

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS

ALINE MARA GONÇALVES

**DESFECHOS GESTACIONAIS ASSOCIADOS AO USO DE ANTIDEPRESSIVOS
NA GESTAÇÃO DE MULHERES ACOMPANHADAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA A
SAÚDE E BUSCA EXPERIMENTAL DE UMA ALTERNATIVA
MEDICAMENTOSA**

ALFENAS/MG

2023

ALINE MARA GONÇALVES

**DESFECHOS GESTACIONAIS ASSOCIADOS AO USO DE ANTIDEPRESSIVOS
NA GESTAÇÃO DE MULHERES ACOMPANHADAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA A
SAÚDE E BUSCA EXPERIMENTAL DE UMA ALTERNATIVA
MEDICAMENTOSA**

Tese apresentada como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutora em Biociências Aplicadas à Saúde, pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Medicina II.
Orientadora: Andrea Mollica de Amarante Paffaro

ALFENAS/MG

2023

Sistema de Bibliotecas da Universidade Federal de Alfenas
Biblioteca Central

Gonçalves, Aline Mara.

Desfechos gestacionais associados ao uso de antidepressivos na gestação de mulheres acompanhadas na atenção primária a saúde e busca experimental de uma alternativa medicamentosa / Aline Mara Gonçalves. - Alfenas, MG, 2023.

144 f. : il. -

Orientador(a): Andreia Mollica de Amarante-Paffaro.

Tese (Doutorado em Biociências Aplicadas à Saúde) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2023.

Bibliografia.

1. Gestação. 2. Antidepressivos. 3. Sertralina. 4. Cloridrato de Venlafaxina. 5. Desenvolvimento Embrionário e Fetal. I. Amarante-Paffaro, Andreia Mollica de, orient. II. Título.

ALINE MARA GONÇALVES

DESFECHOS GESTACIONAIS ASSOCIADOS AO USO DE ANTIDEPRESSIVOS
NA GESTAÇÃO DE MULHERES ACOMPANHADAS NA ATENÇÃO PRIMÁRIA A
SAÚDE E BUSCA EXPERIMENTAL DE UMA ALTERNATIVA MEDICAMENTOSA

O(A) Presidente da banca examinadora abaixo assina a aprovação da Tese apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutora em Ciências pela Universidade Federal de Alfenas. Área de concentração: Biociências Aplicadas à Saúde

Aprovada em: 14 de novembro de 2023.

Profa. Dra. Andrea Mollica Amarante Paffaro- Presidente
Instituição: Universidade Federal de Alfenas
UNIFAL-MG

Profa. Dra. Silvia Graciela Ruginsk Leitão
Instituição: Universidade Federal de Alfenas
UNIFAL-MG

Prof. Dr. Bruno Zavan
Instituição: Universidade Federal de Alfenas
UNIFAL-MG

Profa. Dra. Bianca Bacelar Assis Araújo
Instituição: Universidade Federal de Minas Gerais
UFMG

Profa. Dra. Silvane Roman
Instituição: Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões
Erechim (URI Erechim)



Documento assinado eletronicamente por **Andréa Mollica do Amarante Paffaro, Professor do Magistério Superior**, em 16/11/2023, às 21:21, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015.



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.unifal-mg.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1131319** e o código CRC **0E788103**.

Dedico esse trabalho a minha família, marido e amigos; além de todas as mulheres em sofrimento mental.

AGRADECIMENTOS

Agradeço à minha família, por ter me apoiado incondicionalmente nesta caminhada. Em especial, minha mãe Líria, que foi compreensiva em tantos momentos de ausência. Vocês foram a base de tudo.

Ao meu compaheiro de vida, Gerson, que sempre me apoiou. Por todas as idas e vindas no laboratório, por todos fins de semana, feriados e férias em que o cronograma das experimentos ditaram o tempo que tínhamos juntos. Por todos os momentos em que você foi a mão que me segurou entre a decisão de desistir e continuar.

A minha orientadora Andrea que confiou no meu potencial mesmo diante de minha inexperiência na experimentação animal, que sempre se mostrou preocupada com meu bem-estar. Senti-me muito protegida e acolhida.

A todos os alunos e professores que contibuíram de alguma forma no meu treinamento. Em cada uma das etapas, vocês foram essenciais e tornaram-se meus amigos.

Às equipes de saúde que me receberam de forma tão solícita e não mediram esforços ao disponibilizar todos os dados necessários.

A todos os profissionais envolvidos direta ou indiretamente no desenvolvimento da vacina contra COVID-19. Sem vocês, meus experimentos teriam sido interrompidos por tempo inderteminado, e talvez, nenhum de nós estaria aqui. A ciência nos salvou e me fez ainda mais orgulhosa por me tornar uma pesquisadora.

Agradeço ainda, os camundongos que deram suas vidas para que essa pesquisa fosse realizada. Haverá um dia em que nenhum animal precisará ser sacrificado para experimentação, até lá honraremos suas vidas e seremos eternamente gratos.

E, por fim, a todas as gestantes. Vocês são o motivo dessa pesquisa existir e suas histórias poderão ajudar a melhorar a vida de outras mulheres.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior -Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Gratidão eterna á todos!

RESUMO

O tratamento de patologias psiquiátricas na gestação compreende um paradigma, considerando seus riscos e benefícios para mãe e feto. O presente estudo se deu em duas vertentes, sendo a primeira, uma pesquisa quantitativa, descritiva, em humanos; que objetivou avaliar o uso de antidepressivos por mulheres grávidas e suas possíveis consequências no nascimento. Para tanto, a coleta de dados se deu a partir de dados secundários colhidos nos prontuários de gestantes que realizaram acompanhamento pré-natal em três unidades de um município de do Sul de Minas Gerais, nos períodos de janeiro de 2019 a setembro de 2022. Foram registrados os dados sociodemográficos, histórico clínico/obstétrico e informações sobre o parto e o neonato. Os dados obtidos foram transcritos e submetidos às análises pertinentes. A segunda vertente do trabalho se deu pela experimentação animal, com o objetivo de realizar uma análise experimental comparativa dos efeitos da sertralina (SER) e da venlafaxina (VEN) na gestação de camundongos e suas consequências para a mãe e para a prole até sua vida adulta. Fêmeas de camundongos *Swiss* foram divididas em três grupos experimentais que receberam diariamente, por gavagem orogastrica, 20mg/Kg/dia de sertralina (GSER), 80mg/Kg/dia de venlafaxina (GVEN) e o grupo controle (GC) recebeu solução salina. O tratamento iniciou dez dias antes do acasalamento e durante este período foi avaliada a influência do tratamento no ciclo estral das fêmeas. O acasalamento ocorreu com machos da mesma linhagem e o 1º dia de gestação (ddg) foi marcado pela presença do tampão vaginal. A resistência a prenhez foi avaliada e as fêmeas prenhes foram eutanasiadas no 8º, 11º, e 15º ddg para análise dos cornos uterinos. Nas gestações que chegaram a termo, a prole foi padronizada em oito filhotes e foi avaliado o desenvolvimento físico e neurológico. Os filhotes foram destinados, no primeiro mês de vida, a estudos de memória, ansiedade, depressão e socialização. Observou-se que a SER está entre os psicotrópicos mais utilizados e que este grupo de medicamentos parece ter repercussões negativas nos parâmetros antropométricos e condições de nascimento em humanos. Em camundongos, o tratamento com a SER acarretou ciclos estrais mais longos; alterações nos cornos uterinos como hemorragias, restrição do crescimento intra-uterino, alterações do peso placentário além de redução de peso da prole no nascimento. O tratamento com VEN resultou em alterações no peso placentário. Nos testes comportamentais, a SER causou uma diminuição do comportamento social. A VEN foi associada a comportamentos preditivos de ansiedade na prole e aumento da exploração e sociabilidade. Desta maneira, de acordo com os dados deste trabalho, conclui-se que o tratamento com antidepressivos resulta em piores desfechos gestacionais em humanos, sendo a SER um dos psicotrópicos mais utilizados. No modelo experimental adotado, a VEN apresentou melhor risco-benefício relacionado ao tratamento pré-natal, em relação a SER. No entanto, quando avaliado o comportamento, o efeito ansiogênico da VEN na prole pode ser preocupante. Baseado nos dados descritos, concluiu-se que outros estudos são necessários para avaliações de mais parâmetros relacionados às repercussões destes tratamentos, bem como novas alternativas terapêuticas.

Palavras-chave: gestação; antidepressivos; sertralina; cloridrato de venlafaxina; desenvolvimento embrionário e fetal.

ABSTRACT

The treatment of psychiatric disorders during pregnancy involves a comprehensive approach considering the risks and benefits for both the mother and the fetus. This study unfolded in two facets: the first, a quantitative and descriptive research conducted in humans aimed to assess the use of antidepressants by pregnant women and their potential impacts on childbirth. For this purpose, secondary data were collected from the medical records of pregnant women who underwent prenatal care in three healthcare units in a municipality in the South of Minas Gerais, from January 2019 to September 2022. Sociodemographic information, clinical/obstetric history, and details regarding delivery and the neonate were recorded. The collected data were transcribed and subjected to relevant analyses. The second facet of the study involved animal experimentation, aiming to conduct a comparative analysis of the effects of sertraline (SER) and venlafaxine (VEN) during mouse gestation and their consequences for both the mother and the offspring into adulthood. Female Swiss mice were divided into three experimental groups that received daily oral gavage of 20mg/kg/day of sertraline (GSER), 80mg/kg/day of venlafaxine (GVEN), while the control group (GC) received saline solution. The treatment commenced ten days before mating, during which the treatment's influence on the females' estrous cycle was assessed. Mating was conducted with males of the same lineage, and the first day of gestation (gd) was marked by the presence of the vaginal plug. Pregnancy resistance was evaluated, and pregnant females were euthanized on the 8th, 11th, and 15th gd for the analysis of uterine horns. In pregnancies carried to term, the offspring was standardized to eight pups, and their physical and neurological development was assessed. During the first month of life, the offspring underwent studies on memory, anxiety, depression, and socialization. It was observed that SER is among the most commonly used psychotropics, and this group of medications appears to have negative repercussions on anthropometric parameters and birth conditions in humans. In mice, treatment with SER resulted in longer estrous cycles, alterations in uterine horns such as hemorrhages and intrauterine growth restriction, alterations in placental weight, as well as reduced offspring weight at birth. VEN treatment resulted in alterations in placental weight. In behavioral tests, SER caused a decrease in social behavior. VEN was associated with anxiety-predictive behaviors in the offspring and increased exploration and sociability. Thus, based on the data from this study, it is concluded that antidepressant treatment leads to poorer gestational outcomes in humans, with SER being one of the most commonly used psychotropics. In the adopted experimental model, VEN showed a better risk-benefit ratio related to prenatal treatment compared to SER. However, when evaluating behavior, the anxiogenic effect of VEN on the offspring might be concerning. Therefore, it is concluded that further studies are necessary to assess other parameters related to the consequences of these treatments, as well as to explore new therapeutic alternatives.

Key-words: pregnancy; antidepressants; sertraline; venlafaxine; fetal and embryonic development.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Distribuição de patologias crônicas e medicações prescritas antes do diagnóstico de gravidez, discriminadas por classes.....	31
Figura 2 - Distribuição das patologias diagnosticadas na gestação e medicações prescritas após o diagnóstico de gravidez.....	34
Figura 3 - Delineamento experimental.....	56
Figura 4 - Acondicionamento e constatação da prenhez.....	57
Figura 5 - Filhotes de camundongo no 2ºdpn.....	60
Figura 6 - Marcação padronizada dos filhotes para análise do desenvolvimento físico, neurológico e comportamental.....	61
Figura 7 - Parâmetros do desenvolvimento de filhotes.....	62
Figura 8 - Testes neurológicos realizados na prole.....	63
Figura 9 - Aparatos para teste de comportamento.....	65
Figura 10 - Registros fotográficos em campo claro de lâminas referentes aos períodos do ciclo estral identificado no esfregaço vaginal de camundongos.....	70
Figura 11 - Análise gráfica de duração e quantidade de ciclos estrais de camundongos.....	71
Figura 12 - Análises de resistência a prenhez.....	72
Figura 13 - Ganho de peso e consumo diário de ração de fêmeas durante a gestação.....	73
Figura 14 - Análises dos cornos uterinos de fêmeas prenhes.....	76
Figura 15 - Parâmetros do nascimento de filhotes dos GC, GVEN e GSER.....	77
Figura 16 - Crescimento e ganho de peso de filhotes dos GC, GVEN e GSER.....	78
Figura 17 - Marcos do desenvolvimento físico de filhotes dos GC, GVEN e GSER.....	79
Figura 18 - Marcos do desenvolvimento neurológico de filhotes dos GC, GVEN e GSER.....	80
Figura 19 - Resultados do teste de Labirinto em Cruz Elevados de filhotes fêmeas dos GC, GVEN, GSER.....	82
Figura 20 - Resultados do teste de Labirinto em Cruz Elevados de filhotes machos dos GC, GVEN, GSER.....	83
Figura 21 - Resultados do teste de Labirinto em Cruz Elevados de filhotes dos GC, GVEN, GSER.....	84
Figura 22 - Resultados referentes aos parâmetros de comportamento no teste de Campo aberto para fêmeas filhotes dos GC, GVEN e GSER.....	85
Figura 23 - Resultados referentes aos parâmetros de comportamento no teste de Campo aberto para machos filhotes dos GC, GVEN e GSER.....	86
Figura 24 - Resultados referentes aos parâmetros de comportamento no teste de Campo aberto para filhotes dos GC, GVEN; GSER.....	87

Figura 25 - Resultados referentes ao tempo médio de movimentação no teste de Suspensão pela Cauda em filhotes dos GC, GVEN e GSER.....	88
Figura 26 - Resultados referentes a porcentagem de alternâncias no teste de Labirinto em Y, em filhotes dos GC, GVEN e GSER.....	89
Figura 27 - Análise do teste de Reconhecimento de objetos em filhotes fêmeas dos GC, GVEN e GSER.....	89
Figura 28 - Análise do teste de Reconhecimento de objetos em filhotes machos dos GC, GVEN e GSER.....	90
Figura 29 - Análise do teste de Reconhecimento de objetos em filhotes dos GC, GVEN e GSER.....	91
Figura 30 - Chegada as maravalhas em teste de Busca ao Ninho em fêmeas, machos e filhotes em 9° dpn.....	93
Figura 31 - Chegada as maravalhas em teste de Busca ao Ninho em fêmeas, machos e filhotes em 11° dpn.....	94
Figura 32 - Preferência pelas maravalhas em teste de Busca ao Ninho em fêmeas, machos e filhotes.....	95
Figura 33 - Razão de entradas em maravalhas no teste de Busca ao Ninho, em fêmeas, machos e filhotes, no 9° dpn.	96
Figura 34 - Razão de entradas em maravalhas no teste de Busca ao Ninho, em fêmeas, machos e filhotes, no 11° dpn.....	98
Figura 35 - Teste de Socialização parte I em filhotes fêmeas dos GC, GVEN e GSER.....	99
Figura 36 - Teste de Socialização parte I em filhotes machos dos GC, GVEN e GSER.....	100
Figura 37 - Teste de Socialização parte I em filhotes dos GC, GVEN e GSER.....	101
Figura 38 - Teste de Socialização parte II em filhotes fêmeas dos GC, GVEN e GSER.....	102
Figura 39 - Teste de Socialização parte II em filhotes machos dos GC, GVEN e GSER.....	103
Figura 40 - Teste de Socialização parte II em filhotes dos GC, GVEN e GSER.....	104

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição de gestantes de acordo com os dados sociodemográficos, Alfenas-MG, 2023 (n=184).....	29
Tabela 2 -	Distribuição de gestantes de acordo com o histórico obstétrico, Alfenas-MG, 2023 (n=184).....	30
Tabela 3 -	Distribuição das medicações utilizadas pelas gestantes antes do diagnóstico de gravidez, Alfenas-MG, 2023 (n=184).....	32
Tabela 4 -	Distribuição das gestações de acordo com o ano de início, Alfenas-MG, 2023 (n=184).....	33
Tabela 5 -	Distribuição de medicações utilizadas pelas gestantes após o diagnóstico de gravidez, Alfenas-MG, 2023 (n=184).....	35
Tabela 6 -	Distribuição dos desfechos, tipos de parto e idade gestacional no parto das gestações acompanhadas, Alfenas-MG, 2023 (n=188).....	38
Tabela 7 -	Estatística descritiva dos parâmetros de nascimento dos indivíduos discriminados de acordo com o tratamento medicamentoso das gestantes, Alfenas-MG, 2023.....	39
Tabela 8 -	Associação entre as variáveis clínicas da gestação e as variáveis numéricas correspondentes às condições de nascimento dos neonatos. Alfenas-MG, 2023.....	40
Tabela 9 -	Associações entre as variáveis clínicas da gestação e as variáveis dicotômicas correspondentes às condições de nascimento dos neonatos. Alfenas-MG, 2022/2023.....	41
Tabela 10 -	Número de animais utilizados em cada grupo experimental, Alfenas-MG, 2023.....	58
Tabela 11 -	Análise dos cornos uterinos de fêmeas dos GC, GVEN e GSER; no 8ºddg, Alfenas, 2023.....	74
Tabela 12 -	Análise dos cornos uterinos de fêmeas dos GC, GVEN e GSER; no 11º ddg, Alfenas, 2023.....	74
Tabela 13 -	Análise dos cornos uterinos de fêmeas dos GC, GVEN e GSER; no 15º ddg, Alfenas, 2023.....	75

LISTA DE ABREVIATURAS

APS	Atenção Primária a Saúde
ATC	Antidepressivos tricíclicos
BN	Busca ao Ninho
BSA	<i>Body Surface Area</i>
CEUA	Comitê de Ética no Uso de Animais
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CIUR	Crescimento Intra-uterino Restrito
DOHAD	Developmental Origins of Health and Disease
DA	Dopamina
Ddg	dias de gestação
dpn	dias pós-natal
ESF	Estratégia de Saúde da Família
FDA	Federal Drug Administration
GPA	Número de Gestações, Partos e Abortamentos
GC	Grupo Controle
GSER	Grupo Sertralina
GVEN	Grupo Venlafaxina
ICB	Instituto de Ciências Biomédicas
IMAO	Inibidor de monoamino-oxidase
ISRS	Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina
IRSN	Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noraepinefrina
LABA Int	Laboratório de Biologia Animal Integrativa
LCE	Labirinto em Cruz Elevado
LY	Labirinto em Y
NE	Noraepinefrina
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Peso
PC	Perímetro Cefálico
RO	Reconhecimento de objetos
SER	Sertralina
SERT	Transportador de serotonina
S	Socialização
SC	Suspensão pela Cauda
SIE	Sítio de Implantação Embrionária
SPSS	<i>Software Statistical Package for Social Science</i>
TCUD	Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários
UNIFAL-MG	Universidade Federal de Alfenas – Minas Gerais
VEN	Venlafaxina
5-HT	Serotonina

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
2.1	TRANSTORNO DEPRESSIVO.....	15
2.2	ANTIDEPRESSIVOS.....	16
2.3	INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA NA GESTAÇÃO.....	18
2.4	MODELO EXPERIMENTAL.....	22
3	JUSTIFICATIVA.....	24
4	OBJETIVOS.....	25
4.1	OBJETIVO GERAL.....	25
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	25
5	METODOLOGIA I.....	26
5.1	TIPO DE ESTUDO.....	26
5.2	LOCAL DE ESTUDO.....	26
5.3	POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	26
5.4	COLETA DE DADOS.....	26
5.5	TRATAMENTO E ANÁLISE DE DADOS.....	27
5.6	ASPÉCTOS ÉTICOS.....	28
6	RESULTADOS PARTE I.....	29
6.1	CARACTERIZAÇÃO E HISTÓRICO DAS GESTANTES.....	29
6.2	PATOLOGIAS E USO DE MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO.....	34
6.3	DESFECHO GESTACIONAL.....	37
7	DISCUSSÕES PARTE I.....	42
7.1	CARACTERIZAÇÃO E HISTÓRICO DAS GESTANTES.....	42
7.2	PATOLOGIAS E USO DE MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO.....	47
7.3	DESFECHO GESTACIONAL.....	51
8	METODOLOGIA PARTE II.....	55
8.1	TRATAMENTO COM FÁRMACOS E GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	55
8.2	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	55
8.3	ANIMAIS.....	56
8.4	ACOMPANHAMENTO DO CICLO ESTRAL.....	58
8.5	AVALIAÇÃO DA PREENHEZ.....	58
8.6	GANHO DE PESO E INGESTA MATERNA.....	59
8.7	COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO.....	59
8.8	PADRONIZAÇÃO DA PROLE.....	59
8.9	ANÁLISE DO DESENVOLVIMENTO FÍSICO.....	60
8.10	ANÁLISE DO DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO.....	62
8.11	TESTES DE COMPORTAMENTO, SOCIALIZAÇÃO E MEMÓRIA.....	63
8.12	ANÁLISES ESTATÍSTICAS.....	68
9	RESULTADOS PARTE II.....	69
9.1	ANÁLISES DO CICLO ESTRAL.....	69
9.2	RESISTÊNCIA A PREENHEZ.....	72
9.3	GANHO DE PESO E INGESTA MATERNA.....	73
9.4	ANÁLISE DO MATERIAL BIOLÓGICO.....	73
9.5	PARÂMETROS DOS FILHOTES AO NASCIMENTO.....	76
9.6	CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO FÍSICO.....	78
9.7	COMPORTAMENTO, SOCIALIZAÇÃO E MEMÓRIA DA PROLE.....	81
10	DISCUSSÕES PARTE II.....	105
10.1	ALTERAÇÕES PRÉ-GESTACIONAIS.....	105

10.2	GESTAÇÃO.....	107
10.3	NASCIMENTO.....	109
10.4	CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO.....	111
10.5	COMPORTAMENTO.....	113
11	CONCLUSÕES.....	120
	REFERÊNCIAS.....	122
	APÊNDICE.....	139
	ANEXOS.....	140

1 INTRODUÇÃO

A depressão, transtorno afetivo caracterizado pelo rebaixamento do humor que afeta a funcionalidade e relações do indivíduo, apresenta grande prevalência na população mundial. Entre as possíveis causas do aumento deste diagnóstico, observa-se o aumento do estresse da vida contemporânea.

