de estudo	carbamazepina, valproato, Lamotrigina, Fenitoína, Fenobarbital, Levetiracetam
Chang <i>et al.</i> , 2020	Inglês	Buscar associação entre o uso de antidepressivo na gravidez e parto prematuro	Até 30 de julho de 2019	23	Meta-análise coorte, caso-controle	ISRS, IRSN e outros antidepressivos
Cuomo; Goracci; Fagiolini, 2018	Inglês	Avaliar os efeitos do Aripiprazol na gestação e na lactação	1955 a 2017	93	Relato de caso, série de casos, prospectivo, retrospectiva ou estudos seccionais.	Aripiprazol
Eke; Saccone; Berghella, 2016	Inglês	Avaliar o risco de Parto Prematuro após exposição a ISRS	Até maio de 2015	8	coorte, caso-controle e meta-análise	ISRS
El Marroun <i>et al.</i> , 2014	Inglês	Avaliar os efeitos adversos d exposição aos antidepressivos na gestação	Até 30 de setembro de 2013	49	Coorte e caso-controle	ISRS, IRSN e ADT
Fenger-Grøn <i>et al.</i> , 2011	Inglês	Verificar os efeitos do uso de ISRS a curto e em longo prazo	Até Dezembro de 2010	4	ECR e caso-controle	ISRS
Fitton <i>et al.</i> , 2020	Inglês	Reportar os resultados de exposição in útero a antidepressivos	Janeiro de 1950 - Maio de 2018	16	ECR, coorte e caso-controle	ISRS, antipsicóticos e estabilizador de humor
Galbally; Roberts; Buist, 2010	Inglês	Revisar os efeitos dos moduladores de humor durante a gestação	1966 a Junho de 2009	16	Coorte	Carbamazepina, lamotrigina, Lítio e Valproato
Gentile, 2010	Inglês	Investigar o perfil de segurança dos psicotrópicos na gestação	Até julho de 2008	127	Coorte	Antipsicóticos de primeira e segunda

						geração
Gentile, 2014	Inglês	Investigar a segurança reprodutiva do ARI	Até julho de 2014	17	Coorte e relato de caso	Aripiprazol
Gentile, 2014	Inglês	Observar os efeitos adversos do uso de valproato de sódio durante a gestação	1967 até 13 de novembro de 2013	60	Coorte, série de casos	Valproato de sódio
Grigoriadis <i>et al.</i> , 2013	Inglês	Determinar associação de doenças congênitas a exposição neonatal a antidepressivos	Até junho de 2010	27	Coorte, caso-controle e meta-análise	ISRS, ADT
Healy; Le Noury; Mangin, 2016	Inglês	Investigar atraso no neurodesenvolvimento após exposição à ISRS	Até dezembro de 2015	21	Caso-controle, coorte e meta-análise	ISRS
Hillemacher <i>et al.</i> , 2020	Alemão	Avaliar os riscos do uso de antipsicóticos na gestação	Até 2019	59	Coorte prospectivo e retrospectivo	Risperidona e Quetiapina
Huybrechts <i>et al.</i> , 2014	Inglês	Determinar a associação entre o uso de antidepressivo e o part prematuro	Até dezembro de 2012	41	Coorte prospectivo e retrospectivo e meta-análise	ISRS, IRSN e ADT
Jiang <i>et al.</i> , 2019	Inglês	Analisar o uso de medicamentos para TDAH na gestação	Até maio de 2018	8	Coorte e meta-análise	MPH
Lopez-Yarto <i>et al.</i> , 2012	Inglês	Avaliar o risco de antidepressivo na gestação	1948 até 2011	2	ECR, coorte e caso-controle	ISRS
McDonagh <i>et al.</i> , 2014	Inglês	Avaliar os riscos e benefícios para mãe e filho após uso de antidepressivo na gestação e no pós parto	Até julho de 2013	58	ECR, coorte, caso-controle e meta-análise	ISRS, IRSN e ADT

Pariente <i>et al.</i> , 2017	Inglês		Até julho de 2017	21	coorte, caso controle e meta-análise	Lamotrigina
Riggin <i>et al.</i> , 2013	Inglês	Avaliar o perfil de segurança da fluoxetina	1998 Até 31 de maio de 2012	21	coorte, coorte-prospectivo, caso-controle e Meta-análise	Fluoxetina
Ross <i>et al.</i> , 2013	Inglês	Avaliar os efeitos adversos da exposição aos ISRS na gestação	Até 30 de junho de 2010	23	Meta-análise, coorte	ISRS
Stevens <i>et al.</i> , 2019	Inglês	Identificar a proporção de mulheres que apresentaram recorrência de TAB e avaliar o risco da descontinuação	Até janeiro de 2018	22	ECR, Coorte prospectivo e retrospectivo, Caso-controle	Lamotrigina e Lítio
Udechuku <i>et al.</i> , 2010	Inglês	Revisão da literatura na Austrália e avaliação dos riscos de teratogenicidade	1950 a maio de 2009	35	Caso-controle, coorte e meta-análise	ISRS, Tricíclicos, outros ADS, venlafaxina, bupropiona, IRNS
Viuff <i>et al.</i> , 2016	Inglês	Investigar mudanças epigenéticas a partir da exposição em útero a antidepressivo	Até 14 de Agosto de 2015	6	Coorte	ISRS
Wen; Walker, 2004	Inglês	Avaliar os riscos do uso de Tricíclicos na gestação	1953 até 2003	20	Coorte	TCA
Williams; Ross, 2007	Inglês	Associar o uso de antidepressivos a atraso no neurodesenvolvimento	1966 até 2005	100	Coorte	ISRS e Valproato de Sódio

Fonte: Autor, 2021. Legenda: NR: Não Relacionado; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina, IRSN: Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; ADT: Antidepressivo Tricíclico; ADS: Antidepressivos; ECR: Ensaio Clínico Randomizado e MPH: Metilfenidato.

5.2 Desfecho clínico das revisões sistemáticas

5.2.1 Desfecho clínico na gestação

5.2.1.1 Complicações neonatais

As complicações neonatais analisadas foram diversas sendo as principais destacadas a seguir.

O uso de medicamentos na gestação e lactação apresentam diversas limitações, a escassez nos ensaios clínicos randomizados por questões éticas, a heterogeneidade nos estudos e os diferentes transtornos que podem ser atendidos por essa classe de medicamentos. Os principais desfechos analisados nesses estudos envolviam as complicações neonatais e as complicações obstétricas. A maior manifestação encontrada a nível neonatal são as malformações cardíacas, Bar-Oz et al. (2007) relataram um índice de 1,29 para mulheres que fizeram uso de ISRS (95% IC, 0,86-1,92) sendo necessário a realização de um ecocardiograma nos primeiros anos de vida, tendência que não acontece com mulheres que não fizeram uso dessa classe de medicamentos. Dentre os inibidores de primeira linha, os que apresentaram maior probabilidade em levar a essas malformações são a fluoxetina e a paroxetina no primeiro trimestre e em contraste, como mais seguro, o citalopram, segundo Fenger et al. (2011). As malformações cardíacas não estão associadas apenas aos ISRS, mas podem ser atribuídas aos estabilizadores de humor, anticonvulsivantes e estimuladores do sistema nervoso como o Metilfenidato.

Outras revisões avaliaram o risco de malformações congênitas, três revisões por Gentile (2010, 2014 e 2014) apontaram os desfechos das malformações nos membros, a primeira analisou 3 estudos a respeito do uso de Aripiprazol durante a gestação, sendo que dois não obtiveram relevância clínica e no último as crianças estavam saudáveis, diferentemente da Olanzapina que foi associada a malformação fetal mais outros agravos para a gestante, os resultados para as alterações proporcionadas pelo Aripiprazol não são sólidas devido os diferentes períodos de administração, o tempo de tratamento e o momento de exposição fetal. Por fim, a terceira também apontou para risco maior de complicações. Os estudos avaliados por Grigoriadis et al (2013) como também por Riggins et al (2013) e Wen; Walker (2004) não mostraram diferença significativa, enquanto Hillemacher et al (2020)

associaram o maior risco de defeito congênitos com mães mais idosas e que relataram algum grau de comorbidade.

Uma das complicações mais relatadas é sobre o Baixo Peso ao Nascer (BPN), sendo observada por 6 diferentes revisões sistemáticas. Em 5 desses estudos (Cuomo; Goracci; Fagiolini, 2018; Eke; Saccone; Berghella, 2016; Fenger-Grønet et al., 2011; Fitton et al., 2020; Ross et al., 2013) tiveram aumento significativo na taxa de crianças que nasceram com um peso menor que 2,5 kg (<2,500g), entretanto Pariente et al. (2017) não associou um aumento significativo quando empregado a Lamotrigina.

O fechamento do tubo neural é um fator importante para proteção do cérebro do neonato, todavia 3 estudos (Adab et al., 2014; Banach et al., 2020; Galbally; Roberts; Buist, 2010) relataram falha nesse momento e expuseram a crianças a maiores problemas, em todos os estudos a associação foi realizada com a classe dos estabilizadores de humor, o fármaco que apresentou maior comprometimento do tubo neural foi o Valproato de sódio, seguido por Carbamazepina e Lamotrigina.

Em nível de comprometimento neuronal a curto e em longo prazo foram desenvolvidos diversos estudos, Adab et al. (2004) avaliaram que há uma lentidão no desenvolvimento de crianças maiores de 10 anos e que foram previamente expostas a medicamentos psicotrópicos em útero. Essas alterações quando comparadas a um grupo controle são estatisticamente significativas para redução do nível de QI, além dos coeficientes motores e verbais levando a menor habilidade, o Valproato de Sódio foi relatado como o mais favorável para desenvolver essas características (Banach et al., 2010; Bromley et al., 2014; Galbally; Roberts; Buist, 2010). Alguns pesquisadores a exemplo de El Maroun et al. (2014) apontaram que não houve diferença significativa para prejuízo cognitivo, entretanto alguns ISRS, com exceção da Fluoxetina, e a Venlafaxina foram associados a uma pequena redução no QI, juntamente com um aumento no estresse e diminuição no cortisol noturno; esse artigo respalda Williams; Ross (2007) que não mostraram relação significativa dos ISRS com o baixo desenvolvimento do quociente de inteligência. O comprometimento motor não apresentou diferença significativa para Cuomo; Goracci; Fagiolini, 2018.

Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH), Araújo et al., 2020; Williams; Ross, 2007 mostraram que não houve relação estatisticamente significativa quando as mulheres usaram ISRS independente da fase gestacional, no entanto as demais

classes estavam relacionadas a maior probabilidade de desenvolver TEA ou TDAH quando utilizados especialmente no primeiro trimestre da gestação. No entanto, há 2 estudos avaliados por Fitton *et al.* (2020), assim como a revisão feita por Healy; Le Noury; Mangin (2016), que apresentaram associação do uso de ISRS em qualquer fase da gestação com traços de TEA sem qualquer deficiência intelectual, enquanto outro estudo pesquisado pelo mesmo grupo não obteve nenhuma diferença significativa em qualquer momento da gravidez. Dentre os estabilizadores de humores, todos apresentaram uma diferença não significativa com exceção do Valproato de Sódio, descrito por Bromley *et al.* (2014).

Diante dos agravos causados pelo uso de medicamentos psicotrópicos no período gestacional, Jiang *et al.* (2019) investigaram o índice de abortos espontâneos e natimortalidade porém não foi estatisticamente significativo, assim como não foram registrados aumento nesses índices por McDonagh *et al.* (2014), Pariente *et al.* (2017) e Ross *et al.* (2013). Uma única revisão apresentou resultado com aumento significativo, 10 estudos coletados por Udechuku *et al.* (2010) registraram acréscimo nos abortos espontâneos.

Apenas um estudo (Viuff *et al.*, 2016) buscou a relevância das mudanças epigenéticas e apresentou uma diferença estatisticamente significativa no aumento da metilação nos dinucleotídeos CpG quando comparada ao grupo controle. Como também os filhos de mulheres com depressão apresentaram no terceiro trimestre uma elevação na metilação do DNA em CpG1, CpG2 e CpG3, enquanto mulheres que apresentaram valores altos durante o segundo trimestre tiveram filhos com valores alterados no CpG2.

