UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS PROFESSOR ANTÔNIO GARCIA FILHO
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO II

THELLY CAROLAINE MATOS CAMPOS

EFEITO DOS ANTIDEPRESSIVOS NO NEURODESENVOLVIMENTO FETAL

LAGARTO

2026

THELLY CAROLAINE MATOS CAMPOS

EFEITO DOS ANTIDEPRESSIVOS NO NEURODESENVOLVIMENTO FETAL

Trabalho de Conclusão de Curso II apresentado ao Departamento de Enfermagem da Universidade Federal de Sergipe – Campus Lagarto, como pré-requisito para conclusão do módulo de TCC 2.
Orientadora: Prof.ª Dr.ª Katty Anne Amador De Lucena Medeiros.

LAGARTO
2026

RESUMO

Introdução: os antidepressivos são amplamente utilizados no tratamento da depressão durante a gestação, porém evidências sugerem que sua administração nesse período pode afetar o desenvolvimento fetal. Estudos observacionais indicam associação entre o uso desses fármacos e o aumento do risco de malformações congênitas, baixo peso ao nascer e complicações neonatais. **Objetivo**: identificar e categorizar as principais alterações morfológicas, neuroquímicas, moleculares, genéticas e comportamentais na prole de ratas tratadas com antidepressivos durante a gestação. Metodologia: Trata-se de uma revisão sistemática conduzida de acordo com as diretrizes PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Foram incluídos artigos originais de pesquisa experimental, realizados em modelos animais e publicados nos últimos cinco anos. **Resultados**: a exposição gestacional e perinatal a antidepressivos resultou em alterações significativas no neurodesenvolvimento da prole, com prejuízos na plasticidade sináptica, apoptose neuronal, disfunções mitocondriais e modulação de genes ligados à mielinização e neurotransmissão. Tais efeitos repercutiram em comportamentos ansiosos, depressivos e déficits cognitivos, evidenciando riscos potenciais para o desenvolvimento cerebral fetal e pós-natal. **Conclusão**: o uso de antidepressivos na gestação pode comprometer o neurodesenvolvimento da prole, exigindo cautela e acompanhamento especializado durante o tratamento materno.

Palavras-chave: antidepressivos; gravidez; neurodesenvolvimento.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO 5

2 OBJETIVOS 7

2.1 Objetivo Geral 7

2.2 Objetivos Específicos 7

3 REVISÃO DE LITERATURA 8

3.1 Neurodesenvolvimento fetal 8

3.2 Antidepressivos 10

3.2 Influência dos fatores maternos sobre os neurotransmissores no desenvolvimento fetal 11

4 MATERIAL E MÉTODOS 133

4.1 Tipo de Estudo 133

4.2 Critérios de seleção 133

4.3 Estratégia de busca para identificação de estudos 133

4.4 Seleção dos estudos 144

4.5 Avaliação do risco de viés 144

4.6 Síntese dos dados 144

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO 155

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS ..... **Erro! Indicador não definido.**44

REFERÊNCIAS 4545

1 INTRODUÇÃO

O transtorno depressivo maior é caracterizado pela ocorrência de, no mínimo, um episódio depressivo maior, sem histórico prévio de episódios maníacos ou hipomaníacos. A condição é diagnosticada quando cinco ou mais sintomas estão presentes por um período de duas semanas, indicando uma alteração no funcionamento habitual. Entre esses sintomas, pelo menos um deve ser (1) humor deprimido ou (2) perda de interesse ou prazer (*American Psychiatric Association*, 2022).

A depressão durante a gravidez é uma preocupação significativa de saúde pública, afetando cerca de 20% das mulheres na gestação e no puerpério (Febrasgo, 2024). A gestação, um período marcado por mudanças hormonais e emocionais significativas, o qual pode predispor as mulheres a distúrbios psiquiátricos, com a depressão sendo uma das condições mais comuns (O'Hara e Wisner, 2014). O tratamento da depressão durante a gravidez apresenta desafios únicos devido à necessidade de equilibrar os potenciais riscos do tratamento para a mãe e o feto.

Os antidepressivos são uma das opções de tratamento mais comuns para a depressão durante a gestação (Ververs et al., 2006). Estima-se que cerca de 2 a 8% das mulheres grávidas recebam antidepressivos durante a gravidez (Mitchell et al., 2011). No entanto, há preocupações crescentes sobre os possíveis efeitos adversos desses medicamentos no desenvolvimento fetal. Estudos observacionais sugerem uma associação entre o uso de antidepressivos durante a gravidez e um aumento do risco de malformações congênitas, baixo peso ao nascer e complicações neonatais (Grigoriadis et al., 2013; Huybrechts et al., 2014).

Embora estudos observacionais forneçam evidências importantes sobre os potenciais riscos associados ao uso de antidepressivos durante a gravidez, eles são limitados em sua capacidade de estabelecer causalidade e elucidar os mecanismos subjacentes. Estudos experimentais com modelos animais têm sido amplamente utilizados para investigar os efeitos dos antidepressivos no neurodesenvolvimento fetal, oferecendo informações valiosas sobre os mecanismos pelos quais esses medicamentos podem afetar o feto em desenvolvimento (Ming et al., 2013; Rodríguez-Porcel et al., 2011).

O uso desses medicamentos durante a gestação é uma prática comum no manejo da depressão, porém, seus impactos no desenvolvimento fetal ainda não são totalmente esclarecidos. Os achados deste estudo poderão contribuir para o avanço do conhecimento na área, fornecendo subsídios para futuras investigações e auxiliando na tomada de decisões clínicas sobre a segurança do uso de antidepressivos durante a gravidez.

Desta forma, este trabalho tem como objetivo descrever as alterações no neurodesenvolvimento de fetos em modelos animais cujas mães foram submetidas ao tratamento com antidepressivos.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Descrever as alterações no neurodesenvolvimento de fetos em modelos animais cujas mães foram submetidas ao tratamento com antidepressivos.

2.2 Objetivos Específicos

- Identificar os fármacos estudados em modelos animais de neurodesenvolvimento;
- Descrever as alterações de neurodesenvolvimento, envolvendo aspectos histológicos, morfológicos e moleculares de fetos de mães submetidas ao tratamento com antidepressivos.

3 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Neurodesenvolvimento fetal

O neurodesenvolvimento fetal é um processo complexo e multifacetado, que compreende o período intrauterino e os anos iniciais de vida após o nascimento do bebê (Costa et al., 2018). Durante o período gestacional, o Sistema Nervoso Central (SNC) passa por um conjunto de etapas críticas e interdependentes que caracterizam esse processo, iniciando-se com a formação do tubo neural durante o primeiro trimestre e estendendo-se até processos tardios, como a mielinização, que se prolongam para além do nascimento. Nesse sentido, a Organização Mundial da Saúde (OMS) recomenda a suplementação de Ácido Fólico antes da concepção até o terceiro trimestre de gestação, com o objetivo de diminuir os riscos de malformação do tubo neural do feto.

A neurulação, por sua vez, corresponde à etapa inicial do neurodesenvolvimento, ocorre entre a 3ª e 4ª semana pós-concepção, é caracterizada pela formação do tubo neural e das divisões primárias do encéfalo: prosencéfalo, mesencéfalo e rombencéfalo. É considerada uma fase crítica do desenvolvimento embrionário, uma vez que alterações nesse processo podem resultar em repercussões clínicas significativas (Leibovitz et al., 2022). Durante a 4ª e 6ª semana pós-concepção, com a modelação do tubo neural, há a separação dos hemisférios cerebrais e diferenciação regional das células nervosas em tipos específicos de neurônios e células da glia (Leibovitz et al., 2022). Em seguida, a gastrulação, fase crucial deste processo, responsável por estabelecer três camadas germinativas: ectoderma, mesoderma e endoderma, das quais derivarão tecidos e órgãos do corpo, eixos corporais e o sistema digestório primitivo, através de movimentos celulares complexos como invaginação e migração (Leibovitz et al., 2022).

Posteriormente, durante a 8ª semana até o final do 2º trimestre, ocorre a proliferação, marcada pela divisão mitótica de células progenitoras neurais na zona ventricular e subventricular, responsáveis por gerar neurônios e células gliais que irão compor o SNC (Vasung et al., 2019). Esse processo é regulado por fatores de crescimento, vias de sinalização celular e controle do ciclo celular e é importante para definir o número final de neurônios, além de garantir uma formação adequada das

estruturas cerebrais. Uma vez que, alterações podem resultar em microcefalia (redução da proliferação) e macrocefalia (aumento desregulado da proliferação) (Vasung et al., 2019).

Por volta da 12ª a 24ª semana, os neurônios recém-formados migram das zonas germinativas até suas posições finais, garantindo a organização correta das estruturas cerebrais e funcionais do encéfalo. Nesse sentido, podem migrar por diferentes mecanismos: migração radial e tangencial. A migração radial, por sua vez, geralmente ocorre no córtex, em que os neurônios utilizam as células da glia radial para alcançar as camadas mais externas. A migração tangencial, envolve o deslocamento dos neurônios paralelamente à superfície do cérebro sendo comum em interneurônios corticais e em estruturas como os gânglios da base (Keunen et al., 2017).

Após a migração, os neurônios passam pelo processo de diferenciação e organização cortical, adquirindo características específicas por meio da comunicação que é estabelecida pela sinaptogênese, fase que se intensifica no final da gestação e continua até o período pós-natal (Ouyang et al., 2019). Esses processos são importantes para o desenvolvimento cognitivo e comportamental, plasticidade cerebral e funcionalidade adequada do SN ao longo da vida.

Após a diferenciação celular, a organização cortical e a sinaptogênese, o neurodesenvolvimento prossegue com o processo de mielinização e refinamento das conexões sinápticas. A mielinização, institui-se no final da gestação e estende-se pela infância e adolescência, nela, os axônios dos neurônios são revestidos pela bainha de mielina, que atua como isolante elétrico, aumentando a velocidade e a eficiência da condução dos impulsos nervosos. O refinamento, refere-se à reorganização e otimização das redes neurais formadas anteriormente, alterações podem estar associadas a atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor e transtornos do neurodesenvolvimento (Ouyang et al., 2019).

Dessa forma, a literatura evidencia que os neurotransmissores desempenham papel central no desenvolvimento fetal, atuando como mediadores químicos essenciais para a formação e maturação do cérebro. Desequilíbrios neuroquímicos durante o período gestacional, decorrentes de fatores genéticos, ambientais ou farmacológicos, podem resultar em alterações persistentes no neurodesenvolvimento (Hanswijk et al. 2020).

3.2 Antidepressivos

Os antidepressivos constituem uma classe de fármacos amplamente utilizados no tratamento dos transtornos depressivos e de ansiedade, atuam principalmente na regulação do humor, sono, apetite, motivação e prazer, corrigindo uma inconformidade na disponibilidade das monoaminas (serotonina, noradrenalina e dopamina) em pessoas deprimidas (Aguiar et al., 2011).

As monoaminas, por sua vez, são fundamentais no neurodesenvolvimento, uma vez que, a serotonina atua precocemente como um modulador da divisão celular e da organização cortical, influenciando no desenvolvimento de circuitos relacionados às funções cognitivas e emocionais. Alterações nos níveis de serotonina durante a gestação têm sido associadas a distúrbios do neurodesenvolvimento (Gaspar et al., 2003). Adicionalmente, a dopamina, está envolvida na maturação de circuitos neurais relacionados ao controle motor e ao comportamento, enquanto a noradrenalina contribui para a organização de sistemas associados à atenção e à resposta ao estresse. Assim, o equilíbrio adequado desses neurotransmissores durante a gestação é essencial para o desenvolvimento estrutural e funcional do SNC (Levitt et al., 1997).

O uso de antidepressivos durante a gestação tem aumentado significativamente nas últimas décadas, em razão da prevalência de transtornos mentais nesse período e da necessidade de manejo clínico adequado da saúde mental materna. Um número expressivo e crescente de mulheres grávidas recebe prescrições de medicamentos antidepressivos para tratar a sintomatologia de depressão e ansiedade em todo o mundo. Pesquisas científicas revelam que aproximadamente 3,7% usarão antidepressivos em algum momento durante os primeiros 3 meses de gestação (Pour et al., 2010).

