

Questões críticas para o tratamento farmacológico da depressão pós-parto

Critical issues in the pharmacological treatment of postpartum depression

PEDRO VIEIRA DA SILVA

MAGALHÃES¹

RICARDO TAVARES PINHEIRO²

AUGUSTO DUARTE FARIA³

CAMILA MOREIRA OSÓRIO⁴

RICARDO AZEVEDO DA SILVA⁵

Resumo

Contexto: A depressão pós-parto (DPP) é uma condição freqüente cujo manejo clínico é complexo. **Objetivo:** Neste artigo, delineamos questões relacionadas a eficácia, segurança e tolerabilidade relevantes ao tratamento da DPP com antidepressivos. **Métodos:** Revisão da literatura nas seguintes bases de dados: Medline, PsychINFO, Biological Abstracts, Lilacs, Cochrane Controlled Trials Register e CINAHL. **Resultados:** Diretrizes atuais de tratamento da depressão se aplicam a mulheres com DPP que não estejam amamentando. Níveis significativos de antidepressivo são encontrados em maior proporção de crianças expostas a fluoxetina e citalopram. É possível que lactentes expostos sofram efeitos colaterais e ganhem menos peso que os não-expostos. **Conclusões:** Até que o impacto do uso de antidepressivos sobre o desenvolvimento de lactentes seja esclarecido, uma possibilidade clínica seria prescrever antidepressivos que não fossem geralmente detectáveis no plasma dos lactentes, como sertralina e paroxetina.

Palavras-chave: Depressão pós-parto, tratamento medicamentoso, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, amamentação, desenvolvimento infantil.

Abstract

Context: Postpartum depression (PPD) is a frequent complication of childbirth, with complexities in its clinical management. **Objective:** In this review article, we propose clinical questions which are relevant to the pharmacological treatment of PPD. **Method:** Searches were performed in MEDLINE, PsychInfo, CINAHL, Biological Abstracts, Lilacs and in the Cochrane Central Register of Controlled Trials. **Results:** Current treatment guidelines for the treatment of depression apply to women with PPD which are not breastfeeding. Significant antidepressant levels are more often detected in children exposed to fluoxetine or citalopram. In those who are exposed, untoward effects and reduced growth are possible. **Conclusions:** Until the impact of antidepressant exposure through breastfeeding is better understood, a possible clinical approach would be to prescribe antidepressants generally not detected in the infants' plasma, such as sertraline or paroxetine.

Key-words: Postpartum depression, drug therapy, selective serotonin reuptake inhibitors, breast feeding, child development.

Recebido: 02/03/2006 - **Aceito:** 25/04/2006

1 Psiquiatra, mestrando em Saúde e Comportamento pela Universidade Católica de Pelotas (UCPel).

2 Psiquiatra, doutor em Ciências Médicas pela Universidade do Porto (Portugal).

3 Psicólogo, mestre em Saúde e Comportamento pela Universidade Católica de Pelotas (UCPel).

4 Psicóloga, mestre em Saúde e Comportamento pela Universidade Católica de Pelotas (UCPel).

5 Psicólogo, doutor em Psicologia Clínica pela Universidade do Minho (Portugal).

Endereço para correspondência: Pedro Vieira da Silva Magalhães. Universidade Católica de Pelotas. Rua Almirante Barroso, 1.202 - 96010-280 - Pelotas - RS. Fone: (53) 3284-8104. E-mail: maga@ufpel.tche.br

Introdução

A ocorrência de infelicidade pós-natal é reconhecida universalmente (Oates *et al.*, 2004). A depressão pós-parto (DPP) é freqüente, ocorrendo em aproximadamente 20% das mulheres em nosso meio (Moraes *et al.*, 2006). Além disso, parceiros de mulheres com DPP têm risco elevado de sofrer episódio depressivo (Pinheiro *et al.*, 2006), e há prejuízo no crescimento da criança, especialmente em países em desenvolvimento (Patel *et al.*, 2004).