Enquanto isso, a Pontuação de Apgar realizada logo após o nascimento apresentou uma diminuição no primeiro minuto de nascimento e aos cinco minutos em duas revisões sistemáticas (Fitton *et al.*, 2020; Ross *et al.*, 2013). O estudo feito por Jiang *et al.* (2019) não apresentou valor significativo.

Todas as complicações relatadas acima podem levar a prejuízos logo após o parto sendo necessária a internação do recém-nascido na Unidade de Terapia Intensiva com um risco relativo de 1,38%, segundo Jiang *et al.* (2019). Além disso, a síndrome de adaptação neonatal e síndromes respiratórias foram descritas em três estudos, apresenta maior risco do que em mulheres que não fizeram uso de medicamento psicotrópico (3,7 % versus 1,4%), podendo ainda ser agravada a Hipertensão Pulmonar quando empregado o uso de ISRS no final da gestação. Além

dos inibidores, os tricíclicos também demonstraram aumento nas síndromes respiratórias como descrito por McDonagh *et al.* (2014).

Além desses problemas, a abstinência pode ser um fator presente nos primeiros dias de vida, Fenger *et al.* (2011) descreveram os sintomas de abstinência por efeito sobreposto aos efeitos da serotonina, esses sintomas são caracterizados por um quadro de hiperexcitabilidade, tremores e dificuldade na amamentação. A abstinência está presente em 20 a 30 % dos casos, todavia, as manifestações foram de caráter autolimitado e duraram de dois a três dias.

A revisão sistemática realizada por Stevens *et al.* (2019) relata uma maior probabilidade de apresentar recaída dos sintomas quando a medicação é suspensa durante a gravidez, apresentando risco elevados para o Lítio e a Lamotrigina. Diferentemente para Bromley *et al.* (2014) que não apresentaram diferença estatisticamente significativa quando comparado ao grupo que interrompeu o tratamento para quem manteve.

5.2.1.2 Complicações obstétricas

A principal complicação relacionada foi o aumento no risco de parto pré-termo, ou seja, o nascimento antes de completar 37 semanas de gestação. O risco para mulheres com quadro clínico de depressão é significativamente maior para aquelas que não apresentam o transtorno, além disso, Chang *et al.* (2020), Fitton *et al.* (2020) e Jiang *et al.* (2019) mostraram que as mães que fizeram uso de antidepressivos também estava associado a maior prevalência de Trabalho de Parto Prematuro (TPP). Eke; Saccone; Berghella, 2016 analisaram que o uso de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina tem probabilidade maior quando utilizado no terceiro trimestre quando comparado às mulheres que fizeram uso apenas no primeiro, Udechuku *et al.* (2010) também confirma que os ISRS têm prevalência acentuada e estatisticamente significativa em levar a complicação do parto pré-termo.

Quando se compara o momento de exposição do antidepressivo com o TPP, aquelas que fizeram uso precocemente apresentam risco relativamente maior do que quem sofreu exposição durante toda a fase gestacional de acordo com Huybrechts *et al.* (2014)

A pré-eclâmpsia e eclâmpsia foram avaliadas apenas em dois estudos (Cuomo; Goracci; Fagiolini, 2018; Jiang *et al*, 2019) e em ambos não houve diferença significativa seja com o Aripiprazol quanto outros antidepressivos. Enquanto Fitton *et al*. (2020) analisou em 2 estudos a redução da idade gestacional que se mostrou menor quando ocorre exposição em uma dose maior do que a habitual em seres humanos ($\geq 20\text{mg}$ Escitalopram; $\geq 40\text{mg}$ Paroxetina; $\geq 40\text{mg}$ Fluoxetina; $\geq 100\text{mg}$ Nortriptilina; $\geq 150\text{mg}$ Sertralina e $\geq 225\text{mg}$ Venlafaxina).

Complicações metabólicas como o desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* (DM) tipo II, hipertensão e ganho de peso foram analisadas em 4 estudos, Gentile (2010) não associa o uso de Clorpromazina com a DM, entretanto aponta maior relação da Olanzapina com início do Diabetes ou agravo da doença previamente existente. Enquanto isso, a hipertensão foi relatada por Hillemacher *et al*. (2020) e Udechuku *et al*. (2010) de maneira significativa, entretanto não houve relação de ganho de peso pesquisada por Lopez-Yarto *et al*. (2012).

O câncer de mama foi relatado em apenas uma das revisões (Wen; Walker, 2004) que apontaram um resultado positivo para CA de mama 11 a 15 anos após exposição de gestantes com algum medicamento psicotrópico.

5.2.2 Desfecho clínico na lactação

Apenas três revisões sistemáticas discutiram o desfecho do uso de medicamentos psicotrópicos na lactação. A primeira revisão (Cuomo; Goracci; Fagiolini, 2018) avaliou mulheres que fizeram uso de Aripiprazol durante a gestação e foi relatada uma diminuição no suprimento de leite nos primeiros dias após o nascimento, no entanto, a produção foi aumentada após 48 horas da suspensão do medicamento, mas as crianças que foram expostas não apresentaram nenhuma reação adversa. Além disso, um quadro de taquicardia transitória foi relacionado por Gentile (2014) também associado ao uso de Aripiprazol, como também são comuns outros sintomas por seu uso como a sonolência. A relação da quantidade do medicamento que passa o cordão umbilical-mãe é de 0,64, garantindo segurança no uso do medicamento. Enquanto isso, o último estudo feito por McDonagh *et al*. (2014) avaliou a probabilidade de interrupção do tratamento pela mãe, sendo maior quando a pontuação na escala Hamilton é menor que 9 e quando faz uso de ISRS nas duas primeiras semanas após o parto.

Tabela 2: Desfechos clínicos na gestação e na lactação

Autor, ano	Desfechos clínicos avaliados	Principais resultados na gravidez	Principais resultados na lactação
Adab <i>et al.</i> , 2004	Complicações neonatais Complicações maternas Problemas cognitivos	Resultados para os estabilizadores de humor R1: Os defeitos do tubo neural foram especificamente associados ao valproato de sódio e à carbamazepina. Para todos esses estudos, é difícil desvendar os efeitos das convulsões contínuas dos efeitos das DAEs. R2: Prejuízo cognitivo por exposição ao valproato de sódio, fenitoína, fenobarbital e carbamazepina. Outros, no entanto, não conseguiram confirmar alguns desses resultados; R3: MONOTERAPIA: os estudos que avaliaram crianças nos primeiros anos de vida não apresentaram diferença significativa para o desenvolvimento motor e mental, assim como quando avaliadas entre os 4 a 6 anos, porém aos 11 a 19 anos apresentaram um desempenho mais baixo na escala de QI quando comparada ao grupo controle. Crianças expostas a CARBAMAZEPINA no útero não apresentaram diferença significativa nos primeiros anos de vida, entretanto em um dos estudos apresentou escala Bayley mais baixa. Alguns estudos pequenos mostraram que crianças com 30 meses de vida e aos 6 anos poderiam ter desenvolvimento mais lento, contudo entram em contraste com outros que não apontam. FENITOÍNA: pontuação relativamente baixa na linguagem e expressão, sem mais evidências significativas. FENOBARBITAL: sem diferença significativa. POLITERAPIA: Quando comparados à população geral, tiveram uma escala motor e mental inferior, escalas de desenvolvimento de Gesell também foram significativamente mais baixas, crianças acompanhadas aos 11 a 19 anos continuaram a ter pontuações baixas (amostra bem pequena); R4: Pontuações menores nas categorias verbal e motoras de inteligência naqueles expostos à politerapia em comparação com aqueles expostos à monoterapia. Esta tendência persistiu nos últimos anos embora não fosse mais estatisticamente significativa. Expostos a DAEs no útero tiveram pontuações significativamente mais baixas para o desenvolvimento do que controles da população em geral. FEN X CBZ: FEN tem mais risco de retardo nos primeiros meses e carbamazepina nos primeiros anos (sem muita diferença significativa); FENITOÍNA OU FENOBARBITAL: sem diferença significativa.	NR

Araújo <i>et al.</i> , 2020	Comprometimento neurológico e comportamental	Resultados para ISRS e Bupropiona R1: Uso de ISRS associado a risco de depressão na gravidez (HR = 1,78; IC de 95%: 1,12-2,82); R2: A maioria dos estudos não encontrou associação entre ADs pré-natais (principalmente ISRSs) e déficits de QI e/ou cognitivos, língua, e desenvolvimento de comportamento; R3: O risco de TEA foi ainda maior para exposições a ADs no primeiro trimestre de gravidez, ISRS não apresentaram alteração significativa mesmo sendo utilizado antes ou durante a gestação pelo menos na maioria dos estudos, visto que em alguns estudos há uma probabilidade de aumentar traços autistas em meninos; R4: BUP principalmente no segundo trimestre pode causar TDAH; R5: Tricíclicos e Fluoxetina não estão associados a déficit cognitivo, assim como em gestantes que usaram ISRS e ISRS + CBZ., bebês que entraram em contato com ISRS apresentaram um leve atraso, venlafaxina altera bem pouco o QI; R6: Os ansiolíticos não apresentaram alteração. Exceção para Valproato.	NR
Banach <i>et al.</i> , 2010	Avaliação do comprometimento intelectual	Resultados para estabilizadores de humor R1: Ácido valproico: escores médios de VIQ, PIQ e FSIQ em crianças expostas ao ácido valpróico in utero foram 83.9 (95%CI 64.2, 103.6), 93.7 (95%CI 72.6, 114.7) e 88.3 (95%CI 69.6, 106.9), respectivamente. No grupo de controle com epilepsia foram 97,5, 98,6 e 98,7, respectivamente. No grupo controle - sem epilepsia foram 99.1 (95%CI 88.2, 109.9), 102.1 (95%CI 90.7, 113.4) e 100.5 (95%CI 90.6, 110.4); R2: CARBAMAZEPINA: usando a escala Wechsler a média VIQ e FSIQ das crianças expostas à carbamazepina não foram estatisticamente diferentes do grupo controle - todos. No entanto, o PIQ médio das crianças expostas à carbamazepina foi estatisticamente significativamente menor do que o grupo controle - todos; R3: Até recentemente, a principal desvantagem conhecida do uso de ácido valpróico na gravidez foi uma taxa de 2% de defeitos do tubo neural, uma malformação que pode ser detectado sonograficamente e por alfa-fetoproteína níveis.	NR

Bar-Oz <i>et al.</i> , 2007	Complicações neonatais	Resultados para Paroxetina R1: Malformações maiores: 1,31 (95% CI, 1,03-1,67), malformações cardíacas 1,72 (95% CI, 1,22- 2,42) e malformações maiores não cardíacas: 1,29 (95% CI, 0,86-1,92); R2: Bebês de mulheres que receberam qualquer ISRS tiveram um OR de 2,1 (IC 95%, 1,5-2,9; P <0,001) para ter feito ecocardiogramas no primeiro ano de vida em comparação com bebês de mulheres que não receberam antidepressivos; R3: paroxetina versus outros SSRIs. Associado significativamente a ansiedade ou pânico (49,3%) do que mulheres recebendo outros SSRIs (19,9%) (OR, 4,11; IC de 95%, 2,39 - 7,08).	NR
Bayrampour <i>et al.</i> , 2020	Recisiva do uso de antidepressivo Complicações neonatais	Resultados para todos antidepressivos R1: Não mostraram maior risco de recaída para mulheres que interromperam os antidepressivos do que para aquelas que continuaram com os antidepressivos (RR = 1,74; IC de 95%, 0,97 a 3,10; P = 0,06; R2: Risco significativa maior para quem tinha depressão grave (RR = 2,30; IC de 95%, 1,58 a 3,35); R3: Não foi evidenciado TPP.	NR
Bromley <i>et al.</i> , 2014	Impacto no neurodesenvolvimento infantil (QI)	Resultado estabilizadores de humor R1: CBZ não apresentou diferenças significativas, mas o aumento da dose está relacionado a malformações fetais; R2: VPA foi associado a um déficit neurológico. Expostos a VPA (n = 42) (média 92, 95% CI 87 a 96, P <0,001) e crianças controle (n = 230) (média 100, IC 95% 99 a 102). Desenvolvimento de QI mais lento e habilidades mais pobres; R3: LTG foi associado a um aumento no QI quando comparado ao VPA, aumento de dose é associado com malformação. Habilidades de QI da LTG (média de 99, IC 95% 94 a 103, P = 0,21) em comparação com crianças controle (n = 230) (média de 100, IC 95% 99 a 102); R4: Fenitoína tem um QI mais alto, Fenobarbital não teve estudo conclusivo. LEV não teve diferença no QI, o estudo do topiramato foi pequeno; R5: Valproato associado com TEA (os demais foram estaticamente não significativos).	NI