Homens e mulheres são acometidos pelos transtornos depressivos, no entanto, alguns dados sinalizam para uma maior prevalência no gênero feminino. Causas orgânicas, como flutuações hormonais, e causas psicossociais, como a dupla jornada de trabalho são apontadas como possíveis responsáveis por essa discrepância. Tendo em vista a grande população de mulheres em idade fértil, o risco do tratamento no período gestacional torna-se objeto de interesse relevante em estudos sobre a depressão.

Diante da necessidade da prescrição de uma medicação eficaz, os profissionais são confrontados a considerar um equilíbrio entre os benefícios e riscos ao binômio mãe-conceito, associados ao tratamento.

Considerando a importância epidemiológica desses transtornos, a indústria farmacêutica, nas últimas décadas, tem inovado e desenvolvido diversas medicações antidepressivas e, devido à dificuldade de pesquisas na área da gestação, dados sobre essas medicações ainda são escassos. Assim, medicações mais antigas, acabam sendo opções de tratamento para gestantes, por já apresentarem um maior número de investigações sobre seus riscos. Esse é o caso da sertralina (SER), um Inibidor Seletivo de Receptação de Serotonina (ISRS), sendo um dos mais consumidos entre mulheres grávidas e não grávidas.

No entanto, outras medicações, estão disponíveis no mercado, como é o caso da venlafaxina (VEN), um Inibidor da Receptação de Serotonina e Norepinefrina (IRSN). Essa medicação tem apresentado resultados positivos em tratamentos contra transtornos afetivos, no entanto, ainda não é a primeira escolha para gestantes. Isso, por não existirem evidências científicas suficientes que atestem sua relativa segurança na gravidez.

Frente a isso, com o intuito de auxiliar nas descobertas junto à temática descrita, este projeto objetivou executar um estudo a respeito da utilização de antidepressivos na gestação por meio do acompanhamento de gestantes atendidas em três unidades básicas de saúde e avaliar o uso de um dos medicamentos mais utilizados dentre este grupo na gestação de roedores em paralelo com uma opção de medicação mais recente e ainda pouco prescrita.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Serão aprofundados, aqui, conceitos importantes para a compreensão do problema de pesquisa, sendo eles o transtorno depressivo, seus tratamentos, suas repercussões na gestação e o modelo experimental adotado.

2.1 TRANSTORNO DEPRESSIVO

Transtorno depressivo é um nome genérico designado a um grupo de desordens psíquicas caracterizadas, segundo a *American Psychiatric Association* (APA, 2014), por sinais e sintomas como o humor rebaixado, vazio ou irritável, acompanhado de disfunções somáticas e/ou cognitivas que comprometem a funcionalidade do indivíduo afetado (APA, 2014; STOPA *et al.*, 2015). Quadros depressivos podem ser caracterizados por transtorno do sono e do apetite e por déficits na cognição e perda de energia, além de uma tristeza constante, sensação de inutilidade, perda de interesse ou prazer em relação a quase todas as atividades e pensamentos suicidas recorrentes (WEINSTOCK, 2017).

Entre os transtornos de humor, destacamos ainda a ansiedade, que pode ocorrer em conjunto com a depressão sendo, em alguns casos, até difícil discriminar entre os dois (TILLER, 2013). A ansiedade, desde a década de 80, vem sendo definida como um sentimento de medo, apreensão, tensão ou desconforto emocional pela antecipação do perigo; acompanhado de queixas somáticas (ZAMIGNANI; BANACO, 2005). Segundo Zamignani e Banaco (2005), apresenta importância clínica quando afeta a produtividade profissional, quando envolve sofrimento emocional significativo para indivíduo e causa comportamentos de esquiva ou evitação por tempo considerável. De acordo com os autores, estes sentimentos quando excessivos ou persistentes, assim como a depressão, são capazes de interferir na qualidade de vida também causando desconforto emocional ou afetando o desempenho diário.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2022), é estimado que em 2019, quase um bilhão de pessoas conviveram com algum transtorno mental. Pesquisas nacionais e internacionais também demonstraram que o transtorno depressivo, em sua forma clássica, é mais prevalente em indivíduos do sexo feminino (AGNAFORS *et al.*, 2013; APA, 2014; FERNANDEZ-PUJALS *et al.*, 2015; STOPA *et al.*, 2015, OMS, 2022). Embora as causas desta discrepância entre os gêneros não sejam totalmente elucidadas, de acordo com a OMS (2022), vulnerabilidades socioeconômicas e maiores chances de sofrer violência doméstica são fatores externos relacionados à maior predisposição das mulheres. Fatores

físicos como eventos ligados aos ciclos reprodutivos (menarca, gestação, puerpério e menopausa) e suas relações com transtornos psiquiátricos também tem sido estudados (UGUZ *et al.*, 2019).

Os processos fisiopatológicos envolvidos no desenvolvimento do transtorno depressivo ainda não são totalmente elucidados, no entanto, existem evidências de que os mesmos estejam relacionados com alterações nos padrões de certos grupos de neurônios do sistema nervoso central (ROMEIRO; FRAGA; BARREIRO, 2003). Segundo os autores, essa hipótese surge em meados no século XX, ao observar-se o rebaixamento do humor enquanto efeito colateral em tratamentos que diminuía a neurotransmissão monoaminérgica, como alguns anti-hipertensivos. Já alguns anti-histamínicos e hipnóticos, que aumentavam a neurotransmissão serotoninérgica e adrenérgica, pareciam ter um efeito antidepressor (LAGE, 2010). Segundo este autor, ainda foi observado que fármacos que impediam a degradação enzimática das monoaminas também exibiam um efeito antidepressor. Iniciou-se assim a teorização sobre o envolvimento das monoaminas na patogenia da depressão, dando origem a hipótese monoaminérgica.

Segundo Lafer, Vallada Filho e Pinto (1999), os sistemas monoaminérgicos são compostos por neurônios que contêm norepinefrina (NE), serotonina (5-HT) e dopamina (DA) e se originam nos núcleos do tronco cerebral e mesencéfalo, projetando-se pelo córtex e sistema límbico. Exercem a função de modulação subcortical e cortical, regulando atividades psicomotoras, de apetite, sono e humor. Assim, alterações na biodisponibilidade e atividade das monoaminas nestes locais causariam sintomas depressivos (LAFER; VALLADA FILHO; PINTO, 1999).

Tais observações permitiram melhor entendimento sobre o processo patogênico da depressão, bem como a formulação de tratamentos medicamentosos para este fim. Ainda hoje, o tratamento farmacológico para transtornos de humor baseia-se nesta hipótese (LAGE, 2010).

2.2 ANTIDEPRESSIVOS

Diante da relevância epidemiológica dos transtornos depressivos, diversas formas de tratamento vêm sendo estudadas, com destaque para as abordagens farmacológicas tendo em vista, a hipótese monoaminérgica sobre a fisiopatologia desses transtornos. Entre as estratégias terapêuticas farmacológicas temos: os Inibidores da monoamino-oxidase (IMAO),

os Antidepressivos Tricíclicos (ATC), os ISRS e os IRSN (ROMEIRO; FRAGA; BARREIRO, 2003; SLATTERY *et al.*, 2004).

Segundo Romeiro, Fraga e Barreiro (2003), os primeiros fármacos utilizados para esse fim foram os inibidores de MAO (IMAO), uma enzima encontrada na membrana externa de mitocôndrias em terminais nervosos, que inativa aminas biogênicas como a 5-HT, DA e NE. Tais medicamentos aumentam a biodisponibilidade dessas monoaminas, no entanto, sua especificidade para a enzima é baixa e apresenta interferências no metabolismo hepático. Outra classe de medicamentos antidepressivos são os tricíclicos que agem como inibidores da recaptação de NE e 5-HT, todavia são relativamente não-seletivos em suas ações. Novos tricíclicos foram desenvolvidos com o intuito de apresentarem maior seletividade, no entanto, permaneceram com potência semelhante e ainda com multiplicidade de ações farmacológicas em vias muscarínicas, histamínicas e adrenérgicas, resultando em efeitos colaterais relevantes e aumento da toxicidade.

Buscando uma maior seletividade, uma nova classe de medicamentos surge, os Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina (ISRS), logo tornando-se a primeira opção para o tratamento destas patologias (NADAL-VICENS; CHYUNG; TURNER, 2009). Estes fármacos aumentam a biodisponibilidade de 5-HT em algumas áreas do cérebro, por meio da ação em autoreceptores 5-HT somatodendríticos e terminais. A fluoxetina, primeiro fármaco desenvolvido nesta classe, possui pouca afinidade com outros receptores das vias adrenérgicas (alpha e beta), dopaminérgicas, histaminérgicas, gabaérgicas ou muscarínicas. Tal seletividade contribui para diminuição de efeitos indesejados presentes no grupo farmacológico dos tricíclicos (EUROFARMA, 2016).

Com novos estudos, outros ISRS foram desenvolvidos, entre eles a SER. Segundo Moreno, Moreno e Soares (1999), a SER é um inibidor potente e seletivo da recaptação de 5-HT, aumentando sua biodisponibilidade e apresenta também uma fraca ação na recaptação de NE e DA. Assim como a fluoxetina, a SER não possui afinidade por receptores muscarínicos, colinérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, gabaérgicos ou benzodiazepínicos. Dessa forma, em doses terapêuticas, devido a sua seletividade, não apresenta cardiotoxicidade, efeitos estimulantes, sedativos ou anticolinérgicos. Sofre metabolismo hepático de primeira passagem, sendo o seu principal metabólito no plasma, a N-desmetilsertralina, substância 20 vezes menos ativa. De acordo com Moreno, Moreno e Soares (1999), diminui seu metabolismo por ação inibitória dose-dependente das isoenzimas do citocromo P450 (CYP), em menor proporção se comparados a outros ISRS. É excretada na urina com somente < 0,2% sob sua forma inalterada (EUROFARMA, 2023).

Nos últimos anos, os IRSN vem se destacando quanto ao seu consumo sendo mais recentemente a segunda classe de psicotrópicos mais utilizada na população em geral (VERDÚ *et al.*, 2014). Este grupo é mais completo que os ISRS e divergem dos tricíclicos por inibirem a receptação de serotonina e norepinefrina por meio de uma estrutura não tricíclica, que resulta em menor carga de efeitos colaterais, apresentando também taxas de remissão dos sintomas depressivos ligeiramente melhores em relação aos ISRS. O mecanismo de ação desses fármacos consiste na ativação de autorreceptores 5-HT_{1A} e 5HTT_{1D}, aumentando a concentração dos neurotransmissores na sinapse e, por conseguinte, aumentando a interação dos mesmos com os receptores pós-sinápticos (BRUNTON; CHABNER; KNOLLMANN, 2016).

Um dos principais representantes deste grupo é a VEN. A VEN é um medicamento antidepressivo, desenvolvido na década de 1980, pela *Wyeth Pharmaceuticals*. Seu principal mecanismo de ação consiste na recaptação seletiva de serotonina, apresentando este efeito em uma dose diária de 37,5mg/dia em humanos. Sua segunda via de ação é a recaptação de norepinefrina em doses 225mg/dia. Apresenta também uma ação fraca na via dopaminérgica (HARVEY; RUDOLPH; PREKORN, 2000; KELSEY, 1996).

A VEN sofre extenso metabolismo hepático, sendo biotransformada no seu principal metabólito ativo, a O-desmetilvenlafaxina (ODV), pela isoenzima CYP2D6 do citocromo P450 e, em um metabólito secundário menos ativo, a Ndesmetilvenlafaxina, pela CYP3A4. Sua excreção é renal, sendo que aproximadamente 87% da dose de venlafaxina são recuperados na urina em até 48 horas (EUROFARMA, 2017). Representando uma das opções mais inovadoras no mercado para tratamento de transtornos de depressivos, a VEN vem sendo largamente prescrita pelos profissionais (VERDÚ *et al.*, 2014).

2.3 INIBIDORES DA RECAPTAÇÃO DE SEROTONINA NA GESTAÇÃO

Estima-se que nos dias atuais, 13,5% das mulheres são acometidas por depressão (OMS, 2022) e 18,2% das mulheres em período gestacional apresentaram alguma desordem de humor (UGUZ *et al.*, 2019). Segundo estes autores, a alta incidência em gestantes pode estar relacionada às alterações físicas, hormonais e sociais características da gestação, sendo potenciais fatores de risco: multiparidade, gestação indesejada, histórico de complicações obstétricas e abortamentos (AJINKYA; JADHAV; SRIVASTAVA, 2013 CAMACHO *et al.*, 2006).

O uso de medicamentos deve ser evitado durante a gestação (OSÓRIO DE CASTRO; PAUMGARTTEN; SILVER, 2004). No entanto quando necessário, o tratamento de quaisquer doenças na gestação compreende um paradigma, Por um lado, existe o risco da influência do não tratamento da gestante, que pode levar a consequências negativas para o nascimento e desenvolvimento da criança, existe também o risco potencial da exposição do feto aos medicamentos antidepressivos (PEARLSTEIN, 2013). Dentro deste contexto, também devem ser consideradas as mulheres que engravidam utilizando estes medicamentos e o tratamento é continuado durante boa parte do período embrionário até que o pré-natal tenha início, o que pode expor o concepto ao efeito de drogas medicamentosas não recomendadas para a gestação. Sendo que neste período inicial o risco de teratogênias é mais grave (MOORE *et al.*, 2016).

Quanto à inibição da recaptação de serotonina, antes mesmo de se considerar os efeitos na gestação, torna-se necessária a investigação das interferências que podem dificultar a própria gestação. Nesse sentido, alguns estudos tem investigado o potencial de desregulação endócrina e de disfunções sexuais de medicações inibidoras da recaptação de serotonina (ALBREIKI *et al.*, 2020; ISLIN *et al.*, 2017). Tais estudos ainda apresentam resultados escassos e pouco conclusivos, tendo em vista a diferença de efeitos nas doses testadas e a complexidade dos mecanismos envolvidos nas produções hormonais.

Tratando-se da gestação propriamente dita, ressalta-se que medicações que inibem a recaptação de serotonina, de forma geral, tem a capacidade de atravessar a barreira placentária e algumas pesquisas mostram que podem acarretar modificações na placenta. É importante ressaltar que, segundo Clabault e colaboradores (2018), a placenta apresenta um sistema serotoninérgico com transportadores de 5-HT (SERT), triptofano hidroxilase e monoamina oxidases. Considerando que a serotonina está envolvida no processo de migração dos trofoblastos, alterações em sua biodisponibilidade poderiam prejudicar esses processos. Tais medicações podem também se ligar ao citocromo P450, diminuindo a atividade da CYP19 nas células do trofoblasto viloso primário, repercutindo em diminuições na produção de estrogênio placentário (OK; THIBEAULT; VAILLANCOURT, 2019). Observou-se também que o uso desses fármacos aumenta a transformação de citotrofoblasto em siciotrofoblasto. Essas alterações são clinicamente relevantes, tendo em vista que falhas no desenvolvimento da placenta podem estar relacionadas com abortamento, crescimento intra-uterino reduzido (CIUR) e pré-eclâmpsia (CLABAULT *et al.* , 2018; OK; THIBEAULT; VAILLANCOURT, 2019).

Ao atravessar a barreira placentária, os fármacos alcançam o organismo fetal por meio do cordão umbilical (PAULZEN *et al.*, 2020). No organismo fetal, deve-se observar que o aumento da biodisponibilidade da 5-HT pode causar alterações no desenvolvimento, tendo em vista a importância da mesma nos processos de cardiogênese por seu envolvimento na morfogênese precoce do coração, desenvolvimento craniofacial e de neurulação por meio da modulação da geração, migração e maturação das células corticais cerebrais (HERLENIUS; LAGERKRANTZ, 2004; LAURENT *et al.*, 2016).

Durante a simpatogênese os níveis de 5-HT não devem ser alterados para mais ou para menos, pois essas oscilações podem estar relacionadas com transtornos psiquiátricos, ansiedade, dependência de drogas e autismo (HERLENIUS; LAGERKRANTZ, 2004).

Essas medicações serão metabolizadas pelo fígado fetal, ainda em desenvolvimento, podendo ocasionar um aumento de sua meia vida. Devido à excreção renal dessas medicações, podem-se observar altos níveis dos fármacos no líquido amniótico. Este pode ser continuamente ingerido pelo feto (RAMPONO *et al.*, 2009; HIRSCHMUGL; WADSACK, 2022).

Quanto às repercussões relacionadas à síndrome de abstinência neonatal ou de descontinuação, são observadas alterações comportamentais transitórias. Alguns autores discordam que esses sejam sintomas de abstinência pela medicação e sugerem que estes sejam sintomas da toxicidade da serotonina, devido ao seu aumento no corpo do neonato, pois as substâncias ativas podem continuar no organismo do neonato por até três dias. Os sintomas observados são alterações comportamentais transitórias, nas duas primeiras semanas, que são revertidas nesse período com o cuidado materno (RAMPONO *et al.*, 2009).

Desta maneira, podem ser associados ao uso de ISRS uma série de anomalias congênitas maiores (GAO *et al.*, 2018), assim como, outros problemas detectados no pós-parto. O uso de ISRS foi associado com aumento de até 5 vezes no risco de convulsões neonatais (UGUZ *et al.*, 2019).

Entre os ISRS, atualmente, a SER é uma das medicações mais indicadas como antidepressivo para uso na gestação (CAMACHO *et al.*, 2016; HOGUE *et al.*, 2017; LARSEN *et al.*, 2015; WOMERSLEY *et al.*, 2017). Segundo levantamento realizado a partir das diretrizes adotadas em 12 países existe um consenso geral sobre a adoção do medicamento em casos que a psicoterapia não apresenta resultados efetivos (MOLENAAR, *et al.*, 2018).

No entanto, as pesquisas existentes deste medicamento ainda são contraditórias e insuficientes. Enquanto algumas pesquisas sinalizam sua segurança quanto a malformações

fetais, abortamentos, nascimentos prematuros e complicações na gestação, como apontado por Kulin e colaboradores (1998); outros apontam repercursões como anomalias congênitas maiores, problemas do desenvolvimento cardíaco, no sistema respiratório e musculoesquelético altera a fertilidade e o desenvolvimento do sistema reprodutor (ARAÚJO; DELGADO, 2020; GAO *et al.*, 2018; LOZANO *et al.*, 2022; PAUMGARTTEN, 2020; WOGELIUS *et al.*, 2006). Em ratas foi observado que a SER pode desregular o ambiente fetal e programar negativamente os processos regulados pela serotonina (MOURA *et al.*, 2023). Além de interferir na neurogênese, podendo comprometer o desenvolvimento somático, neurocomportamental e os reflexos da prole (ANACKER *et al.*, 2011; LOZANO *et al.*, 2021; MOURA *et al.*, 2023).