Esses fármacos não produzem, comumente, efeitos eufóricos em pessoas sem depressão, seu efeito é principalmente normalizar um estado modificado (Aguiar et al., 2011). De modo geral, a maioria dos antidepressivos aumentam a quantidade de neurotransmissores na fenda sináptica por diferentes mecanismos, bloqueando a recaptação de serotonina (ISRS) ou noradrenalina (IRSN), inibindo enzimas que degradam as monoaminas (IMAOs), inibindo a recaptação de serotonina e noradrenalina, mas com menor seletividade (ADTs), atuando em receptores

específicos de serotonina, noradrenalina, dopamina ou glutamato (atípicos) (Gould et al., 2019).

Por outro lado, o uso indiscriminado de ISRS aumenta os riscos de distúrbios do neurodesenvolvimento para os fetos, tendo em vista que a placenta permite a rápida absorção dessa classe medicamentosa ao cérebro, devido sua penetrabilidade (Velasquez et al., 2019). Estudos anteriores (Velasquez et al., 2019) evidenciaram ainda que as chances de aborto espontâneo aumentam em 68%, quando há o uso especialmente de paroxetina (Pour et al., 2010).

3.3 Influência dos fatores maternos sobre os neurotransmissores no desenvolvimento fetal

O ambiente intrauterino exerce influência determinante sobre o desenvolvimento fetal, sendo os fatores maternos capazes de modular a atividade dos neurotransmissores envolvidos na formação e maturação do sistema nervoso central. Alterações fisiológicas, psicológicas e ambientais maternas podem impactar o equilíbrio neuroquímico fetal, afetando processos essenciais do neurodesenvolvimento (Costa, 2018).

O estresse materno é um dos fatores mais amplamente estudado nesse contexto. A ativação do eixo hipotálamo–hipófise–adrenal (HHA) durante situações de estresse leva ao aumento da liberação de glicocorticoides, como o cortisol, que pode atravessar a placenta. Esse aumento está associado à alterações nos sistemas neurotransmissores fetais, especialmente nos sistemas serotoninérgico e dopaminérgico, podendo influenciar negativamente a organização de circuitos neurais relacionados ao comportamento, emoção e cognição (Weinstock, 2008; Charil et al., 2010).

A nutrição materna também desempenha papel fundamental na regulação dos neurotransmissores durante o desenvolvimento fetal. Nutrientes como aminoácidos, ácidos graxos essenciais, vitaminas do complexo B e ferro são precursores ou cofatores indispensáveis para a síntese de neurotransmissores, como serotonina, dopamina e noradrenalina. Deficiências nutricionais durante a gestação podem comprometer a produção adequada dessas substâncias, afetando a neurogênese e a sinaptogênese (George et al., 2018).

O uso de medicamentos e substâncias psicoativas durante a gestação representa outro fator relevante. Fármacos que atuam sobre o SNC, como antidepressivos que interferem na recaptação de serotonina, podem atravessar a barreira placentária e alterar os níveis desse neurotransmissor no cérebro fetal. Evidências sugerem que alterações precoces no sistema serotoninérgico podem estar associadas a mudanças duradouras no neurodesenvolvimento (Oberlander et al., 2009).

Além disso, a exposição materna à toxinas ambientais, como álcool, nicotina e outras substâncias químicas, podem interferir diretamente na função dos neurotransmissores fetais. O álcool, por exemplo, afeta os sistemas gabaérgico e glutamatérgico, comprometendo a migração neuronal e a formação de conexões sinápticas, o que pode resultar em prejuízos cognitivos e comportamentais a longo prazo (Ikonomidou et al., 2000).

Dessa forma, a literatura evidencia que fatores maternos exercem influência significativa sobre a atividade dos neurotransmissores durante o desenvolvimento fetal. O equilíbrio neuroquímico adequado depende não apenas de mecanismos genéticos, mas também das condições ambientais e fisiológicas maternas, reforçando a importância do cuidado pré-natal para a promoção do neurodesenvolvimento saudável.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Tipo de Estudo

Este estudo trata-se de uma Revisão Sistemática (RS), a qual seguiu as recomendações das diretrizes PRISMA (*Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Utilizou-se a estratégia PICOS para definição da pergunta da revisão: **P** (participante ou problema): fêmeas prenhas (modelo animal de estudo); **I** (intervenção): antidepressivos administrados em fêmeas prenhas (modelo animal de estudo); **C** (intervenção): grupo controle sem tratamento ou tratado com veículo inerte (modelo animal de estudo); **O** (outcome): desfechos no neurodesenvolvimento. Possíveis alterações moleculares, histológicas ou morfológicas no desenvolvimento do sistema nervoso central e; **S** (tipo de estudo): estudos pré-clínicos.

A partir desta estratégia, foi elaborada a seguinte pergunta: "Qual o efeito dos antidepressivos no neurodesenvolvimento fetal?

4.2 Critérios de seleção

Foram selecionados artigos originais de pesquisa experimental, em modelos animais, publicados nos últimos 10 anos, os quais analisaram as alterações no neurodesenvolvimento dos fetos de mães que foram submetidas ao tratamento com antidepressivos. Artigos de revisão foram excluídos.

4.3 Estratégia de busca para identificação de estudos

Os autores realizaram de forma independente a pesquisa bibliográfica no PubMed, Scielo, Science Direct, EMBASE, Web of Science, LILACS e SCOPUS usando combinações das seguintes palavras-chave “*Antidepressant Drugs*”, “*Brain*”, “*Pregnancy*”, “*Fetus*”, “*Central Nervous System*” e “*Neurodevelopment*”

4.4 Seleção dos estudos

Os dados foram extraídos, independentemente, por dois autores (T.C.M.C; V. R.J.L) e as discrepâncias resolvidas mediante consulta ao terceiro autor (K.A.A.L.M). Os dados da pesquisa foram inseridos na plataforma de gerenciamento bibliográfico on-line *Rayyan*. Todas as estratégias de busca e os achados da pesquisa detalhadamente registradas para assegurar a transparência do processo. Após a importação dos resultados para o *Rayyan*, removeu-se as duplicatas por meio de algoritmos específicos, seguida da triagem baseada em título e resumo.

Cada estudo selecionado foi cuidadosamente avaliado. Coletadas informações sobre autor e ano, espécie/linhagem dos animais, fármaco estudado, via de administração, tempo de tratamento, momento da eutanásia e desfechos avaliados no encéfalo.

4.5 Avaliação do risco de viés

O risco de viés foi avaliado por meio de ferramentas específicas para estudos experimentais in vitro e com modelos animais, como a ferramenta SYRCLE (Systematic Review Centre for Laboratory animal Experimentation). Será realizada uma avaliação independente do risco de viés pelos três autores.

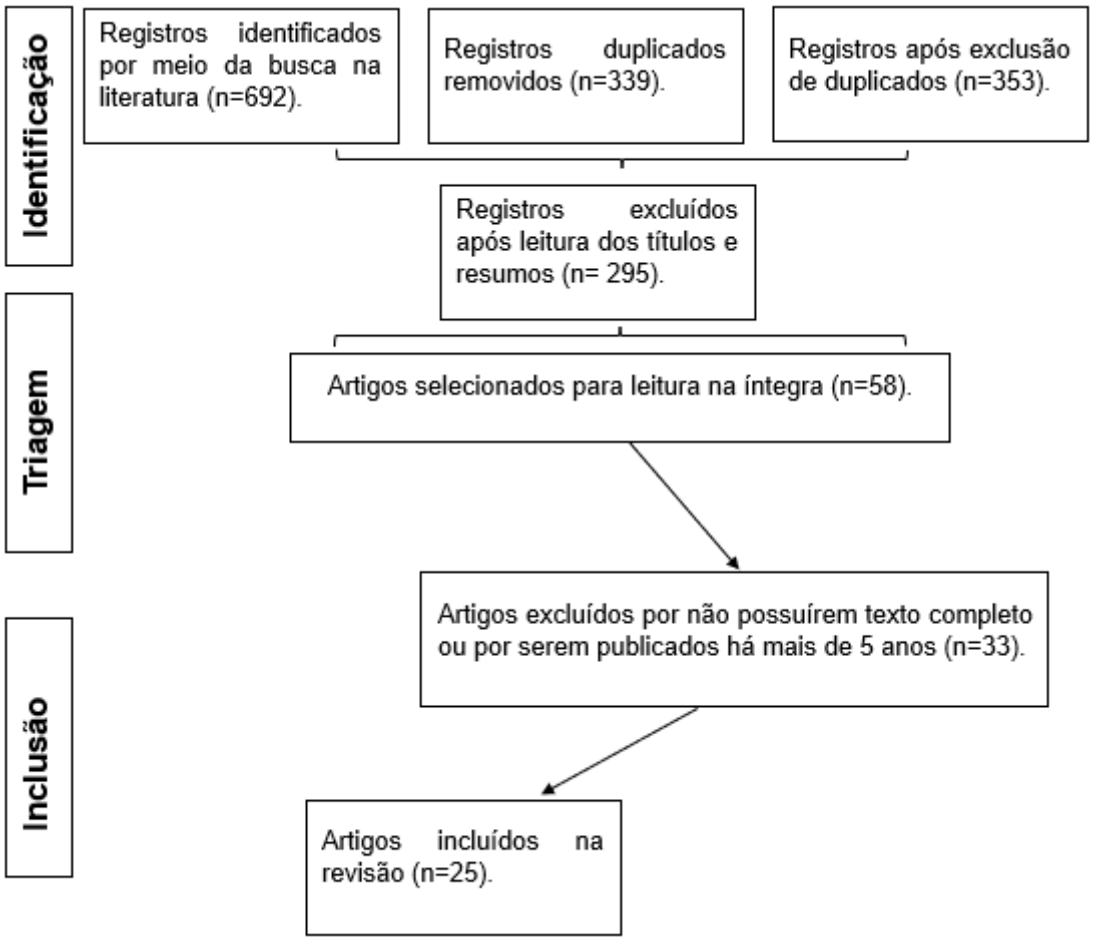
4.6 Síntese dos dados

Para cada desfecho avaliado, apresentou-se as características e achados de todos os estudos incluídos. Os resultados dos estudos encontram-se sintetizados de forma narrativa com o intuito de responder à pergunta da pesquisa.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após realização da busca na literatura foram identificados um total de 692 artigos, dos quais 339 foram removidos por serem duplicados. Um total de 295 foram excluídos após leitura dos títulos e resumos, 58 artigos foram selecionados para leitura na íntegra. Após essa etapa, restaram 25 artigos, sendo os demais excluídos por não possuírem texto completo ou por terem sido publicados há mais de 5 anos (Figura 1).

Figura 1: Fluxograma PRISMA - ScR



Artigo	Título (Autor, ano)	Objetivo	Antidepressivo investigado	Resumo do método	Efeitos do antidepressivo na prole
1	The 5-HT7 receptor antagonist SB 269970 ameliorates maternal fluoxetine exposure-induced impairment of synaptic plasticity in the prefrontal cortex of the offspring female mice (Bobula, 2024).	Investigar os efeitos da exposição perinatal à fluoxetina (FLX) sobre a excitabilidade intrínseca de neurônios piramidais individuais no córtex pré-límbico (PL) de camundongos fêmeas adolescentes, bem como sobre seus inputs sinápticos excitatórios espontâneos.	Fluoxetina	Durante a gestação e lactação, as fêmeas C57BL/6J receberam fluoxetina (FLX) dissolvida na água de beber, na concentração de 0,045 mg/ml, o que correspondia a uma dose aproximada de 7,5 mg/kg/dia, calculada com base no peso das mães no dia gestacional 0 (GD0). A administração foi mantida ao longo de toda a gestação e lactação, sendo interrompida no dia pós-natal 18 (PND18), a fim de evitar que os filhotes, ao iniciarem a ingestão de água e ração, tivessem contato direto com o fármaco.	A exposição perinatal à fluoxetina resultou na diminuição dos potenciais de campo e no comprometimento da potenciação de longo prazo (LTP) na camada II/III do CPFm da prole feminina adulta jovem.
2	Vilazodone exposure during pregnancy: Effects on embryo-fetal development, pregnancy outcomes and fetal neurotoxicity by BDNF/Bax-Bcl2/5-HT mediated mechanism (Agrawal, 2024).	Avaliar impacto em cérebros fetais de ratos, com foco na citoarquitetura do neocórtex, níveis de expressão de BDNF, estudos neuroquímicos (serotonina, dopamina e norepinefrina), bem como expressão gênica apoptótica (nível de Bax-Bcl2).	Vilazodona	Durante a gestação, as fêmeas Wistar receberam vilazodona (VLZ) dissolvida na água destilada, na concentração de 1 mg/kg/dia e 2 mg/kg/dia. A administração foi mantida do 6º ao 21º dia de gestação. No 21º dia, as ratas mães foram sacrificadas e os fetos foram coletados.	A exposição à vilazodona resultou na diminuição significativa no tamanho da ninhada, no número de fetos vivos e aumento de fetos mortos, redução do peso corporal e do comprimento fetal. Houve diminuição do peso do cérebro fetal, na largura do córtex frontal, na espessura cortical, especificamente, na placa cortical e na zona intermediária. Houve diminuição dos níveis de serotonina, norepinefrina e dopamina, na expressão de BDNF e aumento da atividade apoptótica (maior razão Bax e Bcl-2). Também houve aumento considerável na atividade da

