

## EXPOSIÇÃO INTRAUTERINA A INIBIDORES SELETIVOS DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA NO TRATAMENTO DA DEPRESSÃO MATERNA E SEUS EFEITOS NO DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOLÓGICO NA PRIMEIRA INFÂNCIA

### INTRAUTERINE EXPOSURE TO SELECTIVE SEROTONIN REUPTAKE INHIBITORS FOR THE TREATMENT OF MATERNAL DEPRESSION AND ITS EFFECTS ON NEUROPSYCHOLOGICAL DEVELOPMENT IN EARLY CHILDHOOD

Barbara Hellen Alves Pereira<sup>1</sup>  
Edmundo Alberto Barbosa Bastos de Souza Neto<sup>2</sup>  
Ludmylla Jheenifer Ferreira Silva<sup>3</sup>  
Eliane de Souza Silva<sup>4</sup>  
Fernanda Maria Oliveira Sousa<sup>5</sup>

**RESUMO:** **Introdução:** A depressão materna durante a gestação é um relevante problema de saúde pública, podendo impactar o desenvolvimento infantil. O tratamento frequentemente envolve o uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), cujos efeitos sobre o neurodesenvolvimento permanecem controversos. **Objetivo:** Analisar os efeitos da exposição intrauterina aos ISRS no desenvolvimento neuropsicológico e comportamental na primeira infância. **Métodos:** Foi realizada uma revisão integrativa da literatura com busca nas bases de dados MEDLINE/PubMed, Google Scholar e Cochrane Library. A questão de pesquisa foi estruturada com base na estratégia PICO. Foram incluídos estudos que avaliaram crianças de até seis anos expostas intrauterinamente aos ISRS, comparadas a crianças não expostas. Após a aplicação dos critérios de elegibilidade, 15 estudos foram incluídos na análise. **Resultados:** Não foi observada associação consistente entre a exposição intrauterina aos ISRS e prejuízos cognitivos significativos. Os desfechos comportamentais mostraram-se heterogêneos. Alterações transitórias foram descritas no período neonatal, sem persistência ao longo do desenvolvimento. Observou-se associação com prematuridade e menor idade gestacional, sem aumento consistente de malformações congênitas maiores. **Conclusão:** A exposição intrauterina aos ISRS não demonstra associação consistente com prejuízos neuropsicológicos na infância. Os desfechos parecem ser influenciados, em grande parte, pela depressão materna, devendo a decisão terapêutica ser individualizada.

**Palavras-chave:** Depressão materna. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Exposição pré-natal. Neurodesenvolvimento. Primeira infância.

---

<sup>1</sup>Aluna do 7º período do curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna – Afya.

<sup>2</sup>Estudante do 12º período do curso de Medicina, Universidade Tiradentes.

<sup>3</sup>Estudante do curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna – Afya.

<sup>4</sup>Estudante do 8º período do curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna – Afya.

<sup>5</sup>Orientadora e docente do curso de Medicina, Faculdade de Ciências Médicas de Itabuna – Afya.

**ABSTRACT: Introduction:** Maternal depression during pregnancy is a significant public health concern that may affect child development. Treatment often involves selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), whose effects on neurodevelopment remain controversial. **Objective:** To analyze the effects of intrauterine exposure to SSRIs on neuropsychological and behavioral development in early childhood. **Methods:** An integrative literature review was conducted using MEDLINE/PubMed, Google Scholar, and Cochrane Library databases. The research question was structured based on the PICO strategy. Studies including children up to six years of age exposed to SSRIs in utero, compared to non-exposed children, were included. After applying eligibility criteria, 15 studies were included. **Results:** No consistent association was found between intrauterine exposure to SSRIs and significant cognitive impairment. Behavioral outcomes were heterogeneous. Transient alterations were reported in the neonatal period, with no persistence throughout development. An association with prematurity and lower gestational age was observed, without a consistent increase in major congenital malformations. **Conclusion:** Intrauterine exposure to SSRIs does not show a consistent association with neuropsychological impairment in childhood. Outcomes appear to be largely influenced by maternal depression, and therapeutic decisions should be individualized.

**Keywords:** Maternal Depression. Serotonin Uptake Inhibitors. Prenatal Exposure Delayed Effects. Neurodevelopment. Child Development.