De acordo com Hogue e colaboradores (2017), a exposição intrauterina a SER acarreta menor índice de Apgar ao nascimento, aumento de cuidados neonatais e um maior índice de internações na Unidade de Terapia Intensiva neonatal, principalmente quando a mãe é tratada com doses mais altas da medicação.

Apesar de não ser a primeira escolha enquanto tratamento contra transtornos afetivos na gestação, a VEN tem sido cada vez mais estudada como uma opção quando há contraindicação do uso de SER (CARVALHO *et al.*, 2020). No entanto, as evidências científicas atuais ainda não são suficientes para sinalizarem sua segurança.

A exposição pré-natal a VEN, segundo Laurent e colaboradores (2016), acarretou diminuição do peso placentário e índice de eficiência reduzido em ratos, bem como a diminuição da expressão de genes que regulam o transporte de serotonina.

Todavia, apesar destes achados, os resultados a respeito do uso da VEN na gestação são controversos. Alguns estudos encontraram resultados inconclusivos como é o caso das pesquisas de Bérard e colaboradores (2017) e Goracci e colaboradores (2015) quanto a incidência de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido, e outros chegam a sinalizar uma maior segurança frente ao uso da VEN na gestação em relação a malformações (BELLANTUONO *et al.*, 2015; FURU *et al.*, 2015; LASSEN; ENNIS; DAMKIER, 2015).

Cabe ressaltar que a preocupação com as repercussões do uso dessas medicações em longo prazo, são recentes e por isso, grande parte dos estudos destina-se a pesquisar os efeitos deletérios na gestação e nascimentos. No entanto, em 1986, David Barker e seus colaboradores, iniciaram os estudos a respeito de um novo conceito, *Development origins of health and disease* (DOHaD). Este conceito considera que agravos ocorridos no início do desenvolvimento do indivíduo podem aumentar as chances do desenvolvimento de patologias

crônicas ao longo da vida, como obesidade, diabetes e doenças cardiovasculares (SILVEIRA *et al.*, 2007).

Assim, tornam-se importantes maiores investigações também neste sentido, por meio de acompanhamentos mais extensos, não só nos agravos físicos, mas também psicossociais, como possíveis consequências do uso de medicações na gestação.

2.4 MODELO EXPERIMENTAL

O estudo experimental foi desenvolvido a partir de um modelo de pesquisa animal, tendo em vista, as limitações éticas óbvias de estudos de medicamentos em gestação de humanos. Para tanto, optou-se pela utilização de roedores, modelo largamente utilizado na biologia da reprodução, pela grande similaridade dessas espécies com a espécie humana em suas características relacionadas a interações materno-fetais por meio da placenta hemocorial (AMARANTE-PAFFARO, 2011; GEORGIADES *et al.*, 2002).

Outros aspectos também são considerados, como manutenção destes no biotério ser fácil e de baixo custo se comparada a outras espécies (LAPICHIK; MATTARAIA; KO, 2009). Além disso, as fêmeas de roedores possuem um curto período gestacional e uma grande quantidade de filhotes por ninhada facilitando a obtenção rápida de resultados (MEZADRI *et al.*, 2004). Por fim, o extenso conhecimento acerca desses animais proporciona facilidade no seu manuseio e na adaptação a diversos ambientes (MENDES *et al.*, 2017).

Observa-se que a gestação de camundongos, assim como a humana, pode ser dividida em três períodos: pré-embrionário, embrionário (ou organogênese) e fetal. O período pré-embrionário refere-se aos cinco primeiros dias após o acasalamento de roedores, no qual as células embrionárias são totipotentes. Corresponde às três primeiras semanas após a fertilização em humanos. O período embrionário dos roedores, entre o 6° e o 15° ddg, correspondente ao intervalo entre 4ª e 8ª semana de gestação humana, inicia-se com a implantação do blastocisto, com intensa proliferação celular para a formação dos principais órgãos e tecidos. Ainda neste período, aos 11,5 ddg, a placenta já está formada, apesar de apresentar um tamanho reduzido. Em humanos, a placenta apresenta-se funcional na 12ª semana de gestação. No 15° ddg, inicia-se o período fetal do roedor, (9ª semana até o nascimento em humanos) com a maturação funcional dos órgãos e crescimento fetal, estendendo-se até o final da prenhez, que dura entre 18 e 21 dias. Em comparação, a gestação humana dura entre 37 a 41 semanas (DAMASCENO *et al.*, 2008; MOORE, 2016).

Dentro do contexto apresentado, este trabalho pode ser dividido em dois eixos independentes. O primeiro que consiste em um estudo regional referente ao acompanhamento gestacional e pueril de gestantes atendidas em unidades de atenção primária à saúde de um município do Sul de Minas Gerais, com o intuito de dimensionar a utilização de antidepressivos durante a gestação e associá-lo aos desfechos gestacionais e do pós-parto. O segundo eixo apresenta um trabalho experimental, baseando-se na relevante utilização de antidepressivos na atualidade, para avaliação comparativa, por meio do modelo de biologia da reprodução de camundongos, dos efeitos da SER e VEN ministradas durante a gestação. A escolha dos medicamentos selecionados para este estudo se deve a alta incidência do uso da SER para transtornos de depressão e ansiedade, apesar da existência de dados controversos quanto ao seu uso na gestação, bem como o fato da VEN ser apontada como um medicamento relativamente novo e promissor, que ainda não apresenta dados suficientes a respeito da sua utilização na gestação.

3 JUSTIFICATIVA

Conhecer as terapias medicamentosas utilizadas na gestação e suas repercussões, bem como analisar novas alternativas, é de grande importância para a comunidade em geral, profissionais da saúde e comunidade científica.

A gestante em sofrimento mental, além de conviver com o transtorno, se depara com a necessidade de adequações ao tratamento, bem como a possibilidade de repercussões negativas para o feto. Essas têm grande impacto no indivíduo e na família, bem como nos serviços de saúde que recebem essas demandas.

Para o profissional de saúde, tratar uma gestante com sofrimento mental representa um desafio, frente às incertezas da segurança das medicações, comprometendo uma avaliação acurada entre o risco e o benefício do tratamento.

Tais incertezas resultam da produção científica, que atualmente, ainda é escassa em relação às repercussões na gestação do uso de medicações, como SER e VEN, principalmente em relação aos seus efeitos deletérios em longo prazo. Dentro deste contexto, os ISRS correspondem ao grupo de medicamento mais prescritos sendo a SER o fármaco que mais se destaca junto às prescrições clínicas da atualidade, no entanto, apesar de ser considerada relativamente seguro, ainda existem dados controversos sobre as consequências para a gestação e desenvolvimento do neonato. Por outro lado, os IRSNs correspondem ao segundo grupo de psicotrópicos mais utilizados como tratamento dos transtornos depressivos, este grupo de medicamentos possui fármacos de produção mais recente, sendo a VEN seu principal representante que apesar de promissor, não possui dados que apontem sua eficiência e risco durante a gestação.

Assim, esse trabalho é pioneiro em analisar os efeitos do uso dos antidepressivos SER e VEN, de forma comparativa, desde o período pré-concepcional até a fase de adulto-jovem de camundongos. Traz também um embasamento sobre o atual cenário terapêutico no município em relação ao tratamento do sofrimento mental em gestantes e seus resultados nos desfechos gestacionais.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Este estudo objetiva a realização de um levantamento quanto ao uso e repercussão da prescrição de antidepressivos na gestação em unidades de atendimento básico de saúde do município de Alfenas, além de realizar uma análise experimental comparativa dos efeitos da SER e VEN durante a gestação de camundongos *Swiss* e mensurar algumas consequências para gestante e para o desenvolvimento e comportamento da prole.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Objetivos específicos referentes à parte I do trabalho são:

- a) traçar o perfil das mulheres que realizaram acompanhamento pré-natal em três unidades de Estratégia de Saúde da Família de um município do Sul de Minas Gerais, nos anos de 2019 a 2022;
- b) averiguar a frequência do uso de medicações em gestantes destas unidades;
- c) averiguar a frequência do uso de medicações antidepressivas em gestantes destas unidades;
- d) analisar os dados secundários referentes às pacientes quanto ao período gestacional, parto e condições de nascimento dos recém-nascidos e correlacioná-los com o uso ou não desses medicamentos na gestação.

Objetivos específicos referentes à parte II do trabalho são:

- a) avaliar os possíveis efeitos decorrentes dos tratamentos com SER e VEN:
 - no ciclo estral das fêmeas;
 - na resistência a cópula e a latência à prenhez;
 - nas taxas de implantação, viabilidade e perda gestacional;
 - no crescimento intra-uterino;
 - no ganho de peso e ingesta materna;
 - no tamanho e peso de nascimento da ninhada;
 - nos parâmetros de crescimento, desenvolvimento físico e neurológico da prole;
 - nos padrões comportamentais preditivos de ansiedade, depressão, sociabilidade, exploração e memória da prole adulta-jovem.

5 MÉTODOLOGIA PARTE I

5.1 TIPO DE ESTUDO

Este é um estudo quantitativo e descritivo. O estudo quantitativo diz respeito a tudo que pode ser mensurado em números, classificado e analisado. Permite medir ou quantificar dados coletados através do uso de técnicas estatísticas, proporcionando uma dimensão mensurável da realidade (RAMOS; RAMOS; BUSNELO, 2003).

A pesquisa correlacional consiste na verificação das relações existente entre duas variáveis, por meio de métodos estatísticos, com o objetivo de descobrir se este relacionamento é real ou devido a um erro amostral (DANCEY; REIDY, 2006).

5.2 LOCAL DE ESTUDO

O levantamento de dados a seguir, foi realizado em quatro Estratégias de Saúde da Família (ESF), que funcionam em três unidades de Atenção Primária à Saúde (APS), de um município de médio porte do Sul de Minas Gerais.

Tais unidades foram elencadas pela sua localização em áreas periféricas do município e quanto à disponibilidade dos dados, priorizando aquelas que apresentavam os dados em formato de prontuários eletrônicos.

5.3 POPULAÇÃO DE ESTUDO

Trabalhou-se com o binômio mãe (gestante) e filho, partindo da população de gestantes que realizaram acompanhamento pré-natal nas unidades descritas no item anterior. Foram incluídos na pesquisa, todos os prontuários de mulheres que realizaram consulta de pré-natal a partir de janeiro de 2019 e tiveram seus partos até setembro de 2022.

Foram excluídos dados de mulheres que realizaram o acompanhamento pré-natal em outros serviços, de natureza privada ou pública, sem o devido relato de acompanhamento conjunto na unidade de APS. Tal medida teve como intuito preservar a acurácia das informações quanto a possíveis diagnósticos ou prescrições medicamentosas durante a gestação realizadas em outros serviços, sem a devida documentação na APS.

5.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados ocorreu, no segundo semestre de 2022, a partir de dados secundários avaliados pela pesquisadora, nos prontuários das mulheres. Foram registrados os dados: data de nascimento, raça, estado civil, data da última menstruação, data provável do parto, tipo de gestação, risco gestacional, número de gestações, partos e abortamentos (G.P.A.); diagnóstico de doenças crônicas, uso de medicações contínuas utilizadas antes da descoberta da gestação, patologias diagnosticadas na gestação e medicações utilizadas na gestação.

Os dados referentes às condições de parto e nascimento dos neonatos foram coletados dos prontuários dos mesmos, quando disponíveis na unidade. Foram extraídos: data do parto, idade gestacional no momento do parto, tipo de parto, índice de Apgar, antropometria ao nascer, necessidade de procedimentos para suporte de vida ao nascimento e presença de malformações maiores no primeiro exame físico.

Para auxiliar a coleta de dados, foi utilizado o instrumento em formato de planilha, Apêndice 1.

5.5 TRATAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

Os dados obtidos foram transcritos para um banco de dados em planilha do MS-Excel, versão 2016, onde foram submetidos a análises de estatística descritiva.

Para a análise descritiva, a fim de melhor compreensão da variável índice de Apgar, adotou-se a classificação desses valores em alto (10-7), médio (4-6) e baixo (0-3), como sugerido por Queiroz e colaboradores (2018).

A fim de diminuir as distorções referentes às medidas antropométricas decorrentes de fatores como a prematuridade, adotou-se, além das medidas antropométricas isoladas, a razão entre o peso e o perímetro cefálico. Segundo Pedraza e colaboradores (2022), essa medida possibilita uma melhor avaliação do comprometimento do crescimento fetal. Esta razão de proporcionalidade considera como desproporcionais valores $>0,87$ g/cm.

Posteriormente, o banco de dados gerado foi transportado para o *Software Statistical Package for Social Science* (SPSS) versão 22.0 para proceder às análises de associação.

Para a análise de associação, por meio do Teste de *Mann-Whitney*, as variáveis referentes ao uso de medicações na gestação, patologias psiquiátricas na gestação e uso de antidepressivos na gestação foram associadas com as variáveis numéricas: índice de Apgar no quinto e décimo minuto; Peso (P) ao nascer, altura ao nascer, Perímetro Cefálico (PC) ao nascer e razão P/PC.

Para as variáveis de natureza dicotômica, necessidade de procedimentos para suporte de vida ao nascer e presença de malformações maiores identificadas no primeiro exame físico, foi utilizado o Teste de *Fisher*.

A escolha destes testes baseou-se na não normalidade da amostra, sendo esses não paramétricos. Ressalta-se que, tendo em vista o tamanho da amostra, os testes adotados apresentaram como significantes diferenças na ordem de 10%, não evidenciando alterações sutis, possivelmente de baixa importância clínica.

5.6 ASPECTOS ÉTICOS

O seguinte estudo foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), seguindo as exigências da Resolução N° 466/2012, que trata de pesquisas envolvendo seres humanos (BRASIL, 2013). O parecer de aprovação recebeu o n° 25981419.5.0000.5142, conforme (ANEXO I).

6 RESULTADOS PARTE I

A seguir, estão apresentados os resultados obtidos, ilustrados em forma de tabelas e gráficos.

6.1 CARACTERIZAÇÃO E HISTÓRICO DAS GESTANTES

Este texto mostra uma análise dos dados secundários referentes há 188 nascimentos, oriundos das gestações de 184 mulheres, sendo que cada nascimento foi computado separadamente, considerando que as repercussões foram analisadas para cada neonato isoladamente.

As características sociodemográficas identificadas (Tabela 1) mostram que as gestantes apresentam-se majoritariamente na faixa etária entre 17 e 35 anos (84,23%), sendo a etnia autodeclarada branca (46,74%) como a mais predominante. Quanto ao estado civil, 34,78% dos registros sinalizavam que a gestantes estavam em situação marital, no entanto, um número substancial de prontuários (51,63%) encontrava-se sem essa informação.

Tabela 1 - Distribuição de gestantes de acordo com os dados sociodemográficos, Alfenas - MG, 2023 (n=184).

Variáveis	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
IDADE (em anos)		
13-16	10	5,45
17-35	155	84,23
>35	19	10,32
Total	184	100,00
COR		
Branca	86	46,74
Parda	57	30,98
Negra	14	07,61
Sem informação	27	14,67
Total	184	100,00
ESTADO CIVIL		
Com companheiro (a)	64	34,78
Sem companheiro (a)	25	13,59
Sem informação	95	51,63
Total	184	100,00

Fonte: Autora (2023).

De acordo com o histórico obstétrico dessas mulheres (Tabela 2) foi possível observar que grande parte eram primigestas (32,61%), seguidas das secundigestas (30,30%). Quanto ao histórico de abortamento, 70,65%, nunca passaram por uma gestação com esse tipo de desfecho.

Tabela 2 – Distribuição de gestantes de acordo com o histórico obstétrico, Alfenas-MG, 2023 (n=184).

Variáveis	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
GESTAÇÕES		
Primigesta	60	32,61
Secundigesta	56	30,44
Tercigesta	33	17,93
Quadrigesta ou mais	32	17,39
Sem registro	3	01,63
Total	184	100,0
NÚMERO ABORTAMENTOS		
0	130	70,65
1	42	22,83
2	7	03,80
3	2	01,09
Sem registro	3	01,63
Total	184	100,0

Fonte: Autora (2023).

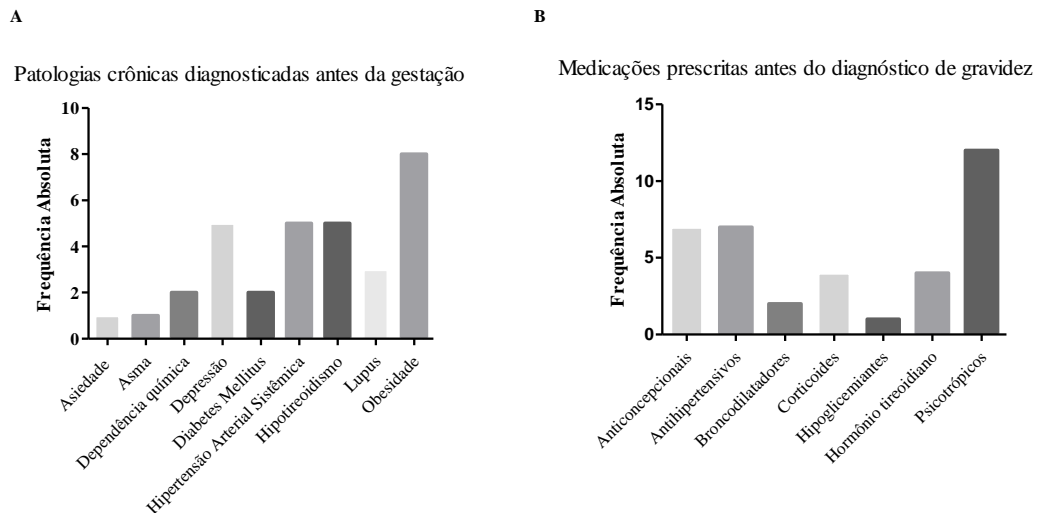
Em relação ao histórico clínico das gestantes investigadas, 72,83% (134) negaram ter doenças crônicas conhecidas previamente em suas anamneses, 2,17% (4) não apresentavam registros sobre essa informação e 25,00% (46) apresentavam algum registro de condição crônica anterior à gestação. Dentre essas, foram identificadas 22 condições crônicas, apresentadas conforme sua frequência (Figura 1A). De acordo com os dados levantados, o diagnóstico mais frequente entre essas mulheres foi o de obesidade, com frequência absoluta de oito indivíduos.

Levando-se em consideração a temática do presente estudo, que ao agrupar esses dados por classes de patologias, os Transtornos Mentais [Ansiedade (n=5), Dependência Química (n=2), Depressão (n=5) e Síndrome do Pânico (n=1)] representam a maior classe de patologias. Dessa forma, 7,06% (n=13) das gestantes apresentavam algum diagnóstico prévio de transtornos mentais, sendo que dessas, cinco apresentavam alguma comorbidade.

Foram excluídas do gráfico de patologias que se apresentaram somente em um indivíduo, sendo elas: Descondrilopatia, Doença de Fabre, Epilepsia, Insuficiência Valvar,

Tromboembolismo, Retardo mental, Fibromialgia, Arritmia Cardíaca Leve, Epiema crônico, Síndrome Antifosfolípide, Glaucoma, Infecção do Trato Urinário de repetição e Síndrome do Pânico.

Figura 1 – Distribuição de patologias crônicas e medicações prescritas antes do diagnóstico de gravidez, discriminadas por classes.



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Distribuição de patologias crônicas diagnosticadas antes da gestação, de acordo com sua frequência;

B) Distribuição das medicações prescritas antes do diagnóstico de gravidez, discriminadas por classes.

Em relação aos tratamentos, 15,76% (n=29) das mulheres faziam uso de medicação de uso contínuo anterior à descoberta da gestação, sendo que 83,70% (n=154) do total de mulheres não realizavam nenhum tratamento medicamentoso e, apenas em um dos prontuários, não havia essa informação.

Congruente aos valores encontrados para os diagnósticos de transtornos mentais, dentre os medicamentos utilizados, o grupo formado pelos psicotrópicos representa a classe com maior número de prescrições (12) (Figura 1B), sendo que as medicações encontradas para este grupo foram: Amitriptilina (1), Nortriptilina (1), Citalopram (1), Clonazepan (3) Fluoxetina (2), Quetiapina (1) e Sertralina (3); conforme especificado na Tabela 3. Ao todo, nove mulheres faziam uso de medicações psicotrópicas em uso contínuo, sendo que cinco dessas faziam uso concomitante com outras medicações e três utilizavam mais de um psicotrópico.