Chang <i>et al.</i> , 2020	Complicações obstétricas Complicações neonatais	ISRS, IRSN e outros antidepressivos R1: Um risco significativamente aumentado de TPP foi observado com o uso de antidepressivos na população geral de mulheres grávidas; R2: O RR ajustado foi 1,58 (IC 95% 1,23-2,04, I ² = 9,7%, P = 0,365. Significativo para mulheres grávida com depressão; R3: Mulheres que usavam ISRS apresentaram uma maior probabilidade de TTP (alta heterogeneidade).	NR
Cuomo; Goracci; Fagiolini, 2018	Complicações neonatais Risco na amamentação	Resultados para o Aripiprazol (ARI) R1: Em animais: diminuição do peso fetal, anormalidades esqueléticas, ossificação esquelética retardada, testículos não descidos, hérnia diafragmática e morte fetal (doses maiores do que a máxima permitida em humanos durante a organogênese); R2: Quando avaliados dos primeiros dias de gravidez até 20 dias pós-parto: diminuição no peso; R3: Estudos mais recentes: não houve diferença significativa quando comparada aos demais de segunda geração; R4: Três anomalias congênitas foram relatadas após exposição intrauterina: displasia do quadril (dose de aripiprazol 30 mg/d, até a semana 5), atresia anal (dose de 22,5 mg a longo prazo) e distúrbio do desenvolvimento motor (dose de aripiprazol 15 mg/d, até a semana 5), porém sem diferença significativa. Pode apresentar risco maior de parto prematura e crescimento lento; R5: Ari, quetiapina e olanzapina foram observados como causadores de abortos espontâneos, no caso do ARI podem estar relacionado a diminuição da prolactina. R6: Nenhuma associação significativa foi encontrada entre a exposição ao aripiprazol e pré-eclâmpsia / eclâmpsia ou diabetes gestacional. R7: Outro relatório descreveu desconforto respiratório leve do recém-nascido em 10 minutos com remissão espontânea. Os níveis séricos mostraram uma redução no último trimestre, sendo necessário fazer o ajuste de dose.	R1: diminuição acentuada no leite suprimido após o início de aripiprazol 2,5 mg/dia, que melhorou significativamente 48 horas depois de parar a medicação; R2: os casos disponíveis de exposição infantil ao aripiprazol por meio do leite materno não relataram reações adversas, pode ter redução na produção de leite.
Eke; Saccone; Berghella, 2016	Complicação neonatal	ISRS R1: Parto prematuro: (11,6 versus 5,2%; OR 1,45, IC de 95% 1,24-1,68. terceiro trimestre teve um risco significativamente maior de TPP em comparação com aqueles que receberam ISRSs apenas no primeiro trimestre (OR 4,17, IC 95% 2,75–6,30). Aumento de 17%; R2: Baixo peso ao nascer: (MD -117,12 g, IC 95%, 125,99 a 108,24; R3: Síndrome Respiratória: (3,7 versus 1,4%; OR 1,33, IC de 95% 1,14-1,56,; aOR 1,22, IC 95% 1,19-1,58)	NR

El Marroun <i>et al.</i> , 2014	Complicações neonatais	ISRS R1: Os ISRS apresentaram nos principais estudos, relação com um atraso no desenvolvimento neurológico, estresse e baixo nível de cortisol noturno.	NR
Fenger-Grønnet <i>al.</i> , 2011	Complicações obstétricas Complicações neonatais Complicações de adaptação neonatal	ISRS R1: Cardiovascular: maior risco para fluoxetina, paroxetina no primeiro trimestre, o citalopram é mais seguro; R2: Hipertensão pulmonar persistente: pode ser aumentado com o uso de ISRS no fim da gestação, PP, BPN; R3: Aborto: risco aumentado em alguns estudos, risco relativo de 1,45 (IC de 95% 1,19-1,77); R4: Em longo prazo não apresentaram comportamento cognitivo prejudicado significativamente; R5: Sintomas de abstinência por efeito sobreposto da serotonina acontecem em 20 a 30%. Uma razão de hipóteses de 4,08 (p= 0,07), sintomas autolimitados e levam de dois a três dias.	NR
Fitton <i>et al.</i> , 2020	Complicações neonatais Complicações obstétricas Comprometimento Neurológico (TEA/TDAH)	ISRS, Antipsicótico e estabilizador R1: parto prematuro associado a aumento significativo (2,68; IC de 95% 1,83-3,93) e baixo peso ao nascer (OR 2,26; IC de 95% 1,31-3,91), diferentemente dos que envolvem aborto espontâneo e anomalias congênitas que não tiveram consenso; R2: 2 estudos avaliaram o baixo peso ao nascer e a redução da idade gestacional (38,5 vs. 39,4 semanas), eles também relatam uma relação da dose do medicamento, com exposição a altas doses : (≥20 mg escitalopram; ≥40 mg paroxetina; ≥40 mg de fluoxetina; ≥100 mg de nortriptilina; ≥150 mg de sertralina; ≥225 mg de venlafaxina) resultante em uma idade gestacional média inferior no momento do parto e parto prematuro; prescrições de antidepressivos no segundo trimestre levaram a partos prematuros. Uso de ISRS: relataram um risco aumentado de parto prematuro, baixo peso ao nascer (<2500 g), admissão da criança no hospital e uma permanência hospitalar de mais de 3 dias, PORÉM não estava associado ao baixo peso, os demais estudos também chegaram a essa conclusão. Salisbury <i>et al.</i> : tempo menor de gestação com uso de ISRS, também relatou diminuição na pontuação do Apgar <8 em 1 e <9 em 5 min, principalmente quando usados na segunda metade da gravidez. Apenas 2 estudos estavam associados a defeitos congênitos: um aumento de defeitos cardíacos quando comparados à paroxetina e uma redução de riscos de defeitos genitais; A exposição no primeiro trimestre ao ADT (tricíclico), ISRS + ADT, fluoxetina, citalopram, sertralina e escitalopram isolados não foram associados a um risco aumentado ou diminuído de defeitos congênitos. Defeitos musculares após uso de citalopram, defeitos cardíacos e defeitos do septo ventricular / atrial após a exposição à paroxetina; defeitos respiratórios após a exposição à venlafaxina; orelha, olho, rosto e pescoço, defeitos e defeitos do sistema digestivo após a exposição ao ADT - ESTUDOS PEQUENOS;	NR

		R3: Em 2 estudos foram relatos associação do uso de ISRS em qualquer fase da gestação com traços TEA sem deficiência intelectual, entretanto Malm <i>et al.</i> Não relatou nenhum caso de TEA ou TDAH. A própria depressão pode estar relacionada ao aumento de TEA E TDAH.	
Galbally, Roberts, Buist, 2010	Complicações neonatais Complicações obstétricas	Estabilizador de humor R1: TODOS os estabilizadores foram associados a malformações (tubo neural e cardíaco): 2,9%, 8,7%, 2,7% em carbamazepina, valproato de sódio e lamotrigina; R2: Anomalia de Ebstein foi aumentada com o uso de Lítio; R3: Exposição ao valproato PODE ser associado a um retardo neurológico.	NR
Gentile, 2010	Complicações gestacionais Complicações neonatais Complicações pós-nascimento	Antipsicóticos R1: Apenas 3 estudos avaliaram o risco do aripiprazol em crianças, mas 2 deles não apresentaram relevância clínica e o terceiro caso foi totalmente saudável. Relatos de casos únicos de malformações importantes, complicações metabólicas gestacionais, resultado ruim da gravidez e reações adversas perinatais, mas overdose de clonazapina é prejudicial para o feto. R2: A olanzapina esporádico casos de malformações fetais, complicações metabólicas gestacionais (como o início ou agravamento do diabetes gestacional), pré-natal neonatal, reações em verso, auto remissão neurodesenvolvimentista pareamento agora está sendo registrado, além de maiores taxas de baixo peso ao nascer e / ou complicações perinatais como em comparação com outros antipsicóticos. R3: Em estudos humanos, a quetiapina mostrou menor quantidade de passagem placentária (média = 23,8%, DP = 11,0) quando comparado com ambos os APGs (haloperidol) e ASGs (risperidona e olanzapina) e não foi associada a um aumento do risco teratogênico; R4: Risperidona tem relatos esporádicos de malformações e resultados complicados da gravidez, porém os estudos são bem pequenos. R5: Sertindole ziprasidona não apresentam dados em humanos. R6: O Haloperidol apresenta pequenos estudos associados à malformação nos membros, mas são bastante controversos e também relacionados ao uso de outras drogas. R7: Penfluridol teve um relato de malformação e pimozida nenhum relato.	NR

		R8: Fenotiazinas apresentam estudos pequenos mostrando abortos espontâneos principalmente quando utilizada no primeiro trimestre, mas que as malformações fetais não são estaticamente altas quando comparadas as mães não expostas. R9: A clorpromazina não apresenta má formação fetal nos estudo relacionado com só um caso de malformação e diabetes, mas pode apresentar risco aumentado de dificuldade respiratória neonatal se usado em doses diárias superiores a 500 mg; além disso, pode apresentar complicações perinatais se usado no fim da gravidez. R10: Proclorperazina risco aumentado de doenças congênitas maiores e menores após a exposição à proclorperazina duranteas primeiras 20 semanas de gestação, porém em estudos maiores não foram relatados informações.	
Gentile, 2014	Complicações obstétricas Complicações neonatais Complicações de adaptação neonatal	Aripiprazol Os efeitos do ARI durante a gravidez não apresentam um resultado sólido devido aos fatos de: serem administrados em diferentes períodos da gestação, a dosagem, o tempo de tratamento e omomento de exposição fetal. Porém, o maior estudo relacionado aos efeitos em bebês prova que os de primeira e segunda geração Apresentam probabilidade de causar má formação, porém não há diferença entre às duas classes. O mesmo estudo relata que mães expostas a ARI apresentam maior probabilidade de levar a alterações congênitas quando comparadas à quetiapina. Além disso, é percebido uma diminuição nos níveis plasmáticos podendo ser ajustado a dose nos primeiros três trimestres. Entre os 19 recém-nascidosexpostos a ARI próximo parto, um caso de síndrome de abstinência com hipertensão e dificuldade respiratória e um caso de amniótica pneumonia por aspiração de fluidos foram descritos.	A falha na amamentação ocorreu após o parto e o recém nascido apresentava taquicardia transitória. Mães que quiseram Amamentar osfilhos por “n” motivos tiveram diferentes respostas, necessário a suspensão pelo cansaço da lactante, mas a quantidade perpassada no leite não apresentava quantidade significativa para gerar efeito na criança. Sabendo que o ARI é passado no leite, pode-se esperar um quadro de sonolência infantil induzida por ARI. A relação cordão materna é de 0,64 para ARI e 0,47 para dehidro aripiprazol, ASGs apresentam os seguintes valores: olanzapina 0,72; risperidona 0,49; e quetiapina 0,24.
Gentile, 2014	Complicações neurológicas	Valproato de Sódio R1: Podem apresentar desenvolvimento motor diminuído, além de malformações congênitas e fala atrasada (29%);	NR