**RESUMEN: Introducción:** La depresión materna durante el embarazo constituye un importante problema de salud pública y puede afectar el desarrollo infantil. El tratamiento suele implicar el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), cuyos efectos sobre el neurodesarrollo siguen siendo controvertidos. **Objetivo:** Analizar los efectos de la exposición intrauterina a los ISRS en el desarrollo neuropsicológico y conductual en la primera infancia. **Métodos:** Revisión integradora de la literatura, con búsqueda en MEDLINE/PubMed, Google Scholar y Cochrane Library. La pregunta de investigación se estructuró mediante la estrategia PICO. Se incluyeron estudios con niños de hasta seis años expuestos intrauterinamente a ISRS, comparados con no expuestos. Tras los criterios de elegibilidad, se incluyeron 15 estudios. **Resultados:** No se observó una asociación consistente entre la exposición intrauterina a ISRS y deterioro cognitivo significativo. Los resultados conductuales fueron heterogéneos. Se describieron alteraciones transitorias en el período neonatal, sin persistencia a lo largo del desarrollo. Se observó asociación con prematuridad y menor edad gestacional, sin aumento consistente de malformaciones congénitas mayores. **Conclusión:** La exposición intrauterina a ISRS no muestra una asociación consistente con alteraciones neuropsicológicas en la infancia. Los desenlaces parecen estar influenciados en gran medida por la depresión materna, por lo que la decisión terapéutica debe ser individualizada.

**Palabras clave:** Depresión materna. Inhibidores de la recaptación de serotonina. Exposición prenatal. Neurodesarrollo. Desarrollo infantil.

## INTRODUÇÃO

A depressão materna durante a gestação constitui uma condição clínica de elevada relevância epidemiológica, afetando aproximadamente 10% a 20% das gestantes em diferentes populações (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022). Essa condição não

impacta apenas a saúde mental da mãe, mas também exerce efeitos biopsicossociais significativos sobre o feto e o desenvolvimento infantil, sendo considerada um importante determinante de saúde materno-infantil. De acordo com o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders – DSM-5-TR, os transtornos depressivos caracterizam-se por humor persistentemente deprimido e/ou perda acentuada de interesse ou prazer, associados a alterações cognitivas, como dificuldades de concentração e tomada de decisão, e a sintomas somáticos, incluindo alterações do sono, apetite e energia, capazes de comprometer o funcionamento global do indivíduo (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2022).

Nos últimos anos, estudos observacionais e de neuroimagem têm investigado a relação entre depressão materna e desenvolvimento infantil, com atenção especial à exposição pré-natal a inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS). Evidências sugerem que o uso de ISRS durante a gestação pode estar associado a alterações neonatais, como irritabilidade, alterações do sono e sinais de desconforto, assim como a mudanças comportamentais mais tardias (OBERLANDER et al., 2006; BROWN et al., 2016; GENTILE, 2011). Contudo, os achados permanecem heterogêneos e frequentemente influenciados por fatores de confusão, incluindo depressão materna não tratada, comorbidades psiquiátricas e variáveis socioeconômicas (GENTILE, 2011).

Do ponto de vista neurobiológico, a serotonina desempenha papel central na maturação do sistema nervoso central. Sua modulação pelo uso de ISRS durante a gestação pode, portanto, impactar o desenvolvimento neuropsicológico e comportamental da criança. Estudos em coortes humanas e modelos experimentais indicam que crianças expostas podem apresentar alterações nos domínios motor, cognitivo e socioemocional, reforçando a importância do acompanhamento longitudinal e da implementação de intervenções precoces (KELLNER et al., 2018; HERMANSEN; MELINDER, 2015).

Apesar dessas evidências, revisões sistemáticas recentes sugerem que a exposição intrauterina a antidepressivos nem sempre se associa a déficits cognitivos ou a transtornos do neurodesenvolvimento, principalmente após o ajuste para fatores de confusão, como depressão materna, suporte social e contexto socioeconômico (ARAÚJO; DELGADO; PAUMGARTTEN, 2020). Tais achados evidenciam a complexidade da relação entre depressão materna, tratamento farmacológico e desenvolvimento infantil, mostrando a necessidade de análises críticas e comparativas dos diferentes desfechos observados.

Diante desse cenário e da ausência de consenso na literatura sobre os efeitos a longo prazo da exposição pré-natal a ISRS, esta revisão integrativa tem como objetivo analisar criticamente as evidências epidemiológicas e clínicas acerca do impacto dessa exposição no desenvolvimento neuropsicológico de crianças até seis anos de idade. Busca-se comparar os desfechos observados em filhos de mães tratadas com ISRS com aqueles cujas mães apresentaram depressão não tratada, fornecendo subsídios para decisões terapêuticas mais seguras e fundamentadas na prática materno-infantil.