Dentre as outras classes medicamentosas, destacam-se os anticoncepcionais que apresentam sete prescrições, no entanto, não se tem especificado nesses prontuários qual o

tipo ou composição dos mesmos (Tabela 3). Sobre essa classe é importante ressaltar que as mulheres para as quais os anticoncepcionais foram prescritos não realizam mais nenhum tipo de tratamento medicamentoso, o que excluiria a possibilidade destes terem sido prescritos como prevenção de gestações indesejadas durante tratamentos contraindicados na gravidez.

Tabela 3 - Distribuição das medicações utilizadas pelas gestantes antes do diagnóstico de gravidez, Alfenas-MG, 2023.

Medicamentos	Número de prescrições
ANTICONCEPCIONAIS NÃO ESPECIFICADOS	7
ANTIHIPERTENSIVOS/DIURÉTICOS	
Atenolol	1
Clortaridona	1
Losartana	2
Metoprolol	1
Hidroclorotiazida	2
ANTIBIÓTICOS	
Cefalexina	1
Fosfomicina	1
ANTIMALÁRICO	
Hidroxicloroquina	2
BRONCODILATADOR	
Salbutamol	2
HIPOGLICEMIANTES	
Insulina NPH/Regular	1
HORMÔNIO TIREOIDIANO	
Levotiroxina	4
IMUNOSSUPRESSOR	
Azatioprina	2
PSICOTRÓPICOS	
Amitriptilina	1
Citalopram	1
Clonazepam	3
Fluoxetina	2
Nortriptilina	1
Quetiapina	1
Sertralina	3

Fonte: Autora (2023).

Outras prescrições de medicações também foram encontradas no levantamento de medicações de uso contínuo pré-gestacional, não se encaixando em nenhuma das classificações acima e apresentando menores frequências: hidroxizine (1), Antiinflamatório não especificado (1), Timolol colírio (1) e Ácido acetilsalicílico (1).

Em continuação a caracterização da amostra, as gestações avaliadas neste estudo foram distribuídas quanto ao ano de início, tipo de gestação (única, gemelar e trigemelar) e classificação quanto ao risco gestacional (Tabela 4).

As gestações pesquisadas foram mais numerosas nos anos de 2020 (33,70%) e 2019 (31,52%). É importante ressaltar que foram consideradas as gestações que estavam em acompanhamento a partir de janeiro de 2019 e findaram até setembro de 2022. Dessa forma, o número reduzido nos anos de 2018 e 2022 poderia ser explicado pelo recorte do estudo.

Tabela 4 - Distribuição das gestações de acordo com o ano de início, Alfenas-MG, 2023 (n=184).

Variáveis	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
ANOS		
2018	14	07,61
2019	58	31,52
2020	62	33,70
2021	48	26,09
2022	2	01,08
Total	184	100,0
TIPO DE GESTAÇÃO		
Gestação única	180	97,83
Gemelares	3	01,63
Trigemelares	1	00,54
Total	184	100,0
RISCO GESTACIONAL		
Risco habitual	95	51,63
Alto risco	74	40,22
Sem registro	15	08,15
Total	184	100,0

Fonte: Autora (2023).

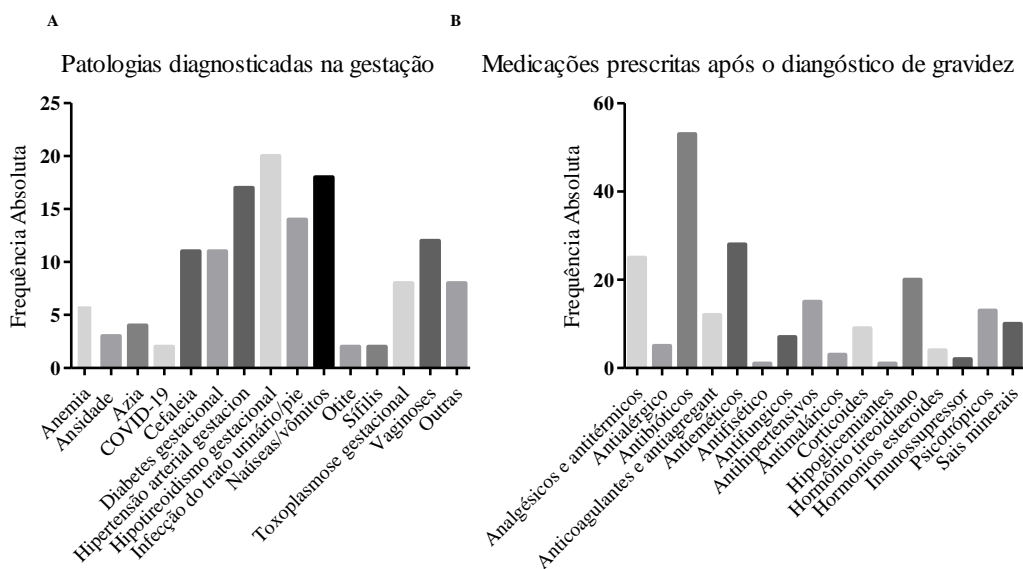
A grande maioria apresentava somente um feto (97,83%). Tratando-se de risco gestacional, a população de estudo apresentou valores próximos entre gestações de risco

habitual (51,63%) e de alto risco (40,22%).

6.2 PATOLOGIAS E USO DE MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO

Com o acompanhamento dos dados relatados nos prontuários foi possível observar que, no decorrer da gestação, algumas mulheres foram diagnosticadas com novas patologias, (Figura 2A) sendo necessária intervenção com tratamento medicamentoso. Além da necessidade de continuarem os tratamentos das condições crônicas pré-existentes.

Figura 2 – Distribuição das patologias diagnosticadas na gestação e das medicações prescritas após o diagnóstico de gravidez



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Distribuição das patologias diagnosticadas na gestação;

B) Distribuição das medicações prescritas após o diagnóstico de gravidez, discriminadas por classes.

Do total de gestantes, 55,44% (102) receberam algum diagnóstico médico durante a gestação e a intercorrência de maior frequência encontrada foi o Hipotireoidismo Gestacional (20) seguida de náuseas/vômitos (18) e Hipertensão Arterial (17).

Outras patologias foram diagnosticadas em apenas uma gestante, não sendo incluídas no gráfico, sendo elas: nefrolitíase, obesidade, diarreia, dermatite alérgica e alterações cardíacas; herpes genital; complicações gestacionais: insuficiência placentária, descolamento prematuro de placenta, placenta prévia e risco de parto prematuro; sinais e sintomas comuns

na gestação como dor em baixo ventre, varizes; infecções como: sinusite e infecção devido a inserção de *pircing*.

Quanto aos transtornos mentais, enfatizados neste estudo, observou-se que três (1,63%) mulheres foram diagnosticadas com ansiedade na gestação.

A fim de conhecer os tratamentos adotados, as medicações utilizadas durante o período gestacional foram levantadas, considerando as prescrições médicas, bem como o relato das pacientes registrado no prontuário durante as anamneses (Figura 2B). Da população pesquisada, apenas 42,39% (n=78) não fizeram uso de medicações durante a gestação, além das suplementações vitamínicas protocolares.

Quando agrupados por suas classes terapêuticas, os medicamentos mais prescritos foram os antibióticos, totalizando 53 prescrições, seguidos de antieméticos (28), analgésicos e antitérmicos (25). Já os psicotrópicos, classe em que estão contidos os antidepressivos, foco deste estudo, apresentaram 13 prescrições.

Na tabela 5, foi discriminado cada um dos medicamentos utilizados de acordo com o seu grupo de ação. A medicação mais descrita nos prontuários como utilizada após o diagnóstico de gestação foi o paracetamol (22) seguido de hormônio tiroideano (20) e metildopa (11).

Avaliando o uso de psicotrópicos foram encontradas 13 prescrições, distribuídas em nove prontuários. Ressalta-se ainda, que todas as mulheres que fizeram uso de psicotrópicos estavam em uso de algum antidepressivo, acompanhado ou não de ansiolíticos, sendo o mais prescrito dessa classe, a sertralina (5).

Tabela 5 - Distribuição das medicações utilizadas pelas gestantes após o diagnóstico de gravidez, Alfenas-MG, 2023 (n=184).

(Continua)

Medicamentos	Número de mulheres que utilizaram
ANALGÉSICOS E ANTITÉRMICOS	
Escopolamina	8
Dipirona	5
Paracetamol	22
ANSIOLÍTICOS E ANTIDEPRESSIVOS	
Diazepan	1
Fluoxetina	4
Levopromazina	1

Tabela 5 - Distribuição das medicações utilizadas pelas gestantes após o diagnóstico de gravidez, Alfenas-MG, 2023 (n=184).

(Continua)

Medicamentos	Número de mulheres que utilizaram
Nortriptilina	1
Sertralina	5
Clonazepan	1
ANTIALÉRGICOS	
Loratadina	5
ANTIBIOTICOS	
Amoxicilina	10
Cefalexina	9
Ceftriaxona	1
Ciprofloxacino	2
Clindamicina	1
Espiramicina	4
Fosfomicina	1
Metronidazol	3
Neomicina	1
Nitrofurantoína	8
Penicilina	3
Pirimetamina+sulfadiazina	4
Não especificados	6
ANTICOAGULANTES E ANTIAGREGANTES PLAQUETÁRIOS	
Ácido acetilsalicílico	10
Enoxheparina	2
ANTIMALÁRICOS	3
Hidroxicloroquina	
ANTIEMÉTICOS/ANTIÁCIDOS GÁSTRICOS	
Dimenidrinato	11
Hidróxido de alumínio	4
Meclizina	4
Metoclopramida	1
Ondansetrona	8
ANTIFISÉTICO	
Dimeticona	1
ANTIFÚNGICOS	
Fluconazol	1
Cetoconazol	1
Crotrimazol	1

Tabela 5 – Distribuição das medicações utilizadas pelas gestantes após o diagnóstico de gravidez, Alfenas-MG, 2023 (n=184).

(Conclusão)

Medicamentos	Número de mulheres que utilizaram
Nistatina	4
ANTIHIPERTENSIVOS	
Atenolol	1
Captopril	1
Metropolol	1
Metildopa	11
Propranolol	1
CORTICOIDES	
Beclometasona+salbutamol	1
Betametasona	4
Budesonida	1
Hidrocortisona	1
Prednisolona	1
Prednisona	1
HIPOGLICEMIANTES	
Metformina	1
HORMÔNIO TIREOIDIANO	
Levotiroxina	20
HORMÔNIOS ESTEROIDES	
Didrogesteron	1
Progesterona	3
IMUNOSSUPRESSOR	
Azatioprina	2
SAIS MINERAIS	
Calcio	9
Magnésio	1
REPOSITOR DE MICROBIOTA INTESTINAL	
<i>Saccharomyces boulardii-17</i>	1

Fonte: Autora (2023).

6.3 DESFECHO GESTACIONAL

Com o intuito de detectar possíveis repercussões do uso das medicações

antidepressivas na gestação foram acompanhados, junto aos prontuários das gestantes, os desfechos gestacionais (Tabela 6), assim como foram elencados alguns parâmetros de nascimento dos neonatos (Tabela 7).

Os desfechos gestacionais consistiram majoritariamente em nascidos vivos 82,98% (n=156), por meio de partos do tipo cesareana 47,87% (n=90). Os desfechos negativos, óbitos fetais e abortamentos, somaram um total de 10,1% (n=19).

Tabela 6 - Distribuição dos desfechos, tipos de parto e idade gestacional no parto das gestações acompanhadas, Alfenas-MG, 2023 (n=188).

Variáveis	Frequência Absoluta	Frequência Relativa (%)
Nascimentos	156,0	82,98
Óbitos fetais	02,00	01,06
Abortamentos	17,00	09,04
Sem registro	13,00	06,92
Total	188,0	100,0
TIPO DE PARTO		
Vaginal	46,00	24,47
Cesárea	90,00	47,87
Sem registro	52,00	27,66
Total	188,0	100,0
IDADE GESTACIONAL		
Prematuro (<37s)	11,00	05,85
À termo (37-42s)	114,0	60,64
Pós-termo (>42s)	01,00	00,53
Sem registro	62,00	32,98
Total	188,0	100,0

Fonte: Autora (2023).

Os dados referentes à idade gestacional dos neonatos foram considerados conforme avaliação do Método de Capurro ao nascer, sendo assim constatada uma maior porcentagem de nascimentos a termo, 60,64% (n=114) e o índice de prematuros foi de 5,85% (n=11). Muitos prontuários não apresentaram registro deste dado, 32,98% (n=62).

Para melhor compreensão das condições de nascimento desses neonatos e a possibilidade de efeitos deletérios do uso de medicações antidepressivas na gestação, foram apresentadas índices de APGAR e as medidas antropométricas desses neonatos ao nascer, incluindo a o coeficiente de proporcionalidade (peso/perímetro cefálico) na tabela 7.

Em todos os grupos, os valores encontrados para o Índice de Apgar, nos dois momentos (5° e 10° min.), podem ser classificados como altos. No entanto, os valores apresentados pelos neonatos de mãe que fizeram uso de antidepressivos apresentaram médias menores que os demais grupos.

Avaliando a antropometria a nascer, observa-se também que os valores referentes ao peso, altura, perímetro cefálico apresentaram médias inferiores no grupo de gestantes que fizeram o uso de antidepressivos, se comparados àqueles que não fizeram uso de medicações. Quanto a razão peso/perímetro cefálico, o grupo de neonatos provenientes de gestações em que a mãe fez uso de antidepressivos, foi o único a apresentar uma média considerada como desproporcional ($81,38 \pm 15,04$), indicando um aumento significativo do índice de crescimento intra-uterino reduzido (CIUR).

Tabela 7 – Estatística descritiva dos parâmetros de nascimentos dos indivíduos discriminados de acordo com o tratamento medicamentoso das gestantes, Alfenas-MG, 2023.

	APGAR 5	APGAR 10	PESO (g)	Altura (cm)	PC (cm)	P/PC (g/cm)
Geral	(n=125)	(n=125)	(n=125)	(n=89)	(n=83)	(n=83)
Média	8,69	9,47	3123	47,88	33,98	93,94
Mediana	9	10	3150	48	34,00	92,86
Mínimo	4	6	1200	40,5	26,50	45,28
Máximo	10	10	4655	62,0	39,00	130,00
Desvio padrão	1,06	0,67	518,18	2,86	1,81	12,76
Sem uso de medicamentos	(n=51)	(n=51)	(n=51)	(n=39)	(n=35)	(n=35)
Média	8,60	9,35	3206	48,79	34,19	93,31
Mediana	9	10	3165	49,00	34,00	93,91
Mínimo	6	8	1800	45,00	30,00	60,00
Máximo	10	10	4655	62,00	39,00	125,81
Desvio padrão	0,82	0,85	439,95	02,58	1,73	10,81
Uso de medicações	(n=74)	(n=74)	(n=74)	(n=50)	(n=48)	(n=48)
Média	8,58	9,37	3066	47,16	33,83	90,94
Mediana	9	9	3072	47,5	34,0	92,25
Mínimo	4	6	1200	36,5	26,5	45,28
Máximo	10	10	4550	55,0	37,0	130,00
Desvio padrão	1,20	0,73	561,61	02,68	1,87	14,03
Uso de antidepressivos	(n=9)	(n=9)	(n=9)	(n=7)	(n=7)	(n=7)
Média	7,43	8,71	2727	45,36	33,29	81,38
Mediana	7	9	2870	47,00	33,50	84,41
Mínimo	4	6	1760	40,50	30	58,67
Máximo	10	10	3530	49,00	35,5	105,37
Desvio padrão	2,07	1,25	527,39	3,36	1,87	15,04

Fonte: Autora (2023).

Quanto à necessidade de procedimentos para suporte de vida ao nascimento, oito indivíduos necessitaram deste tipo de assistência, na população geral, cinco no grupo de neonatos que não fizeram uso de medicações, três no grupo que fez uso de alguma medicação e uma no grupo em que as gestantes fizeram uso de antidepressivos.

Sobre a presença de malformações maiores identificadas no primeiro exame físico, cinco indivíduos apresentaram alguma malformação na população geral, uma no grupo de neonatos que não fizeram uso de medicações, quatro no grupo que fez uso de alguma medicação e nenhuma no grupo em que as gestantes fizeram uso de antidepressivos.

A fim de comprovar a significância das associações entre repercussões negativas e o uso de antidepressivos, na tabela 8, são observadas as médias dos grupos, bem como os valores de p para o teste de *Mann-Whitney*, utilizado para associações entre as variáveis referentes ao tratamento, patologia e as grandezas de natureza numérica.

Tabela 8 – Associação entre as variáveis clínicas da gestação e as variáveis numéricas correspondentes às condições de nascimento dos neonatos. Alfenas-MG, 2023.

Variáveis			Apgar 5	Apgar 10	Peso (g)	Altura (cm)	PC (cm)	P/PC (g/cm)
Uso de medicações na gestação	Sim	25%	7,000	9,000	2540	43,38	32,75	84,52
		Mediana	9,000	9,000	3145	47,00	35,00	92,25
		75%	9,000	10,00	3360	48,00	35,50	97,64
	Não	25%	8,500	9,000	2995	47,50	33,50	87,71
		Mediana	9,000	10,00	3170	49,00	34,00	93,91
		75%	9,000	10,00	3468	49,00	35,00	100,3
		p	0,441	0,131	0,118	0,005	0,713	0,171
Uso de antidepressivos na gestação	Sim	25%	6,000	9,000	2380	20,25	15,00	68,44
		Mediana	7,000	9,000	2870	44,00	33,00	84,41
		75%	9,000	9,000	3083	47,75	34,50	88,59
	Não	25%	9,000	9,000	2923	47,00	33,00	87,83
		Mediana	9,000	10,00	3155	48,00	34,00	93,25
		75%	9,000	10,00	3411	49,00	35,00	98,71
		p	0,049	0,021	0,013	0,033	0,341	0,026
Diagnóstico de patologias psiquiátricas	Sim	25%	7,000	9,000	3020	49,00	35,00	86,29
		Mediana	8,500	9,500	3310	49,50	35,75	95,27
		75%	10,00	10,00	3805	50,00	36,50	104,2
	Não	25%	9,000	9,000	2878	47,00	33,00	85,81
		Mediana	9,000	10,00	3148	48,00	34,00	92,86
		75%	9,000	10,00	3393	49,00	35,00	98,34
		p	0,930	0,973	0,393	0,147	0,099	0,699

Fonte: Autora (2023).

Por meio das associações realizadas, pode-se confirmar que as alterações referentes aos índices de APGAR, peso, altura e a razão P/PC estão associadas ao uso de antidepressivos na gestação. Observa-se ainda, que essas alterações não estão associadas de forma significativa ao uso de medicações em geral ou a existência do diagnóstico de doença psiquiátrica na gestação.

Em sequência, na tabela 9, são apresentadas as correlações entre as variáveis relacionadas ao uso de medicações, existência de patologias psiquiátricas e as variáveis de natureza dicotômica relacionadas às condições de nascimento. Os dados demonstram que não há associações entre essas variáveis com o diagnóstico de doenças psiquiátricas.

Tabela 9 – Associações entre as variáveis clínicas da gestação e as variáveis numéricas correspondentes as condições de nascimento dos neonatos. Alfenas-MG, 2023.

Variáveis	Necessidade de suporte de vida	Malformações
Patologias psiquiátricas na gestação	p= 0,077	p= 0,688
Uso de medicações na gestação	p= 0,063	p= 0,369
Uso de antidepressivos na gestação	p= 0,298	p= 0,767

Fonte: Autora (2023). Teste exato de Fisher, *associação para $p > 0,05$.

A fim de procurar outros fatores que se associassem aos piores resultados neonatais, outras variáveis também foram testadas para associações com avaliações ao nascimento. Foram elas: diagnóstico de patologias crônicas, patologias psiquiátricas prévias a gestação, uso de antidepressivos prévios a gestação, uso de antidepressivos associados a outros tratamentos prévios a gestação, patologias na gestação, patologias psiquiátricas com outras comorbidades na gestação, uso de antidepressivos na gestação associado a outras medicações na gestação, uso de mais de um psicotrópico na gestação. Todas essas variáveis não apresentaram associações significativas em relação aos parâmetros de nascimento.

7 DISCUSSÃO PARTE I

A seguir, os resultados referentes aos dados coletados na parte I da pesquisa, serão discutidos com base na literatura atual.