Embora a heterogeneidade da depressão como atualmente construída seja reconhecida (Hatcher, 2005), há consenso quanto à efetividade dos antidepressivos nas diretrizes atuais (Fleck *et al.*, 2003). Após um período de entusiasmo com fatores hormonais, a maioria dos pesquisadores não acredita atualmente em uma etiologia distinta para a DPP (Riecher-Rossler *et al.*, 2003). Isso se deve a várias linhas de evidência. Os fatores de risco mais consistentes, por exemplo, são aqueles que revelam predisposição individual, como depressão antenatal e episódios passados de depressão; além disso, mulheres com DPP não diferem de mulheres saudáveis após o parto em variáveis hormonais, obstétricas ou psicossociais (Riecher-Rossler *et al.*, 2003). O modelo patogênico, portanto, parece ser similar ao modelo de estresse-diátese da depressão.

O tratamento farmacológico é o meio mais acessível a clínicos que lidam com tais pacientes (Miller, 2002) e há indício de que restabeleça o funcionamento dessas mulheres (Logsdon *et al.*, 2003), potencialmente atingindo toda a família. Além de a DPP ser freqüente, como uma grande proporção das mães inicia a amamentação em nossa população (Barros *et al.*, 2001), é possível que um número substancial de lactentes seja exposto a antidepressivo. Neste artigo, temos por meta revisar a melhor evidência relacionada a eficácia, tolerabilidade, segurança e aceitação do tratamento farmacológico por mulheres agudamente deprimidas no pós-parto, a fim de responder a questões clínicas relevantes tanto a clínicos quanto a pacientes envolvidos no tratamento da DPP (Oates *et al.*, 2004). Como o uso de estrógeno e progesterona tem sido desencorajado (Lawrie *et al.*, 2000), o foco desta revisão é o uso de antidepressivos.

Revisar a literatura relacionada ao tratamento da depressão durante a gestação, à prevenção da depressão pós-parto e a terapias psicossociais na depressão pós-parto vai além dos objetivos deste artigo. Para revisões recentes sobre esses temas, veja Zinga *et al.* (2005), Jain e Lacy (2005) e Dennis (2004).

Método

A revisão da literatura foi realizada nas seguintes bases de dados: Medline (1966-2006), PsychINFO (1972-2006), Lilacs, Biological Abstracts (1999-2006), Cochrane Controlled Trials Register (2006) e CINAHL (2006). As palavras-chave *postpartum depression* e *postnatal depression*

foram combinadas na busca com *antidepressants*, *selective serotonin reuptake inhibitors* e com nomes dos antidepressivos. Não houve restrição em relação ao período ou à língua em que o artigo tivesse sido publicado.

No que diz respeito à eficácia, apenas ensaios clínicos randomizados foram incluídos; quanto aos demais desfechos de interesse, outros desenhos foram aceitos, conforme a questão delineada pelos autores.

Os antidepressivos são eficazes na DPP?

Há relato de dois ensaios clínicos randomizados na DPP. No primeiro, foi utilizado um desenho fatorial em que as pacientes recebiam fluoxetina ou placebo e uma ou seis sessões de terapia cognitivo-comportamental (TCC) (Appleby *et al.*, 1997). Muitas pacientes recusaram-se a ser randomizadas pelo receio em utilizar medicação (de 188 casos, apenas 87 entraram no estudo). Todos os grupos melhoraram após 12 semanas; a fluoxetina foi superior ao placebo, e seis sessões de TCC foram superiores a uma. O tratamento combinado não foi significativamente superior à monoterapia com antidepressivo ou psicoterapia.

No outro estudo (Misri *et al.*, 2004), foi comparado o uso de paroxetina com ou sem TCC em 35 mulheres com depressão e ansiedade comórbida. Novamente, o tratamento combinado não foi superior à monoterapia com antidepressivo. O baixo poder estatístico desses estudos, entretanto, faz com que um efeito clinicamente significativo do tratamento combinado não possa ser descartado.

Qual a visão das mulheres sobre o uso de antidepressivos no pós-parto?

Embora exista a preocupação de que puérperas tenham maior sensibilidade a efeitos colaterais (Wisner *et al.*, 2002), a principal questão parece ser relacionada à aceitação da farmacoterapia por mulheres que desejam amamentar, ilustrada pelo ensaio clínico citado, em que mais da metade das pacientes convidadas a participar se recusaram, principalmente devido à relutância em tomar medicação (Appleby *et al.*, 1997).