## MÉTODOS

Trata-se de uma revisão integrativa da literatura, conduzida conforme as etapas metodológicas propostas por Whitemore e Knafl, que incluem a identificação do problema, definição da questão de pesquisa, estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, busca nas bases de dados, seleção dos estudos, análise crítica e síntese do conhecimento produzido. Esse método possibilita a organização e integração dos achados disponíveis na literatura científica, contribuindo para a compreensão do fenômeno investigado e para a identificação de lacunas no conhecimento.

A busca dos dados foi realizada em março de 2026 nas seguintes bases de dados eletrônicas: Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), via PubMed, Google Scholar e Cochrane Library.

A questão de pesquisa foi elaborada com base na estratégia PICO, que contempla os seguintes componentes: população (crianças de até 6 anos de idade), intervenção/exposição (exposição intrauterina a inibidores seletivos da recaptação de serotonina – ISRS), comparação (crianças não expostas aos ISRSs durante a gestação) e desfecho (Desenvolvimento neuropsicológico e comportamental na primeira infância). Assim, estabeleceu-se a seguinte questão norteadora: a exposição intrauterina aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina está associada a alterações no desenvolvimento neuropsicológico e comportamental na primeira infância quando comparada a crianças não expostas durante a gestação?

Para a busca dos estudos foram utilizados descritores relacionados à depressão materna, uso de inibidores seletivos da recaptação de serotonina, gestação e desenvolvimento infantil, combinados por meio dos operadores booleanos AND e OR. As estratégias de busca elaboradas e utilizadas nas bases de dados estão apresentadas no **Quadro 1**. Foram aplicados filtros etários para recém-nascidos, lactentes e pré-escolares, a fim de restringir os resultados à população de interesse.

**Quadro 1** – Estratégias de busca utilizadas nas bases de dados.

Base de dados	Estratégia de busca	Resultados
MEDLINE (via PubMed)	("Depressive Disorder"[MeSH] OR depression[tiab] OR "maternal depression"[tiab]) AND ("selective serotonin reuptake inhibitors"[MeSH] OR SSRI[tiab] OR sertraline[tiab] OR fluoxetine[tiab] OR paroxetine[tiab]) AND ("pregnancy"[MeSH] OR pregnancy[tiab] OR prenatal[tiab] OR "in utero"[tiab]) AND ("child development"[MeSH] OR neurodevelopment[tiab] OR cognitive[tiab] OR behavioral[tiab] OR psychological[tiab]) Filtros: Foram aplicados filtros etários para recém-nascidos, lactentes e pré-escolares.	62
Google Scholar	("Depressive Disorder" OR depression OR "maternal depression") AND ("selective serotonin reuptake inhibitors" OR SSRI OR sertraline OR fluoxetine OR paroxetine) AND ("pregnancy" OR pregnancy OR prenatal OR "in utero") AND ("child development" OR neurodevelopment OR cognitive OR behavior OR psychological) AND (infant* OR newborn* OR toddler* OR preschool* OR "early childhood")	52
Cochrane Library	(depression OR "maternal depression") AND ("selective serotonin reuptake inhibitor" OR SSRI OR sertraline OR fluoxetine OR paroxetine) AND (pregnancy OR prenatal OR "in utero") AND ("child development" OR neurodevelopment OR cognitive OR behavioral OR psychological) AND (infant* OR newborn* OR toddler* OR preschool* OR "early childhood")	13
Total	—	127

A busca nas bases de dados resultou na identificação de 127 estudos, sendo 62 provenientes da PubMed, 52 do Google Scholar e 13 da Cochrane Library. Após a remoção de 15 registros duplicados, permaneceram 112 artigos para triagem inicial por meio da leitura dos títulos e resumos. Dessa etapa, 45 estudos foram considerados potencialmente elegíveis e submetidos à leitura na íntegra. Ao final do processo de elegibilidade, 15 artigos atenderam aos critérios estabelecidos e foram incluídos na presente revisão integrativa, conforme apresentado na **Figura 1**.

Foram incluídos estudos que abordassem a exposição intrauterina a inibidores seletivos da recaptação de serotonina durante a gestação e seus possíveis efeitos no desenvolvimento neuropsicológico ou comportamental em crianças na primeira infância.

Foram excluídos estudos realizados em modelos animais, artigos duplicados, estudos que não contemplavam a faixa etária estabelecida, intervenções não relacionadas ao uso de ISRS e aqueles que não apresentavam relação direta com o tema proposto.