7.1 CARACTERIZAÇÃO E HISTÓRICO DAS GESTANTES

Quanto à caracterização da amostra pesquisada, estudos nacionais e internacionais que objetivaram traçar um perfil sociodemográfico de gestantes apresentaram resultados semelhantes para a faixa etária e situação marital (ASSIS *et al.*, 2021; FERNANDES; CAMPOS; FRANCISCO, 2019; NERY *et al.*, 2020; PEREIRA *et al.*, 2020; SAMPAIO; ROCHA; LEAL, 2018; TORQUATO *et al.*, 2018; WONG *et al.*, 2019).

Conforme apontado pelo manual de Gestações de Alto Risco do Ministério da Saúde (2022), a população de estudo concentra-se na faixa etária que não representa um fator intrínseco associado ao maior risco gestacional. Segundo metanálise realizada por Pinheiro e colaboradores (2019), apesar de não existir um consenso absoluto sobre o assunto, gestações de mulheres com 35 anos ou mais, consideradas tardias, tendem a resultarem em maiores índices de patologias na gestação, necessidade de indução de parto e parto cirúrgico, prematuridade, baixo peso ao nascimento, necessidade de internação dos neonatos em UTI neonatal, piores índices de Apgar, além de maiores chances de óbito fetal e morte neonatal.

O outro extremo de idade também representa um aumento do risco gestacional. De acordo com um estudo do tipo cohort realizado no Canadá por Wong e colaboradores (2019), a gravidez na adolescência, apesar de não ser associada a piores resultados perinatais, foi relacionada a piores condições socioeconômicas, maior índice de depressão na gestação, de uso de drogas e substâncias ilícitas e lícitas, além de menores índices de Apgar. Em um estudo nacional, utilizando dados secundários por Assis e colaboradores (2021), observou-se que, além da vulnerabilidade socioeconômica, as gestantes adolescentes apresentaram escolaridade inadequada a idade, menor número de consultas de acompanhamento pré-natal e maiores índices de prematuridade.

A situação marital foi um dos fatores sociodemográficos que aproxima a população do presente estudo a populações de outros trabalhos. De acordo com o Ministério da Saúde, em seu último manual de pré-natal de baixo risco (2012), ter um companheiro é um fator facilitador durante a gestação e puerpério, pois o mesmo, ao constituir uma relação de confiança com a mulher, com apoio físico e emocional, acolhe suas ansiedades e inicia sua

função paterna. Isso faz com que a mulher sinta-se segura e amada, auxiliando na diminuição de sofrimentos mentais na gestação e puerpério. Em consonância com essas afirmações, uma revisão integrativa, realizada por Lopes e colaboradores (2019), identificou o fato de não ter um companheiro, como um dos fatores que aumentam a probabilidade de transtornos mentais em gestantes.

No entanto, quanto à cor autodeclarada por essas mulheres, a presente população parece destoar de dados encontrados em outros estudos que apresentaram uma maior população de mulheres pardas e estão em congruência com a população brasileira em que 50% se autodeclara parda ou negra (ASSIS *et al.*, 2021; PEREIRA *et al.*, 2020). Este fato pode estar relacionado com o apontamento realizado por Pereira e colaboradores (2020), que descrevem que as mulheres negras apresentam determinantes sociais limitadores e que podem levar inclusive, a menor procura por serviços de saúde.

Esses indicadores são preocupantes, tendo em vista que, segundo o Ministério da Saúde (2012), as mulheres negras estão mais predispostas a agravos na gestação como hipertensão arterial sistêmica, diabetes e morte materna. Além de maior risco de contrair ou morrer de doenças evitáveis. A maior morbimortalidade neste grupo étnico está ligada a fatores biológicos como a predisposição genética, mas também aos fatores socioculturais, pois, em sua grande maioria, as mulheres negras são chefes de família, sem cônjuges e com outros filhos; apresentam também dificuldade de acesso à saúde, sofrem com a baixa qualidade do atendimento (por razões sociais ou de discriminação) e falta de ações adequadas destinadas a esta população, até mesmo por falta de capacitação dos profissionais de saúde em relação às necessidades específicas destas mulheres.

Dessa forma, os dados sociodemográficos permitem reconhecer que o presente estudo apresenta uma população com baixos fatores de risco relacionados às variáveis idade, situação marital e raça autodeclarada. No entanto, ainda que não seja o objetivo do presente estudo, pode ser apontado aqui uma possível fragilidade da assistência à saúde das gestantes pela baixa adesão das gestantes negras.

Do ponto de vista do histórico obstétrico, a população estudada apresenta características comuns à população brasileira e de pesquisas internacionais; sendo a maior parte dos indivíduos em primeira gestação e sem histórico de abortamentos prévios (ASSIS *et al.*, 2021; TORQUATO *et al.*, 2018; WONG *et al.*, 2019).

Sobre o predomínio de primigestas, em um estudo que investigou o perfil de nutrízes brasileiras, foi observada uma preponderância de mulheres com apenas um filho. Os autores relacionam esse resultado com o maior acesso das mulheres a métodos contraceptivos por

meio da garantia dos direitos reprodutivos das mulheres, pela Lei nº 9.263/1996, que regula o planejamento reprodutivo no Brasil (BRASIL, 1996; TORQUATO *et al.*, 2018).

A Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílio (PNAD) de 2015 comprovou a consolidação desta tendência no país, que alcançou taxa inferior a dois filhos por mulher (1,72), aproximando o Brasil dos países demograficamente maduros (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2015). Entretanto, esta redução não é homogênea, não se verificando na mesma proporção entre as mulheres de menor escolaridade (FEDERAÇÃO BRASILEIRA DE ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTÉTRICIA, 2015).

Esses dados são de relevância para a saúde pública, tendo em vista que multíparas tem maior probabilidade de gestações múltiplas, placenta prévia (se tem histórico de partos cirúrgicos) e rotura prematura de membranas relacionadas à cervicodilatação precoce (BRASIL, 2022).

O histórico obstétrico também sinaliza que a maioria das mulheres pesquisadas nunca apresentou um episódio de abortamento, ou seja, perda gestacional que ocorre antes de 22ª semana de gestação, sendo que o concepto não deve pesar mais que 500g segundo (BRASIL, 2022; OMS, 1977). Dados sobre a incidência de abortamento espontâneo dentre as gestações confirmadas variam entre 10-24% em estudos nacionais (BRASIL, 2022; MORAES FILHO, 2018). Todavia, em um estudo internacional, observou-se uma taxa de 18,8% em adolescentes, 31,7% em mulheres entre 20 e 34 anos e 46,2% em mulheres com 35 anos ou mais (WONG *et al.*, 2019).

No caso do presente estudo, as porcentagens de abortamento prévio foram de 28,20%. Todavia, de acordo com o Ministério da Saúde (2022), esse número pode ser subestimado, tendo em vista o número de abortamentos que podem ocorrer antes do diagnóstico de gravidez (BRASIL, 2022). Segundo o protocolo divulgado pela Febrasgo, na possibilidade de alta acurácia para diagnóstico precoce da gestação, evidenciou-se uma perda gestacional espontânea após a implantação de até a 62% (MORAES FILHO, 2018).

Ainda neste contexto, é importante ressaltar que apenas duas mulheres avaliadas relataram abortamentos de repetição, caracterizados por três ocorrências ou mais. Esses casos acometem aproximadamente 2 a 4% das mulheres, sendo que suas causas devem ser investigadas (BRASIL, 2022). Segundo o mesmo manual, o histórico de abortamento de repetição indica maior risco de desenvolvimento de patologias com potencial de óbito materno-fetal e deve ser considerado para a decisão de encaminhamento de gestante para acompanhamento em unidades de atendimento de alto risco.

O histórico clínico dos indivíduos pesquisados sinaliza para uma população de 72,83 % sem diagnóstico prévio de doenças crônicas. O estudo realizado Nery e colaboradores (2021) apontou uma porcentagem inferior de gestantes com histórico de doenças crônicas. Outro estudo, abordando a população de gestantes em âmbito nacional, apontou uma soma de apenas 2,7% das mulheres com algum histórico de doenças crônicas prévias a gestação, sendo identificadas mulheres com hipertensão arterial, diabetes mellitus e cardiopatias (ASSIS *et al.*, 2021).

Segundo Bernal e colaboradores (2019), estudos que abordam incidências de doenças crônicas em mulheres em idade fértil são escassos, pois a maioria desses focam em investigações relacionadas somente no período gestacional. Os trabalhos encontrados apontaram prevalências bastante variáveis entre as comorbidades em mulheres em idade fértil, sendo de 11-11,7% de hipertensão arterial, 2,2-2,7% de diabetes Mellitus, 22,5-50% de sobrepeso ou obesidade juntos (BERNAL *et al.*, 2019; SANTOS *et al.*, 2023; SOARES; MEUCCI, 2020).

De acordo com os dados supracitados, o destaque da obesidade enquanto patologia crônica mais prevalente na população deste estudo reflete um panorama nacional em relação às mulheres em idade fértil e tem importância epidemiológica, tendo em vista que a obesidade configura um dos principais fatores de risco para outras doenças crônicas (ARAÚJO, 2018). Em pesquisa canadense realizada com gestantes, observou-se um histórico de obesidade de 10,6% em gestantes com menos de 20 anos, 18,5% entre 20 e 35 anos e 21,5 acima de 35 anos (WONG *et al.*, 2019). Em pesquisa nacional, sem recortes de idade, observou-se um percentual de 9,1% de gestantes com obesidade prévia a gestação (ASSIS *et al.*, 2021).

Do ponto de vista obstétrico, a obesidade ainda pode estar relacionada com complicações na gravidez como: abortamento, diabetes gestacional, malformações fetais, prematuridade ou pós-datismo, iatrogenia, feto grande para idade gestacional, dificuldade em avaliar anomalias e vitalidade fetais na gravidez e no trabalho de parto, maior chance de cesárea de urgência, fase ativa do trabalho de parto prolongada, dificuldade na realização de anestesia, hemorragia materna, dificuldade na extração fetal tanto em parto vaginal quanto em cesárea e suas complicações, óbito fetal, perinatal ou infantil; infecção puerperal e de ferida cirúrgica, dificuldade na amamentação e depressão pós-parto (ARAÚJO, 2018; BRASIL, 2022).

Ainda no contexto das patologias prévias, foi dado destaque aos índices de transtornos mentais com diagnóstico anterior a gestação, o que representou 6,92 % das patologias evidenciadas. Este índice pode ser considerado baixo quando comparado aos dados da

literatura que consideram que 10 a 15% das mulheres em idade reprodutiva são acometidas por depressão ou outro transtorno mental (AGNAFORS *et al.*, 2013; APA, 2014; FERNANDEZ-PUJALS *et al.*, 2015; OMS, 2022; SANTOS *et al.*, 2023; STOPA *et al.*, 2015). Outro estudo, com foco na saúde pré-concepcional de mulheres de uma população rural específica do Sul do país, identificou um índice bastante alto relatando que 36,4% das mulheres apresentavam algum diagnóstico de transtorno mental, sendo que fatores como menor escolaridade, episódio de abortamento prévio e tabagismo foram associados ao maior risco de transtornos (SOARES; MEUCCI, 2020). Tratando-se de gestantes, um estudo canadense descreveu histórico de depressão em 11,5% em gestantes com menos de 20 anos, 6,5% entre 20 e 35 anos e 6,2% acima de 35 anos; além de histórico de ansiedade em 6,2% em gestantes com menos de 20 anos, 4,5% entre 20 e 35 anos e 4,6% acima de 35 anos (WONG *et al.*, 2019).

Apesar dos trabalhos apresentarem índices variáveis de doenças mentais em gestantes de acordo com a população específica de cada estudo, como já mencionado neste estudo, as mulheres no geral, são mais suscetíveis às doenças mentais que os indivíduos do sexo masculino. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (2022), os transtornos depressivos e ansiosos são 50% mais comuns em mulheres que em homens. Segundo o mesmo boletim, fatores como maior fragilidade socioeconômica, como menores salários e empregos menos estáveis; dupla jornada de trabalho, a preocupação e cuidado com os familiares, maior exposição à violência doméstica e sexual são fatores diretamente associados a este padrão.

No entanto, mesmo tendo em vista o histórico clínico dessas pacientes, nesta pesquisa observou-se um baixo índice de mulheres fazendo uso crônico de medicações prévia à gestação, 16%. Contrapondo a esse resultado existe um estudo farmacoepidemiológico divulgado em 2021, por Cruciol e Oliveira, que encontrou uma porcentagem de 61,2%.

Ressalta-se, que dentre as medicações utilizadas de forma contínua pelas mulheres acompanhadas neste estudo, a classe de psicotrópicos se destacou, sendo utilizada por 4,89% das mulheres, o que reflete os índices de transtornos de humor levantados na pesquisa. Considerando a alta prevalência de transtornos mentais na população, bem como o manejo terapêutico voltado prioritariamente para a medicalização da sociedade, tem-se um número expressivo de prescrições de psicotrópicos (SANTOS *et al.*, 2019). Outros estudos também apontam uma prevalência relevante de uso de psicotrópicos por mulheres, estando os antidepressivos e ansiolíticos entre os principais utilizados (LIMA *et al.*, 2019; SANTOS *et al.*, 2019). No estudo de Oliveira e Cruciol, a segunda classe medicamentosa mais utilizada

entre as mulheres em idade fértil era a de antidepressivos (12,3%), sendo o escitalopram o mais citado entre as entrevistadas.

Entre os psicotrópicos de uso contínuo foram encontrados a Quetiapina (antipsicótico atípico), a fluoxetina, citalopram e a sertralina (ISRS) amitriptilina e a nortriptilina (ATC) e o clonazepan (benzodiazepínico). Vale ressaltar que esses medicamentos são classificados como C pela *Food and Drug Administration* (FDA), instituição estadunidense responsável pela avaliação de fármacos e alimentos que estabeleceu uma classificação para auxílio na escolha dos medicamentos a serem administrados para mulheres durante a gravidez. Os medicamentos classificados como C representam uma classe para os quais não existem estudos controlados em mulheres nem em animais assim não deveriam ser utilizados em início da gestação (LEADHOLM, 2008). Ainda assim, das mulheres que faziam uso de psicotrópicos no presente estudo, nenhuma fazia uso contínuo de anticoncepcionais. Justamente pela ausência de informações precisas sobre o efeito da grande maioria destes medicamentos na gestação e pós-parto, atualmente é indicado o uso de métodos contraceptivos durante o tratamento.

No entanto, o índice de psicotrópicos apontados neste trabalho, sem uma conduta contraceptiva adequada em conjunto, fortalece a preocupação do grupo de pesquisa da pesquisadora, quanto aos riscos do uso desta classe de medicamentos por mulheres em idade fértil, devido ao risco de uma gravidez sob o uso das medicações.

7.2 PATOLOGIAS E USO DE MEDICAMENTOS NA GESTAÇÃO

Tendo em vista o histórico clínico e obstétrico da população do estudo, constatando sua congruência com a população de outros trabalhos, o período gestacional propriamente dito foi avaliado de acordo com os dados coletados nas unidades de APS.

As gestações pesquisadas foram, em sua maioria, de fetos únicos. Apenas três gestações foram de gemelares e uma de trigemelar, o que é esperado tendo em vista que no Brasil, em 2021, 97,74% dos nascimentos foram de gestações do tipo feto único (BRASIL, 2021). Outro estudo, que avaliou gestações no nordeste do país, também apresentou porcentagem semelhantes, 98,43% (ALGARVES; LIRA FILHO, 2019).

Apesar de terem aumentado seu número nos últimos 30 anos, devido ao desenvolvimento de técnicas de reprodução assistida, nesta população não foram encontrados relatos de acompanhamento em clínicas de RA e além deste fato, as gestações múltiplas são realmente mais raras, tendo sua ocorrência mais frequente quando há histórico familiar

materno de gemelares ou multiparidade (SEBGRHATI; KHALIL, 2020; SOARES *et al.*, 2019).

Independente de ocorrerem ou não complicações, as gestações múltiplas são consideradas gestações de alto risco, pois, aumentam a incidência materna de: anemia, hipertensão, diabetes gestacional, placenta prévia, descolamento prematuro de placenta e hemorragia pós-parto; e fetal de: prematuridade e baixo peso (BRASIL, 2022).

Tratando-se de risco gestacional, a população de estudo apresentou valores próximos entre gestações de risco habitual (61,43%) e de alto risco (40,22%). Esse valor contrasta com outro estudo que apresentou uma taxa de 16,91% de gestantes classificadas como gestantes de alto risco (NERY *et al.*, 2021). A estratificação de risco gestacional considera que algumas características individuais como idade, história reprodutiva anterior e condições clínicas prévias à gestação podem trazer risco aumentado de complicações na gestação, demandando maiores cuidados em saúde. Segundo dados do Ministério da Saúde, as gestações de alto risco deveriam representar aproximadamente 10% das gestações, evidenciando que a população estudada apresenta um índice elevado de gestantes de alto risco (BRASIL, 2012; BRASIL, 2016). Ressalta-se que, em parte dos registros de encaminhamentos para o acompanhamento para o pré-natal de alto risco, os motivos do referenciamento não ficaram evidentes nos prontuários ou não eram compatíveis com as orientações do Ministério da Saúde.

Segundo revisão de literatura realizada por Rolim e colaboradores (2020), os fatores que mais contribuem para a classificação das gestações com de alto risco são a hipertensão e suas agudizações relacionadas a gestação como: cardiopatias, IMC inadequado, infecções urinárias de repetição, ISTs, disfunções tireoidianas, multiparidade, idade avançada ou baixa, histórico familiares ou pessoais obstétricos desfavoráveis.

Dessa forma, esses fatores podem se dividir entre aqueles pré-existentes e aqueles diagnosticados ou desenvolvidos durante a gestação (FERNANDES *et al.*, 2019). Tendo em vista o histórico clínico e obstétrico das gestantes da amostra, pode-se perceber que os fatores identificados durante as gestações podem ter contribuído majoritariamente para o aumento da porcentagem do risco gestacional na população de estudo.

Neste viés, ressalta-se que 55,44% das gestantes apresentaram algum diagnóstico médico na gestação. A patologia mais prevalente nesta população foi o hipotireoidismo gestacional, como também evidenciado em outro estudo (NERY *et al.*, 2021).

As doenças tireoidianas são mais frequentes na gravidez, pois as alterações fisiológicas da gestação podem mimetizar afecções da tireoide, causando repercussões para o feto. Seu tratamento consiste na reposição hormonal com levotiroxina sódica. Segundo dados do

Ministério da Saúde (2022), a incidência de hipotireoidismo na gestação é de 0,1%, no entanto, na população estudada possui uma incidência aumentada desta patologia, o que explicaria o alto índice de uso de levotiroxina pela população de estudo. A levotiroxina é um hormônio tireoidiano que propicia a restauração do equilíbrio hormonal normal por meio da sua atividade T4 (AME, 2011). Seu uso, analisando as medicações individualmente, só não foi superior ao uso do medicamento paracetamol, medicação também identificada como mais utilizada por gestantes em estudo de Vieira e colaboradores, em 2022.

De acordo com a revisão realizada por Black e colaboradores (2019), paracetamol é o analgésico de primeira escolha na gestação, quando soluções não farmacológicas são ineficientes, na dosagem de até 4g/dia, idealmente de forma não prolongada. Segundo os autores, apesar de existirem estudos relacionados o uso do medicamento por gestantes sugerindo maior risco de prematuridade, TDAH e asma, os mesmos apresentam limitações quanto ao método devido as questões éticas relacionadas às pesquisas na gestação de humanos. Dessa forma, não representam acurácia suficiente para a mudança das linhas guias atuais.

Analisando as classes medicamentosas prescritas, os antibióticos foram os mais utilizados pela na população. Segundo revisão realizada por Omranipoor e colaboradores (2020), o uso de antibióticos na gestação varia entre 19-44% e 26,4%. (NAGAI *et al.*, 2022; VIERIA *et al.*, 2022). Outros estudos internacionais apontam uma prevalência de uso entre 8,82% e 17,5% deste medicamento por gestantes (ALSALEH; GARI; GARI, 2019; DAMKIER *et al.*, 2019). Como exposto por Brito e colaboradores (2022), quanto ao uso desta classe de medicamentos na gestação, o risco benefício sempre deve ser dosado, tendo em vista que, de modo geral, os antibióticos possuem baixo peso molecular, podendo ultrapassar a barreira placentária submetendo o feto a sua possível toxicidade (BRITO *et al.*, 2022).