					Acetilcolinesterase (AChE) em ambos os grupos.
3	Prenatal exposure to vortioxetine and vilazodone: Impact on depressive- and anxiety-like behavioral manifestations in young rat offspring (Singh, 2024).	Analisar o impacto da exposição pré-natal a VOX e VLZ em alterações neurocomportamentais depressivas e ansiosas em descendentes masculinos e femininos por mecanismos mediados por neurotransmissores.	Hidrobrometo de Vortioxetina (VOX) e Hidrocloreto de Vilazodona (VLZ)	Durante a gestação, as ratas Wistar receberam vortioxetina e vilazodona dissolvidas na água de beber, na concentração de 1 mg a 2 mg/kg/dia. A administração foi mantida do 6º ao 21º dia de gestação. As ratas pariram naturalmente seus filhotes, os quais foram desmamados no e os criaram até atingirem o dia 21º dia pós-natal (DPN). Filhotes de ambos os sexos foram submetidos a testes comportamentais para avaliar comportamentos tipo depressivos e tipos-ansiosos do 56–70º DPN.	No teste de campo aberto, a exposição à vortioxetina resultou em aumento da deambulação na zona periférica (PZ) e central (CZ), enquanto expostos à vilazodona (VLZ) indicaram impacto no tratamento no tempo gasto em PZ. No tempo de deambulação gasto em CZ, os resultados indicam diminuição em ambos os grupos expostos. Em grupos expostos à VOX na criação revelaram impacto no tratamento. Na autolimpeza, os dados indicaram ligeira diminuição em ambos os grupos e na defecação não apresentaram aumento significativo. No labirinto em cruz elevado, as entradas de braço fechadas e abertas nos grupos VOX e VLZ foram significativamente diminuídas apenas em doses mais altas. Nos grupos de VLZ o tempo passado de braços abertos e fechados tiveram um impacto significativo. Na diminuição do tempo gasto na CZ, a análise da ANOVA bidirecional mostrou um impacto significativo do tratamento nos expostos à VLZ. Nos grupos tratados com VOX, houve um aumento da imobilidade em altas doses. Nos grupos expostos à VOX, no teste de desamparo aprendido, o número de falhas indica impacto no tratamento e nos dias.

					No número de fugas e evitações em grupos expostos à VOX e VLZ não foi observado impacto no sexo. Na quantificação do nível de serotonina, animais expostos a VOX e VLZ apresentaram redução. Na quantificação do nível de dopamina e norepinefrina, ambos os grupos apresentaram diminuição na região PFC do cérebro.
4	Effects of Prenatal and Lactational Vortioxetine Exposure on Emotional States, Motor Activities and Cognitive Performances of Offspring (Ergun, 2024).	Investigar o estado emocionai, bem como o desempenho motor e cognitivo da prole exposta à vortioxetina durante os períodos pré-natal e de lactação.	Bromidrato de Vortioxetina	As ratas Sprague Dawley adultas fêmeas saudáveis, receberam Bromidrato Vortioxetina administrada por via oral em doses diárias de 10mg/kg e 20mg/kg por 3 semanas antes da concepção, durante a gestação e até o desmame dos filhotes (P21) após o nascimento.	A exposição a vortioxetina nas medições do medidor de atividade revelou que as atividades horizontais dos animais submetidos a dose de 20mg/kg eram mais altas que o controle, mas no grupo exposto a 10 mg/kg, houve alteração no movimento vertical. Já nos parâmetros de atividade ambulatorial e distância de caminhada, os resultados foram maiores nas doses de 20mg/kg. Além disso, quanto às atividades estereotipadas da prole as doses de 20mg/kg aumentaram. No teste de labirinto elevado, foi visto que as doses de 20mg/kg reduziram o POAE calculado ao contrário da dose de 10mg/kg que foi ineficaz. Na avaliação dos testes modificados de natação forçada, os animais expostos a dose de 20mg/kg obtiveram o tempo de natação e o

					de escalada mais longo e com duração de imobilidade mais curtas.
5	Zygotic Exposure to Venlafaxine Disrupts the Circadian Locomotor Activity Behaviour in Zebrafish Larvae (Thompson, 2024).	Investigar se a exposição zigótica à venlafaxina afeta o ritmo circadiano e a atividade locomotora de larvas de peixe-zebra.	Venlafaxina	Embriões do peixe-zebra foram coletados na fase zigótica (1 a 4 células) e neles foi injetada diretamente venlafaxina com um microinjetor Narishige IM 300, sob um microscópio dissecador Leica M165. A calibração ocorreu antes de cada uma das microinjeções, determinando o tamanho da esfera em um micrômetro de estágio submerso em óleo mineral. Foram injetados 1 nL de solução para todos, e 0 ng (grupo controle), 1 ou 10 ng de venlafaxina, porém uma única vez. Em cada injeção foi adicionado vermelho de fenol para confirmação, com concentração final de 0,005%.	A exposição zigótica à venlafaxina em *Danio rerio* promoveu alterações no neurodesenvolvimento e no ritmo locomotor circadiano, caracterizadas por redução significativa da atividade locomotora durante o período diurno, de forma dependente do horário e da dose administrada (1 ou 10 ng), sem prejuízo consistente da atividade no período escuro. A análise molecular revelou redução da abundância de mRNA de *aanat2* no cérebro larval, bem como modulação temporal da expressão de genes do relógio biológico e de receptores de melatonina (*clock1a*, *per2*, *mtnr1a1* e *mtnr1c*), apesar da manutenção da ritmicidade dia/noite desses transcritos e dos níveis de melatonina. A exposição ao antagonista de receptores de melatonina, luzindole, evidenciou alterações no perfil comportamental das larvas expostas à venlafaxina, sugerindo envolvimento da sinalização melatoninérgica nos efeitos observados. Em conjunto, esses resultados indicam que a exposição precoce à venlafaxina é capaz de interferir no comportamento circadiano diurno, possivelmente por

					mecanismos associados à modulação da via da melatonina.
6	Perinatal serotonergic manipulation shapes anhedonic and cognitive behaviors in a sex- and age-dependent manner: Identification of related biological functions at central and peripheral level (Gallo, 2023).	Associar fenótipos comportamentais específicos a alterações moleculares específicas, empregando um modelo animal baseado na manipulação farmacológica do sistema serotoninérgico, que mimetiza uma condição de vulnerabilidade ao desenvolvimento de transtornos psiquiátricos.	Fluoxetina	Os ratos wistar fêmeas receberam 15mg/kg/dia de fluoxetina (FLX) dissolvida na água de beber. A dose foi calculada com base no peso das mães e na quantidade de água que os animais bebem diariamente. As fêmeas foram subdivididas em 3 subgrupos: (1) grupo veículo; (2) grupo exposto ao fármaco do dia gestacional 0 (DG0) ao período pós-natal 0 (PND0); (3) grupo exposto ao fármaco durante a amamentação, iniciado no dia pós-natal 0 (PND0) ao PND21). Após o período de exposição aos fármacos, os animais passaram por avaliação comportamental.	A exposição à FLX resultou em diminuição no número de filhotes e no peso corporal em machos e fêmeas; a FLX pré-natal levou a redução da preferência por sacarose em machos; teste de labirinto cruzado (machos): redução de tempo gasto nos braços abertos no grupo FLX pós-natal e aumento de tempo no grupo FLX pré-natal, aumento de tempo gasto nos braços fechados no grupo pós-natal, aumento de tempo do grupo pré-natal FLX na região central; teste de labirinto cruzado (fêmeas): aumento no tempo gasto nos braços abertos do grupo FLX pré-natal e pós-natal, no tempo gasto nos braços fechados foi visto uma redução nos grupo pré-natal e pós-natal FLX; teste de reconhecimento de objetos: redução no índice NOR% em ratas FLX pós-natal; Expressão de genes (marcadores de plasticidade neuronal, autofagia, atividade mitocondrial e citocinas pró-inflamatórias): machos FLX pré-natal apresentaram modulação da organização mitocondrial, morte neuronal, geração de metabólitos precursores de energia, resposta celular a substância tóxicas e aumento de citocinas pró-inflamatórias (Il1β e TNFA*)*, já em fêmeas FLX pós-natal foi notado alterações da regulação

					negativa da proliferação celular, regulação negativa da organização dos componentes celulares e resposta à inanição; além disso, houve aumento do nível de Dusp1 em machos e fêmeas FLX. Nos ratos machos e fêmeas, notou-se alterações moleculares nas regiões do córtex pré-frontal, hipocampo dorsal e hipocampo ventral, sendo detectado a diminuição de RNAm nos machos, e aumento do nível de RNAm nas fêmeas.
7	Prenatal exposure to sertraline, associated or not with stress, can negatively program somatic and neurobehavioral development of female rats, and dysregulate reproductive function in adulthood (Moura, 2023).	Avaliar o impacto da exposição gestacional à 5-HT nos parâmetros reprodutivos e no desenvolvimento somático, reflexo e neurocomportamental de filhotes de ratas.	Cloridrato de sertralina	Ratos wistar fêmeas foram expostas a sertralina (ST) por via oral na dose de 20mg/kg/dia, a dose foi calculada com base no peso das ratas, As ratas foram expostas ao fármaco do dia gestacional 13 (GD 13) ao GD 20. As fêmeas foram divididas em 4 grupos experimentais: (1) grupo controle, (2) grupo estresse, (3) grupo ST, (4) grupo estresse + ST.	s ratas expostas ao ST reduziram o peso corporal no DPN 1, o ganho de peso no período pré-desmame (DPN 1-21) também foi menor nesse grupo. Desenvolvimento e reflexo: o desenvolvimento foi atrasado no grupo ST, a erupção dos incisivos ocorreu mais tardiamente nos grupos ST e estresse + ST, o desaparecimento da preensão palmar foi atrasado no grupo estresse + ST. Labirinto em cruz elevado: ratas do grupo ST entraram menos nos braços abertos, o grupo ST também passou menos tempo nos braços abertos e apresentou menor número de mergulhos de cabeça nos braços abertos. Peso dos órgãos: o peso da tireóide e do útero foi aumentado no grupo estresse + ST. Ciclo estral: ratas expostas ao ST apresentaram alteração na ciclicidade reprodutiva, sendo visto aumento da

					frequência do metaestro e aumento da duração do ciclo. Avaliação histológica dos ovários: foi analisada uma porcentagem elevada de corpos lúteos e porcentagem diminuídas de folículos primordiais e primários no grupo ST + estresse.
8	Prenatal stress and fluoxetine exposure in mice differentially affect repetitive behaviors and synaptic plasticity in adult male and female offspring (Arzuaga, 2023).	Investigar como o estresse materno e o tratamento com ISRS durante a gravidez afetam os descendentes masculinos e femininos em camundongos.	Fluoxetina	Durante a gestação, camundongos C57BL/6J receberam fluoxetina por meio de injeção subcutânea, na dose de 3 mg/kg/dia. A administração foi mantida do 8º ao 18º dia de gestação.	No teste de preferência por sacarose, o estresse pela contenção reduziu a preferência por sacarose, que foi aliviada pelo tratamento com fluoxetina. No comportamento de autolimpeza, os machos expostos aumentaram a duração da limpeza em comparação às fêmeas. No teste do labirinto de cruz elevado, ambos os sexos, tiveram durações de braço aberto mais altas na condição de estresse de restrição em comparação com a condição sem restrição. No teste de aquisição espacial e aprendizagem reversa com reforço probabilístico, a prole masculina exigiu um número maior de tentativas para o critério na aprendizagem (restrição + fluoxetina), exceto os grupos masculino e feminino (restrição + veículo). Nas respostas LTP e de de explosão induzidas por TBS no campo hipocampal CA1, machos não apresentaram alterações significativas, enquanto fêmeas expostas ao estresse pré-natal apresentaram queda na manutenção da LTP, sugerindo vulnerabilidade dependente do sexo.