		R2: 4 estudos apontaram associação com autismo e risco maior de TDAH.	
Grigoriadis <i>et al</i> , 2013	Complicações neonatais	ISRS e ADT R1: A exposição ao antidepressivo não foi associada a malformações congênitas (RR = 0,93; IC 95%, 0,85-1,02; P = 0,113) ou malformações maiores (RR = 1,07; IC 95%, 0,99-1,17; P = 0,095). R2: Maior risco de malformações cardiovasculares (RR = 1,36; IC 95%, 1,08- 1,71; P = 0,008) e defeitos cardíacos septais (RR = 1,40; IC 95%, 1,10-1,77; P = 0,005) foram encontrados; R3: RR para defeitos do septo ventral foi semelhante aos defeitos do septo, embora não significativo (RR = 1,54; IC de 95%, 0,71-3,33; P= 0,274). R4: Os efeitos combinados foram significativos para a paroxetina e malformações cardiovasculares (RR = 1,43; IC de 95%, 1,08-1,88; P = 0,012).	NR
Healy; Le Noury; Mangin, 2016	Atraso no neurodesenvolvimento	ISRS R1: A maioria dos estudos incluídos aponta para uma ligação entre ISRS e TEA com quase todos os estudos publicados apontando para aumentos no risco, mesmo se em pesquisas individuais o aumento não for significativo. R2: Mulheres que tomam ISRSs apresentam uma incidência 10 vezes maior de Distúrbios do Espectro Fetal do Álcool. Alguns dos dados podem refletir dispraxia ou sinais neurológicos suaves relacionados que não precisam necessariamente ser acompanhada por deficiências cognitivas ou sociais, e pode desaparecer mais tarde na vida.	NR
Hillemacher <i>et al.</i> , 2020	Complicações obstétricas Complicações neonatais Síndrome Respiratória	Risperidona e Quetiapina R1: Partes dos estudos sugerem que seja seguro para crianças pelo menos em monoterapia, há aumento relativo nas más formações genéticas associadas a mães mais idosas e com comorbidades (¼ de chance): Risco relativo de 1,05 Antipsicóticos atípicos e 0,90 Típicos; R2: Mulheres com esquizofrenia tem 70% de oportunidade a mais de causar má formação. RR é baixo tanto para abortos espontâneos e natimortos; R3: Não foram encontradas diferenças significativas entre os efeitos dos atípicos para os clássicos; R4: Mulheres com alguma psicose tem 3x mais hipótese de desenvolver Diabetes Gestacional (DG); R5: Risperidona ~26% risco de má formação cardiovascular, quetiapina tem RR 0,90, o aripirazol teve um aumento maior nos abortos espontâneos no Japão quando comparado a outros atípicos. Chance de causar DG: clozapina (RR 8,23; IC 95%, 4,55–14,86) >> risperidona (RR 3,23; IC 95%, 1,25 -8,37)> quetiapina (em altas doses; RR	NR

		2,69; IC de 95%, 1,10- 6,60)> olanzapina (RR 2,08; IC de 95%, 0,98-4,41), sem risco aumentado para Aripiprazol, ziprasidona e risperidona; R6: distúrbios respiratórios, distúrbios do movimento, hipertensão ou imagens de bloqueio cardíaco, mas também convulsões, hiperexcitabilidade (abstinência), sonolência e ingestão insuficiente, apresentam efeitos extrapiramidais como tremores, convulsões, torcicolo. Geralmente duram dos primeiros dias a meses de vida.	
Huybrechts <i>et al.</i> , 2014	Parto prematuro	ISRS, IRSN e ADT R1: risco de 1,57 (IC 95% 1,30-1,90) para exposição precoce e 1,44 (1,34-1,56) para exposição em qualquer momento durante a gravidez.	NR
Jiang <i>et al.</i> , 2019	Complicações neonatais Complicações obstétricas Internação na UTI neonatal	MPH R1: Uso de medicamentos para TDAH não foi associado a diabetes (RR 0,91; IC 95%, 0,33-2,5; P = 0,86), hemorragia pós-parto (RR 1,53; IC de 95%, 0,36-6,49; P = 0,56), pré - eclâmpsia (RR 1,13; IC 95%, 0,88- 1,45; P = 0,363), ou descolamento prematuro da placenta (RR 1,39; IC 95%, 0,89-2,17; P = 0,15); R2: Também não foi relatado aborto espontâneo (RR 1,02; IC 95%, 0,58-1,81; P = 0,651), natimorto (RR 1,24; IC 95%, 0,63- 2,43; P = 0,213), pequena idade gestacional (RR 1,17; IC 95%, 0,93-1,46 ; P = 0,17), ou pontuações de Apgar baixas (RR 1,27; IC 95%, 0,93-1,74; P = 0,13); R3: Foi abordado admissão em UTIN (RR 1,38; IC 95%, 1,23-1,54; P <0,001) e nascimento prematuro (RR 1,47; IC 95%, 1,24-1,73; P <0,001); R4: MPH associada a um risco aumentado de malformação cardíaca (RR 1,27; 95% CI, 0,99-1,63; P = 0,065).	NR
Lopez-Yarto <i>et al.</i> , 2012	Complicações gestacionais	ISRS R1: Ganho de peso gestacional em excesso: não foi relatado em nenhum dos estudos incluídos; R2: Não apresentou resultado também para diabetes gestacional, tolerância à glicose prejudicada, glicemia de jejum prejudicada, resistência à insulina, retenção de peso pós-parto e baixo peso ao nascer. Ambos os estudos relataram ganho de peso materno durante a gravidez e IMC pré-gestacional, mas não estratificam o ganho de peso pelo IMC, tornando a adequação do ganho de peso interpretável; R3: Risco de parto prematuro foi maior em mulheres em uso de ISRS.	NR
McDonagh <i>et al.</i> , 2014	Complicações neonatais	ISRS, IRSN, ADT R1: Os estudos com amostragem pequena foram inconclusivos quanto ao uso de ISRS na gravidez tendo pontuações mais altas na escala de componente mental do Short Form Health Survey de 12 itens e Escala de Avaliação Global odds ratio combinada [OR] 1,91, IC 95% 1,63– 2,24; R2: Mulheres que usaram esses inibidores amamentaram por mais tempo, evidência	R1: Mulheres com escores da Escala de Avaliação de Depressão de Hamilton inferior a 9 usando um ISRS em 2 semanas após o parto com maior

		de baixa intensidade para dificuldade respiratória, assim como para convulsões neonatais, entretanto os tricíclicos estão com relação a aumento da dificuldade respiratória; R3: Evidência indireta sugeriu que as mulheres que tomam ISRS, antidepressivos tricíclicos, inibidores da recaptação da serotonina norepinefrina ou inibidores da recaptação da norepinefrina têm maior risco de parto prematuro; R4: Risco com citalopram e escitalopram não foi encontrado significativamente diferente do que com fluoxetina, paroxetina e sertralina ingeridos por qualquer motivo (pool OR 1,26, 95% CI 0,54–2,96); R5: Sem evidências significativas para opeso do RN e mortalidade relacionados aos ATDs; R6: Aponta risco pequeno, porém maior que os demais, de malformação neonatal para fluoxetina e paroxetina, ISRS associado a maior risco de morte no primeiro ano de vida. R7: Tricíclicos também estavam associados a malformações cardíacas. hipertensão pulmonar persistente é significativamente associado ao uso materno de ISRS durante o final da gravidez; R8: Não houve evidência direta sobre o risco de diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade em filhos de mães tratadas para depressão durante gravidez.	probabilidade de interromper a amamentação por 12 semanas em comparação com mulheres não tratadas.
Pariente <i>et al.</i> , 2017	Complicações neonatais	Lamotrigina R1: Monoterapia associada a taxas significativamente reduzidas de defeitos congênitos (odds ratio [OR] 1,15; intervalo de confiança de 95% [CI] 0,62–2,16 e OR 1,25; IC de 95% 0,89-1,74, respectivamente); R2: abortos espontâneos, natimortos, partos prematuros e neonatos pequenos para a idade gestacional (PIG): não aumentaram; R3: exposição in utero à carbamazepina e lamotrigina foi considerado estatisticamente significativamente menos teratogênico do que o ácido valpróico (n = 12.958 e 10.748; OR 0,84; 95% CI 0,68-1,03 e OR 0,32; IC de 95% 0,26-0,39, respectivamente).	NR
Riggin <i>et al.</i> , 2013	Complicações neonatais	Fluoxetina R1: Não parece aumentar as taxas gerais de defeitos congênitos, na pior das hipóteses, risco teórico de grandes malformações associadas com fluoxetina é de 28%.	NR

Ross <i>et al.</i> , 2013	Complicações neonatais	ISRS R1: Abortos espontâneos: OR agrupado de 1,47 (IC de 95%, 0,99-2,17), sem heterogeneidade; R2: Parto prematuro: OR agrupado de 1,55 (IC de 95%, 1,38-1,74; P.001) com baixa heterogeneidade; R3: Idade Gestacional: 0,23 (IC 95%, 0,34 a 0,12; P.001). Heterogeneidade foi de 71%, a redução foi de menos de 0,25 semana; R4: Baixo peso ao nascer: (SMD,0,10; ICde 95%, 0,16 a 0,03), diferença de 74g. R5: Pontuação de Apgar: (SMD, 0,19 [IC de 95%, 0,30 a 0,08] e 0,33 [IC de 95%, 0,47 a 0,20], 0,37 pontos nos escores de Apgar a 1 minuto e 0,18 pontos a 5 minutos.	NR
Stevens <i>et al.</i> , 2019	Complicações neonatais	Lamotrigina e Lítio R1: Lítio apresenta uma taxa de descontinuação de 68% e redução do risco relativo de 66%, ou seja, manter o lítio durante a gestação reduz em 66% a chance de recair os sintomas; R2: Lamotrigina: A taxa de recidiva de manutenção da lamotrigina durante a gravidez 10 mulheres com BD foi de 30%. a taxa de recidiva foi 24% com terapia de manutenção e 71% sem; R3: Desordem depressivo maior: a taxa de recidiva foi de 31% com manutenção terapia e 68% sem, o risco relativo foi de 0,46 e o relativo redução do risco quando a medicação foi interrompida 54%.	NR
Udechuku <i>et al.</i> , 2010	Complicações maternas, neonatais mentais, teratogenicidade e efeitos a longo prazo	ISRS, Tricíclicos, outros ADTs, IRSN e Bupropiona R1: Aborto espontâneo: um estado aumento estatisticamente significativo em abortos espontâneos de 3,9%, RR de 1,45 (IC 95% 1,19 - 1,77), Rahimi revisou nove estudos e também encontraram um risco de aumento OR 1,7 (IC 95% 1,28 - 2,24). Sem controle para abortos anteriores e tabagismo; R2: Parto prematuro: aumento significativo em nascimentos prematuros com um OR 2,23 (IC 95% 1,61 - 2,6). Exposição contínua a SSRI teve um taxa de parto prematuro significativamente maior com RRde 5,43 (IC de 95% 1,98-14,84). O grupo com depressão contínua também teve uma maior taxa, mas isso não era mais estatisticamente significativo quando controlado por idade materna e raça, RR 3,7 (IC 95% 0,98-14,13); R3: 23 estudos com resultado positivo para baixo peso ao nascer e 1 estudo mostrou risco de peso aumentado com uso de TCA; R4: Complicação na gravidez: risco aumentado de hipertensão e possivelmente pré-eclâmpsia em mulheres expostas a SSRIs além do primeiro trimestre com um RR 4,9 (IC 95% 2,7 - 8,8) defeituoso pois muitas mulheres não sabiam o tempo de diagnóstico. R5: Hipertensão pulmonar do recém-nascido por uso de ISRS depois de 20 semanas (dificuldade respiratória e hipoxaemia e é uma condição rara, potencialmente fatal, com a possibilidade de resultados de desenvolvimento adversos a longo prazo) (IC 95% 1,9 a 13,3),	NR