O uso de antibióticos na população reflete os índices de infecções, principalmente do trato urinário, identificadas. Segundo o Ministério da Saúde (2012), as infecções do trato urinário são comuns em mulheres, sendo a complicação gestacional mais recorrente atingindo aproximadamente 17 a 20% das gestantes. Isso porque os hormônios envolvidos na gestação ocasionam modificações, como estase urinária, polaciúria, glicosúria e amnoacidúria; que favorecem esse tipo de infecção. Estas alterações configuram fator de risco para ruptura prematura de membranas, abortamento, trabalho de parto prematuro, corioamnionite, baixo peso ao nascer, infecção neonatal e sepse materna (BRASIL, 2012).

Tratando-se do uso de medicamentos, aproximadamente 58% das gestantes fizeram uso de alguma medicação não protocolar durante a gestação. Na pesquisa realizada por Nery e

colaboradores (2019), 58,7% das gestantes fizeram uso contínuo de alguma medicação na gestação. Outro estudo realizado com gestantes brasileiras apontou que 96,2% das gestantes fizeram uso de alguma medicação durante o pré-natal, com prescrição médica (VIEIRA *et al.*, 2022). Em uma pesquisa realizada somente com gestantes de alto risco, esse valor chegou a 99,7% com destaque para antianêmicos e analgésicos (NAGAI *et al.*, 2022) .

Dentre as medicações utilizadas na gestação, foi identificado o uso de antidepressivos. Outros estudos já demonstraram a prevalência de prescrições de antidepressivos na gestação. Os valores identificados prescrições de antidepressivos e outros psicotrópicos em estudos nacionais variam entre 0,9-3,9% (NAGAI *et al.*, 2022; NERY *et al.*, 2021; VIEIRA *et al.*, 2022). Segundo revisão realizada por Molenaar e colaboradores (2019), a média internacional de uso de antidepressivos na gestação seria 3.0%.

Os transtornos depressivos e de ansiedade, apresentam índices expressivos na população de gestantes (CAMACHO *et al.*, 2006; JHA *et al.*, 2018; UGUZ *et al.*, 2019). Em revisão sistemática publicada por Jha e colaboradores (2018), é descrita uma prevalência de desordens mentais comuns de até 37% em gestantes, sendo que as principais seriam os transtornos depressivos (1-30%) e transtornos de ansiedade (1-26%). Segundo os autores, seriam fatores de risco para esses transtornos: histórico familiar de transtorno mental ou histórico da doença antes da gravidez, ser vítima de violência doméstica, pobreza, sofrer pressão psicológica em relação ao parto ou em relação ao sexo do filho, gravidez não planejada, não ter companheiro durante a gestação, história de trauma recente, além de relacionamento conflituoso com a família. O que corrobora com outros trabalhos encontrados na literatura (CAMACHO *et al.*, 2006; UGUZ *et al.*, 2019).

Segundo o Ministério da Saúde (2010), apesar da gestação ser um momento de maior vulnerabilidade para desordens psiquiátricas, estima-se que apenas 5-14% das gestantes recebam um tratamento adequado. Como resultado, têm-se impactos diretos na gestação como aumento das taxas de abortamento, prematuridade, baixo peso ao nascer, pré-eclampsia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor do feto. Além disso, deve-se considerar os riscos indiretos relacionados à negligência materna em relação aos cuidados com o filho devido a patologia (BRASIL, 2010). Para prevenção destes diagnósticos e desfechos negativos tem-se indicado, muitas vezes, o uso contínuo de medicações antidepressivas.

Os ISRS, em especial a SER, estão entre as medicações mais utilizadas para o tratamento dos sintomas de transtornos depressivos em gestantes (CAMACHO *et al.*, 2016; MOLENAAR *et al.*, 2019; WOMERSLEY *et al.*, 2017). Os dados levantados apontam a SER como primeira opção de prescrição. Por outro lado, a utilização de SER durante a gestação

ainda é controversa, tendo em vista a falta de estudos com dados adequados e bem controlados, como aponta Du Toit e colaboradores (2015), sendo apresentados inclusive muitos dados contraditórios onde alguns autores apontam alterações importantes como teratologias dentre outros efeitos (ARAÚJO *et al.*, 2020; KÄLLÉN *et al.*, 2007; WOGELIUS *et al.*, 2006). Já outros grupos defendem a utilização do medicamento (HENDRICK *et al.*, 2003).

Assim, tornam-se necessárias maiores investigações sobre a utilização dessas medicações na gestação e suas repercussões nos desfechos gestacionais.

7.3 DESFECHO GESTACIONAL

Entre as gestantes que compuseram esta amostra, observou-se majoritariamente, desfechos gestacionais positivos, com a maioria de nascidos vivos. As taxas para óbito fetal encontradas foram de 1,06%, congruentes com os valores encontrados no território brasileiro de acordo com a última avaliação disponível, no ano de 2021, dentre 1,03% das gestações de brasileiras resultaram em óbito fetal, contabilizando óbitos antes e durante o parto. Os abortamentos somaram 9,09% dos desfechos.

Quanto a via de parto, o alto índice de cesarianas reflete o panorama nacional e mundial. Em dados referentes às últimas décadas, uma em cada cinco puérperas foi submetida a um parto cirúrgico (BETRAN *et al.*, 2016). No Brasil, em dados referentes ao último ano divulgado, 57,01% dos nascimentos foram por via cirúrgica (BRASIL, 2021). Ressalta-se que, como qualquer cirurgia, a cesariana apresenta riscos e que sempre ações em saúde devem ser realizadas para escolhas adequadas de vias de parto (KLUTKOSVISKY *et al.*, 2019).

Quanto à idade gestacional no momento do nascimento, os neonatos a termo se destacaram, no entanto, houve um número significativo de prontuários sem essa informação. Houve um percentual prematuridade de 5,85%. O parto prematuro é definido como aquele que acontece antes de 37 semanas gestacionais completas. No mundo, por ano, 15 milhões de bebês nascem prematuramente, sendo essa a causa de 29% das mortes neonatais. De acordo com dados do Sistema de Informações Sobre Nascidos Vivos (SINASC), no Brasil, o nascimento de bebês prematuros em 2021 corresponde a 11,35% dos nascidos vivos (BRASIL, 2021). O Brasil ocupa a décima posição entre os países com maior número de nascimentos prematuros, o que configura uma das maiores preocupações da saúde obstétrica e neonatal (LAWN *et al.*, 2010; OMS, 2012).

Ainda no contexto do desfecho gestacional, foram utilizados parâmetros para compreensão das condições de nascimentos dos neonatos, sendo um desses fatores, o índice de APGAR. Este índice, criado na década de 1950, leva o nome de sua criadora, Virgínia Apgar e, juntamente com o peso e idade gestacional ao nascer, configuram fatores determinantes para a medida de vitalidade e adaptação neonatal. O método é largamente utilizado e baseia-se na avaliação de cinco itens, avaliados de 0 a 10, no primeiro e quinto minuto de vida, são eles: frequência cardíaca, esforço respiratório, tônus muscular, irritabilidade reflexa e cor da pele (APGAR, 1953). A fim de uma melhor compreensão desses valores, pode-se adotar uma classificação desses valores em alto (10-7), médio (4-6) e baixo (0-3), como sugerido por (QUEIROZ *et al.*, 2018).

A média apresentada pelos indivíduos desta pesquisa foi classificada como alta, em ambos os momentos. O que reflete o panorama nacional de 2021, no qual 86,91% e 96,47% dos neonatos apresentaram índices de Apgar entre 8-10, no primeiro e no quinto minuto, respectivamente.

Apesar da amostra deste trabalho não ser muito grande, menores índices de Apgar foram associados ao uso de antidepressivos na gestação. Estudos do tipo metanálise, publicados por Kautzky e colaboradores (2021), assim como, Biffi e colaboradores (2020), evidenciaram resultados semelhantes nos grupos expostos aos antidepressivos. Estudos do tipo cohort também testaram essas associações e obtiveram resultados congruentes com o do presente estudo (GALBALLY *et al.*, 2020; HERRERO *et al.*, 2018). Segundo Kautzky e colaboradores (2020), Herrero e colaboradores (2018), esses resultados não estariam relacionados com a presença dos transtornos mentais maternos e sim com uso da medicação, resultando em uma pior adaptação neonatal, o que confere com os dados desta pesquisa

Apesar dos resultados do presente estudo não apresentarem associação entre o uso pré-natal de antidepressivos e a maior necessidade de procedimentos para suporte de vida, a literatura apresenta algumas evidências de que os neonatos podem apresentar sinais de abstinência neonatal, resultando em uma pior adaptação e maiores índices de internação em unidades de terapia intensiva (KAUTZKY *et al.*, 2020; WANG; COSCI, 2021).

As medidas antropométricas também foram avaliadas e apresentaram médias dentro da normalidade na população em geral, tendo em vista que 86,09% dos neonatos nascidos vivos em 2021 apresentaram-se entre 2,500-4,000 Kg, considerado adequado para uma gestação a termo (BRASIL, 2021).

No entanto, as menores medidas ao nascimento também foram relacionadas ao uso de antidepressivos. Tais resultados são compatíveis com metanálises realizadas por outros

autores como Kautzky e colaboradores (2021) e Zhao e colaboradores (2018). Os ISRS agem de forma a aumentar sua biodisponibilidade de serotonina em vários tecidos do organismo materno, incluindo o cordão umbilical, onde esse aumento pode resultar em vasoconstrição e, como resultado, à diminuição do fluxo sanguíneo para o feto, o que compromete o seu desenvolvimento. Portanto, é plausível inferir que essa relação esteja associada às restrições de crescimento observadas no presente estudo (CRUZ *et al.*, 1997; SANTOS-SILVA *et al.*, 2009).

Já em revisão realizada por Zhao e colaboradores (2018), os autores discutem a possibilidade do envolvimento de outros fatores com diminuição do crescimento fetal como alterações na proliferação neuronal do feto, alterações na produção do hormônio do crescimento e alterações no eixo hipotálamo-pituitária-adrenal, aumentando a produção de cortisol, afetando o desenvolvimento fetal (ZHAO *et al.*, 2018).

É importante ressaltar, que assim como nos trabalhos citados, a falta de ajuste das medidas de nascimento a idade gestacional e a falta de discriminação entre os antidepressivos utilizados configuram um viés da pesquisa.

Neste estudo, para melhor a compreensão dos valores antropométricos, foi investigada também a razão de proporcionalidade entre peso e perímetro cefálico sendo que menores valores para essa variável também foram identificados no grupo exposto aos antidepressivos. Este é um importante preditor de comprometimento do crescimento intrauterino (GONÇALVES *et al.*, 2015).

Segundo Antonelli e colaboradores (2018), a princípio, o crescimento fetal responde a variáveis genéticas, no entanto, a manutenção de um crescimento adequado está relacionada a fatores ambientais que podem prejudicar o crescimento quando culminam em uma insuficiência placentária. As alterações do crescimento fetal resultam em atrasos no desenvolvimento psicomotor e cognitivo do feto. No entanto, como o fluxo sanguíneo diminuído é estrategicamente centralizado em partes essenciais do cérebro, na grande maioria dos casos, esses atrasos são sutis. Todavia, frente ao agravamento dessas condições, a restrição do crescimento intra uterino pode resultar em óbito fetal ou neonatal, sendo a segundo maior causa dessas ocorrências, atrás somente da prematuridade. Além disso, a restrição do crescimento intra uterino também pode estar relacionada a patologias na vida adulta como diabetes mellitus II, obesidade e doenças cardiovasculares.

Tratando-se das malformações encontradas, somente cinco neonatos (2,66%) apresentam alguma malformação maior presente no primeiro exame físico. No entanto, panorama nacional, no ano de 2021, apenas 0,86% dos nascidos vivos apresentaram alguma

anomalia congênita (BRASIL, 2021). Apesar de a presença de anomalias maiores não terem sido associadas ao uso de antidepressivos nesta pesquisa, ressalta-se alguns medicamentos da classe do ISRS, mais prevalente nesta população, podem apresentar efeitos teratogênicos segundo estudos recentes. De acordo com Baidowiec-Iskra, Mirowxda-Guzel e Wielgos (2017), e De Vries e colaboradores (2020), a fluoxetina está relacionada com o aumento de malformações congênitas cardíacas, neurais, gastrointestinais e renais (rins policísticos). Além de defeitos nas orelhas, face e pescoço (GAO *et al.*, 2018).

Enquanto o uso da SER na gestação pode estar relacionado a malformações cardíacas (defeitos cardíacos assintomáticos, defeito no septo cardíaco, obstrução da via de saída do ventrículo direito) e comprometimento do desenvolvimento neurológico (ARAUJO *et al.*, 2020; BAIDOWIEC-ISKRA, MIROWXDA-GUZEL; WIELGOS, 2017; DE VRIES *et al.*, 2020; GAO *et al.* 2018; WOGELIUS *et al.*, 2006). Foram evidenciadas também: doença cística renal, defeitos da parede abdominal como onfalocele e gastroquise, defeitos do sistema respiratório e dos membros inferiores; conforme apontado por Gao e colaboradores (2018); além de outras malformações congênitas (BAIDOWIEC-ISKRA, MIROWXDA-GUZEL; WIELGOS, 2017; KÄLLÉN *et al.*, 2007; WOGELIUS *et al.*, 2006).

Frente aos resultados levantados e as discussões expostas, entende-se que existe uma demanda de tratamentos para transtornos mentais em mulheres em idade fértil e no período pré-natal e que essas mulheres estão sendo tratadas com ISRS, principalmente com SER. Tendo em vista os desfechos gestacionais identificados como alterações no índice de Apgar, bem como medidas antropométricas, que apresentaram associação significativa com o uso de antidepressivos, mesmo em uma amostragem pequena, conclui-se que, de acordo com os dados estudados, existem efeitos deletérios ao feto quando há exposição a esses antidepressivos.

Nesse contexto, propõe-se a necessidade de investigação da segurança de outros medicamentos para esse fim em busca de uma possível alternativa mais eficaz e segura. Desta maneira, na segunda parte deste trabalho, foi estudado, de maneira comparativa, a utilização da SER (o medicamento mais prescrito nos prontuários desta amostra) e a VEN (um medicamento não evidenciado no levantamento) em um modelo experimental de gestação de camundongos.

8 METODOLOGIA PARTE II

Os procedimentos experimentais foram realizados no Instituto de Ciências Biomédicas (ICB) da Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG), campus sede, Alfenas-MG, nas dependências do Biotério do Laboratório de Biologia Animal Integrativa (LABAInt). Ressalta-se o que o projeto foi encaminhado previamente para aprovação do Comitê de Ética e Experimentação Animal (CEUA), conforme ANEXO 2.

8.1 TRATAMENTO COM FÁRMACOS E GRUPOS EXPERIMENTAIS

As fêmeas foram divididas em três grupo experimentais, de acordo com o tratamento recebido. No primeiro grupo, GVEN, a VEN foi ministrada via gavagem orogástrica numa dosagem calculada a partir da dose máxima recomendada para humanos, 6,25mg/Kg de peso (PRESKORN, 1999). Para conversão da dose, foi utilizada a fórmula de *Body Surface Area* (BSA), sugerida pela revisão de Reagan-Shaw, Nihal e Ahmad (2007), como a mais apropriada, sendo superior a conversão baseada no peso corporal. Segundo os autores, a fórmula consiste em $HED\text{ mg/Kg} = \text{dose animal mg/kg} \times KM\text{ animal/KM humano}$, na qual HED é a *Human Equivalent Dose* (Dose Equivalente para Humanos) e KM uma constante preestabelecida para cada espécie, sendo para humanos adultos igual à 37 e para camundongos, 3. Portanto, as doses foram calculadas diariamente, conforme o peso do animal (80mg/Kg/dia; em solução de concentração de 50mg/ml), a fim de mimetizar os efeitos das doses terapêuticas.

Um segundo grupo, GSER, foi formado por fêmeas que receberam o tratamento SER. Foi utilizada a dosagem de 20 mg/Kg/dia, utilizada em outros estudos do grupo de pesquisa, do qual a autora da presente pesquisa faz parte, além de outros estudos envolvendo a medicação (LOZANO *et al.*, 2021; MOURA, 2022).

No terceiro grupo, as fêmeas do grupo controle (GC) receberam doses diárias de salina, via gavagem.

Os tratamentos de todos os grupos experimentais foram iniciados 10 dias antes do período de acasalamento a fim de mimetizar os efeitos do uso periconcepcional das medicações.

8.2 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

O experimento foi dividido em quatro partes, sendo a primeira direcionada a análise do ciclo estral, resistência a prenhez e a análise do período gestacional propriamente dito (alterações nos cornos uterinos, taxa de implantação, viabilidade, perda embrionária).

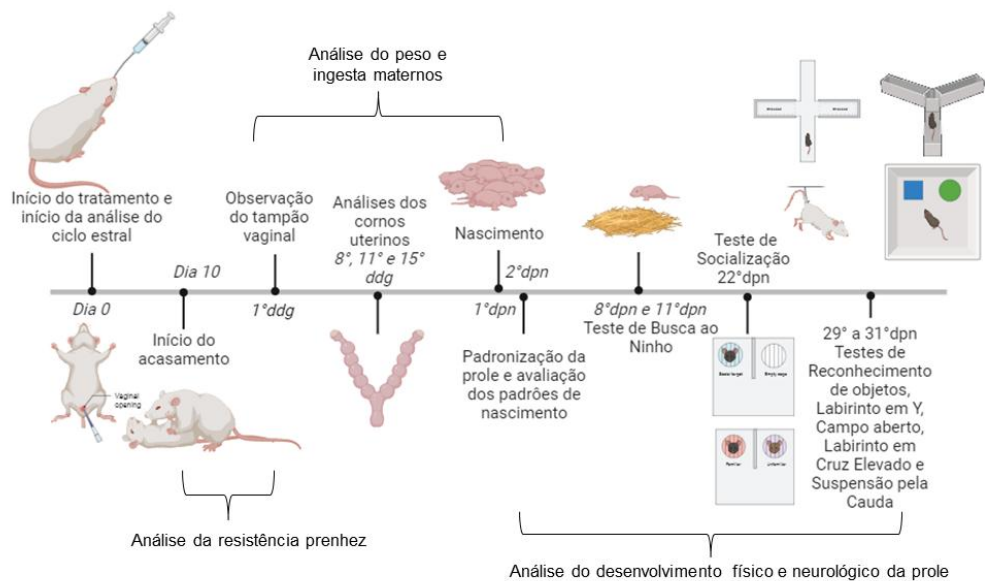
Na segunda parte, filhotes de fêmeas dos três grupos experimentais foram avaliados quanto aos parâmetros de desenvolvimento físico e neurológico do 2º ao 29º dia pós natal (dpn).

Na terceira etapa, os filhotes provenientes de novas fêmeas foram destinados aos testes para avaliação dos aspectos comportamentais e memória espacial na fase jovem adulta.

Na quarta etapa, os filhotes foram destinados a testes para avaliação de socialização e memória de longo e curto prazo.

As etapas do delineamento experimental foram ilustradas na figura 3.

Figura 3 – Delineamento experimental



Fonte: Autora (2023).

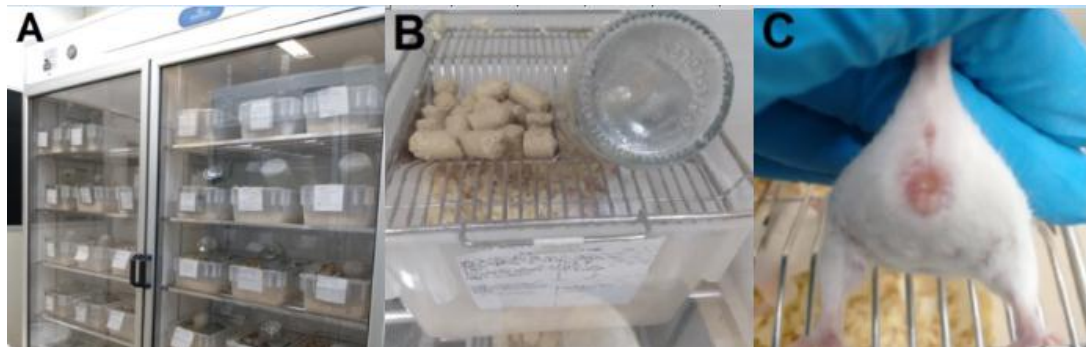
Nota: desenvolvido no programa BioRender.