9	Maternal Exposure to Antidepressants Vilazodone and Vortioxetine: Effects on Neurodevelopment of Young Rat Offspring (Agrawal, 2023).	Investigar possíveis ligações entre atraso no neurodesenvolvimento e exposição pré-natal a doses terapêuticas equivalentes de vilazodona e vortioxetina.	Vilazodona e Vortioxetina	Durante a gestação, as fêmeas Wistar receberam vilazodona e vortioxetina dissolvidas na água de beber, na concentração de 1mg e 2mg/kg/dia. A administração foi mantida do 6º ao 21º de gestação.	Ratos expostos à Vilazodona e à Vortioxetina durante o período pré-natal apresentaram redução significativa do peso corporal. Houve também atraso no desenvolvimento evidenciado por atraso da preensão dos membros anteriores e no surgimento do reflexo de evitação de penhascos, além de déficit na força de preensão e atraso na abertura dos olhos. Apenas o grupo exposto à Vortioxetina apresentou atraso na resposta de geotaxia negativa.
10	Prenatal Venlafaxine Exposure-Induced Neurocytoarchitectural and Neuroapoptotic Degeneration in Striatum and Hippocampus of Developing Fetal Brain, Manifesting Long-term Neurocognitive Impairments in Rat Offspring (Singh, 2022).	Explorar os efeitos de exposição intrauterina de venlafaxina no hipocampo e estriado e consequentes efeitos no bem estar cognitivo e emocional da prole na vida adulta.	Venlafaxina (VEN)	Ratas fêmeas charles-foster foram expostas a venlafaxina por gavagem via oral com doses calculadas de por quilo de peso corporal por dia, sendo 25 mg/kg de PC (4 x MRTD), 40mg/kg de PC (6,5 x MRTD) e 50mg/kg de PC (8 x MRTD). A administração foi mantida do 5º ao 19º dia de gestação.	A exposição à venlafaxina resultou no aumento significativo dependente de dose no nível de geração de ROS no cérebro neonatal. Histopatologia: houve alterações citoarquitetônicas, como também redução da área estriatal e o corpo estriado apresentou mudanças em suas células capsulares com perda de espaços celulares proporcional às doses; Foi observado alta deterioração celular nas camadas piramidais de CA1 com presença de núcleos pykóticos condensados no grupo exposto a 50 mg. A espessura do hipocampo foi diminuída conforme a dose, havendo redução nas larguras das camadas polimórficas, piramidais e moleculares, mais acentuada nas maiores doses. Apoptose: Houve aumento

					dose dependente na anexina V-FITC indicando aumento no número de células apoptóticas no estriado, porém como suas membranas celulares estão intactas, são apoptóticas precoces. Além disso, houve aumento dessas células na região do putâmen caudado. Na área CA1 do hipocampo também é visto aumento de células apoptóticas em estágio inicial achado também dependente de dose. Estudos comportamentais: No teste labirinto de água de Morris, o tempo gasto e comprimento nos RT1 e RT2 foram maiores, apresentando comprometimento da aprendizagem dependente da dose, como também deterioração da retenção de memória. Ao avaliar o comportamento depressivo no teste post hoc de Turkey, os filhotes expostos apresentaram aumento no número e no tempo de mobilidade, contudo no teste de natação forçada os grupos de dose 40mg e 50mg mostraram número aumentado dos estados de imobilidade.
11	Perinatal exposure to fluoxetine and maternal adversity affect myelin-related gene expression and	Investigar os efeitos moleculares da exposição perinatal à fluoxetina em descendentes juvenis masculinos e femininos.	Fluoxetina	Ratas fêmeas Wistar heterozigotos knockout para SERT (SERT+/−, Slc6a4Hubr) foram utilizadas como fêmeas MV. Durante a gravidez e lactação, receberam diariamente uma dosagem por via oral de 10mg/kg de	Nos machos expostos à fluoxetina (FLX): houve presença positiva de vários conjuntos de genes relacionados aos oligodendrócitos e a formação da mielina na PFC, mas negativamente na BLA. Ainda, a fluoxetina foi

	epigenetic regulation in the corticolimbic circuit of juvenile rats (Ramsteijn, 2022).	fluoxetina às 11:00 da manhã. As soluções de FLX (5mg/mL) foram preparadas com água autoclave.	associada a alta regulação dos conjuntos de genes para a diferenciação de oligodendrócitos, bainha de mielina e mielinização na PFC, mas com baixa regulação de conjuntos de genes para bainha de mielina, diferenciação de oligodendrócitos e mielinização na BLA. Nas fêmeas expostas a FLX: negativamente associada ao conjunto de genes relacionados à manutenção e proliferação celular geral no PFC, como ribossomo e tradução. No BLA, apenas teve uma via regulada negativamente que foi a desintoxicação de oxidantes celulares. Na análise de expressão diferencial: a FLX foi associada a genes expressos diferencialmente de forma mais significativa no BLA dos machos, além disso, no BLA de ambos os sexos genes relacionados a mielina mostraram efeito da interação entre FLX e adversidade materna como também os genes da bainha de mielina (Cnp, Mag e Mbp) demonstraram efeito na interação FLC e adversidade materna no BLA. Tanto em machos quanto nos fêmeas houve menor expressão gênica na BLA dos tratados, sendo mais significativo para Mag na BLA dos machos. Quanto aos níveis de metilação do DNA de Mag e Mbp: houve efeito significativo do FLX na

					metilação na metilação do Mbp no PFC em fêmeas. No gene Mag houve uma correlação negativa significativa entre a metilação e a expressão do gene no PFC e no BLA e uma tendência no PFC das fêmeas.
12	Sex- and age-dependent effect of pre-gestational chronic stress and mirtazapine treatment on neurobehavioral development of Wistar rat offspring (Noguera, 2022).	Determinar as possíveis implicações do estresse crônico pré-gestacional e da administração do antidepressivo de nova geração mirtazapina nos resultados comportamentais e neurodesenvolvimentais em descendentes de ambos os sexos.	Mirtazapina	Ratas Wistar fêmeas foram expostas ao mirtazapina (MIR) na dose de 10mg/kg, o fármaco foi diluído em ácido cítrico e administrado oralmente através de biscoitos wafer (tamanho de 1cm) do dia gestacional 10 (G 10) ao dia pós-parto 21 (PP 21). Antes da gestação as ratas foram aleatoriamente alocadas em dois grupos: grupo estresse e grupo não estresse, os animais do grupo estresse foram expostas a fatores estressores por 3 semanas. Ainda sim, durante a gestação as ratas foram divididas em 4 grupos: (1) sem estresse + veículo (VEHIC), (2) sem estresse + MIR, (3) estresse + VEHIC, (4) estresse +MIR.	Na avaliação do teste de careta, foi visto que os animais do grupo estresse + MIR apresentaram maior número de caretas. Labirinto em cruz elevado na prole juvenil: na prole de fêmeas houve aumento da distância percorrida no braço fechado e diminuição da distância percorrida nos braços abertos no grupo estresse + MIR; labirinto de cruz elevado na prole adolescente: aumento no empo gasto nos braços abertos e diminuição no tempo gasto nos braços fechados das fêmeas estresse + MIR, já no grupo de machos foi observado aumento no tempo gasto nos braços fechados do grupo sem estresse + MIR. Teste de natação forçada: o tempo gasto flutuando foi menor no grupo estresse + MIR em fêmeas e machos, o tempo total de natação de fêmeas e machos foi maior no grupo estresse + MIR. Labirinto em Y - adolescente: nos machos foi visto uma diminuição da distância percorrida no grupo sem estresse + MIR, em fêmeas houve

					diminuição de alterações espontâneas no grupo não estresse + MIR. Foi vista diminuição na densidade óptica da sinaptofisina na área CA4 e CA3 do hipocampo em fêmeas do grupo não estresse + MIR.
13	Effects of prenatal exposure to fluoxetine on circadian rhythmicity in the locomotor activity and neuropeptide Y and 5-HT expression in male and female adult Wistar rats (Linhares, 2022).	Avaliar o ritmo circadiano da atividade locomotora e o conteúdo neuroquímico, neuropeptídeo Y (NPY) e 5-HT em três áreas do cérebro: folheto intergeniculado (IGL), núcleos supraquiasmáticos (SCN) e núcleos do rafe (RN).	Fluoxetina	Ratas Wistar fêmeas foram expostas à fluoxetina (FLX) na dose de 20 mg/kg, o fármaco foi administrado por via oral, do dia gestacional 13 (GD 13) até o GD 21. Posteriormente, a prole foi dividida em dois grupos de acordo com o sexo: (1) grupo controle e (2) grupo FLX.	Durante a exposição à FLX houve uma diminuição na atividade locomotora de ratos machos e fêmeas durante a exposição à escuridão constante. Avaliação da imunorreatividade a 5-HT: na visualização do núcleo dorsal do rafe é vista uma diminuição da imunorreatividade no grupo de machos tratados com FLX no zeitgeber 6 (ZT6), já no ZT18 há um aumento da imunorreatividade; núcleo medial da rafe: diminuição da imunorreatividade em fêmeas e machos do grupo FLX no ZT6.
14	Sex-Specific and Long-Term Impacts of Early-Life Venlafaxine Exposure in Zebrafish (Thompson, 2022).	Avaliar os efeitos comportamentais e neurofisiológicos a longo prazo da exposição zygótica ao venlafaxine em zebrafish, com ênfase nas diferenças sexuais.	Venlafaxina	Animais zebrafish (danio rerio) com 48 horas pós fertilização receberam venlafaxina imersa em solução, na concentração de 0, 1 a 10 ng. A administração foi feita por meio de exposição única durante o desenvolvimento embrionário.	O escopo aeróbico geral foi impactado pela deposição zigótica de venlafaxina. Na avaliação em campo aberto, a distância total percorrida foi maior em peixes tratados com 1 mg. Nas respostas de medo, os peixes tratados com 1 ng foram menos aversivos a um novo objeto. Na distância total percorrida, os machos (estágio adulto) apresentaram distância maior percorrida.

15	The effects of maternal SSRI exposure on the serotonin system, prefrontal protein expression and behavioral development in male and female offspring rats (Chen, 2021).	Explorar se a exposição pré-natal à FLX causa efeitos neurocomportamentais de longo prazo e identificar o mecanismo subjacente entre FLX e comportamentos anormais.	Fluoxetina	Ratos sprague-dawley fêmeas receberam fluoxetina por meio de injeções intraperitoneais, na concentração de 12mg/kg/dia. A administração foi mantida do 11º de gestação até o nascimento.	No desenvolvimento físico geral, comparações post roc confirmaram que o peso corporal expostos à FLX foi reduzido. No teste comportamental de suspensão, o grupo FLX apresentou função neuromotora significativamente atrasada. No teste de pellets de alimento enterrado, ratos machos expostos pré-natalmente apresentaram latência significativamente maior para encontrar pelotas de comida enterradas. No teste de campo aberto, machos expostos passaram menos tempo na área central. No teste de interação social, filhotes masculinos expostos à FLX apresentaram comprometimento da habilidade social. No western blot e imunoflorescência de SERT, comparações post-hoc revelaram que a expressão de SERT diminuiu na prole masculina exposta à FLX pré-natal no córtex pré-frontal no DPN 35. Além disso, machos expostos pré-natalmente ao FLX apresentaram expressão significativamente menor da proteína gama 14-3-3 no córtex pré-frontal e nas fêmeas, o PRDX3 foi significativamente reduzido no córtex pré-frontal. No nível de serotonina, a exposição pré-natal à FLX resultou em diminuição no córtex pré-frontal de ratos machos no DPN 35.