Os estudos selecionados foram analisados de forma descritiva e interpretativa, buscando identificar e sintetizar os principais achados da literatura acerca dos efeitos da exposição intrauterina aos ISRSs no desenvolvimento neuropsicológico infantil.

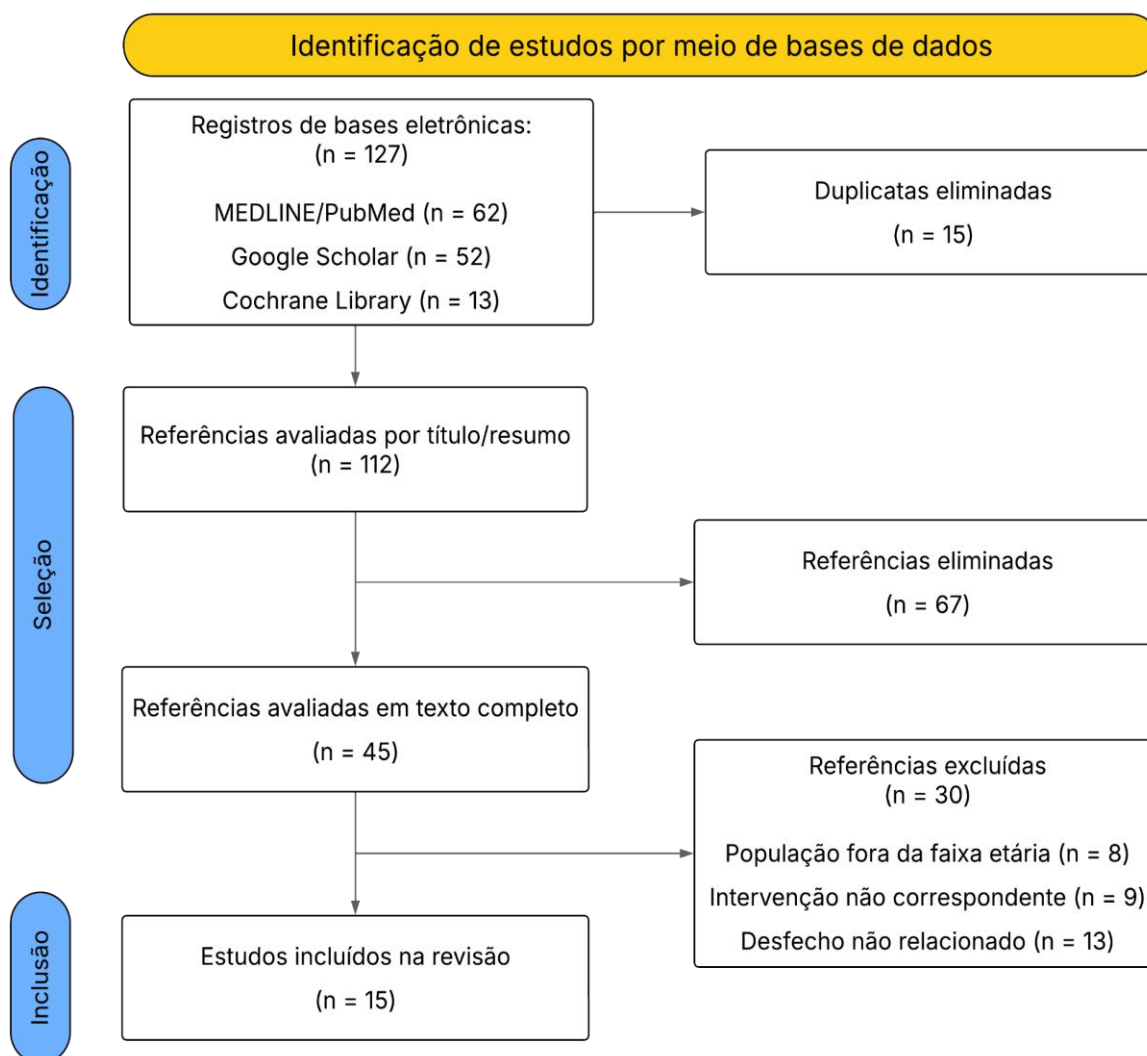


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos estudos

## RESULTADO

Foram incluídos 15 estudos publicados entre 2005 e 2024, provenientes principalmente da América do Norte e Europa, incluindo Canadá, Estados Unidos, Reino Unido, Dinamarca, Noruega, Polônia e Austrália. Os delineamentos metodológicos identificados incluíram estudos de coorte prospectivos, coortes retrospectivas, estudos observacionais comparativos, além de revisões sistemáticas, revisões narrativas e meta-análises, evidenciando diversidade

metodológica na investigação da exposição intrauterina aos antidepressivos e seus possíveis impactos no desenvolvimento infantil. As características dos estudos incluídos estão apresentadas no Quadro 2.