Em estudo qualitativo transcultural (França, Irlanda, Itália, Suécia, Estados Unidos, Uganda, Inglaterra, Japão, Portugal, Áustria e Suíça) recente, a percepção das características da DPP foi similar (Oates *et al.*, 2004). Compatível com uma percepção de etiologia predominantemente psicossocial, as intervenções preferidas foram suporte social e emocional da família e do parceiro. Quando a ajuda profissional é necessária, a preferência é por psicoterapia. Apenas nos Estados Unidos os antidepressivos foram mencionados.

Uma visão negativa similar também foi revelada em estudo qualitativo no Reino Unido com mulheres com DPP que utilizaram antidepressivos (Boath *et al.*, 2004). A adesão ao tratamento foi pobre, principalmente devido

a efeitos colaterais, temor a dependência e estigma. Mesmo achando útil a medicação, a maioria gostaria de outra possibilidade de tratamento.

Em que grau os antidepressivos são encontrados no leite materno e no lactente?

Uma metanálise recente ajuda a responder essa questão (Weissman *et al.*, 2004). Por meio da síntese de 57 artigos publicados e dados previamente inéditos (total de 238 lactentes expostos a 15 antidepressivos diferentes), os autores encontraram níveis significativos de antidepressivo em maior proporção de crianças expostas a fluoxetina e citalopram; houve menor probabilidade de crianças expostas a nortriptilina, sertralina ou paroxetina desenvolverem níveis plasmáticos detectáveis ou elevados. Todos os antidepressivos, entretanto, foram detectados no leite materno.

Antidepressivos causam efeitos indesejáveis na criança?

Atualmente, há apenas relatos de caso mostrando possíveis efeitos colaterais em crianças cujos níveis séricos foram medidos, entre eles, irritabilidade, dificuldades com o sono e alimentação (Weissman *et al.*, 2004). Um estudo com 25 mulheres que utilizavam ISRS e 68 controles, entretanto, não demonstrou excesso de efeitos adversos nos expostos (Berle *et al.*, 2004).

Em longo prazo, há prejuízo no crescimento e no desenvolvimento das crianças expostas?

Dois estudos avaliaram ganho de peso em lactentes expostos a inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS). Em um estudo prospectivo (Hendrick *et al.*, 2003), foram acompanhadas 78 crianças de mães que utilizaram ISRS ou venlafaxina enquanto amamentavam, das quais 56 haviam tomado a medicação durante a gravidez. Não houve diferença entre as drogas em relação a ganho de peso aos 6 meses, e depressões maternas mais prolongadas foram preditoras de menor ganho de peso. Em outro estudo (Chambers *et al.*, 1999), 26 filhos de mães que tomaram fluoxetina durante a gravidez e a lactação foram comparados a 38 filhos de mães que utilizaram fluoxetina apenas durante a gestação. Aos 6 meses, crianças expostas à fluoxetina na amamentação pesaram em média 392 g a menos, após controle para peso ao nascer e sexo. É possível, entretanto, que as mães que utilizaram fluoxetina durante a amamentação tivessem apresentado depressões mais graves, confundindo a associação.

Em outro estudo prospectivo (Oberlander *et al.*, 2005), a reatividade à dor aos 2 meses – um rastreamento para desenvolvimento do sistema serotoninérgico – foi avaliada em crianças que tiveram exposição a ISRS intra-útero, pré-natal e pós-natal e em controles não-expostos.

Os dois grupos expostos mostraram resposta à dor atenuada em relação aos controles, especialmente quando níveis de antidepressivos podiam ser detectados nas crianças.

Conclusão

Como a DPP provavelmente não é uma forma distinta de depressão, as diretrizes atuais para essa condição se aplicam a mulheres que não estejam amamentando. Assim, o tratamento deve seguir recomendações em relação à depressão em mulheres jovens e há preferência ao uso de um ISRS, devido a questões tanto de eficácia quanto de tolerabilidade (Yonkers e Brawman-Mintzer, 2002).