8.3 ANIMAIS

Foram utilizadas 186 fêmeas de camundongos *Swiss* com idade entre 6 e 16 semanas e 20 machos da mesma linhagem para acasamento, ambos provenientes do Biotério Central da UNIFAL-MG e alocados no Biotério Experimental do LABAInt no Departamento de Biologia do Desenvolvimento. Também foram utilizados 978 filhotes (489 machos e 489 fêmeas) provenientes dos respectivos cruzamentos (Tabela 10).

Durante a experimentação, os animais foram acondicionados em estantes ventiladas (Figura 4A) com temperatura em torno de 22°C, obedecendo o ciclo claro/escuro de 12/12 horas e recebendo água e ração granulada *ad libitum* (Figura 4B). O acasalamento foi realizado pelo método de harém na proporção fêmea: macho de 3:1, sendo considerado o 1º dia de gestação (ddg) na manhã em que foi constatada a presença do tampão vaginal (Figura 3C).

Figura 4 – Acondicionamento e constação da prenhez.



Fonte: Registros LabaInt

Legenda: A) estantes ventiladas de acondicionamento;

B) caixa de moradia com ração, água e maravalha;

C) fêmea detectada com tampão vaginal.

Destaca-se que o planejamento estatístico para o desenvolvimento desses testes, seguiu os parâmetros propostos pelo CEUA da Universidade Federal do ABC (CEUA-UNB, 2011) adaptado por ENG (2003).

Tabela 10- Número de animais utilizados em cada grupo experimental, Alfenas-MG, 2023.

Lotes	n de fêmeas	n de filhotes f/m	Análise experimental
1			
GC	15		
GVEN	18		Ciclo estral, resistência a prenhez e período gestacional
GSER	15		
2			
GC	7	7	Desenvolvimento físico e neurológicoda prole
GVEN	7	7	
GSER	7	7	
3			
GC	23	92	Análise Comportamental e memória espacial
GVEN	15	60	
GSER	16	64	
4			
GC	26	104	Análise de Socialização e memória de curto e longo prazo
GVEN	13	52	
GSER	24	96	
Total	186	489	

Fonte: Autora (2023).

Nota: GC: grupo controle tratado com salina durante toda gestação; GVEN: grupo tratado com venlafaxina durante toda gestação; GSER: grupo tratado com sertralina durante toda gestação.

8.4 ACOMPANHAMENTO DO CICLO ESTRAL

Durante os doze primeiros dias de tratamento, as fêmeas dos três grupos tiveram o ciclo estral acompanhado diariamente através da realização de um esfregaço vaginal realizado com o auxílio de uma espátula de ponta fina. As células coletadas foram depositadas em uma lâmina histológica, secas ao ambiente e coradas com Azul de Toluidina a 0,5% e analisados em microscópio óptico, todos os dias, entre às 9h e às 11h da manhã. As fases do ciclo estral foram identificadas (Pro-estro, Estro, Metaestro e Diestro) de acordo com Kuwayama e colaboradores (2017), para verificar um possível efeito da medicação no ciclo hormonal dos animais.

8.5 AVALIAÇÃO DA PRENHEZ

O período de acasalamento foi de dez dias, sendo excluídas as fêmeas que não

apresentarem o tampão vaginal nesse período. Foi contabilizado quanto tempo cada animal levou para apresentar o tampão vaginal e a porcentagem de animais que ficaram prenhes.

8.6 GANHO DE PESO E INGESTA MATERNA

O ganho de peso e a ingestão das fêmeas prenhes, de todos os grupos, foram avaliados diariamente visando à análise dos efeitos da medicação na nutrição materna e sua possível interferência nos resultados obtidos na prole.

Considera-se que o consumo médio diário de ração por camundongo adulto é em torno de cinco gramas (CHORILLI; MICHELIN; SALGADO, 2007). Assim, foram pesadas e distribuídas porções diárias de aproximadamente 50g ($\pm 1g$) de ração por gaiola o que permitirá livre acesso a alimentação. Toda manhã a sobra da ração foi pesada e o resto ingesta calculado, subtraindo a sobra das 50g iniciais. Depois de calculado o montante do consumo diário (ingestão alimentar diária) a ração disponibilizada foi completada novamente. O ganho de peso das fêmeas foi averiguado diariamente a partir do 2ºddg até o final da prenhez.

8.7 COLETA DO MATERIAL BIOLÓGICO

Fêmeas prenhes do primeiro lote experimental foram eutanasiadas no 8º, 11º ou 15ºddg por inalação de Isoflurano (5% mg/Kg) e laparotomizadas para coleta do útero bicórnico e dos ovários. Os cornos uterinos foram observados macroscopicamente em busca de reabsorções, hemorragias nos sítios de implantação embrionária (SIE) e entre eles, SIE de tamanho reduzido ou qualquer outra alteração. Estes dados foram utilizados para cálculo das taxas de implantação, viabilidade e perda gestacional.

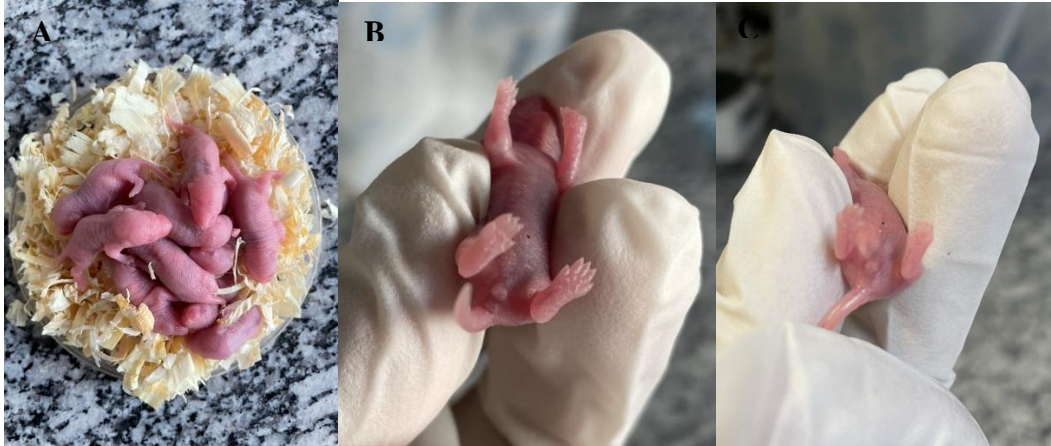
Os SIE foram individualizados e pesados no 8º e 11º ddg. No 15º ddg os fetos foram isolados das placentas e avaliados quanto a teratologias evidentes e ambos foram pesados para verificação do índice de crescimento intra-uterino.

8.8 PADRONIZAÇÃO DA PROLE

No segundo e terceiro lote experimental a gestação chegou a termo e os filhotes foram pesados e medidos no segundo dia pós natal (dpn) (Figura 5A). A sexagem foi realizada por meio da observação da distância ânus-genital (Figura 5B e C) sendo selecionados quatro filhotes machos e quatro fêmeas para permanecerem com a progenitora.

A seleção dos filhotes foi aleatória, considerando somente a observação da presença de leite materno no abdômen do animal, como sugerido por Chorilli; Michellin e Salgado (2007), fator que segundo os autores aumentam a chance de sobrevivência dos animais.

Figura 5 – Filhotes de camundongo no 2° dpn



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Filhotes de camundongo no 2° ddn;

B) Verificação de distancia ano-genital em filhote macho no 2°dpn, para sexagem;

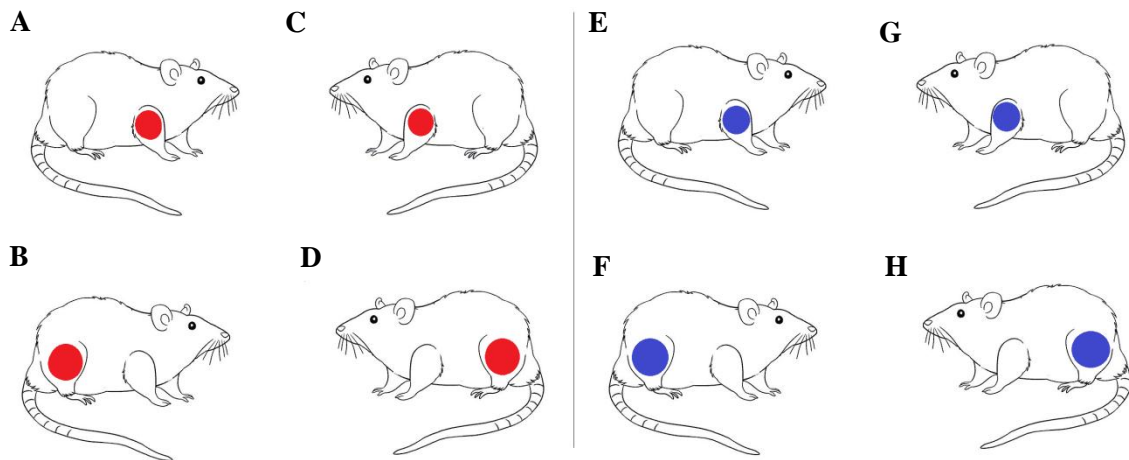
C) Verificação de distancia ano-genital em filhote fêmeano 2°dpn para sexagem.

8.9 ANÁLISE DO DESENVOLVIMENTO FÍSICO

Para estes testes foram utilizadas 7 fêmeas prenhes de cada grupo, sendo escolhidos aleatoriamente um filhote macho e uma fêmea de cada prole.

Os parâmetros físicos e neurológicos foram avaliados a cada 3 dias, a partir do segundo dia de vida, até o 29° dpn. A fim de distinguir os filhotes, os mesmos foram marcados diariamente com caneta permanente, adaptado do esquema proposto por Greco (2017) (Figura 6).

Figura 6 – Marcação padronizada dos filhotes para análise do desenvolvimento físico, neurológico e comportamental

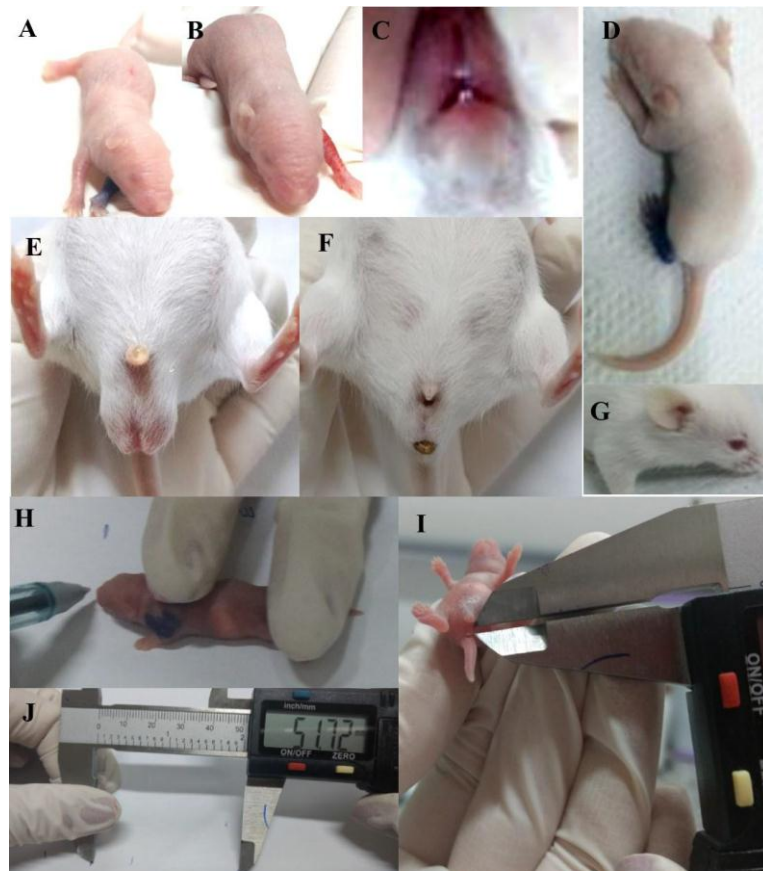


Fonte: Autora (2023).

Legenda: A, B, C e D, padronização em fêmeas (vermelho) sendo respectivamente, fêmea 1, fêmea 2, fêmea 3 e 4; E, F, G e H, padronização dos para machos (azul), sendo macho 1, macho 2, macho 3 e 4, respectivamente.

Os testes de desenvolvimento físico foram realizados diariamente, do 2^o ao 29^o dia após o nascimento (dpn), em horário pré-determinado, em sala isolada no interior do Biotério de experimentação do LABAInt. A presente análise se baseou, conforme proposto por Castro, Chiorato e Pinto (2000), no registro da presença ou ausência de tais características (Figura 7): descolamento da orelha (bilateral, aparecimento de pelo, abertura do olho (bilateral), rompimento do dente incisivo superior e inferior (bilateral), descida dos testículos (bilateral) e abertura da vagina. Também foram analisados o peso e as medidas corporais: comprimentos naso-caudal, naso-anal e ânus-genital, a cada três dias, a partir do 2^o dpn, utilizando o paquímetro digital (MARBEG).

Figura 7 – Parâmetros do desenvolvimento de filhotes



Fonte: GRECO, 2017.

Legenda: A) Animal ao 5º DPN, observar os olhos fechados, orelhas coladas e ausência de pelos;
 B) Descolamento de orelha;
 C) rompimento dos incisivos;
 D) Aparecimento de pelos;
 E) Descida dos testículos;
 F) Abertura de vagina;
 G) Abertura de olhos;
 H) Posicionamento do animal para marcação no papel para futura medida naso/caudal e naso/anal;
 I) Medida da distância ano/genital;
 J) Medida da distância naso/caudal com paquímetro digital MARBEG.

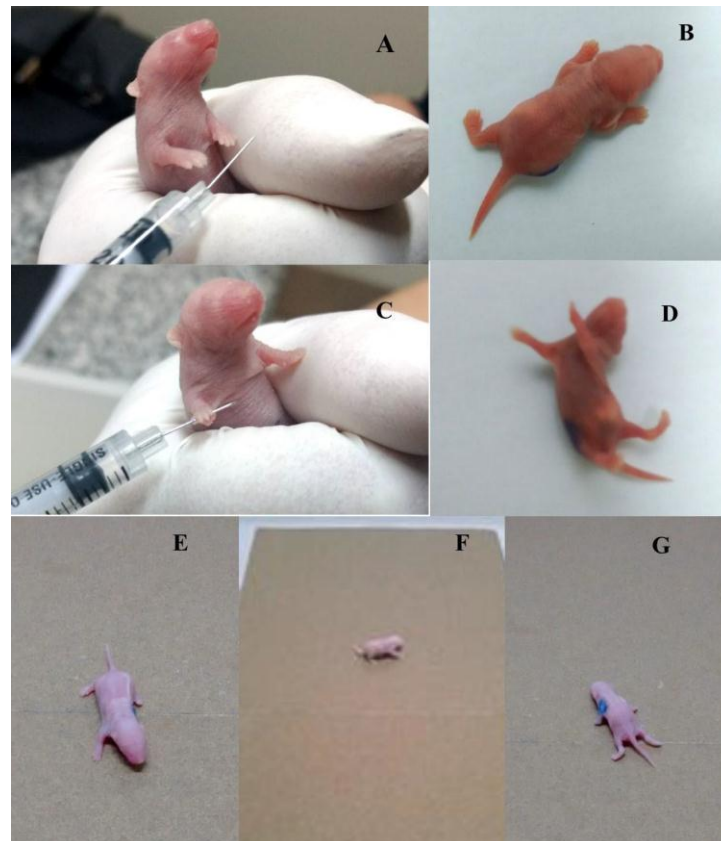
8.10 ANÁLISE DO DESENVOLVIMENTO NEUROLÓGICO

Os mesmos filhotes avaliados no item acima foram submetidos à análise de desenvolvimento neurológico, a partir da avaliação dos reflexos baseados no trabalho de Davydov e colaboradores (2015), descritos a seguir (Figura 8):

- a) Reflexo de endireitamento: observa-se se o filhote é capaz de, em 60 segundos, retornar ao decúbito ventral, com as quatro patas apoiadas na superfície, após ser colocado em decúbito dorsal em uma superfície plana, sendo essa capacidade considerada como resultado positivo.

- b) Reflexo de agarrar: observa-se se o filhote agarra e segura uma agulha colocada perpendicularmente na palma de suas patas dianteiras, sendo o resultado positivo quando este deixa de exibir esse reflexo.
- c) Geotaxia negativa: observa-se a capacidade do filhote de, em 60 segundos, virar-se em 180° ao ser colocado em uma rampa antiderrapante inclinada em 30° com a cabeça voltada para a parte mais baixa. Essa capacidade é considerada como resultado positivo.
- d) Reflexo de sobressalto: observa-se o sobressalto do filhote ao ser exposto a um som alto e estridente de intensidade controlada, demonstrando sua percepção do som. O sobressalto, nesse caso, configura o resultado positivo.

Figura 8 – Testes neurológicos realizados na prole



Fonte: GRECO, 2017.

Legenda: A e C, teste de agarramento palmar; B e D, animal realizando teste de reflexo de endireitamento, no qual ao se posicionar na posição decúbito ventral, no tempo estipulado, o teste é considerado positivo; E, F e G, animal realizando teste de geotaxia negativa, no qual ao se virar 180° para o lado de cima da rampa o teste é considerado positivo.

8.11 TESTES COMPORTAMENTAIS

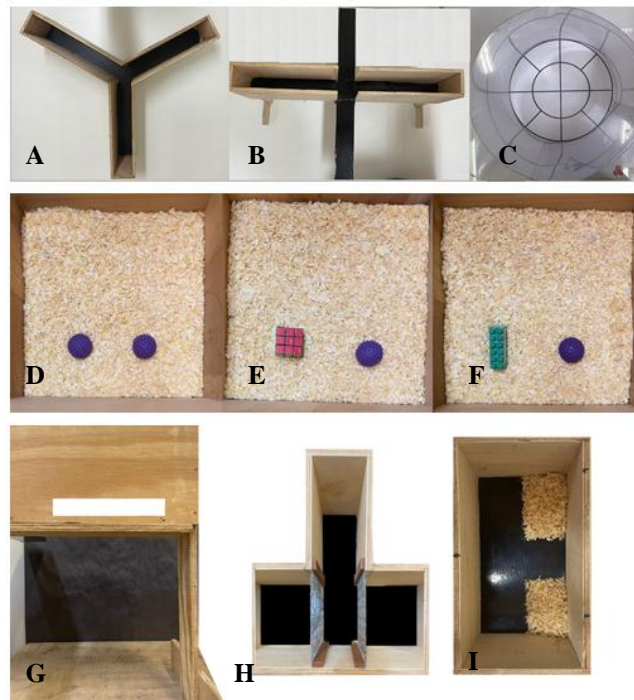
Foram realizados em sala isolada no interior do Biotério de experimentação do LABAInt, após 60 min de permanência dos animais nestelocal para fins de ambientação. Um macho e uma fêmea, de cada prole dos grupos experimentais foram selecionados para o estudo do comportamento, conforme demonstrado no delineamento experimental, no item 4.3. Vale ressaltar, que cada filhote foi submetido a apenas um teste para evitar influência do resultado de um teste em outro subsequente.

Os testes realizados foram: Labirinto em Cruz Elevado (LCE); Labirinto em Y (LY), Campo Aberto (CA), Reconhecimento de objetos (RO) e Suspensão pela Cauda (SC), entre o 29º e no 31º dpn. O teste de Busca ao Ninho (BN) foi realizado no 9º e 11º dpn e o de Socialização (S) no 22º. Estes estão descritos a seguir e a imagem dos aparatos utilizados para realização dos testes estão apresentadas na figura 9.