O tamanho amostral variou consideravelmente entre as pesquisas, desde 53 recém-nascidos em investigações com neuroimagem até 266.479 díades mãe-filho em estudos, populacionais retrospectivos. De modo geral, a exposição intrauterina aos ISRS não foi consistentemente associada a prejuízos cognitivos ou comportamentais significativos na infância. Estudos de coorte prospectivos demonstraram que crianças expostas apresentaram escores cognitivos dentro da faixa de normalidade, sem diferenças estatisticamente relevantes em relação aos grupos controle.

Alterações transitórias foram descritas principalmente no período neonatal e nos primeiros meses de vida, incluindo redução temporária do desempenho psicomotor no primeiro ano, além de maior frequência de internação em unidades de terapia intensiva neonatal. Tais alterações, contudo, não se mantiveram ao longo do desenvolvimento infantil na maioria dos estudos.

Em relação aos desfechos comportamentais, os resultados foram heterogêneos. Parte dos estudos não identificou associação entre a exposição intrauterina aos ISRS e problemas comportamentais na infância, enquanto outros observaram maior frequência de sintomas internalizantes e externalizantes em crianças expostas.

No que se refere aos desfechos perinatais, evidenciou-se associação entre o uso de antidepressivos durante a gestação e maior risco de prematuridade, menor idade gestacional ao nascimento e maior necessidade de internação neonatal. Por outro lado, não foi observada associação consistente com aumento de malformações congênicas maiores.

De forma geral, os estudos analisados ressaltam que a depressão materna durante a gestação constitui importante fator de confusão, uma vez que a própria condição clínica materna pode influenciar os desfechos do desenvolvimento infantil, dificultando a distinção entre os efeitos da doença e os efeitos da exposição medicamentosa intrauterina.

**Quadro 2 – Características dos estudos incluídos.**

Autor	Estudo	Amostra	Objetivo	Principais Achados
Nulman et al., 2012	Coorte prospectiva comparativa	240 pares mãe-filho	Impacto da exposição intrauterina a ISRS/venlafaxina no desenvolvimento cognitivo e comportamental	Não houve prejuízo cognitivo ou comportamental associado ao uso de antidepressivos (QI médio ~105). Crianças de mães sem depressão apresentaram desempenho cognitivo ligeiramente superior, enquanto a gravidade da depressão materna esteve associada a maior ocorrência de problemas comportamentais. A dose e a duração dos fármacos não influenciaram os desfechos.
Fitton et al., 2020	Revisão sistemática	Não se aplica	Desfechos neonatais e desenvolvimento infantil após exposição intrauterina a antidepressivos	Exposição a antidepressivos na gestação foi associada a maior risco de parto prematuro, possível defeito cardíaco (paroxetina) e resultados inconclusivos sobre neurodesenvolvimento, sem associação consistente com baixo peso ao nascer.
Pedersen et al., 2013	Coorte prospectiva observacional	948 crianças	Exposição pré-natal a antidepressivos e problemas comportamentais na infância	Não houve associação entre antidepressivos e problemas comportamentais. Depressão materna não tratada associou-se a maior risco de problemas (OR=2,3-3,0) e maiores escores no SDQ
Herman sen et al., 2014	Revisão de literatura (narrativa)	Não se aplica	Efeitos da exposição pré-natal aos ISRS no desenvolvimento infantil	ISRS atravessam a placenta e podem causar sintomas neonatais (~30%). Não há prejuízo cognitivo consistente. Possíveis efeitos sutis em cognição, comportamento e motricidade, porém inconsistentes e influenciados por fatores como depressão materna
Herman sen et al., 2016	Estudo observacional comparativo	103 crianças	Efeitos da exposição pré-natal a ISRS e depressão materna no desenvolvimento cognitivo e comportamental	Não houve diferença em cognição ou controle inibitório. Crianças expostas apresentaram mais problemas comportamentais (internalizantes e externalizantes), especialmente no grupo ISRS
Santucci et al., 2014	Coorte prospectiva longitudinal	166 pares mãe-filho	Impacto da exposição pré-natal a ISRS e depressão materna no desenvolvimento infantil	Não houve impacto no desenvolvimento cognitivo (MDI) ou comportamental. Houve redução transitória no desenvolvimento psicomotor (PDI) no primeiro ano, sem persistência a longo prazo
Domaradzki et al., 2024	Revisão narrativa	Não se aplica	Analisar a depressão na gestação, riscos materno-fetais e estratégias de manejo	A depressão na gestação está associada a desfechos adversos (prematuridade, baixo peso, complicações neonatais). O tratamento, incluindo antidepressivos, deve ser individualizado, pois a não intervenção também traz riscos significativos