Para mulheres que estejam amamentando, a questão é mais complexa. Na literatura atual, estudos prospectivos são escassos e de baixa qualidade em relação a desfechos, seleção e tamanho de amostra. Mesmo que a maioria dos lactentes não seja exposta a uma dose significativa de medicação, no momento, não é possível prever que fatores expõem o lactente a risco excessivo. É possível que aqueles que são expostos a níveis significativos sofram efeitos colaterais e ganhem menos peso que os não-expostos, embora a relevância clínica desse achado seja questionável (Chambers *et al.*, 1999). Mais preocupante, e logisticamente difícil de ser estudada, é a possibilidade que a exposição a níveis significativos de antidepressivo cause alterações no desenvolvimento do sistema serotoninérgico que só venham a ser detectadas mais tarde, como o estudo de Oberlander *et al.* (2005) nos alerta.

Clinicamente, uma possibilidade é utilizar apenas antidepressivos que tenham menor probabilidade de acumulação nos lactentes, como a sertralina e a paroxetina (Weissman *et al.*, 2004; Magalhães e Pinheiro, 2006), como endossado recentemente por um consenso entre especialistas (Altshuler *et al.*, 2001). Entre os antidepressivos tricíclicos, a nortriptilina seria uma alternativa; inexistem, contudo, ensaios clínicos randomizados que avaliem o uso de qualquer tricíclico no pós-parto e, como explicitado anteriormente, há indicações que os ISRS sejam mais úteis no tratamento de mulheres jovens. A visão negativa que mulheres nesse período em geral fazem de antidepressivos, entretanto, deve alertar o médico para a possibilidade de fraca adesão e abandono de tratamento. Com isso, a observação de creanças das pacientes por parte do clínico e a educação em relação à depressão nesse período se faz em especialmente relevantes. Além disso, mudanças de comportamento, como irritabilidade, dificuldade no sono ou na amamentação, podem estar relacionadas a efeitos do antidepressivo.

Finalmente, é necessário reforçar que a evidência de prejuízo no desenvolvimento associado aos antidepressivos não é definitiva, por ser baseada em estudos preliminares. Assim, a prioridade deve ser em tratar mulheres com DPP, já que é provável que a depressão tenha maior impacto sobre o desenvolvimento da criança do que exposição a antidepressivos através do leite materno (Hendrick *et al.*, 2003).