16	A novel murine model to study the impact of maternal depression and antidepressant treatment on biobehavioral functions in the offspring (Scarborough, 2021).	Avaliar a influência de tratamentos farmacológicos maternos nos resultados a longo prazo na prole.	Fluoxetina	Camundongos C57BL6/N foram expostos à fluoxetina após 7 semanas de isolamento social ou moradia em grupo e continuou durante acasalamento, gravidez e desmame, durou no total de semanas (70 dias). A fluoxetina de 10mg/kg foi administrada na água potável via oral.	A exposição à fluoxetina (FLX) afetou o ganho de peso na prole feminina. No teste de campo aberto, já na idade adulta, o tratamento com fluoxetina aumentou o tempo gasto na zona central nos machos. No teste do labirinto em Y de memória de reconhecimento espacial, a progênie masculina o SIR apresentou déficit no teste de memória de ordem tempos que foi prevenido com FLX. O tratamento com FLX afetou o tempo gasto em imobilidade no teste de natação forçada nas fêmeas. Nos filhotes machos, foram encontrados 346 genes diferencialmente expressos (DEGs), contudo 212 são comuns a ambos os grupos, desregulados em direções opostas sugerindo efeito contra regulatório do tratamento com FLX nas mudanças transcriptômicas em filhotes machos. Nas fêmeas, foram observados 592 DEGs e novamente 395 DEGs foram comuns, mas com direções opostas. Na análise de caminhos de ingenuidade, tanto a prole masculina quanto a feminina apresentaram caminhos comuns mas com pontuações Z opostas sugerindo que o tratamento com FLX regulou perfis transcricionais como sinalização de sinaptogênese, sinalização do hormônio

					liberador de corticotropina e sinalização mediada por monofosfato de adenosina cíclico (cAMP). Os genes para fatores neurotróficos (BDNF,Ntf4), receptores dopaminérgicos, glutamatérgicos e serotoninérgico (Drd1, Drd2, Grik2, Grin2a, Grin2b, Htr2a, Htr2c), quinases de calmodulina neuroal (CamkIV, CamK2B) e fatores de transcrição neuronal (Npas2, Npas4) foram regulados pela progênie do FLX.
17	Exposure of pregnant rats to stress and/or sertraline: Side effects on maternal health and neurobehavioral development of male offspring (Lozano, 2021).	Investigar o desenvolvimento somático, reflexo e neurocomportamental de ratos expostos à sertralina, associada ou não ao estresse, durante a gestação.	Sertralina	Ratos wistar fêmeas foram expostas a sertralina por via oral por gavagem com doses de 20mg/kg diluído em água filtrada e administrado entre 12h e 13h, do 13º ao 20º dia de gestação.	A exposição à sertralina (SE) resultou em 22-25% das ninhadas com 1 natimorto, houve 1 morte no grupo SE e 1 morte no grupo estresse + SE.
18	Long-term effects of pre-gestational stress and perinatal venlafaxine treatment on neurobehavioral development of female offspring (Belovicová, 2021).	Determinar os efeitos do estresse pré-gestacional e/ou da terapia com venlafaxina durante a gestação e a lactação no desenvolvimento neurocomportamental e hipocampal da prole, com foco específico nas	Cloridrato de venlafaxina	Ratas wistar fêmeas foram expostas ao cloridrato de venlafaxina (VENF) na dose de 5mg/kg, o fármaco foi diluído em água destilada e administrado oralmente por meio de 1cm de biscoito wafer do dia gestacional 15 (GD 15) até o desmame dos filhotes no 21º dia pós-parto (PP 21). Antes da gestação as fêmeas foram divididas aleatoriamente em dois grupos: (1) grupo estresse e (2) grupo	Na avaliação das variáveis reprodutivas, houve diminuição no número total de descendentes do grupos sem estresse + VENF, além do número total, foi analisado se houve diminuição entre o sexo, sendo vista uma diminuição do número de machos nos grupos sem estresse + VENF. Na avaliação do tempo fora do ninho, houve redução de tempo gasto no grupo sem estresse + VENF. Avaliação do teste de campo

		mudanças de longo prazo na prole feminina.		não estresse, após a confirmação da gravidez foram novamente subdivididas em 4 grupos: (1) sem estresse + veículo (VEHIC), (2) sem estresse + VENF, (3) estresse + VEHIC e (4) estresse + VENF.	aberto: ocorreu diminuição da distância total percorrida, do tempo gasto na zona central e da habituação nos grupos estresse + VENF. Labirinto em cruz elevado: apresentou aumento da distância total percorrida no grupo estresse + VENF. Avaliação de neurônios imaturos neurônios hipocampais: o grupo sem estresse + VENF apresentou uma quantidade menor de neurônios imaturos no giro denteado.
19	Sex differences in long-term behavioral alterations, especially anxiety, following prenatal fluoxetine exposure in C57BL/6 mice (Leussis, 2021).	Determinar se a exposição pré-natal à fluoxetina aumenta a ocorrência de anormalidades comportamentais associadas ao TEA em modelos murinos em uma bateria de testes.	Cloridrato de fluoxetina	Camundongos C5BL/6J foram expostas ao cloridrato de fluoxetina (FLX) em solução salina em alta dose a 0,09% que corresponde a 6mg/kg/dia ou em baixa dose 0,6mg/kg/dia por injeção intraperitoneal do dia embrionário 8 (E8) ao E18. Os camundongos foram divididos em três grupos: (1) grupo controle, (2) grupo baixa dose de FLX, (3) grupo alta dose de FLX.	Os camundongos expostos à altas doses de FLX pesavam mais do que os que foram expostos à baixas doses de FLX. Vocalizações ultrassônicas: os machos tratados com FLX em baixa ou alta dose de FLX emitiram menos vocalizações ultrassônicas. Retificação de superfície: a exposição à FLX alta e baixa dose diminuiu o tempo de endireitamento da superfície. Força de preensão dos membros anteriores: os camundongos tratados com alta dose de FLX demoraram mais tempo para deixar o objeto cair. Enterramento de bolinhas de gude: camundongos fêmeas e machos tratados com alta dose de FLX enterraram mais bolinhas de gude. Autolimpeza: camundongos machos do grupos tratados com alta dose de FLX apresentaram aumento do comportamento de autolimpeza. Labirinto em cruz elevado:

					camundongos machos expostos a altas doses de FLX apresentaram maior latência para entrar nos braços abertos; machos tratados com alta dose de FLX apresentaram menor tempo gasto e menor número de entradas nos braços abertos. Preferência por sacarose: camundongos expostos à dose alta FLX apresentaram menor preferência por sacarose.
20	Perinatal SSRI Exposure Disrupts G Protein-coupled Receptor BAI3 in Developing Dentate Gyrus and Adult Emotional Behavior: Relevance to Psychiatric Disorders (Unroe, 2021).	Investigar como a exposição perinatal a inibidores seletivos da recaptação de serotonina (SSRIs) altera a ativação de circuitos cerebrais de medo e os comportamentos relacionados tanto em camundongos quanto em humanos.	Citalopram	Ratos sprague-dawley fêmeas adultas receberam citalopram dissolvido na água de beber, na concentração de 10 mg/kg/dia. A administração foi feita por uma semana antes da concepção, durante todo o período gestacional e até o desmame da prole no dia pós-natal.	O experimento 1 revelou que à exposição ao citalopram aumenta a imobilidade em machos e fêmeas, reduz significativamente a preferência por sacarose em ambos os sexos expostos e na interação social, os machos interagem mais com o novo parceiro do que as fêmeas. O experimento 2 demonstrou que no período P14 (desenvolvimento), houve aumento de Bai3, C1ql2 e Elmo2 no giro dentado, aumento de Bai3 (em ambos os sexos) e de C1ql3 (apenas nas fêmeas) no córtex pré-frontal e diminuição de e Bai3, C1ql1, C1ql2 e C1ql3 no núcleo accumbens, enquanto no período P60 (adulto) esses efeitos foram atenuados, uma vez que, houve diminuição de Bai3, C1ql2 e Elmo2 no córtex pré-frontal e redução de C1ql3 (apenas nas fêmeas). O experimento 3 mostrou que o efeito do knockdown de Bai3 reduziu a expressão no

					giro dentado, a imobilidade (machos mais imóveis que fêmeas), atenuou efeitos emocionais negativos (passividade e anedonia). O experimento 4 revelou que o BAI3 é a expressão mais alta do que Bai1 e Bai2 já no período fetal e mantida elevada na adolescência e na vida adulta, Elmo2 maior que Elmo1 em bebês e adultos, C1QLs1 e C1QLs4 mais altos no ínicio da gestação e no final da gestação aumento de C1QLs3 (expresso na adolescência/vida adulta). O experimento 5 demonstrou que a expressão de Bai3 apresenta alterações menos marcantes no hipocampo feminino, assim como C1QL2 e C1QL3.
21	The effects of perinatal fluoxetine exposure on emotionality behaviours and cortical and hippocampal glutamatergic receptors in female Sprague-Dawley	Investigar os efeitos da exposição perinatal à fluoxetina sobre comportamentos emocionais e marcadores glutamatérgicos no córtex pré-frontal e hipocampo de ratas Sprague-Dawley e Wistar-Kyoto (WKY).	Fluoxetina	Ratas sprague-dawley (SD) e wistar-kyoto (WKY) receberam fluoxetina dissolvida na água de beber, na concentração de 10 mg/kg/dia. A administração foi feita durante todo o período gestacional e durante a lactação (5 semanas no total).	No labirinto em cruz elevado, a exposição à fluoxetina mostrou redução na atividade locomotora dos ratos SD e no tempo gasto nos braços fechados. No teste de nado forçado, os expostos à FLX, WKY, apresentaram um aumento no tempo de imobilidade em comparação aos SD. No teste de imunoblot, nas subunidades do receptor NMDA e PSD-95, ratas WKY apresentaram redução de NR1 (apenas no córtex pré-frontal), NR2A, NR2B e

	and Wistar-Kyoto rats (Millard, 2021).				PSD-95 (tanto no córtex pré-frontal quanto no hipocampo ventral); no receptor GluA1, FLZ reduziu seus níveis no córtex pré-frontal e no hipocampo ventral, o fator strain foi significativo apenas para as ratas WKY, que apresentaram redução geral; no receptor mGluri1, WKY e FLX mostraram aumento do dímero no córtex pré-frontal e WKY apresentaram reduções importantes no monômero.
22	Interactions between maternal fluoxetine exposure, the maternal gut microbiome and fetal neurodevelopment in mice (Vuong, 2021).	Investigar os efeitos da exposição materna ao SSRI fluoxetina no neurodesenvolvimento fetal e avaliar a influência moduladora do microbioma intestinal materno.	Fluoxetina	Camundongos C57BL/6 fêmeas expostas à fluoxetina hidroclorada foram gavadas por via oral com doses de 10 mg/kg diariamente às 8:00 durante 8 dias.	A exposição materna à fluoxetina induziu a alteração da expressão de 864 genes no cérebro fetal, com 451 regulados para cima e 413 regulados para baixo. Causou o aumento da expressão de genes que se agrupam em vias relacionadas à sinapse, cognição, comportamento locomotor e neurotransmissão, e diminuiu a expressão de genes mais relevantes para o ciclo celular, mitose, reparo do DNA e vias de replicação do DNA no cérebro fetal. Além disso, induziu a redução geral da expressão de genes relacionados às histonas, que codificam proteínas que desempenham papel na regulação da transcrição, reparo do DNA, replicação do DNA e estabilidade cromossômica no cérebro fetal. Ainda, aumentou a expressão dos genes relacionados à codificação de proteínas com dedo de zinco e ligadoras de íons cálcio, como também a

					expressão de Opcml, que tem papel regulatório no crescimento de neuritos, arborização dendrítica e formação de sinapses.
23	Perinatal fluoxetine exposure results in social deficits and reduced monoamine oxidase gene expression in mice (Johnson, 2020).	Examinar o comportamento de interação social e a expressão do gene MAOA em todo o cérebro na prole de camundongos que receberam o ISRS fluoxetina durante a gestação e o início da lactação.	Cloridrato de fluoxetina	Camundongos C57BL/6 expostos à fluoxetina HCl administrada na água potável em uma concentração de 120mg/l para alcançar a dosagem de 15mg/kg/dia. As fêmeas receberam fluoxetina desde a concepção, nascimento e pós natal até o P14.	O teste de três compartimentos revelou que os camundongos tratados com fluoxetina, de três semanas de idade não demonstraram preferência pela câmara, passaram menos tempo com o estranho 1 e mais tempo na câmara vazia, havendo redução do tempo total da sessão na câmara contendo o estranho 1. Ao serem expostos a um novo, o grupo tratado não teve preferência pela câmara, passou menos tempo com o estranho 2 e mais tempo com o estranho 1, havendo redução do tempo total da sessão na câmara com o estranho 2. Já os camundongos de seis semanas expostos à fluoxetina também não mostraram preferência pela câmara, passaram menos tempo com o estranho 1 e mais tempo na câmara vazia, com redução do tempo de sessão na câmara com o estranho 1. Na exposição ao estranho 2, não tiveram preferência pela câmara, passaram menos tempo com o estranho 2 e mais com o estranho 1, havendo redução do tempo de sessão na câmara com o estranho 2. No teste de campo aberto, houve um efeito da idade sobre a distância total percorrida, onde