		sem aumento para TCA e venlafaxina para idades gestacionais maiores que 34 semanas, HPPN foi associada à exposição precoce RR 2,40 (IC de 95% 1,2-4,3) e com exposição precoce e tardia a ISRS - RR 3,6 (IC 95% 1,2-8,3).	
Viuff <i>et al.</i> , 2016	Mudanças epigenéticas	ISRS R1: Essenciais para avaliar o motivo da desregulação neuronal fetal afetada por pré-exposição. Primeiro grupo de estudos: local CpG cg22464186 localizado no exon 1 de TNFRSF21 (subfamília 21 do receptor de necrose tumoral), a metilação diminuiu em média 1,9%, e no local CpG cg02953306 no exon 1 de CHRNA2 (receptor colinérgico, nicotínico, $\alpha 2$), a metilação aumentou 3% em média. O segundo grupo de estudo: Gurnot <i>et al.</i> - avaliou a relação com ISRS: Níveis de metilação aumentados foram detectados em três locais CpG: CYP2E1 cg13315147 (diferença média de 24%); EVA1 cg18399703 (diferença média de 2%); e SLMAP cg11743795 (diferença de idade média de 1%), R2: Associação CYP2E1 em uma coorte maior usando pirosequenciamento de bissulfito. Enquanto o estudo de Non <i>et al.</i>: Quarenta e dois locais CpG foram encontrados em sua análise local a local, em que os níveis de metilação foram significativamente diferentes naquelas com mães deprimidas sem medicação em comparação com os controles. Também foi utilizado um pirosequenciamento de bissulfito para avaliar genes candidatos. 2 estudos investigaram a metilação do gene do receptor de glicocorticóide humano (NR3C1), expresso em quase todas as células do corpo humano, Oberlander <i>et al.</i> descobriram que filhos de mulheres com humor deprimido no meio do terceiro trimestre tinham nível aumentado de metilação do DNA em CpG1, CpG2 e CpG3 no exon 1F de NR3C1 no umbilical Sangue do cordão umbilical, Eles também descobriram que o humor deprimido materno no segundo trimestre estava associado ao aumento dos níveis de metilação em CpG2 no recém-nascido. Non <i>et al.</i> nível de metilação elevado em um local CpG cg00629244. 2 estudos avaliaram a relação com o gene BDNF - COFIDICA O FATOR NEUROTRÓFICO - porém não houve relação. Soubry <i>et al.</i> avaliou 2 regiões do IGF2, o H19 e o IGF2 iDMRs MAS NÃO HOUVE RELAÇÃO, porém em mulheres afro-americanas em exposição aos ADs um alto perfil de metilação no H19 iDMR correspondendo a um aumento de 5% na média. A exposição a SSRI foi associada a uma ligeira diminuição na metilação em um local CpG em SLC6A4	NR
Wen; Walker, 2004	Complicações neonatais	ADT R1: Uso de ADT no primeiro trimestre não aumentou o risco de efeito congênito; R2: Anomalias não foram significativamente com o grupo não exposto entretanto tem maior risco em parto espontâneo e complicações neonatais; R3: Altas taxas de doses foram relatadas a câncer de mama de 11 a 15 anos após exposição.	NR

Williams; Ross, 2007	Complicações neonatais	ISRS e valproato de sódio R1: Nenhum dos estudos encontrou efeitos adversos dos ISRS no desenvolvimento da linguagem, QI ou "adaptação neonatal". No entanto, o número de gestações foi baixo (n = 7–686, média = 125, apenas 4 tiveram n>100). Logo, são pouco sensíveis; R2: Também foi eliminado a associação de que o uso de ISRS estava associado ao aumento do espectro autista. pode ter alguns efeitos neurofarmacológicos semelhantes; R3: Identificaram uma série de problemas que podem se desenvolver, como a síndrome do valproato fetal , também foram relatados aumento de espectro autista em 8x, porém a revisão mostrou um n pequeno.	NR
----------------------	------------------------	--	----

Fonte: Autor, 2021.

Legenda: R: Resultado; NR: Não Relacionado; ISRS: Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; IRSN: Inibidor da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; TCA: Antidepressivo Tricíclico; TEA: Transtorno de Espectro Autista; TDAH: Transtorno de Deficit de Atenção e Hiperatividade; DAE: Drogas antiepiléticas; FEN: Fenobarbital; CBZ: Carbamazepina; QI: Quociente de Inteligência; VIP: QI verbal; PIQ: QI de desempenho; FSIQ: média de QI de escala total; OR: odds ratio/ Razão de probabilidade; RR: Risco Relativo; VPA: Valproato de Sódio; LTG: Lamotrigina; TPP: Trabalho de Parto Prematuro; PP: Parto prematuro; BPN: Baixo Peso

5.3 Avaliação da qualidade das revisões sistemáticas

A avaliação da qualidade das revisões sistemáticas incluídas está descrita na tabela 3. Do total revisões analisadas, 7 apresentaram por avaliação AMSTAR uma qualidade alta, responsável por 22,58%, a mesma projeção foi realizada para outras 7 de qualidade moderada. Contudo 13 revisões apresentaram baixa qualidade (41,94%) e 4 foram criticamente baixas (12,90).

Tabela 3: Avaliação da qualidade metodológica pelo AMSTAR

Título	Autor, ano	Qualidade avaliada
Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy	Adab <i>et al</i> , 2004	MODERADA
Antenatal exposure to antidepressant drugs and the risk of neurodevelopmental and psychiatric disorders: a systematic review	Araújo <i>et al</i> , 2020	MODERADA
Long-term developmental outcome of children of women with epilepsy, unexposed or exposed prenatally to antiepileptic drugs: a meta-analysis of cohort studies	Banach <i>et al</i> , 2010	BAIXA
Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors	Bar-Oz <i>et al</i> , 2007	BAIXA
The Risk of Relapse of Depression During Pregnancy After Discontinuation	Bayrampour <i>et al</i> , 2020	MODERADA
Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child	Bromley <i>et al</i> , 2014	ALTA
Antidepressant Use in Depressed Women During Pregnancy and the Risk of Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Cohort Studies	Chang <i>et al</i> , 2020	BAIXA
Aripiprazole use during pregnancy, peripartum and lactation. A systematic literature search and review to inform clinical practice	Cuomo; Goracci; Fagiolini, 2018	CRITICAMENTE BAIXA
Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis	Eke; Saccone; Berghella, 2016	ALTA
Maternal use of antidepressant or anxiolytic medication during pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review	El Marroun <i>et al</i> , 2014	BAIXA
Paediatric outcomes following intrauterine exposure to serotonin reuptake inhibitors: a systematic review	Fenger-Grøn <i>et al</i> , 2011	MODERADA

In utero exposure to antidepressant medication and neonatal and child outcomes: a systematic review	Fitton <i>et al</i> , 2020	MODERADA
Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review	Galbally, Roberts, Buist, 2010	BAIXA
Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review	Gentile, 2010	CRITICAMENTE BAIXA
A safety evaluation of aripiprazole for treating schizophrenia during pregnancy and puerperium	Gentile, 2014	BAIXA
Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions	Gentile, 2014	CRITICAMENTE BAIXA
Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence	Grigoriadis <i>et al</i> , 2013	ALTA
Links between serotonin reuptake inhibition during pregnancy and neurodevelopmental delay/spectrum disorders: A systematic review of epidemiological and physiological	Healy; Le Noury; Mangin, 2016	BAIXA
[Antipsychotics during pregnancy: a systematic review]	Hillemacher <i>et al</i> , 2020	BAIXA
Preterm birth and antidepressant medication use during pregnancy: a systematic review and meta-analysis	Huybrechts <i>et al</i> , 2014	BAIXA
Maternal and neonatal outcomes after exposure to ADHD medication during pregnancy: A systematic review and meta-analysis	Jiang <i>et al</i> , 2019	MODERADA
Do psychiatric medications, especially antidepressants, adversely impact maternal metabolic outcomes?	Lopez-Yarto <i>et al</i> , 2012	ALTA
Depression drug treatment outcomes in pregnancy and the postpartum period: a systematic review and meta-analysis	McDonagh <i>et al</i> , 2014	ALTA
Pregnancy Outcomes Following In Utero Exposure to Lamotrigine: A Systematic Review and Meta-Analysis	Pariente <i>et al</i> , 2017	ALTA
The fetal safety of fluoxetine: a systematic review and meta-analysis	Riggin <i>et al</i> , 2013	ALTA
Selected pregnancy and delivery outcomes after exposure to antidepressant medication: a systematic	Ross <i>et al</i> , 2013	MODERADA

review and meta-analysis		
Risk of recurrence of mood disorders during pregnancy and the impact of medication: A systematic review	Stevens <i>et al</i> , 2019	BAIXA
Antidepressants in pregnancy: a systematic review	Udechuku <i>et al</i> , 2010	BAIXA
Antidepressant medication during pregnancy and epigenetic changes in umbilical cord blood: a systematic review	Viuff <i>et al</i> , 2016	BAIXA
Risk of fetal exposure to tricyclic antidepressants	Wen; Walker, 2004	CRITICAMENTE BAIXA
Consequences of prenatal toxin exposure for mental health in children and adolescents: a systematic review	Williams; Ross, 2007	BAIXA

Fonte: Autor, 2021.

6. Discussão

No presente estudo, foram avaliadas 31 revisões sistemáticas que observaram o impacto do uso de medicamentos ao longo do período gestacional e da lactação. Nesse sentido, foi observado aumento no número de complicações tanto para a mãe quanto para a criança podendo ser estendido para os seus primeiros anos de vida, mesmo quando não empregados ensaios clínicos ou meta-análises os desfechos apresentavam significância clínica quando comparada ao grupo controle.

A fase gestacional que apresenta maior risco de teratogenicidade é compreendida pelo Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos (2019) como o início da gestação entre a 2 e a 8 semana após a concepção e que leva a alterações cardíacas, nos membros ou também de complicações obstétricas. De acordo com Assis e colaboradores (2020) a maior parte dos medicamentos psicotrópicos estão na categoria C pela Food and Drugs Administration, com um destaque para a paroxetina que sofreu mudança para a categoria D.

Quando avaliadas as complicações neonatais, apenas duas revisões (Huybrechts *et al.*, 2014; Lopez-Yarto *et al.*, 2012) não tiveram essas complicações como objetivo principal. Todos os demais estudos apresentaram relatos de problemas neonatais e frente o crescimento de quadros clínicos comprovados de algum transtorno mental, as pesquisas sobre essas classes de medicamentos precisam ser mais fortalecidas a fim de garantir a segurança tanto para as mulheres em idades gestacionais como para as futuras crianças, assim como em consonância com o estudo promovido por Costa; Reis; Coelho (2010).

Em destaque para as complicações neonatais, as malformações cardíacas e de membros apresentam maior incidência, Shealy *et al.* (2015) e Assis *et al.* (2020) corroboram com a presença positiva de Doenças Cardíacas Congênitas (DCC) associada ao uso de ISRS, porém que não foram estatisticamente significativas. A paroxetina é o inibidor seletivo que apresenta maior risco de apresentar algum quadro de DCC principalmente quando utilizado durante o primeiro trimestre de gestação. Bérard *et al.* (2016) afirmam que o diagnóstico no momento correto e com acompanhamento pré-natal adequado tendem a diminuir o número de casos dessas

complicações. Corroborando com o presente estudo Shealy et al. (2015) aponta ainda a importância do conhecimento da farmacocinética desses medicamentos e a possibilidade de sua passagem via placentária para o feto.

Atualmente, há uma escala para avaliar o neurodesenvolvimento infantil denominada Escala Bayley de Desenvolvimento para Bebês e Crianças (BSID) sendo a BSID III (2006) a mais atualizada e avaliada por Araújo (2019) para associar o uso desses medicamentos com o comprometimento motor das crianças, porém também não foram apresentados resultados estatisticamente significativos assim como no presente estudo.

Araújo (2019) também relatou maior incidência de crianças com Transtorno de espectro Autista (TEA) e Transtorno de Déficit de Atenção e Hiperatividade (TDAH) em crianças que foram expostas em útero a antidepressivos, sendo mais comumente associada ao uso de Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina. Enquanto isso, para o TDAH a associação foi mais forte com Inibidores não seletivos e antidepressivos atípicos. Apoiado também pela pesquisa de Malm e colaboradores (2016) que associaram os transtornos depressivos da prole a fatores de riscos herdados geneticamente e que foram desconsiderados no momento da avaliação desses medicamentos na gestação, assim como também não foi avaliado e acompanhado o grau de transtornos relacionados pelas mães durante a gravidez.

O Trabalho de Parto Prematuro (TPP) foi a complicação obstétrica mais prevalente que entra em concordância com o estudo promovido por Costoloni et al. (2014) principalmente associado ao uso de lítio durante a fase gestacional. Enquanto isso, a pesquisa realizada por Brain Science (2019) apontou a Trazodona, dentre os medicamentos atípicos, como a maior causadora de TPP, porém sem associar outros fatores.

Apenas 3 estudos foram relacionados aos desfechos na lactação e apresentando risco significativo quando continuado o tratamento em doses maiores para o Aripiprazol e quando não há acompanhamento adequado, entrando em concordância com Amorim et al. (2019) que avaliaram a Sertralina como o seletivo mais seguro para esse grupo, enquanto a Nortriptilina foi a mais indicada dentre os Tricíclicos. Ainda assim, os estabilizadores de humor como o Valproato de Sódio, a carbamazepina e o Lítio devem ser evitados durante a gestação e durante a lactação, assim como os benzodiazepínicos. Porém quando se faz necessário o uso dessa última classe de medicamentos, é preferível a escolha por um de

benzodiazepínico de meia vida mais curta a fim de garantir a segurança da mãe e do bebê.