**Quadro 2 – Características dos estudos incluídos (continuação).**

Autor	Estudo	Amostra	Objetivo	Principais Achados
Fitton et al., 2019	Revisão sistemática	Não se aplica	Efeitos da exposição intrauterina a antidepressivos versus depressão materna não tratada	Exposição associada a menor idade gestacional, menor peso ao nascer e maior risco de prematuridade e internação neonatal. Não houve associação consistente com problemas comportamentais na infância. Depressão materna atua como importante fator de confusão
Lattimore et al., 2005	Revisão sistemática com meta-análise	Não se aplica	Avaliar efeitos do uso de ISRS na gestação sobre desfechos fetais e neonatais	Não houve aumento de malformações maiores. Associação com prematuridade, baixo peso, internação neonatal e síndrome de adaptação. Evidência inconsistente sobre efeitos a longo prazo
Rotem-Kohavi et al., 2019	Coorte prospectiva com neuroimagem	53 recém-nascidos	Impacto da exposição pré-natal à depressão e ISRS na conectividade cerebral neonatal	Alterações na conectividade cerebral associadas à exposição intrauterina. ISRS e depressão mostraram padrões distintos. Conectividade precoce associada ao temperamento aos 6 meses
Casper et al., 2011	Coorte prospectiva clínica	55 gestantes em uso de ISRS	Influência da duração da exposição intrauterina aos ISRS nos desfechos neonatais e no desenvolvimento infantil	Maior tempo de exposição associado a piores escores de Apgar, maior admissão em UTI neonatal e redução do desenvolvimento psicomotor, sem prejuízo cognitivo
Singal et al., 2020	Coorte retrospectiva populacional	266.479 díades mãe-filho	Exposição intrauterina a ISRS/IRSN e vulnerabilidade do desenvolvimento na infância	Exposição associada a maior risco de vulnerabilidade em múltiplos domínios (OR=1,43), especialmente linguagem/cognição. Sem associação com domínios físico ou social. Risco absoluto pequeno, porém relevante em nível populacional
Austin MP et al., 2013	Estudo de coorte prospectivo	58 participantes	Avaliar o impacto da exposição intrauterina a antidepressivos no neurodesenvolvimento infantil aos 18 meses	A exposição intrauterina a ISRS ou venlafaxina não foi associada a déficits cognitivos ou comportamentais. A depressão materna, e não o uso do antidepressivo, mostrou maior relação com piores desfechos comportamentais nas crianças.
Ames et al., 2021	Estudo caso-controle	4.788 díades mãe-filho	Condições psiquiátricas maternas e uso de ISRS na gestação associados a transtornos do neurodesenvolvimento	Condições psiquiátricas maternas associaram-se a maior risco de alterações do neurodesenvolvimento. Após ajuste para fatores de confusão, a associação entre uso de ISRS na gestação e TEA ou atraso do desenvolvimento mostrou-se reduzida ou inconsistente.
Cohen LS et al., 2016	Revisão narrativa	Não se aplica	Discutir os riscos da exposição fetal a ISRS em comparação com a depressão materna não tratada, com foco	A maioria dos estudos não mostra risco teratogênico significativo dos ISRS. Tanto a exposição aos antidepressivos quanto a depressão materna não tratada podem impactar o neurodesenvolvimento, porém não há diferença

			no neurodesenvolvimento	consistente entre esses grupos. Os resultados são limitados por fatores de confusão, destacando a importância de avaliar individualmente riscos e benefícios.
--	--	--	-------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

## DISCUSSÃO

Os achados desta revisão indicam que a relação entre a exposição intrauterina aos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRS) e o desenvolvimento neuropsicológico infantil é complexa e influenciada por múltiplos fatores. De maneira geral, a maior parte dos estudos analisados, sobretudo aqueles com delineamento de coorte prospectiva e maior robustez metodológica, não evidenciou associação consistente entre o uso de ISRS durante a gestação e prejuízos cognitivos significativos na infância (Nulman et al., 2012; Santucci et al., 2014; Austin et al., 2013).