					os camundongos com seis semanas tiveram uma atividade locomotora maior em comparação com os de três semanas de idade. Quanto à expressão de MAOA, nos camundongos de três semanas de idade, foi reduzida em 55,4%.
24	Zygotic Venlafaxine Exposure Impacts Behavioral Programming by Disrupting Brain Serotonin in Zebrafish (Thompson, 2020).	Investigar os efeitos da exposição zygótica à venlafaxina sobre o desenvolvimento do sistema serotoninérgico e o comportamento larval em zebrafish.	Venlafaxina	Os embriões de peixe-zebra foram expostos a 10 ng de venlafaxina (VEN), 10 nM de cloridrato de serotonina (5HT) e a 100 nM de bromidrato de NAN-190 (NAN-190). A administração foi realizada por microinjeção direta nos embriões, única exposição no momento da fertilização. As larvas de peixe-zebra foram divididos em oito grupos: (1) controle, (2) NAN-190, (3) VEN, (4) VEN +NAN-190, (5) 5HT, (6) 5HT + NAN, (7) 5HT + VEN e (8) 5HT + VEN + NAN.	As larvas dos grupos VEN e VEN + NAN apresentaram menor distância total percorrida no escuro. Imunorreatividade a serotonina: nessa avaliação houve uma menor imunorreatividade da serotonina em larvas tratadas com a VEN. Na avaliação da transcrição serotoninérgica, notou-se que as larvas apresentaram redução da área total de aglomerados neuronais que expressam a monoamina oxidase. Avaliação da contagem de células tirosina hidroxilase (TH) : nos grupos tratados com VEN foi observada uma redução da distribuição de TH.
25	Comparative transcriptomics implicate mitochondrial and neurodevelopmental impairments in larval zebrafish (Danio	Investigar os efeitos da exposição precoce aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRSs) fluoxetina e paroxetina sobre o transcriptoma do cérebro	Fluoxetina e Paroxetina	Embriões de peixe-zebra selvagem foram expostos a 100 µg/L de fluoxetina ou paroxetina, a exposição ao fármaco iniciou 4 horas após a fertilização e durou 6 dias. O tecido cerebral larval foi coletado para sequenciamento de RNA 6 dias após a fertilização. Após isso, houve a divisão dos	Nos resultados encontrados do sequenciamento de RNA, observou-se a expressão de mais de 27.000 genes, posteriormente, realizou-se a análise da expressão diferencial e foi visto 1518 genes diferentes dos cérebros do grupo tratado com paroxetina, desses 1518 genes expressos,

	rerio) exposed to two selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) (Huang, 2020).	de zebrafish larval, com foco em vias relacionadas à função mitocondrial e neurodesenvolvimento.	grupos: (1) controle, (2) fluoxetina e (3) paroxetina.	58% foram regulados negativamente. No grupo fluoxetina, na análise da expressão diferencial, foram identificados 170 genes, dos quais 102 genes foram regulados negativamente e os outros 68 desses genes estavam com a expressão aumentada. Foram selecionados 6 genes (fkbp5, foxk1, klf9, pfkfb4b, stk35 e ucp2) do sequenciamento do RNA: no grupo tratado com a paroxetina, notou-se que ela teve aumento para todos os 5 genes selecionados, menos para o klf9; a exposição à FLX mostrou-se positivamente regulada para todos os 6 genes, tendo um aumento significativo no gene fkbp5.

Após descrição detalhada dos principais resultados encontrados em cada um dos 25 artigos, foi realizada a separação dos dados em diferentes categorias: alterações na gestação; desenvolvimento físico; atraso de neurodesenvolvimento e alterações corporais; alterações neuroquímicas, moléculas e histológicas; eletrofisiologia; alterações comportamentais; alterações inflamatórias e oxidantes, as quais serão descritas separadamente.

Alterações na gestação: foram observadas alterações gestacionais caracterizadas principalmente por redução do desempenho reprodutivo, como diminuição no número de filhotes e no peso corporal da prole, tanto em machos quanto em fêmeas após o uso de fluoxetina pelas ratas prenhas (Gallo, 2023). Também foi descrita a ocorrência de ninhadas com natimortos na prole exposta a sertralina (Lozano, 2021). Houve redução no número total de descendentes, acompanhada por diminuição específica no número de filhotes machos após exposição a venlafaxina (Belovicová, 2021). Em modelos experimentais com exposição à vilazodona, observou-se diminuição significativa no tamanho da ninhada e no número de fetos vivos, associada a um aumento no número de fetos mortos (Agrawal, 2024).

Nesse sentido, as alterações percebidas em animais mostram-se consistentes com achados de estudos com humanos, como o de Hagatulah et al. (2024), que avaliou mulheres com diagnóstico inicial de depressão perinatal em uso de antidepressivos e evidenciou desfechos desfavoráveis. Ao longo de um período de acompanhamento de até 18 anos, foram registradas aproximadamente 522 mortes entre mulheres com depressão perinatal previamente diagnosticada, cuja mediana de idade era de 31 anos, ou seja, o risco de mortalidade mostrou-se mais elevado entre mulheres com depressão pós-parto quando comparado àquelas com depressão anteparto.

Desenvolvimento físico: as alterações no desenvolvimento físico da prole foram associadas à exposição a diferentes fármacos e condições experimentais. Filhotes de ratas expostas a sertralina apresentaram redução do peso corporal e atraso na erupção dos incisivos (Moura, 2023). Em modelos com exposição à fluoxetina, camundongos submetidos a doses elevadas (6 mg) apresentaram maior peso corporal em comparação aos expostos a doses mais baixas (0,6 mg) (Leussis, 2021). A prole feminina exposta a fluoxetina apresentou ganho de peso corporal

(Scarborough, 2021). A exposição à vilazodona resultou em redução do peso corporal e do comprimento fetal (Agrawal, 2024), enquanto estudos com fluoxetina relataram diminuição do peso corporal dos ratos expostos (Chen, 2021). Além disso, a exposição à vilazodona e à vortioxetina foi associada a perda de peso substancial na prole (Agrawal, 2023). Na resposta da força de preensão, ambos os grupos expostos revelaram um déficit (Agrawal, 2023).

Atraso de neurodesenvolvimento e alterações morfológicas: O desenvolvimento de reflexos neurológicos apresentou atraso no grupo exposto à sertralina (Moura, 2023). Foram identificadas alterações morfológicas no encéfalo fetal, caracterizadas por redução do peso cerebral, diminuição da largura do córtex frontal e da espessura cortical, com comprometimento específico da placa cortical e da zona intermediária (Agrawal, 2024). Ratos expostos à vilazodona e à vortioxetina apresentaram atraso no neurodesenvolvimento, com prejuízos nos reflexos de preensão e evitação de penhascos, déficit na força de preensão e atraso na abertura dos olhos, sendo o atraso na geotaxia negativa observado exclusivamente no grupo vortioxetina (Agrawal, 2023). Em modelos com exposição à fluoxetina, verificou-se redução do tempo para completar o reflexo postural e aumento do tempo para realizar o reflexo de preensão palmar em camundongos (Leussis, 2021).

Em um amplo estudo de coorte conduzido por Suarez et al. (2022), que acompanhou quase três milhões de gestações, os autores avaliaram a possível relação entre o uso de antidepressivos durante a gravidez e o risco de transtornos de neurodesenvolvimento na infância, incluindo transtorno do espectro autista, transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, deficiência intelectual e dificuldades de aprendizagem. Embora, inicialmente, tenham sido observadas associações entre a exposição intrauterina aos antidepressivos e esses desfechos, tais relações foram significativamente reduzidas após análises mais robustas, que consideraram fatores maternos e comparações entre irmãos. Nesse contexto, os resultados sugerem que o uso desses fármacos durante a gestação por si só não aumenta o risco de transtornos, indicando que os achados iniciais podem estar mais relacionados às condições psiquiátricas maternas pré-existentes do que a um efeito direto da medicação.

Alterações neuroquímicas, moleculares e histológicas: No nível molecular, observou-se redução da expressão de mRNA de *aanat2* e modulação temporal de transcritos relacionados ao sistema circadiano e aos receptores de melatonina

(*clock1a*, *per2*, *mtnr1a1* e *mtnr1c*), indicando que a exposição à venlafaxina pode comprometer a regulação circadiana do comportamento por meio de alterações na via da melatonina (Thompson, 2024).

Em machos expostos à fluoxetina, a expressão de genes relacionados à mielina foi aumentada no córtex pré-frontal e diminuída na amígdala basolateral. Em fêmeas expostas à fluoxetina, os genes relacionados à mielina não foram afetados no córtex pré-frontal, mas a amígdala basolateral apresentou uma resposta semelhante à observada em machos (Ramsteijn, 2022).

A exposição pré-natal à fluoxetina modulou a expressão de genes associados à plasticidade neuronal, autofagia, função mitocondrial e citocinas pró-inflamatórias. Em machos, foram observadas alterações relacionadas à organização mitocondrial, morte neuronal, geração de metabólitos energéticos, resposta celular a substâncias tóxicas e aumento das citocinas pró-inflamatórias IL-1β e TNF-α. Em fêmeas expostas à fluoxetina no período pós-natal, identificaram-se alterações associadas à regulação negativa da proliferação celular, da organização de componentes celulares e da resposta à inanição. Em ambos os sexos, foi observado aumento dos níveis de *Dusp1* (Gallo, 2023).

No âmbito histológico, a avaliação ovariana revelou aumento da porcentagem de corpos lúteos e redução de folículos primordiais e primários no grupo sertralina (Moura, 2023). No hipocampo, foi observada diminuição da densidade óptica da sinaptofisina nas regiões CA3 e CA4 em fêmeas do grupo mirtazapina (Noguera, 2022).

Na análise de neurogênese, o grupo velanfaxina apresentou menor quantidade de neurônios imaturos no giro denteado do hipocampo (Belovicová, 2021). Estudos em modelos larvais tratados com venlafaxina demonstraram redução da imunorreatividade à serotonina, diminuição da área total de aglomerados neuronais que expressam monoamina oxidase e redução da distribuição de células positivas para tirosina hidroxilase (TH) (Thompson, 2020).

Em análises de sequenciamento de RNA, foram identificados mais de 27.000 genes expressos. No grupo tratado com paroxetina, 1.518 genes apresentaram expressão diferencial, dos quais 58% foram regulados negativamente. No grupo fluoxetina, foram identificados 170 genes diferencialmente expressos, sendo 102 regulados negativamente e 68 regulados positivamente (Huang, 2020).

No cérebro fetal, foram observadas alterações na expressão de 864 genes, com 451 regulados positivamente e 413 negativamente após exposição à fluoxetina. Houve aumento da expressão de genes relacionados à sinapse, cognição, comportamento locomotor e neurotransmissão, concomitantemente à redução de genes associados ao ciclo celular, mitose, reparo e replicação do DNA (Vuong, 2021).

No hipocampo, especialmente na região CA1, foi identificada deterioração celular acentuada com núcleos picnóticos condensados em doses elevadas, além de redução da espessura hipocampal e de suas camadas. Observou-se aumento dose-dependente da marcação por anexina V-FITC no estriado e na região CA1 do hipocampo, indicando aumento de células em apoptose precoce após exposição à velanfaxina (Singh, 2022).

No nível neuroquímico, animais expostos à vilazodina apresentaram reduções nos níveis de serotonina, norepinefrina e dopamina, diminuição da expressão de BDNF, aumento da atividade apoptótica (razão Bax/Bcl-2) e aumento da atividade da acetilcolinesterase (AChE) (Agrawal, 2024). De forma semelhante, animais expostos à vortioxetina (VOX) e à vilazodona (VLZ) apresentaram redução dos níveis de serotonina, dopamina e norepinefrina, especialmente na região do córtex pré-frontal (Singh, 2024).

Pesquisas sobre o efeito do Citalopram nos genes *Bai3*, *C1ql* e *Elmo* demonstraram alterações dependentes do estágio do desenvolvimento e do sexo, com modulações mais evidentes no período pós-natal precoce e atenuação na fase adulta. A expressão de *Bai3* foi consistentemente maior em comparação a *Bai1* e *Bai2* desde o período fetal até a vida adulta, enquanto o knockdown de *Bai3* resultou em redução de sua expressão no giro dentado (Unroe, 2021).