Referências bibliográficas

- ALTSHULER, L.L.; COHEN, L.S.; MOLINE, M.L.; KAHN, D.A.; CARPENTER, D.; DOCHERTY, J.P.; ROSS, R.W. - Treatment of depression in women: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatr Pract* 7 (3): 185-208, 2001.
- APPLEBY, L.; WARNER, R.; WHITTON, A.; FARAGHER, B. - A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. *BMJ* 314 (7085): 932-936, 1997.
- BARROS, F.C.; VICTORA C.G.; VAUGHAN, J.P.; TOMASI, E.; HORTA, B.L.; CESAR, J.A. *et al.* - The epidemiological transition in maternal and child health in a Brazilian city, 1982-93: a comparison of two population-based cohorts. *Paediatr Perinat Epidemiol* 15 (1): 4-11, 2001.
- BERLE, J.O.; STEEN, V.M.; AAMO, T.O.; BREILID, H.; ZAHLESEN, K.; SPIGSET, O. - Breastfeeding during maternal antidepressant treatment with serotonin reuptake inhibitors: infant exposure, clinical symptoms, and cytochrome p450 genotypes. *J Clin Psychiatry* 65 (9): 1228-1234, 2004.
- BOATH, E.; BRADLEY, E.; HENSHAW, C. Women's views of antidepressants in the treatment of postnatal depression. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 25 (3-4): 221-233, 2004.
- CHAMBERS, C.D.; ANDERSON, P.O.; THOMAS, R.G.; DICK, L.M.; FELIX, R.J.; JOHNSON, K.A.; JONES, K.L. - Weight gain in infants breastfed by mothers who take fluoxetine. *Pediatrics* 104 (5): e61, 1999.
- DENNIS, C.L. - Treatment of postpartum depression, part 2: a critical review of nonbiological interventions. *J Clin Psychiatry* 65 (9): 1252-1265, 2004.
- FLECK, M.P.; LAFER, B.; SOUGEY, E.B.; DEL PORTO, J.A.; BRASIL, M.A.; JURUENA, M.F. - Guidelines of the Brazilian Medical Association for the treatment of depression. *Rev Bras Psiquiatr* 25 (2): 114-122, 2003.
- HATCHER, S. - Why stop at antidepressants? *BMJ* 16; 331 (7509): 158, 2005.
- HENDRICK, V.; SMITH, L.M.; HWANG, S.; ALTSHULER, L.L.; HAYNES, D. - Weight gain in breastfed infants of mothers taking antidepressant medications. *J Clin Psychiatry* 64 (4): 410-412, 2003.
- JAIN, A.E.; LACY, T. - Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *J Psychiatr Pract* 11 (3): 177-191, 2005.
- LAWRIE, T.A.; HERXHEIME, A.; DALTON, K. - Oestrogens and progestogens for preventing and treating postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev* (2): CD001690, 2000.
- LOGSDON, M.C.; WISNER, K.; HANUSA, B.H.; PHILLIPS, A. - Role functioning and symptom remission in women with postpartum depression after antidepressant treatment. *Arch Psychiatr Nurs* 17 (6): 276-283, 2003.
- MAGALHÃES, P.V.; PINHEIRO, R.T. - Pharmacological treatment of postpartum depression. *Acta Psychiatr Scand* 113 (1): 105-106, 2006.
- MILLER, L.J. - Postpartum depression. *JAMA* 13; 287 (6): 762-765, 2002.
- MISRI, S.; REEBYE, P.; CORRAL, M.; MILIS L. - The use of paroxetine and cognitive-behavioral therapy in postpartum depression and anxiety: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* 65 (9): 1236-1241, 2004.
- MORAES, I.; PINHEIRO, R.T.; SILVA, R.A.; HORTA, B.L.; SOUSA, P.L.; FARIA, A.D. - Prevalence of postpartum depression and associated factors. *Rev Saude Publica* 40 (1): 65-70, 2006.
- OATES, M.R.; COX, J.L.; NEEMA, S.; ASTEN, P.; GANGEAUD-FREUDENTHAL, N.; FIGUEIREDO, B. *et al.*; TCS-PND Group. Postnatal depression across countries and cultures: a qualitative study. *Br J Psychiatry* 46: s10-s16, 2004.
- OBERLANDER, T.F.; GRUNAU, R.E.; FITZGERALD, C.; PAPSDORF, M.; RURAK, D.; RIGGS, W. - Pain reactivity in 2-month-old infants after prenatal and postnatal serotonin reuptake inhibitor medication exposure. *Pediatrics* 115 (2): 411-425, 2005.
- PATEL, V.; RAHMAN, A.; JACOB, K.S.; HUGHES, M. - Effect of maternal mental health on infant growth in low income countries: new evidence from South Asia. *BMJ* 3; 328 (7443): 820-823, 2004.
- PINHEIRO, R.T.; MAGALHÃES, P.V.; HORTA, B.L.; PINHEIRO, K.A.; SILVA, R.A.; PINTO, R.H. - Is paternal postpartum depression associated with maternal postpartum depression? Population-based study in Brazil. *Acta Psychiatr Scand* 113 (3): 230-232, 2006.
- RIECHER-ROSSLER, A.; HOFECKER FALLAHPOUR, M. - Postpartum depression: do we still need this diagnostic term? *Acta Psychiatr Scand Suppl* (418): 51-56, 2003.
- WEISSMAN, A.M.; LEVY, B.T.; HARTZ, A.J.; BENTLER, S.; DONOHUE, M.; ELLINGROD, V.L.; WISNER, K.L. - Pooled analysis of antidepressant levels in lactating mothers, breast milk, and nursing infants. *Am J Psychiatry* 161 (6): 1066-1078, 2004.
- WISNER, K.L.; PARRY, B.L.; PIONTEK, C.M. - Clinical practice. Postpartum depression. *N Engl J Med* 347 (3): 194-199, 2002.
- YONKERS, K.A.; BRAWMAN-MINTZER, O. - The pharmacologic treatment of depression: is gender a critical factor? *J Clin Psychiatry* 63 (7): 610-615, 2002.
- ZINGA, D.; PHILLIPS, S.D.; BORN, L. - Postpartum depression: we know the risks, can it be prevented? *Rev Bras Psiquiatr* 27 suppl 2: S56-S64, 2005.