Nesse contexto, observa-se que crianças expostas intrauterinamente aos antidepressivos tendem a apresentar desempenho cognitivo dentro dos padrões de normalidade, sem diferenças estatisticamente relevantes em comparação aos grupos controle. Esses achados reforçam a ausência de evidência sólida de efeito neurotóxico direto dos ISRS sobre o desenvolvimento cognitivo infantil, especialmente quando considerados estudos com maior controle metodológico (Nulman et al., 2012; Austin et al., 2013).

Em relação aos desfechos comportamentais, os resultados mostraram-se heterogêneos. Parte dos estudos não identificou associação significativa entre a exposição intrauterina aos ISRS e alterações comportamentais (Pedersen et al., 2013; Santucci et al., 2014), enquanto outros relataram maior frequência de sintomas internalizantes e externalizantes em crianças expostas (Hermansen et al., 2016). Além disso, evidências provenientes de coortes populacionais de grande escala sugerem um aumento discreto, porém estatisticamente significativo, no risco de vulnerabilidade do desenvolvimento em múltiplos domínios, embora com magnitude de efeito reduzida (Singal et al., 2020).

A variabilidade observada entre os estudos pode ser atribuída a diferenças metodológicas relevantes, incluindo o controle da gravidade da depressão materna, o período de exposição intrauterina, o tipo e a dose dos fármacos utilizados, bem como os instrumentos empregados para avaliação do desenvolvimento infantil. Essas discrepâncias limitam a comparabilidade entre os achados e dificultam a interpretação uniforme dos resultados.

Um ponto central identificado refere-se ao papel da depressão materna como fator de confusão relevante. Evidências indicam que a própria condição clínica durante a gestação está

associada a desfechos adversos no desenvolvimento infantil, muitas vezes com maior impacto do que a exposição medicamentosa (Pedersen et al., 2013; Nulman et al., 2012; Austin et al., 2013). Dessa forma, parte das associações previamente atribuídas aos ISRS pode refletir o efeito da doença materna, caracterizando um importante viés de indicação.

Além disso, alguns estudos apontaram alterações transitórias no período neonatal, incluindo redução temporária do desempenho psicomotor, menores escores de Apgar e maior necessidade de internação em unidades de terapia intensiva neonatal (Casper et al., 2011; Santucci et al., 2014). Esses achados apresentam maior consistência para desfechos neonatais e perinatais, não sendo observada manutenção desses efeitos ao longo do desenvolvimento infantil.

No que se refere aos desfechos perinatais, revisões sistemáticas e meta-análises indicaram associação entre o uso de antidepressivos durante a gestação e maior risco de prematuridade, menor idade gestacional ao nascimento e maior necessidade de cuidados neonatais (Fitton et al., 2019; Lattimore et al., 2005). Entretanto, não foram identificadas associações consistentes com aumento significativo de malformações congênitas maiores, corroborando achados prévios da literatura (Lattimore et al., 2005).

Adicionalmente, estudos com abordagem por neuroimagem sugerem possíveis alterações precoces na conectividade cerebral em recém-nascidos expostos intrauterinamente, embora o significado clínico desses achados ainda não esteja plenamente estabelecido (Rotem-Kohavi et al., 2019).

Do ponto de vista clínico, os resultados reforçam a importância de uma avaliação individualizada do risco-benefício no manejo da depressão durante a gestação. A não realização de tratamento em casos de depressão moderada a grave pode levar ao agravamento do quadro materno, com repercussões negativas para o binômio mãe-filho. Nesse cenário, os potenciais riscos associados à exposição medicamentosa devem ser ponderados em relação aos riscos substanciais da doença não tratada (Domaradzki et al., 2024; Cohen; Nonacs, 2016).

Esta revisão apresenta limitações relevantes. Destaca-se a heterogeneidade metodológica dos estudos incluídos, a predominância de delineamentos observacionais e o potencial de viés residual, especialmente relacionado à gravidade da depressão materna e a fatores socioambientais. Além disso, a inclusão de estudos secundários, como revisões sistemáticas e narrativas, pode introduzir sobreposição de evidências e limitar a independência dos achados.

Diante disso, embora os dados disponíveis não sustentem uma associação causal consistente entre a exposição intrauterina aos ISRS e prejuízos neuropsicológicos significativos na infância, observa-se a presença de efeitos discretos em alguns desfechos e maior consistência para alterações neonatais e perinatais. Assim, tornam-se necessários estudos futuros com maior rigor metodológico, controle adequado de fatores de confusão e acompanhamento em longo prazo, a fim de melhor elucidar essa relação.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo evidenciou que a exposição intrauterina aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina não apresenta associação consistente com prejuízos neuropsicológicos significativos na primeira infância, especialmente em desfechos cognitivos. Embora alguns achados indiquem efeitos discretos em aspectos comportamentais e maior frequência de alterações neonatais e perinatais, tais resultados mostram-se heterogêneos e fortemente influenciados por fatores de confusão, em especial a depressão materna.