Análises proteicas revelaram redução das subunidades do receptor NMDA (NR1, NR2A e NR2B) e da PSD-95 no córtex pré-frontal e hipocampo ventral, além de alterações nos receptores AMPA e metabotrópicos, com efeitos dependentes da linhagem e da exposição à fluoxetina (Millard, 2021). A expressão do transportador de serotonina (SERT) foi reduzida no córtex pré-frontal de machos expostos à fluoxetina pré-natal no DPN 35, acompanhada por redução da proteína gama 14-3-3 em machos e diminuição de PRDX3 em fêmeas. A exposição pré-natal à fluoxetina também resultou em redução dos níveis de serotonina no córtex pré-frontal de machos (Chen, 2021). Adicionalmente, camundongos com três semanas de idade apresentaram redução de 55,4% na expressão de MAOA (Johnson, 2020).

Alterações eletrofisiológicas: A exposição perinatal à fluoxetina levou à redução dos potenciais de campo e à prejuízo da potenciação de longo prazo (LTP) na camada II/III do córtex pré-frontal medial da prole feminina na fase adulta jovem (Bobula, 2024).

Alterações comportamentais: A exposição à venlafaxina promoveu redução da atividade locomotora durante o período diurno de forma dose-dependente, com aumento relativo da atividade no período escuro, além de redução do tempo fora do ninho e alterações em testes de campo aberto e labirinto em cruz elevado, especialmente quando associada ao estresse (Thompson, 2024; Belovicová, 2021). Em modelos larvais, a venlafaxina também reduziu a distância total percorrida no escuro e impactou o escopo aeróbico geral, com efeitos dependentes da dose e do sexo (Thompson, 2020; Thompson, 2022).

A exposição pré e pós-natal à fluoxetina (FLX) esteve associada a comportamentos tipo-ansiosos, anedonia e alterações tipo-depressivas, incluindo redução da preferência por sacarose, diminuição da atividade locomotora, aumento do tempo de imobilidade nos testes de nado forçado e suspensão da cauda, além de prejuízos em memória, reconhecimento de objetos, interação social e busca alimentar (Gallo, 2023; Leussis, 2021; Linhares, 2022; Chen, 2021; Millard, 2021; Scarborough, 2021).

A exposição à sertralina e à mirtazapina, especialmente quando associada ao estresse, resultou em aumento de comportamentos tipo-ansiosos, como redução das entradas e do tempo gasto nos braços abertos do labirinto em cruz elevado, alterações no padrão locomotor e mudanças nos testes de nado forçado (Moura, 2023; Noguera, 2022).

Em relação à vilazodona (VLZ) e à vortioxetina (VOX), foram observados atrasos no desenvolvimento de reflexos neurológicos, alterações na atividade locomotora, aumento da imobilidade em doses elevadas, prejuízos em testes de ansiedade e aprendizado (Agrawal, 2023; Singh, 2024). Enquanto a exposição ao citalopram esteve associada ao aumento da imobilidade, redução da preferência por sacarose e alterações na interação social. Por fim, modelos envolvendo restrição associada à fluoxetina indicaram prejuízos na aprendizagem espacial e reversa, especialmente na prole masculina (Unroe, 2021; Arzuaga, 2023).

Achados da literatura ainda indicam que a exposição perinatal aos ISRS em mães durante o terceiro trimestre está diretamente associados a comportamentos

ansiosos em filhos. O estudo de Hutchison et al. (2023), apresenta relatos de atitudes internalizantes, podendo incluir também sintomas depressivos, além da ansiedade isoladamente, aos 3, 6 e 12 anos de idade principalmente, comparados aos filhos de mães que não receberam tratamento previamente.

Alterações inflamatórias e oxidantes: a exposição à venlafaxina resultou no aumento significativo dependente de dose no nível de geração de espécies reativas de oxigênio no cérebro neonatal (Singh, 2022).

Por fim, apesar das incertezas e das associações observadas nos estudos realizados entre a exposição fetal aos antidepressivos e alterações no neurodesenvolvimento infantil, a literatura pode sugerir que, em grande parte, a utilização desses medicamentos não está claramente relacionada a um aumento substancial no risco de transtornos de neurodesenvolvimento em longo prazo, quando os fatores de confusão são devidamente controlados (Suarez et al., 2022).

6. Considerações Finais

O presente estudo contribuiu para a ampliação do conhecimento acerca dos possíveis efeitos da exposição gestacional aos medicamentos antidepressivos. Ao reunir os achados da literatura relacionados aos desfechos maternos, perinatais e do neurodesenvolvimento, reforçou a importância de se apropriar de conhecimento crítico e científico atualizado, uma vez que, a prevalência da depressão e dos transtornos ansiosos é uma preocupação de saúde pública.

Ressalta-se que o intuito deste estudo não é desencorajar o uso de antidepressivos durante a gestação, visto que a interrupção ou a inadequada condução do tratamento pode acarretar em consequências significativas tanto para a saúde da mãe quanto para o feto. Pelo contrário, os achados discutidos visam evidenciar as possíveis alterações associadas à exposição intrauterina a esses fármacos, contribuindo para uma tomada de decisão mais segura, individualizada e baseada em evidências.

Em conclusão, este estudo evidencia a relevância de novas pesquisas, que permitam esclarecer de forma mais consistente os mecanismos envolvidos e os possíveis impactos a longo prazo da exposição gestacional aos antidepressivos. O aprofundamento dessas investigações poderá subsidiar diretrizes clínicas mais precisas e contribuir para o aprimoramento das práticas assistenciais voltadas à saúde materno-infantil.

REFERÊNCIAS

AGRAWAL, A. et al. Effects of prenatal and lactational vortioxetine exposure on emotional states, motor activities and cognitive performances of offspring. **Neurotoxicology and Teratology**, New York, v. 99, p. 107095, 2024.

AGRAWAL, A. et al. Long-term effects of pre-gestational stress and perinatal venlafaxine treatment on neurobehavioral development of female offspring. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, v. 413, p. 113471, 2021.

AGRAWAL, A. et al. Maternal exposure to antidepressants vilazodone and vortioxetine: effects on neurodevelopment of young rat offspring. **Neurotoxicology**, Amsterdam, v. 95, p. 37–49, 2023.

AGRAWAL, A. et al. Prenatal exposure to vortioxetine and vilazodone: impact on depressive- and anxiety-like behavioral manifestations in young rat offspring. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, v. 463, p. 114948, 2024.

AGRAWAL, A. et al. Vilazodone exposure during pregnancy: effects on embryo-fetal development, pregnancy outcomes and fetal neurotoxicity by BDNF/Bax-Bcl2/5-HT mediated mechanisms. **Neurotoxicology**, Amsterdam, v. 98, p. 1–14, 2024.

AGRAWAL, P. et al. Vilazodone exposure during pregnancy: Effects on embryo-fetal development, pregnancy outcomes and fetal neurotoxicity by BDNF/Bax-Bcl2/5-HT mediated mechanisms. **Neurotoxicology**, [S.l.], v. 105, p. 280–292, dez. 2024. Elsevier.

AGUIAR, C. C. T. et al. Neurobiologia da depressão: do mecanismo de ação dos antidepressivos às bases neuroquímicas da doença. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, v. 33, n. 2, p. 195–202, 2011.

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

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

ARZUAGA, A. et al. Perinatal serotonergic manipulation shapes anhedonic and cognitive behaviors in a sex- and age-dependent manner. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, v. 444, p. 114343, 2023.

ARZUAGA, A. L. et al. Prenatal stress and fluoxetine exposure in mice differentially affect repetitive behaviors and synaptic plasticity in adult male and female offspring. **Behavioural Brain Research**, [S.l.], v. 436, p. 114114, jan. 2023. Elsevier.

AUGUSTO, D. Cerca de 20% das mulheres podem enfrentar transtornos mentais durante a gestação e no período pós-parto. **Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia**, 2024.

BELOVIČOVÁ, K. et al. Long-term effects of pre-gestational stress and perinatal venlafaxine treatment on neurobehavioral development of female offspring. **Behavioural Brain Research**, [S.l.], v. 398, p. 112944, fev. 2021. Elsevier.

BELOVICOVÁ, K. et al. Sex- and age-dependent effect of pre-gestational chronic stress and mirtazapine treatment on neurobehavioral development of Wistar rat offspring. **Neuropharmacology**, Oxford, v. 189, p. 108519, 2022.

BENNETT, H. A. et al. Prevalence of depression during pregnancy: Systematic review. **Obstetrics & Gynecology**, v. 103, n. 4, 698-709, 2004.

BENNETT, H. A., EINARSON, A., TADDIO, A., KOREN, G., EINARSON, T. R. Prevalence of depression during pregnancy: Systematic review. **Obstetrics & Gynecology**, v. 103, n. 4, 698-709, 2004.

BOND, C. M. et al. Perinatal fluoxetine exposure results in social deficits and reduced monoamine oxidase gene expression in mice. **Brain Research**, [S.l.], v. 1727, p. 146282, jan. 2020. Elsevier.

C.; WU, D.; HOU, Z.; HEROD, S. M.; OBERLANDER, T. F.; GIL, S.; FOURNIER, T.; BURD, I.; ANDREWS, A. M.; BONNIN, A. In Utero Exposure to Citalopram Mitigates Maternal Stress Effectson Fetal Brain Development. **American Chemical Societ**, v. 10, p. 3307-3317, 2019.

CHEN, M. X. et al. The effects of maternal SSRI exposure on the serotonin system, prefrontal protein expression and behavioral development in male and female offspring rats. **Neurochemistry International**, [S.l.], v. 146, p. 105041, jun. 2021. Elsevier.

CHEN, X. et al. Exposure of pregnant rats to stress and/or sertraline: side effects on maternal health and neurobehavioral development of male offspring. **Neurotoxicology and Teratology**, New York, v. 87, p. 106995, 2021.

CHEN, X. et al. The effects of maternal SSRI exposure on the serotonin system, prefrontal protein expression and behavioral development in male and female offspring rats. **Neuropharmacology**, Oxford, v. 194, p. 108643, 2021.

COSTA, J. C. Neurodesenvolvimento e os primeiros anos de vida: genética vs. Ambiente. **Revista Latinoamericana de Educación Infantil**, v. 7.1, 2018.

ERGUN, B. et al. Effects of prenatal and lactational vortioxetine exposure on emotional states, motor activities and cognitive performances of offspring. **Psychiatry and Behavioral Sciences**, [S.l.], v. 14, n. 3, p. 182–191, ago. 2024.

FEBRASGO – Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. Cerca de 20% das mulheres podem enfrentar transtornos mentais durante a gestação e no período pós-parto. **Febrasgo**, 09 out. 2024.

FERNANDES, J. P. M. et al. A relação entre os distúrbios neurocognitivos e o desenvolvimento materno-fetal durante a gestação. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, P. 1008-1039, 2024.

GALLO, M. T. et al. Perinatal serotonergic manipulation shapes anhedonic and cognitive behaviors in a sex- and age-dependent manner: Identification of related biological functions at central and peripheral level. **Brain, Behavior, and Immunity**, [S.l.], v. 114, p. 118–130, nov. 2023. Elsevier.

GASPAR, P. et al. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 4, n. 12, p. 1002–1012, 2003.

GAVIN, N. I. et al. (2005). Perinatal depression: A systematic review of prevalence and incidence. **Obstetrics & Gynecology**, v. 106, n. 5, p. 1071-1083, 2005.

GAVIN, N. I. et al. Perinatal depression: A systematic review of prevalence and incidence. **Obstetrics & Gynecology**, v. 106, n. 5, p. 1071-1083, 2005.

GEORGE, S. M. et al. Maternal nutrition and neurodevelopment. **Developmental Neuroscience**, v. 40, n. 3, p. 240–256, 2018.

GOULD, T. D. et al. The mechanisms of action of antidepressants: beyond the monoamine hypothesis. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 206, p. 107423, 2019.

GRIGORIADIS, S. et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v.74, n. 4, e321-e341, 2013.

GRIGORIADIS, S. et al. The impact of maternal depression during pregnancy on perinatal outcomes: A systematic review and meta-analysis. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v.74, n. 4, e321-e341, 2013.

HAGATULAH, N. et al. Perinatal depression and risk of mortality: nationwide, register based study in Sweden. **BMJ**, v. 384, p. e075462, 10 jan. 2024. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj-2023-075462.