O aconselhamento durante o período pré-natal como também durante o pós-natal, devido a maior fragilidade emocional e surgimento do Baby blues e do quadro de Depressão Pós-Parto (DPP). De acordo com Daandels; Marlot (2019) a intervenção psicossocial é fundamental para que a mulher compreenda as mudanças que serão provocadas pela gestação e ao longo da fase de amamentação. Faz-se necessária a educação em saúde não só para a mãe como também para a família.

De acordo com a avaliação da qualidade metodológica das revisões, foram encontrados déficits principalmente quando avaliava o tipo de estudo da pesquisa. Por se tratar de um grupo onde não se podem fazer ECRs devido questões éticas, a revisão tende a sofrer uma diminuição em sua qualidade e uma maior probabilidade de ter viés e passar de maneira despercebida. Em contrapartida, aqueles estudos que empregaram a meta-análise tiveram uma maior aceitabilidade pelo método AMSTAR, principalmente para revisões mais recentes.

O modelo atual apresenta 16 itens sendo 7 deles considerados como domínios críticos, ou seja, são fundamentais para representar uma revisão de qualidade elevada, de acordo com Shea *et al.* (2017). Esses tópicos são: O Protocolo devidamente registrado antes do início da pesquisa (Item 2), Adequação da referência bibliográfica (Item 4), Justificativa para a exclusão de artigos individuais (Item 7), Risco de viés de estudos individuais incluídos na revisão (Item 9), Adequação da metodologia para realização da revisão sistemática (Item 11), Consideração do risco de viés ao interpretar os resultados (Item 13) e a avaliação da presença ou da probabilidade de existir viés de publicação (Item 15).

As revisões encontradas foram, em sua grande maioria, de baixa qualidade assim como relatado por Ross *et al.* (2013), onde utilizaram os artigos com qualidade baixa e moderada sendo caracterizados como artigos acima do limite de qualidade, enquanto os que apresentaram uma criticidade baixa foram adotados como abaixo do limite. Isso se deve a falta de ensaios clínicos randomizados e a heterogeneidade das pesquisas. As limitações do presente estudo foram à heterogeneidade que, quando presente, muitas das vezes não era calculada e excluída do estudo, como também aos vieses encontrados e a escassez de ensaios clínicos realizados sendo empregados mais estudos observacionais.

7. Conclusão

Diante da visão geral das revisões sistemáticas incluídas, pode-se concluir que os medicamentos psicotrópicos em suas diferentes aplicações estão associados a complicações neonatais, complicações obstétricas e relacionados a problemas na lactação. No entanto, na maioria dos casos não há diferença significativa entre o grupo de estudo e o controle.

Dentre as principais classes de medicamentos, os Inibidores Seletivos apresentam maior perfil de segurança devido a garantia de manter o tratamento materno e não estar associado a complicações graves, no entanto os estabilizadores de humor se mostraram mais associados a complicações mais significativas

Quando ocorre o encerramento do tratamento para os transtornos mentais durante a gravidez ou a lactação, existe uma maior probabilidade na recaída dos sintomas como sonolência, exclusão social, tristeza profunda e um quadro de bipolaridade.

Mediante isso, o acompanhamento médico durante todo o período pré e pós-parto é essencial, como também a orientação e devida intervenção do profissional farmacêutico na escolha do melhor tratamento sempre avaliando a qualidade na remissão dos sintomas da paciente, mas também a segurança do feto. Para essa escolha existem diferentes ferramentas online e base de dados confiáveis que permitem a atualização de terapêuticas clínicas, a exemplo da classificação promovida pela Agência americana.

Além disso, faz-se necessário uma maior adequação das revisões sistemáticas a partir da seleção prévia do método de estudo, redução do risco de viés e heterogeneidade. Quando esses fatores se fazem presentes deve existir um método para calcular sua importância no resultado, a fim de garantir que as revisões apresentem uma qualidade maior e garantam uma ferramenta adequada para os profissionais da área da saúde.

Cabe, portanto, à equipe médica e farmacêutica escolher o melhor medicamento avaliando a segurança da gestante e da criança baseando-se na clínica e em informações atualizadas a fim de evitar prejuízo de parto prematuro, baixo peso para o recém-nascido e atraso neurológico de forma cognitiva ou motora.

8 Referências

- ADAB, N. *et al.* Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. **The Cochrane database of systematic reviews** 2004., V. 6, 2012.
- ALMEIDA, Manuella Santos Carneiro Almeida *et al.* Classificação Internacional das Doenças - 11a revisão: da concepção à implementação. **Revista de Saúde Pública**. 2020;54:104,
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION - APA. Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5. Porto Alegre: **Artmed**, 2014.
- AMORIM, Isadora *et al.* Avaliação do uso de psicofármacos durante o período da gravidez e lactação. **Revista Inovale**, Parnaíba, 2020.
- ANDRADE, C. Antidepressant Exposure During Pregnancy and Risk of Autism in the Offspring, 1: Meta-Review of Meta-Analyses. **The Journal of clinical psychiatry**, V. 78, N. 8, P. 10521056, 2017.
- ARAÚJO, Álvaro Cabral; Neto, Francisco Lotufo. A Nova Classificação Americana Para os Transtornos Mentais – o DSM-5. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental e Cognitiva**. V. 15, n.1, p. 67 - 82, 2014.
- ARAÚJO, J. S. A. de, DELGADO, I. F., PAUMGARTTEN, F. J. R. Antenatal exposure to antidepressant drugs and the risk of neurodevelopmental and psychiatric disorders: a systematic review. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, n.2, 2020.
- ARAÚJO, Jessica Salvador Areias. Exposição pré-natal a antidepressivos e risco de transtornos psiquiátricos e do neurodesenvolvimento em crianças/adolescentes: uma revisão sistemática. Tese (Doutorado em Vigilância Sanitária, do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde) - **FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ**, Rio de Janeiro, 2019.
- ATALLAH, Alvaro Nagib; CASTRO, Aldemar Araujo. Revisão Sistemática da Literatura e Metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. **Centro Cochrane Brasil**, 1998.
- AUSTIN, M. P. V. *et al.* Detection and management of mood disorders in the maternity setting: The Australian Clinical Practice Guidelines. **Women and Birth**, v. 26, n. 1, p. 2–9, 2013.
- AZEVEDO, ALINE ABRAHÃO. **O uso de medicamentos durante a gestação e o papel da farmacovigilância**. 2019. Trabalho de conclusão de curso - Título de especialista em tecnologias industriais farmacêuticas. Rio de Janeiro, 2019.

BALDON, J. P. et al. Conhecimento e atitudes de farmacêuticos comunitários na dispensação de medicamentos para gestantes. **Pharmacy Practice**, v. 4, n. 1, p. 38-43, 2006.

BANACH, R., et al. Long-Term Developmental Outcome of Children of Women with Epilepsy, Unexposed or Exposed Prenatally to Antiepileptic Drugs. **Drug Safety**, v. 33, n. 1, p. 73–79, 2010.

BANDEIRA, J.; CAMPOS, E. M. Perspectivas e principais alterações no DSM-5. **Revista Medicina UFC**, v. 57, n. 1, p. 15-18, 2017.

BARBOSA, D. J. et al. REPRESENTAÇÕES SOCIAIS DOS TRANSTORNOS MENTAIS. **Revista de Enfermagem UFPE on line**, Recife, v. 12, n. 6, p. 1813-6, jun., 2018.

BAR-OZ, B. et al. Paroxetine and congenital malformations: meta-Analysis and consideration of potential confounding factors. **Clinical Therapeutics**, v. 29, n. 5, p. 918–926, 2007.

BAYRAMPOUR, H. et al. The Risk of Relapse of Depression During Pregnancy After Discontinuation of Antidepressants: A Systematic Review and Meta-Analysis. **The Journal of clinical psychiatry**, v. 81, n. 4, 2020.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Resolução da Diretoria Colegiada – **RDC nº 473, de 24 de Fevereiro de 2021**. Dispõe sobre a atualização do Anexo I da Portaria SVS/MS nº 344, de 12 de maio de 1998. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília, Distrito Federal, 3 de março de 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Diretrizes metodológicas**: elaboração de revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Brasília, Distrito Federal, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. **Gestação de alto risco**: Manual técnico. 5 edição. Brasília, Distrito Federal, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Gestação de alto risco**: manual técnico. **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos** – Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. **Diretrizes metodológicas: Sistema GRADE** - manual de graduação da qualidade da evidência e força de recomendação para tomada de decisão em saúde. Brasília, 2014.

BROMLEY, R. et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2014.

BRUM, L. F. S. *et al.* Utilização de medicamentos por gestantes usuárias do Sistema único de Saúde do município de Santa Rosa, Ciência & Saúde Coletiva, Rio Grande do Sul, 16(5):2435-2442, 2011. **Epidemiol. Serv. Saude**, Brasília, v. 26, n. 4, p. 747-758, out-dez 2017.

Cândido, M. R. *et al.* Conceitos e preconceitos sobre transtornos mentais: um debate necessário. **SMAD, Revista Eletrônica Saúde Mental Álcool Drog**; v. 8, n. 3, p. 110-7. Set-Dez, 2012.

CAPONI, S. O DSM-V como dispositivo de segurança. **Physis Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, V. 24, n. 3, p. 741-763, 2014.

CARLOTTO, M. S. *et al.* Transtornos Mentais Comuns e fatores associados em trabalhadores: uma análise na perspectiva de gênero. **Caderno Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, 2011.

CARMO, T. A.; NITRINI, S. M. O. O. Prescrição de medicamentos para gestantes: um estudo farmacoepidemiológico. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.20, n. 4, p. 1004-1013, jul/ago. 2004.

CHANG, Q. *et al.* Antidepressant Use in Depressed Women During Pregnancy and the Risk of Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Cohort Studies. **Frontiers in pharmacology**, v. 11: 659, 2020.

COSTA, Cassilda *et al.* **Uso de psicofármacos na gravidez**. Acta obstet Ginecol Port , [s. l.], 2010

COSTOLONI, G. *et al.* Mood stabilisers and pregnancy outcomes: a review. **Psychiatria Polska**, v. 48, n.5, p. 865-887, 2014.

COUTINHO, E. C. C. *et al.* Gravidez e parto: O que muda no estilo de vida das mulheres que se tornam mães. **Revista Escola Enfermagem USP**, v. 48, n. 2, p. 17-24, 2014.

COUTINHO, E. C. *et al.* Gravidez e parto: O que muda no estilo de vida das mulheres que se tornam mães? **Revista da Escola de Enfermagem da USP**, v. 48, n. 2, p. 17-24, 2014.

CREELEY, C. E.; DENTON, Ç. K. Use of Prescribed Psychotropics during Pregnancy: A Systematic Review of Pregnancy, Neonatal, and Childhood Outcomes. **Brain Sciences**, v. 9, n. 9, p. 235, 2019.

CUOMO, A.; GORACCI, A.; FAGIOLINI, A. Aripiprazole use during pregnancy, peripartum and lactation. A systematic literature search and review to inform clinical practice. **Journal of affective disorders**, 2017.

DIAS, G. E.; *et al.* Ações do enfermeiro no pré-natal e a importância atribuída pelas gestantes. **Revista Sustinere**, v. 6, n. 1, p. 52–62, 2018.

DINATALE, Miriam. The pregnancy and lactation labeling use (PLLR). Food And Drug Administration. Estados Unidos, 14 de Setembro de 2016.

EKE, A.; SACCONI, G.; BERGHELLA, V.. Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) use during pregnancy and risk of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 123, n. 12, p. 1900–1907, 2016.

EL MARROUN, H. *et al.* Maternal use of antidepressant or anxiolytic medication during pregnancy and childhood neurodevelopmental outcomes: a systematic review. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v. 23, n. 10, p. 973–992, 2014.

FENGER-GRØN, J. *et al.* Paediatric outcomes following intrauterine exposure to serotonin reuptake inhibitors: a systematic review. **Danish medical bulletin**, v. 58, n.9, p. 1-6, 2011.