Nesse contexto, destaca-se que a própria condição psiquiátrica durante a gestação constitui um fator determinante para desfechos adversos no desenvolvimento infantil, muitas vezes com impacto superior ao da exposição medicamentosa. Assim, a decisão terapêutica deve considerar de forma criteriosa o equilíbrio entre os riscos potenciais dos fármacos e os prejuízos associados à ausência de tratamento.

Do ponto de vista clínico, reforça-se a necessidade de uma abordagem individualizada, baseada na gravidade do quadro materno e no acompanhamento multiprofissional, a fim de garantir melhores desfechos para o binômio mãe-filho.

Por fim, torna-se essencial o desenvolvimento de estudos futuros com maior rigor metodológico, controle adequado de fatores de confusão e acompanhamento longitudinal, visando aprofundar a compreensão dos efeitos da exposição intrauterina aos ISRS no desenvolvimento infantil.

## REFERÊNCIAS

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5-TR*. 5. ed. text rev. Washington, DC: American Psychiatric Association Publishing, 2022.

AMES, J. L. et al. Maternal psychiatric conditions, treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, and neurodevelopmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2021.

ARAÚJO, J. S. A.; DELGADO, I. F.; PAUMGARTTEN, F. J. Exposição intrauterina a antidepressivos e risco de transtornos de neurodesenvolvimento e psiquiátricos: uma revisão sistemática. Rio de Janeiro: Fiocruz, 2020. Disponível em: <https://arca.fiocruz.br/handle/icict/45370>. Acesso em: 9 mar. 2026.

AUSTIN, M. P. et al. Antenatal depression and antidepressant treatment: associations with infant neurodevelopment at 18 months. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 2013.

BROWN, A. S. et al. Association of selective serotonin reuptake inhibitor exposure during pregnancy with speech, scholastic, and motor disorders in offspring. *JAMA Psychiatry*, v. 73, n. 11, p. 1163-1170, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2594>.

CASPER, R. C. et al. The influence of prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors on neonatal outcomes and early child development. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2011.

COHEN, L. S.; NONACS, R. The risks of fetal exposure to SSRIs: balancing maternal mental health and fetal outcomes. *American Journal of Psychiatry*, 2016.

DOMARADZKI, J. Depression during pregnancy: maternal and fetal risks and treatment strategies. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2024.

FITTON, C. A. et al. Antidepressant exposure during pregnancy and adverse neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2019.

FITTON, C. A. et al. Antidepressant exposure during pregnancy and child development outcomes: systematic review. *BMJ Open*, 2020.

GENTILE, S. Selective serotonin reuptake inhibitor exposure during early pregnancy and the risk of birth defects. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, v. 123, n. 4, p. 266-275, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2011.01673.x>.

HERMANSEN, T. K. et al. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and child development: a review of the literature. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2014.

HERMANSEN, T. K.; MELINDER, A. Prenatal SSRI exposure: effects on later child development. *Child Neuropsychology*, v. 21, n. 5, p. 543-569, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1080/09297049.2014.942727>.

HERMANSEN, T. K. et al. Prenatal SSRI exposure and child cognitive and behavioral outcomes: observational comparative study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 2016.

KELLNER, M. et al. Developmental exposure to the SSRI citalopram causes long-lasting behavioural effects in the three-spined stickleback (*Gasterosteus aculeatus*). *Ecotoxicology*, v. 27, n. 1, p. 12-22, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10646-017-1866-4>.

LATTIMORE, K. A. et al. Selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and effects on the fetus and newborn: a meta-analysis. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2005.

NULMAN, I. et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *American Journal of Psychiatry*, 2012.

OBERLANDER, T. F. et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Archives of General Psychiatry*, v. 63, n. 8, p. 898-906, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.898>.

PEDERSEN, L. H. et al. Prenatal antidepressant exposure and behavioral outcomes in childhood. *British Journal of Psychiatry*, 2013.

ROTEM-KOHAVI, N. et al. Prenatal exposure to maternal depression and SSRIs affects neonatal brain connectivity. *Biological Psychiatry*, 2019.

SANTUCCI, A. K. et al. Effects of prenatal antidepressant exposure on early child development. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2014.

SINGAL, D. et al. Association between prenatal antidepressant exposure and developmental vulnerability in children. *JAMA Pediatrics*, 2020.