HANSWIJK, S. I. et al. Prenatal exposure to antidepressants and neurodevelopmental outcomes: a systematic review. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 117, p. 271–286, 2020.

HUANG, H. et al. Comparative transcriptomics implicate mitochondrial and neurodevelopmental impairments in larval zebrafish exposed to two selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). **Environmental Pollution**, Barking, v. 266, p. 115242, 2020.

HUANG, I. J. et al. Comparative transcriptomics implicate mitochondrial and neurodevelopmental impairments in larval zebrafish (Danio rerio) exposed to two selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). ***Ecotoxicology and Environmental Safety***, [S.l.], v. 203, p. 110934, out. 2020. Elsevier.

HUTCHISON, S.M. et al. Associações entre sintomas depressivos maternos e tratamento antidepressivo com inibidor seletivo da recaptação de serotonina sobre comportamentos internalizantes e de ansiedade em crianças: estudo longitudinal de 12 anos. **BJPsych Open**. 2023;9(2):e26.

HUYBRECHTS, K. F. et al. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. **New England Journal of Medicine**, v. 370, n. 25, p. 2397-2407, 2014.

IKONOMIDOU, C. et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. **Science**, v. 287, n. 5455, p. 1056–1060, 2000.

JOHNSON, K. C. et al. Perinatal fluoxetine exposure results in social deficits and reduced monoamine oxidase gene expression in mice. **Neurotoxicology**, Amsterdam, v. 79, p. 1–10, 2020.

KEUNEN, Karen et al. The ontogeny of the human brain: development of the structural architecture and connectivity. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 79, p. 33–52, 2017.

LEIBOVITZ, Zvi. et al. Fetal Brain Development: Regulating Processes and Related Malformations. **Life**, v. 12, n. 6, p. 809, 29 maio 2022.

LEUSSIS, M. P. et al. Sex differences in long-term behavioral alterations, especially anxiety, following prenatal fluoxetine exposure in C57BL/6 mice. **Neuropharmacology**, Oxford, v. 193, p. 108615, 2021.

LEUSSIS, M. P. et al. Sex differences in long-term behavioral alterations, especially anxiety, following prenatal fluoxetine exposure in C57BL/6 mice. **Pharmacology, Biochemistry, and Behavior**, [S.l.], v. 211, p. 173293, dez. 2021. Elsevier.

LEVITT, P. et al. New evidence for neurotransmitter influences on brain development. **Trends in Neurosciences**, v. 20, n. 6, p. 269–274, 1997.

LINHARES, M. B. M. et al. Effects of prenatal exposure to fluoxetine on circadian rhythmicity in locomotor activity and neuropeptide Y and 5-HT expression in male and female adult Wistar rats. **Chronobiology International, London**, v. 39, n. 9, p. 1248–1262, 2022.

LINHARES, S. S. G. et al. Efeitos da exposição pré-natal ao fluoxetina na ritmicidade circadiana da atividade locomotora e na expressão de neuropeptídeo Y e 5-HT em ratos Wistar adultos machos e fêmeas. **International Journal of Developmental Neuroscience**, [S.l.], v. 82, n. 5, p. 407–422, ago. 2022. Elsevier.

LOZANO, A. F. Q. et al. Exposure of pregnant rats to stress and/or sertraline: Side effects on maternal health and neurobehavioral development of male offspring. **Life Sciences**, [S.l.], v. 285, p. 119960, nov. 2021. Elsevier.

MILLARD, S. J. et al. The effects of perinatal fluoxetine exposure on emotionality behaviours and cortical and hippocampal glutamatergic receptors in female Sprague-Dawley and Wistar-Kyoto rats. **Neuropharmacology**, Oxford, v. 185, p. 108449, 2021.

MILLARD, S. J. et al. The effects of perinatal fluoxetine exposure on emotionality behaviours and cortical and hippocampal glutamatergic receptors in female Sprague-

Dawley and Wistar-Kyoto rats. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, [S.l.], v. 108, p. 110174, jun. 2021. Elsevier.

MING, X. et al. Metabolic perturbance in autism spectrum disorders: A metabolomics study. **Journal of Proteome Research**, v. 11, n. 12, p. 5856-5862, 2013.
MITCHELL, A. A. et al. Medication use during pregnancy, with particular focus on prescription drugs: 1976-2008. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 205, n. 1, p. 51.e1-51.e8, 2011.

MOURA, E. G. et al. Prenatal exposure to sertraline, associated or not with stress, can negatively program somatic and neurobehavioral development of female rats, and dysregulate reproductive function in adulthood. **Reproductive Toxicology**, New York, v. 119, p. 1–12, 2023.

MOURA, M. S. et al. Prenatal exposure to sertraline, associated or not with stress, can negatively program somatic and neurobehavioral development of female rats, and dysregulate reproductive function in adulthood. **Reproductive Toxicology**, [S.l.], v. 116, p. 108336, mar. 2023. Elsevier.

NOGUERA, J. C. et al. Prenatal stress and fluoxetine exposure in mice differentially affect repetitive behaviors and synaptic plasticity in adult male and female offspring. **Behavioural Brain Research**, Amsterdam, v. 438, p. 114184, 2023.

OBERLANDER, T. F. et al. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and infant outcomes. **Archives of General Psychiatry**, v. 66, n. 8, p. 884–892, 2009.

O'HARA, M. W. et al. Perinatal mental illness: Definition, description and aetiology. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 28, n. 1, 3-12, 2014.
OUYANG, Y. et al. Prenatal maternal stress effects on fetal brain development and neurodevelopmental disorders. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 104, p. 62–72, 2019.

POUR, H. R. N., et al. Uso de antidepressivos durante a gravidez e o risco de aborto espontâneo. **Canadian Medical Association**, v. 10, p. 1031-1037, 2010.

RAMSTEIJN, A. S. et al. Perinatal exposure to fluoxetine and maternal adversity affect myelin-related gene expression and epigenetic regulation in the corticolimbic circuit of juvenile rats. **Translational Psychiatry**, London, v. 12, art. 357, 2022.

RAMSTEIJN, A. S. et al. Perinatal exposure to fluoxetine and maternal adversity affect myelin-related gene expression and epigenetic regulation in the corticolimbic circuit of juvenile rats. **Neuropsychopharmacology**, [S.l.], v. 47, n. 9, p. 1620–1632, ago. 2022. Nature Publishing Group.

RODRÍGUEZ-PORCEL, F. et al. Neonatal exposure of rats to antidepressants affects behavioral reactions to novelty and social interactions in a manner analogous to autistic spectrum disorders. **Anatomical Record**, v. 294, n. 10, p. 1726-1735, 2011.

SCARBOROUGH, J. et al. A novel murine model to study the impact of maternal depression and antidepressant treatment on biobehavioral functions in the offspring. ***Molecular Psychiatry***, [S.l.], v. 26, n. 11, p. 6756–6772, nov. 2021. Nature Publishing Group.

SILVEIRA, L. et al. Development of pressure injuries in individuals admitted to the ICU: integrative review. **Concilium**, [S.l.], v. 24, n. 16, p. 385–396, ago. 2024.

SINGH, K. P. et al. Prenatal venlafaxine exposure-induced neurocytoarchitectural and neuroapoptotic degeneration in striatum and hippocampus of developing fetal brain, manifesting long-term neurocognitive impairments in rat offspring. **Neurotoxicology**, Amsterdam, v. 91, p. 79–92, 2022.

SINGH, K. P. Maternal exposure to antidepressants vilazodone and vortioxetine: Effects on neurodevelopment of young rat offspring. **Asian Journal of Pharmaceutics** *(AJP)*, [S.l.], v. 17, n. 1, p. 1–7, mar. 2023.

SINGH, P. et al. Prenatal exposure to vortioxetine and vilazodone: Impact on depressive- and anxiety-like behavioral manifestations in young rat offspring. **Behavioural Brain Research**, [S.l.], v. 471, p. 115128, ago. 2024. Elsevier.

SUAREZ, E.A et al. Associação do uso de antidepressivos durante a gravidez com o risco de distúrbios do neurodesenvolvimento em crianças. **JAMA Intern Med**, 2022;182(11):1149–1160. doi:10.1001/jamainternmed.2022.4268.

THOMPSON, W. A. et al. Sex-specific and long-term impacts of early-life venlafaxine exposure in zebrafish. **Environmental Toxicology and Chemistry**, Hoboken, v. 41, n. 9, p. 2237–2249, 2022.

THOMPSON, W. A. et al. Sex-Specific and Long-Term Impacts of Early-Life Venlafaxine Exposure in Zebrafish. **Biology**, [S.l.], v. 11, n. 2, p. 250, fev. 2022. MDPI.

THOMPSON, W. A. et al. Zygotic exposure to venlafaxine disrupts the circadian locomotor activity behaviour in zebrafish larvae. **Journal of Pineal Research**, Hoboken, v. 76, n. 5, e12984, 2024. DOI: 10.1111/jpi.12984.

THOMPSON, W. A. et al. Zygotic exposure to venlafaxine disrupts the circadian locomotor activity behaviour in zebrafish larvae. **Journal of Pineal Research**, [S.l.], v. 76, n. 5, e12984, ago. 2024. Wiley.

THOMPSON, W. A. et al. Zygotic venlafaxine exposure impacts behavioral programming by disrupting brain serotonin in zebrafish. **Scientific Reports**, London, v. 10, art. 17335, 2020.

THOMPSON, W. A. et al. Zygotic venlafaxine exposure impacts behavioral programming by disrupting brain serotonin in zebrafish. **Environmental Science & Technology**, [S.l.], v. 54, n. 22, p. 14578–14588, nov. 2020. American Chemical Society.

UNROE, K. A. et al. Perinatal SSRI Exposure Disrupts G Protein-coupled Receptor BAI3 in Developing Dentate Gyrus and Adult Emotional Behavior: Relevance to Psychiatric Disorders. **Neuroscience**, [S.l.], v. 471, p. 32–50, set. 2021. Elsevier.

UNROE, K. et al. A novel murine model to study the impact of maternal depression and antidepressant treatment on biobehavioral functions in the offspring. **Frontiers in Behavioral Neuroscience**, Lausanne, v. 15, p. 1–15, 2021.

UNROE, K. et al. Perinatal SSRI exposure disrupts G protein-coupled receptor BAI3 in developing dentate gyrus and adult emotional behavior. **Translational Psychiatry**, London, v. 11, art. 349, 2021.

VASUNG, Lana et al. Exploring early human brain development with structural and physiological neuroimaging. **NeuroImage**, v. 197, p. 226–243, 2019.

VELASQUEZ, J. C. et al. Antidepressants during pregnancy: Guideline adherence and current practice amongst 810 Dutch gynecologists, pediatricians and midwives. **Reproductive Toxicology**, v. 21, n. 3, p. 279-280, 2006.

VELASQUEZ, J. C. et al. In Utero Exposure to Citalopram Mitigates Maternal Stress Effectson Fetal Brain Development. **American Chemical Societ**, v. 10, p. 3307-3317, 2019.

VERVERS, T. et al. Antidepressants during pregnancy: Guideline adherence and current practice amongst 810 Dutch gynecologists, pediatricians and midwives. **Reproductive Toxicology**, v. 21, n. 3, p. 279-280, 2006.

VIÑAS-NOGUERA, M. et al. Sex- and age-dependent effect of pre-gestational chronic stress and mirtazapine treatment on neurobehavioral development of Wistar rat offspring. **PLoS ONE**, [S.l.], v. 17, n. 2, p. e0255546, fev. 2022. Public Library of Science.

VUONG, H. E. et al. Interactions between maternal fluoxetine exposure, the maternal gut microbiome and fetal neurodevelopment in mice. **Behavioural Brain Research**, [S.l.], v. 410, p. 113353, jul. 2021. Elsevier.

WEINSTOCK, M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 32, n. 6, p. 1073–1086, 2008.

ZHANG, Y. et al. The 5-HT7 receptor antagonist SB-269970 ameliorates maternal fluoxetine exposure-induced impairment of synaptic plasticity in the prefrontal cortex of the offspring female mice. **Neuropharmacology**, Oxford, v. 240, p. 109724, 2024.

ZHU, Y. et al. Interactions between maternal fluoxetine exposure, the maternal gut microbiome and fetal neurodevelopment in mice. **Nature Communications**, London, v. 12, art. 1–15, 2021.