FITTON, C. A. *et al.* In utero exposure to antidepressant medication and neonatal and child outcomes: a systematic review. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v.141:, n. 21–33, 2019.

GABERŠČEK, S.; ZALETEL, K. Thyroid physiology and autoimmunity in pregnancy and after delivery. **Expert Review of Clinical Immunology**, v. 7, n. 5, p. 697-707, 2011.

GALBALLY, M. *et al.* Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review. **The Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists**, 2010.

GALBALLY, M. *et al.* Neonatal adaptation following intrauterine antidepressant exposure: assessment, drug assay levels, and infant development outcomes. **Pediatric Research**, v. 82, n. 5, p. 806–813, 2017.

GALVÃO, M. C. B.; RICARTE, I. L. M. A classificação internacional de doenças e problemas relacionados à saúde (CID-11): características, inovações e desafios para implementação. **ASKLEPION: Informação em Saúde**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 1, p. 104-118, Jan./Jun., 2021.

Gentile, S. A safety evaluation of aripiprazole for treating schizophrenia during pregnancy and puerperium. **Expert Opinion on Drug Safety**, v. 13, n. 12, p. 1733–1742, 2014.

GENTILE, S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. **Schizophrenia bulletin**, v. 36, n. 3, p. 518–544, 2010.

GENTILE, S. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions. **CNS Spectrums**, v. 19, n. 04, p. 305–315, 2014.

GOUVEIA, A. D. P. **Avaliação da automedicação em gestantes do município de Campina Grande - PB**. Trabalho de conclusão de curso - Curso de Farmácia. Cuité, Paraíba, 2019.

GRIGORIADIS, S. *et al.* Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there an association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. **The Journal of clinical psychiatry**, 2013.

HEALY, D.; LE NOURY, J.; MANGIN, D. Links between serotonin reuptake inhibition during pregnancy and neurodevelopmental delay/spectrum disorders: A systematic review of epidemiological and physiological evidence. **International Journal of Risk & Safety in Medicine**, v. 28, n. 3, p. 125–141, 2016.

HELLER, H. M. *et al.* Increased postpartum haemorrhage, the possible relation with serotonergic and other psychopharmacological drugs: a matched cohort study. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 17, n. 1, 2017.

HILLEMACHER, T. *et al.*, Antipsychotika in der Schwangerschaft: eine systematische Übersichtsarbeit. **Der Nervenarzt.**, 2020.

HOFFBRAND, S. E., HOWARD, L., CRAMLEY, H. Antidepressant treatment for postnatal depression. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, 2001.

HUANG, H. *et al.*, A meta-analysis of the relationship between antidepressant use in pregnancy and the risk of preterm birth and low birth weight. **General Hospital Psychiatry**, v. 36, n. 1, p. 13–18, 2014.

HUYBRECHTS, K. F., *et al.* Preterm Birth and Antidepressant Medication Use during Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**, v. 9, n. 3, 2014.

ISMP. Uso seguro de medicamentos na gestação. ISMP BRASIL, v. 8, n. 10, p. 1-14, dezembro de 2019.

JIANG, H. *et al.* Maternal and neonatal outcomes after exposure to ADHD medication during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, p. 1-8, 2018.

LEMES, H. O. *et al.* Pesquisa sobre os riscos da automedicação durante a gestação. **Congresso Nacional de Iniciação Científica**, 2018.

LOPEZ-YARTO, M. *et al.* Do psychiatric medications, especially antidepressants, adversely impact maternal metabolic outcomes? **Journal of Affective Disorders**, v. 141, n.2-3, p. 120–129, 2012.

MACQUEEN, G. M. *et al.* Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 6. Special Populations: Youth, Women, and the Elderly. **The Canadian Journal of Psychiatry**, v. 61, n. 9, p. 588-603, 2016.

MARIANO, T. O.; CHASIN, A. A. M. Drogas Psicotrópicos e seus efeitos sobre o Sistema Nervoso Central. *Revista Acadêmica - Fundação Oswaldo Cruz*, 2019.

MARTINHAGO, F.; CAPONI, S. Controvérsias sobre o uso do DSM para diagnósticos de transtornos mentais. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 29(2), e290213, 2019.

MCDONAGH, M. S. et al. Depression Drug Treatment Outcomes in Pregnancy and the Postpartum Period. **Obstetrics & Gynecology**, v. 124, n. 3, p. 526–534, 2014.

MOHER, D. et al. Principais itens para relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises: A recomendação PRISMA. **Epidemiologia Serviço de Saúde**, Brasília, volume. 24, número. 2, página. 335-342, abril- junho de 2015.

MONTES, B. C. C; SILVA, L. F.; SANTOS, P. R. Estudo Farmacológico: Automedicação em gestantes atendidas pela saúde pública de Itumbiara – Goiás. **Revista Biotecnologia & Ciência** v.5, n.2, p.22-29, 2016.

NASCIMENTO, A. M. N et al. Avaliação do uso de medicamentos por gestantes em Unidades Básicas de Saúde de Rondonópolis, Mato Grosso. **Revista Eletrônica Gestão & Saúde**. Vol.07, N°. 01, p. 96-12, 2016.

OSORIO-DE-CASTRO, C. G. S. et al. O uso de medicamentos na gravidez. **Ciênc. saúde coletiva**, v.9, n.4, 2004.

PARIENTE, G. et al. Pregnancy Outcomes Following In Utero Exposure to Lamotrigine: A Systematic Review and Meta-Analysis. **CNS Drugs**, v. 31, n. 6, p. 439–450, 2017.

PIMENTA, R. P. MÉTODOS PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE INFORMAÇÃO EM SITES DE SAÚDE: Revisão Sistemática (2001-2014). 2015. Dissertação (Mestrado em Ciências.) - **Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica em Saúde, Pós-Graduação em Informação e Comunicação em Saúde**, Rio de Janeiro, 2015.

PRADO, M. A. M. B.; et al. Uso de medicamentos psicotrópicos em adultos idosos residentes em Campinas, São Paulo: um estudo transversal de base populacional. 2018.

QUADROS, L. C. M. et al. Common Mental Disorders and Contemporary Factors: 1982 Birth Cohort. **Rev Bras Enferm**, V. 73, n. 1, 2020.

RANG, H. P.; DALE, M. M. Farmacologia. 6. ed. Ed. **Guabanara Koogan**, 2007

RESENDE, M. S.; Pontes, S.; CALAZANS, R. O DSM-5 e suas implicações no processo de medicalização da existência. **Psicologia em Revista**, Belo Horizonte, v. 21, n. 3, p. 534-546, dez. 2015.

RIBEIRO, A. S. et al. Risco potencial do uso de medicamentos durante a gravidez e a lactação. **Infarma**, Minas Gerais. V. 25, N 1, 2013.

RIGGIN, L. *et al.* MOTHERISK ROUNDS: The Fetal Safety of Fluoxetine: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 35, n. 4, p. 362–369, 2013.

RODRIGUES, L. L.; JORGE, S. R. P. F. Deficiência de ferro na gestação, parto e puerpério. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 32, n. 2, p. 53-56, 2010.

ROSS, L. E., *et al.* Selected Pregnancy and Delivery Outcomes After Exposure to Antidepressant Medication. **JAMA Psychiatry**, v. 70, n. 4, p. 436-443, 2013.

Rozas, Antonio. Medicamentos na gravidez e lactação. **Ponto de vista**, São Paulo, 2004.

SAMPAIO, R. F.; MANCINI, M. C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. **Revista brasileira de fitoterapia**, São Carlos, v. 11, n. 1, p. 83-89, jan./fev. 2007.

Santos S. L. *et al.* Automedicação em gestantes de alto risco: foco em atenção farmacêutica. **Rev Med UFC**, v. 58, n. 3, p. 36-43, 2018.

SANTOS, G. B. V. *et al.* Prevalência de transtornos mentais comuns e fatores associados em moradores da área urbana de São Paulo, Brasil. **Caderno de Saúde Pública**, 2019.

SCHMALFUSS, J. M.; BONILHA, A. L. L. Implicações das restrições alimentares na vida diária de mulheres com diabetes melito gestacional. **Revista Enfermagem UERJ**, v. 23, n. 1, p. 39-44, 2015.

SHARMA, V. *et al.*, A closer look at the nosological status of the highs (hypomanic symptoms) in the postpartum period. **Archives of Women's Mental Health**, v. 24, n. 1, p. 55–62, 2020.

SILVA, F. S. Atenção farmacêutica em gestantes. Trabalho de conclusão de curso - Curso de Farmácia-Bioquímica. Araraquara, São Paulo, 2013.

SILVA, L. K. P.; MARQUES, A. E. F. Utilização de medicamentos por gestantes: uma revisão sistemática da literatura. *Rev. Aten. Saúde*. 2019; v. 17, n. 62 p. 90-97, 2019.

SILVERTHORN, DEE U. Fisiologia Humana – Uma abordagem integrada. 7 ed. Porto Alegre; **Artmed**, 2016.

STEVENS, A. W. M. M. *et al.* Risk of recurrence of mood disorders during pregnancy and the impact of medication: A systematic review. **Journal of Affective Disorders**, v. 249, p. 96–103, 2019.

TENÓRIO, F. C. A. M. *et al.* Effects of melatonin and prolactin in reproduction: review of literature. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 61, n. 3, p. 269-274, 2015.

UDECHUKU, A. *et al.* Antidepressants in pregnancy: a systematic review. **The Royal Australian and New Zealand journal of psychiatry**, 2010.

VIUFF, A. C. *et al.* Antidepressant medication during pregnancy and epigenetic changes in umbilical cord blood: a systematic review. **Clinical epigenetics**, 2016.

WEBB, R.T; HOWARD, L. ABEL, K. M. Antipsychotic drugs for non-affective psychosis during pregnancy and postpartum. **The Cochrane database of systematic reviews**, 2004.

WEN, S. W.; WALKER, M. Risk of Fetal Exposure to Tricyclic Antidepressants. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada**, v. 26, n. 10, p. 887–892, 2004.

WILLIAMS, J. H. G.; ROSS, L. Consequences of prenatal toxin exposure for mental health in children and adolescents. **European Child & Adolescent Psychiatry**, v.16, n. 4, p. 243–253, 2007.

WILSON, L. M. *et al.* Antenatal psychosocial risk factors associated with adverse postpartum family outcomes. **Canadian Medical Association Journal**, v. 154, n. 6, p. 785-99, 1996.

ZOET, G. A *et al.* Association between parity and persistent weight gain at age 40–60 years: a longitudinal prospective cohort study. **BMJ Open**, v. 9, n. 5, p. 79, 2019.

ZOLTOWSKI, Ana Paula Couto *et al.* Qualidade Metodológica das Revisões Sistemáticas em Periódicos de Psicologia Brasileiros. **Psicologia: Teoria e Pesquisa**, Brasília, V. 30, n. 1, pp. 97-104, Jan-Mar 2014.

9 ANEXOS

ANEXO A - MODELO DE RECEITA DE CONTROLE ESPECIAL “C1”.

RECEITUÁRIO CONTROLE ESPECIAL																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">NOME COMPLETO: _____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">CRM: _____</td> <td style="padding: 2px;">UF: _____ Nº: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">ENDEREÇO COMPLETO E TELEFONE: _____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">CIDADE: _____</td> <td style="padding: 2px;">UF: _____</td> </tr> </table>	IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE		NOME COMPLETO: _____		CRM: _____	UF: _____ Nº: _____	ENDEREÇO COMPLETO E TELEFONE: _____		CIDADE: _____	UF: _____	1ª VIA FARMÁCIA 2ª VIA PACIENTE						
IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE																	
NOME COMPLETO: _____																	
CRM: _____	UF: _____ Nº: _____																
ENDEREÇO COMPLETO E TELEFONE: _____																	
CIDADE: _____	UF: _____																
PACIENTE: _____ ENDEREÇO: _____ PRESCRIÇÃO: _____ _____ _____ _____ _____																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">NOME: _____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">IDENT: _____</td> <td style="padding: 2px;">ÓRG. EMISSOR: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">END: _____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">CIDADE: _____</td> <td style="padding: 2px;">UF: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">TELEFONE: _____</td> </tr> </table>	IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR		NOME: _____		IDENT: _____	ÓRG. EMISSOR: _____	END: _____		CIDADE: _____	UF: _____	TELEFONE: _____		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="height: 100px; vertical-align: bottom; padding: 2px;"> ASSINATURA DO FARMACÊUTICO DATA: ____/____/____ </td> </tr> </table>	IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR		ASSINATURA DO FARMACÊUTICO DATA: ____/____/____	
IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR																	
NOME: _____																	
IDENT: _____	ÓRG. EMISSOR: _____																
END: _____																	
CIDADE: _____	UF: _____																
TELEFONE: _____																	
IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR																	
ASSINATURA DO FARMACÊUTICO DATA: ____/____/____																	

Fonte: Conselho Regional de Farmácia do Paraná, 2015.

ANEXO B - MODELO DE NOTIFICAÇÃO DE RECEITA PARA RETINÓIDES SISTÊMICOS

<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">NOTIFICAÇÃO DE RECEITA</th> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">UF</td> <td style="padding: 2px;">NÚMERO</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><<SÉRIE XX>></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">de de</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">PACIENTE</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"> </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">MEDICAMENTO</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"> </td> </tr> </table>	NOTIFICAÇÃO DE RECEITA		UF	NÚMERO	<<SÉRIE XX>>		de de		PACIENTE				MEDICAMENTO				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 30%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">NOTIFICAÇÃO DE RECEITA ESPECIAL RETINÓIDES SISTÊMICOS (Verificar Termo de Conhecimento)</th> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">UF</td> <td style="padding: 2px;">NÚMERO</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><<SÉRIE XX>></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Data de de</td> </tr> </table> </td> <td style="width: 40%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="height: 40px;"></td> </tr> </table> </td> <td style="width: 30%; vertical-align: top; padding: 5px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">ESPECIALIDADE / SUBSTÂNCIA</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Nome</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"> ☐ Isotretinoína ☐ Tretinoína ☐ Acitretina </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Posologia</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> Paciente _____ Idade _____ Sexo _____ Prescrição: Inicial ☐ Subsequente ☐ Assinatura _____ Endereço _____ </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Nome: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Endereço: _____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Identidade Nº: _____</td> <td style="padding: 2px;">Órgão Emissor: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Telefone: _____</td> </tr> </table> </td> </tr> <tr> <td colspan="3" style="padding: 5px;"> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Nome _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Data ____/____/____</td> </tr> </table> </td> </tr> </table>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">NOTIFICAÇÃO DE RECEITA ESPECIAL RETINÓIDES SISTÊMICOS (Verificar Termo de Conhecimento)</th> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">UF</td> <td style="padding: 2px;">NÚMERO</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><<SÉRIE XX>></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Data de de</td> </tr> </table>	NOTIFICAÇÃO DE RECEITA ESPECIAL RETINÓIDES SISTÊMICOS (Verificar Termo de Conhecimento)		UF	NÚMERO	<<SÉRIE XX>>		Data de de		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="height: 40px;"></td> </tr> </table>	IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">ESPECIALIDADE / SUBSTÂNCIA</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Nome</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"> ☐ Isotretinoína ☐ Tretinoína ☐ Acitretina </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Posologia</td> </tr> </table>	ESPECIALIDADE / SUBSTÂNCIA		Nome		☐ Isotretinoína ☐ Tretinoína ☐ Acitretina		Posologia		Paciente _____ Idade _____ Sexo _____ Prescrição: Inicial ☐ Subsequente ☐ Assinatura _____ Endereço _____			<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Nome: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Endereço: _____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Identidade Nº: _____</td> <td style="padding: 2px;">Órgão Emissor: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Telefone: _____</td> </tr> </table>			IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR		Nome: _____		Endereço: _____		Identidade Nº: _____	Órgão Emissor: _____	Telefone: _____		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Nome _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Data ____/____/____</td> </tr> </table>			IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR		Nome _____		Data ____/____/____	
NOTIFICAÇÃO DE RECEITA																																																																	
UF	NÚMERO																																																																
<<SÉRIE XX>>																																																																	
de de																																																																	
PACIENTE																																																																	
MEDICAMENTO																																																																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">NOTIFICAÇÃO DE RECEITA ESPECIAL RETINÓIDES SISTÊMICOS (Verificar Termo de Conhecimento)</th> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">UF</td> <td style="padding: 2px;">NÚMERO</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"><<SÉRIE XX>></td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Data de de</td> </tr> </table>	NOTIFICAÇÃO DE RECEITA ESPECIAL RETINÓIDES SISTÊMICOS (Verificar Termo de Conhecimento)		UF	NÚMERO	<<SÉRIE XX>>		Data de de		<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="height: 40px;"></td> </tr> </table>	IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE				<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">ESPECIALIDADE / SUBSTÂNCIA</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Nome</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;"> ☐ Isotretinoína ☐ Tretinoína ☐ Acitretina </td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Posologia</td> </tr> </table>	ESPECIALIDADE / SUBSTÂNCIA		Nome		☐ Isotretinoína ☐ Tretinoína ☐ Acitretina		Posologia																																												
NOTIFICAÇÃO DE RECEITA ESPECIAL RETINÓIDES SISTÊMICOS (Verificar Termo de Conhecimento)																																																																	
UF	NÚMERO																																																																
<<SÉRIE XX>>																																																																	
Data de de																																																																	
IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE																																																																	
ESPECIALIDADE / SUBSTÂNCIA																																																																	
Nome																																																																	
☐ Isotretinoína ☐ Tretinoína ☐ Acitretina																																																																	
Posologia																																																																	
Paciente _____ Idade _____ Sexo _____ Prescrição: Inicial ☐ Subsequente ☐ Assinatura _____ Endereço _____																																																																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Nome: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Endereço: _____</td> </tr> <tr> <td style="padding: 2px;">Identidade Nº: _____</td> <td style="padding: 2px;">Órgão Emissor: _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Telefone: _____</td> </tr> </table>			IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR		Nome: _____		Endereço: _____		Identidade Nº: _____	Órgão Emissor: _____	Telefone: _____																																																						
IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR																																																																	
Nome: _____																																																																	
Endereço: _____																																																																	
Identidade Nº: _____	Órgão Emissor: _____																																																																
Telefone: _____																																																																	
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center; padding: 2px;">IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR</th> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Nome _____</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="padding: 2px;">Data ____/____/____</td> </tr> </table>			IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR		Nome _____		Data ____/____/____																																																										
IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR																																																																	
Nome _____																																																																	
Data ____/____/____																																																																	

(2 Vias) 1ª Via Farmácia 2ª Via Médico

2 Tls 50x2 Vias de 01.000.xxx à 01.000.xxx - Aut. 0000000-1/1 - xx/17

Fonte: Conselho Regional de Farmácia do Paraná, 2015.

ANEXO C - MODELO DE RECEITA DE CONTROLE ESPECIAL “A”.

NOTIFICAÇÃO DE RECEITA UF NÚMERO A Data ____ de ____ de ____ Paciente: _____ Assinatura do Emitente: _____	IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE _____ _____ _____	ESPECIALIDADE FARMACÉUTICA Nome: _____ Quantidade e Apresentação: _____ Forma Farm. Concent. Únid. Posologia: _____
IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR Nome: _____ Endereço: _____ Identidade Nº: _____ Órgão Emissor: _____ Telefone: _____		IDENTIFICAÇÃO DO FORNECEDOR Nome: _____ Data: ____/____/____

Dados da Gráfica: Nome - Endereço Completo - CGC

Fonte: Conselho Regional de Farmácia do Paraná, 2015

ANEXO D - MODELO DE RECEITA DE CONTROLE ESPECIAL “B”.

NOTIFICAÇÃO DE RECEITA UF NÚMERO B ____ de ____ de ____ Paciente: _____ Endereço: _____ Assinatura do Emitente: _____	IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE _____ _____ _____	Medicamento ou Substância: _____ Quantidade e Forma Farmacêutica: _____ Dose por Unidade Posológica: _____ Posologia: _____
IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR Nome: _____ Endereço: _____ Telefone: _____ Identidade Nº: _____ Órgão Emissor: _____		CARIMBO DO FORNECEDOR Nome do Vendedor: _____ Data: ____/____/____ Numeração desta impressão: de ____ a ____

Dados da Gráfica: Nome - Endereço Completo - CGC

Fonte: Conselho Regional de Farmácia do Paraná, 2015

ANEXO E - MODELO DE RECEITA DE CONTROLE ESPECIAL “B2”.

NOTIFICAÇÃO DE RECEITA UF NÚMERO B2 ____ de ____ de ____ Paciente: _____ Endereço: _____ Assinatura do Emitente: _____	IDENTIFICAÇÃO DO EMITENTE _____ _____ _____	MEDICAMENTO OU SUBSTÂNCIA _____ QUANTIDADE E FORMA FARMACÉUTICA _____ DOSE POR UNIDADE POSOLÓGICA _____ POSOLOGIA _____
IDENTIFICAÇÃO DO COMPRADOR Nome: _____ Endereço: _____ Telefone: _____ Identidade nº: _____ Órgão Expedidor: _____		CARIMBO DO FORNECEDOR Nome do Vendedor: _____ Data: ____/____/____ Numeração desta impressão: de ____ a ____

Dados da Gráfica (Nome - Endereço Completo - CNPJ)

Fonte: Conselho Regional de Farmácia do Paraná, 2015

ANEXO F – RESUMO DO RECEITUÁRIO, PRESCRIÇÃO E BALANÇOS DE MEDICAMENTOS SUJEITOS A CONTOLE ESPECIAL

Resumo do Receituário, Prescrição e Balanços de Medicamentos Sujeitos a Controle Especial

Lista	Substâncias	NR, receita e âmbito	Limite por prescrição	Quantidade por receita e validade	Balanços
A1	Entorpecentes	NRA, amarela, necessário justificativa para aquisição em outro estado	Inj: 5 ampolas Demais apresentações: quantidade para 30 dias de tratamento	1 substância 30 dias	BA BSPO (trimestral e anual) BMPO (trimestral e anual) RMNRA (mensal)
A2	Entorpecentes (concentrações especiais)				
A3	Psicotrópicas				
B1	Psicotrópicas	NRB, azul, estadual	Inj: 5 ampolas Demais apresentações: quantidade para 60 dias de tratamento	1 substância 30 dias	BA BSPO (trimestral e anual) BMPO (trimestral e anual)
B2	Psicotrópicas Anorexígenas	NRB2, azul, estadual. Ver RDC 52/2011 para condições específicas para a sibutramina	Quantidade para 30 dias de tratamento.		BA BSPO (trimestral e anual) BMPO (trimestral e anual) RMNRB2 (mensal)
C1	Outras substâncias sujeitas a controle especial	Branca, dupla, nacional	Inj: 5 ampolas Demais apresentações: quantidade para 60 dias de tratamento Exceção: antiparkinsonianos e anticonvulsivantes (quantidade para até 6 meses de tratamento)	3 substâncias 30 dias	BA BSPO (trimestral e anual) BMPO (trimestral e anual)
C2	Retinoicas	Especial, estadual	Inj: 5 ampolas Demais apresentações: quantidade para 30 dias de tratamento	1 substância 30 dias	
C3	Imunossupressoras	Especial, estadual	Quantidade para 30 dias de tratamento	1 substância 15 dias	MCPM BSPO
C4	Antirretrovirais	Branca, dupla, estadual	Inj: 5 ampolas Demais apresentações: quantidade para 60 dias de tratamento	5 substâncias 30 dias	BA BSPO (trimestral e anual) BMPO (trimestral e anual)
C5	Anabolizantes	Branca, dupla, nacional. Ver também Lei 9965/2000.		3 substâncias 30 dias	

Fonte: Conselho Regional de Farmácia do Paraná, 2015

Legenda: NR=Notificação de Receita; Inj: apresentação injetável; BSPO=Balanço de Substâncias Psicoativas e outras Sujeitas a Controle Especial; BMPO= Balanço de Medicamentos Psicoativos e outros Sujeitos a Controle Especial; RMNRA=Relação Mensal de Notificações de Receita A; RMNRB2= Relação Mensal de Notificações de Receita B2; *Conforme artigo 7º da Resolução SESA-PR 590/2014, farmácias e drogarias não devem entregar BMPO referente às listas B1, C1, C2 e C5, sendo a entrega ainda necessária para as listas A, B2 e C4 (art. 69 da Portaria 344/1998).