- a) LCE: este teste foi realizado com a finalidade de verificar comportamentos preditivos de ansiedade conforme descrito por Walf e Frye (2007). Utilizou-se uma plataforma elevada em formato de cruz, com duas vias perpendiculares medindo 6 cm de largura e 27 cm de comprimento cada, sendo uma com dois braços abertos e outra com dois braços fechados por duas colunas de 16 cm² de altura. O filhote foi disposto no centro do aparato de frente para um dos braços fechados e a partir deste momento sua movimentação no aparato foi filmada por 5 min. Avaliando o vídeo produzido, foram computados o número de entradas e o tempo de permanência do animal nos braços abertos e fechados. Segundo Pellow e colaboradores (1985), uma maior quantidade de entrada nos braços abertos e permanência nos mesmos configura redução do comportamento preditivo de ansiedade (Figura 9B).
- b) CA: este teste foi realizado para identificar comportamentos característicos de ansiedade, bem como avaliar a atividade motora dos camundongos, seguindo os parâmetros desenvolvidos por Lister (1990) e adaptados por Jones e colaboradores (2010), Lin e colaboradores (2015). Este teste é importante para complementar os testes de Labirinto em Cruz Elevado e os de socialização. Para tanto, foi utilizada uma arena circular de 40 cm de diâmetro, bem iluminada, circundada por um cilindro de acrílico de 50 cm de altura. O filhote foi disposto, no centro do aparato, sendo filmado por 5min. A análise da ansiedade consistiu em mensurar o número de ambulações na periferia, número de ambulações no centro e o efeito antitigomático (n° de entradas no centro/ n° total de entradas), sendo esperado maior número de movimentos centrais e antitigomáticos em comportamentos preditivos de ansiedade. Quanto à atividade motora, foi analisado o número de entradas com

as quatro patas no centro da arena, a posição das quatro patas do animal, número de cruzamentos no centro e na periferia, bem como total de cruzamentos. Tais movimentações indicariam que não existe uma dificuldade de locomoção do animal que pudesse comprometer os resultados dos demais testes de comportamento (Figura 9C).

Figura 9 – Aparatos para testes de comportamento



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Aparato para teste de Labirinto em Y;
 B) Aparato para teste de Labirinto em Cruz;
 C) Aparato para teste de Campo Aberto;
 D) Aparato para teste de Reconhecimento de objetos na fase de habituação;
 E) Aparato para testes de Reconhecimento de objetos na fase de discriminação de curto prazo;
 F) Aparato para teste de Reconhecimento de objetos na fase de discriminação de longo prazo;
 G) Aparato para teste de Suspensão pela Cauda;
 H) Aparato para teste de Socialização;
 I) Aparato para testes de Busca ao Ninho.

c) LY: foi desenvolvido para analisar a capacidade de memória espacial dos animais, conforme descrito Kay e colaboradores (2018). O aparato utilizado para os ensaios apresenta três áreas espaçadas em ângulos de 120° , no mesmo plano, em formato de Y. Em cada um dos braços do aparato, foram colocadas pistas para orientação do animal. O animal foi disposto no centro do aparato e filmado por 5 min enquanto o mesmo explorava as três diferentes áreas aleatoriamente. Foi considerada exploração do braço quando as quatro patas do animal estivessem dentro da área de

interesse. A análise do teste baseou-se na fórmula que calcula a porcentagem de alternâncias realizadas por meio do número de alternâncias (entradas consecutivas em três difentes braços) $\times 100/\text{número total de entradas} - 2$ (número de possibilidade de alternâncias). Uma menor porcentagem de alternância denotou um déficit de memória espacial (Figura 9A).

- d) RO: este teste avaliou a capacidade de memória da prole a curto e longo prazo, sendo realizado em três etapas: aclimatização, etapa teste I e etapa teste II adaptado de Abe, Ishida e Iwasaki, 2004 e Izquierdo e colaboradores (1985). Para aferir a memória de curto prazo, na primeira etapa, o animal foi colocado em uma caixa de madeira (65x45x45cm), forrada com 3 cm de maravalha, sem nenhum objeto por 5 min, a fim de que o mesmo familiarize-se com o local onde foram realizadas as etapas posteriores. Na segunda etapa, a etapa Teste I, foram colocados dois objetos idênticos (A1 e A2) na caixa, junto ao animal, por 5 min (Figura 9D). Sua interação com os objetos foi filmada, sendo considerada exploração do objeto o toque ou direcionamento do focinho ao mesmo (distância menor que 2 cm). Após 1h do término do Teste I, foi realizada a etapa Teste II, na qual os objetos A1 e A2 foram substituídos por um objeto idêntico aos mesmos (A3) e um objeto com características distintas (B) (Figura 9E). A interação do animal com os objetos também foi filmada por 5 min, considerando os mesmos critérios para configurar a exploração. A análise das etapas consistiu nas somas dos tempos de exploração dos objetos A1 e A2 na etapa teste I ($EG=A1+A2$); exploração global no teste II como ($EGT=B+A3$) e a habituação definida como a diferença entre os resultados obtidos nas duas fases ($H=(A1+A2)-[B+A3]$). Considera-se também a medida de reconhecimento ou discriminação relativo à diferença de tempo de exploração entre o objeto familiar e o objeto novo ($B-A3$), que a fim de minimizar as influências dos níveis totais de exploração, foi calculada relativa ao tempo total de exploração ($R=B-A3/B+A3$). Quanto a memória de longo prazo, um dia após a realização das referidas etapas, a etapa Teste II foi repetida de forma a expor o animal a um novo objeto idêntico aos objetos A1, A2, A3 e A4 e a outro objeto distinto dos demais utilizados (C) (Figura 9F). As análises foram realizadas da mesma maneira que descritas para a memória de curto prazo substituindo-se nas fórmulas os objetos A3 por A4 e B por C conforme observado no trabalho de Schulz e colaboradores (2011). Em ambas as etapas, o interesse maior do animal em relação aos objetos desconhecidos pode indicar a preservação da memória em relação ao objeto já

apresentado.

- e) SC: este teste foi realizado para identificar comportamentos preditivos de depressão, conforme descrito por Steru e colaboradores (1985). Os filhotes foram suspensos pela cauda, em uma câmara opaca (25 cm x 25 cm x 30 cm), onde foram registrados 6 minutos de teste. A análise desde teste, iniciada após o primeiro minuto, baseou-se na identificação da porcentagem de tempo em que o camundongo permaneceu imóvel, sustentado passivamente pela cauda. Períodos maiores de imobilidade foram considerados característicos de comportamentos preditivos de depressão (Figura 9G)
- f) BN: a fim de avaliar o comportamento de exploração da prole, foi realizado o teste de Resposta de Busca ao Ninho, adaptado de Roulet e colaboradores (2010). Foi utilizada uma caixa de madeira (35x20cm²) contendo maravalha nos dois cantos, sendo a esquerda denominada limpa (não utilizada por nenhum animal) e a direita denominada suja (utilizada na gaiola onde este filhote estava alojado com os demais filhotes e a progenitora). No 9° e 11° dpn, um filhote por vez foi posicionado no centro da caixa, a 10 cm das maravalhas. Foram analisados o tempo de chegada em cada uma das maravalhas, o número de vezes em que o animal alcançou a maravalha suja, familiar a ele, e o número de vezes em que o mesmo alcançou a maravalha limpa, considerada um ambiente novo, bem como o tempo em que ele permanecer em cada um delas. Considerou-se que o filhote alcançou a maravalha quando suas quatro patas descansarem sobre a mesma. Na avaliação dos resultados, a busca pelo novo consiste em um comportamento mais favorável a exploração (Figura 9I).
- g) S: a fim de aferir sinais de comportamento social efetivo no filhote durante o final da infância, foi realizado o teste de socialização, adaptado de Roulet e colaboradores (2010). O aparato utilizado neste teste consiste em uma área em T composta por duas câmaras nas extremidades de 15cm³ (LADO A e LADO B), e um corredor central com 9 cm de largura que leva a terceira câmara com 15x9x15cm de dimensão (LADO C). O corredor central é dividido das câmaras A e B por uma malha de arame que permite interações visuais, olfativas e auditivas entre os animais. O filhote foi colocado no LADO C onde permanecerá por 5 min para ambientalização. No momento I do teste foi colocada no LADO A uma fêmea adulta estranha por 5 min. e no momento II a mesma permaneceu e uma nova fêmea adulta foi alocada no LADO B do aparato. Os momentos I e II foram

filmados e foram avaliados, no primeiro momento, o tempo gasto na interação com as telas do LADO A e do LADO B, representando o interesse pelo novo, comparado ao tempo em que ele evitou interação, permanecendo no LADO C. Já no segundo momento, foram avaliados os mesmos parâmetros, considerando agora que a fêmea do LADO A é familiar ao filhote e a do LADO B é considerada estranha, ou nova. Nesses testes, a busca de interação com o novo representa um comportamento social mais efetivo (Figura 9H).

8.12 ANÁLISES ESTATÍSTICAS

As análises foram realizadas em planilhas desenvolvidas no software Prisma 8.0. Em relação aos testes estatísticos, para análise dos valores crescimentos (naso/anal, naso/caudal e anus/genital) da prole, foi utilizado Análise de Variância Two-way (ANOVA Two-way), visto haver dois fatores atuando na variável resposta, seguido do Pós-teste de comparações múltiplas Bonferroni. Para todo o restante das análises, nas quais apenas um fator (tratamento) afetou a variável resposta, foi utilizado teste ANOVA One-way, complementado com o Teste de Turkey. Para comparações entre porcentagens, foi utilizado o Teste Chi-quadrado e para análises de sobrevivência, o teste de Long-Hank, complementado com Mantel-cox. Para todos os testes e parâmetros, os dados foram considerados significativos estatisticamente quando $p \leq 0,05$

9 RESULTADOS PARTE II

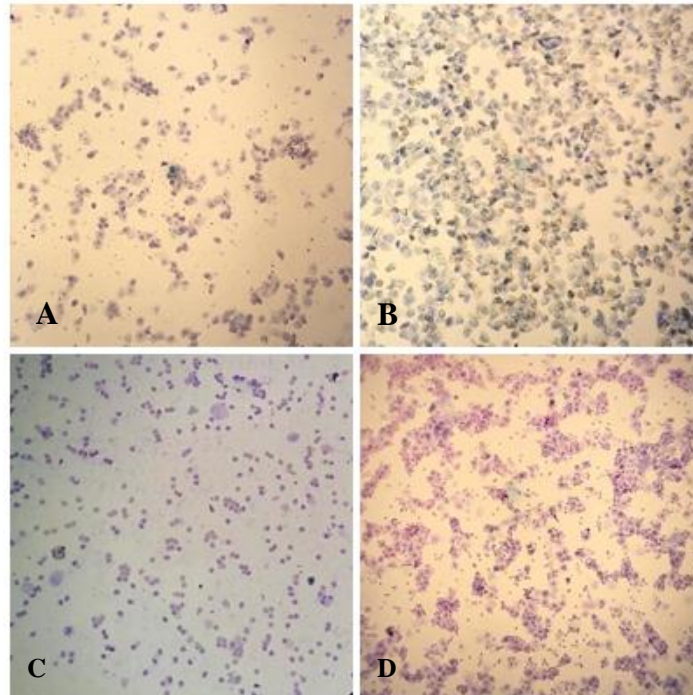
Os resultados obtidos, no presente estudo, representam os resultados experimentais realizados por meio do modelo de biologia da reprodução de camundongos com o intuito de estimar possíveis efeitos do uso gestacional da SER e da VEN para mãe e o concepto, durante desenvolvimento embrionário e fetal, assim como possíveis desfechos gestacionais e no desenvolvimento durante o primeiro mês de vida. Os resultados aqui apresentados foram descritos levando em consideração cada um dos tratamentos entre si e em relação ao GC, sendo ilustrado a partir de imagens, gráficos e tabelas.

9.1 ANÁLISES DO CICLO ESTRAL

Na tentativa de observar possíveis alterações no ciclo reprodutivo de camundongos, foram avaliados os ciclos estrais de fêmeas tratadas com ambas às medicações, durante o período de doze dias de tratamento prévio ao período de acasalamento.

As lâminas histológicas avaliadas apresentaram quadros bem caracterizados referentes a cada uma das quatro fases do ciclo estral no qual o proestro (Figura 10A) apresentou predominância de células epiteliais saudáveis, nucleadas em sua maioria com raros leucócitos; o estro (Figura 10B) continha células epiteliais cornificadas e raros leucócitos ou células epiteliais nucleadas; no metaestro (Figura 10C) os tipos celulares foram presentes de forma equânime e no diestro houve uma grande presença de leucócitos com eventuais células epiteliais e raras cornificadas (Figura 10D).

Figura 10 – Registros fotográficos em campo claro referentes aos períodos do ciclo estral identificado no esfregaço vaginal de camundongos



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Proestro;

B) Estro;

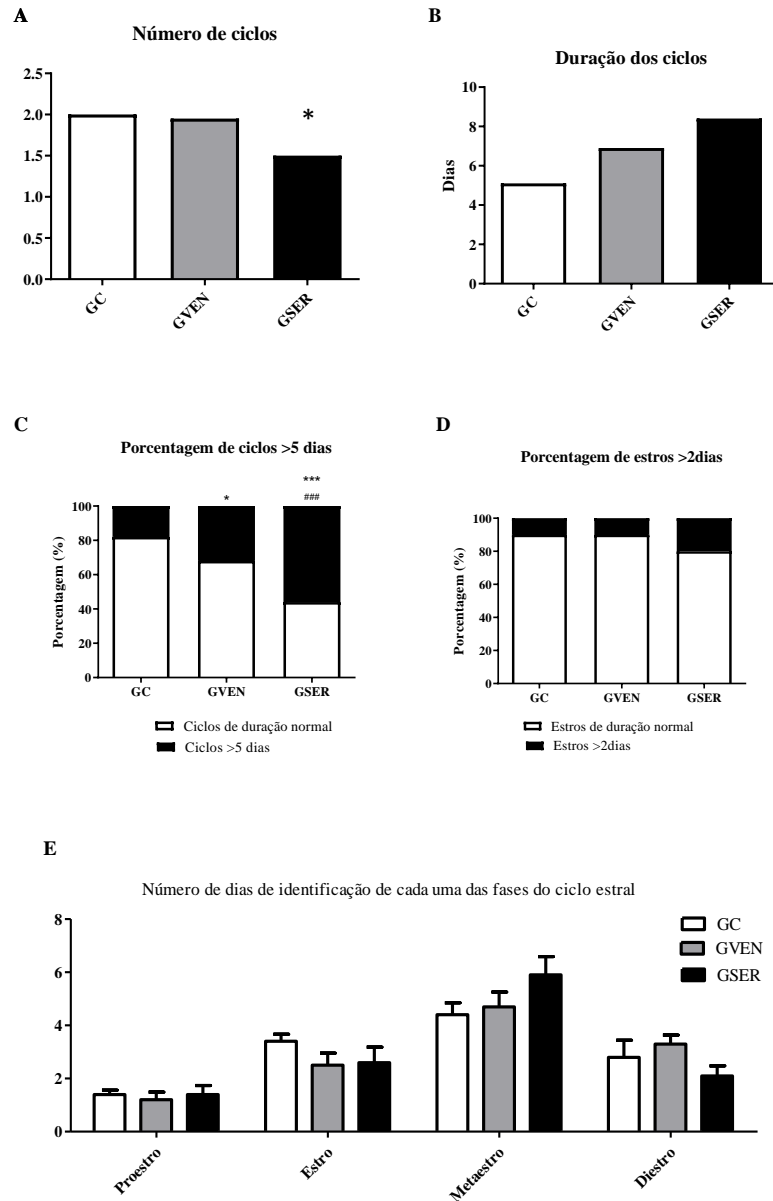
C) Metaestro;

D) Diestro.

Nota: Aumento de 10x, corado com azul de toluidina.

Foi observado que as fêmeas GSER apresentaram um menor número de ciclos estrais comparadas as GC e ao GVEN (Figura 11A). Foi identificada também a porcentagem de ciclos com duração maior que cinco dias (Figura 11 C), onde se verificou que a GVEN apresenta uma maior porcentagem de ciclos de mais de cinco dias (32%), se comparado ao GC (18%, $p=0,02$) e a GSER apresenta maior um número ainda maior de ciclos mais longos (56%), se comparado a GVEN ($p=0,0006$) e GC ($p=0,0001$). A fim de compreender melhor quais dessas fases estão influenciando no aumento dos ciclos, foi analisada a porcentagem de estros que duraram mais de dois dias e a duração de cada uma das fases isoladamente. Para esses parâmetros, não houve diferença estatística entre os grupos.

Figura 11 - Análise gráfica de duração e quantidade de ciclos estrais de camundongos



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Números de ciclos estrais regulares identificados em fêmeas GC, GVEN e GSER em 12 dias;

B) Números de dias de duração média dos ciclos estrais identificados em fêmeas GC, GVEN e GSER em 12 dias;

C) Porcentagem de ciclos com duração maior que cinco dias identificados em fêmeas GC, GVEN e GSER em 12 dias;

D) Porcentagem de estros com duração maior que dois dias identificados em fêmeas GC, GVEN e GSER em 12 dias;

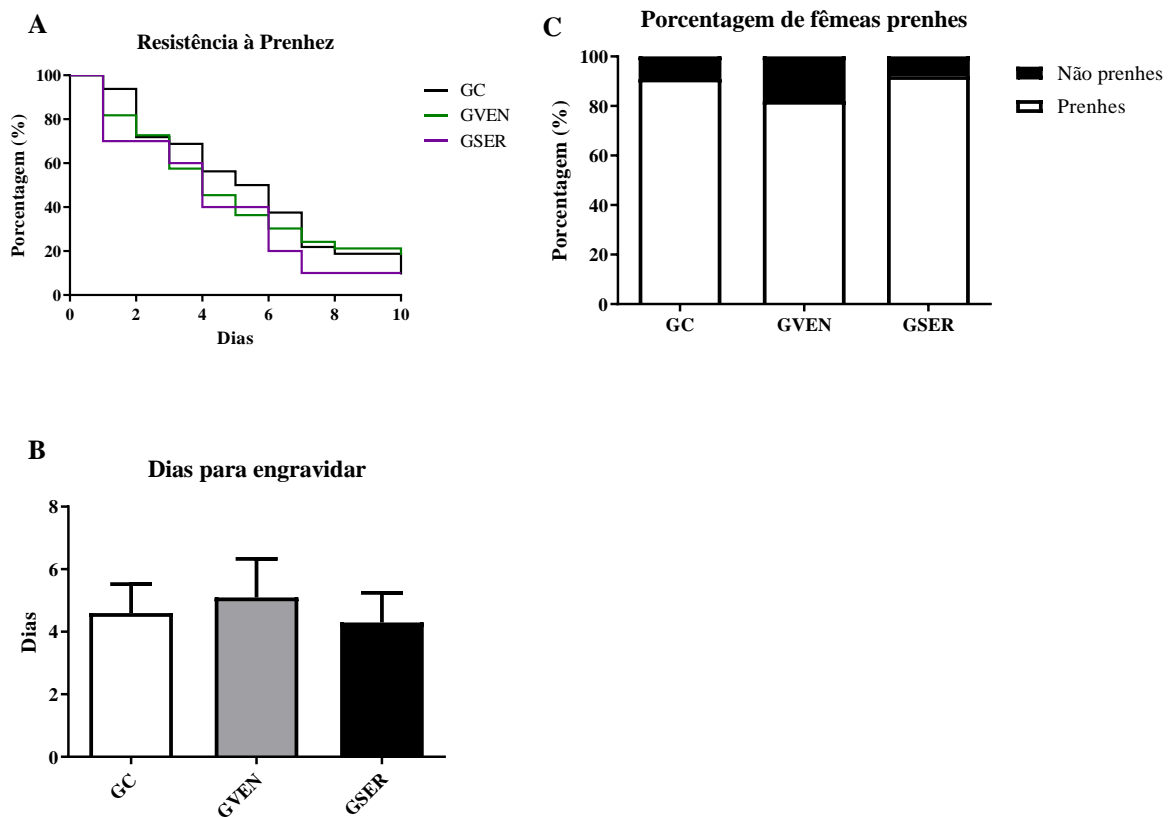
E) Da esquerda para direita, gráficos de números de identificações diárias em 12 dias na fase proestro, estro, metaestro e diestro; em fêmeas dos GC, GSER e GVEN. (n=GC5, GVEN10, GSER10).

Nota: Utilizado o Teste ANOVA one-way, complementado com Teste de Turkey, $p < 0,05$. $p < 0,05$, *para diferença entre GC e grupos tratados, # para diferença entre os grupos tratados.

9.2 RESISTÊNCIA A PRENHEZ

Os percentuais de resistência a prenhez de cada um dos grupos foram avaliados ao final dos 10 dias de acasalamento, o número de dias até a identificação do tampão vaginal, bem como a porcentagem de fêmeas prenhes obtidas após o período de acasalamento em cada grupo foram avaliados e não demonstraram alterações significativas entre o controle e os grupos tratados, ou entre os grupos tratados entre si (Figura 12).

Figura 12 - Análises de resistência a prenhez



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Curva de resistência a prenhez das fêmeas dos GC (n=32), GVEN (n=32) e GSER (n=37) em 10 dias de acasalamento. Utilizado o Teste Log-rank (Mantel-Cox), $p < 0,05$;

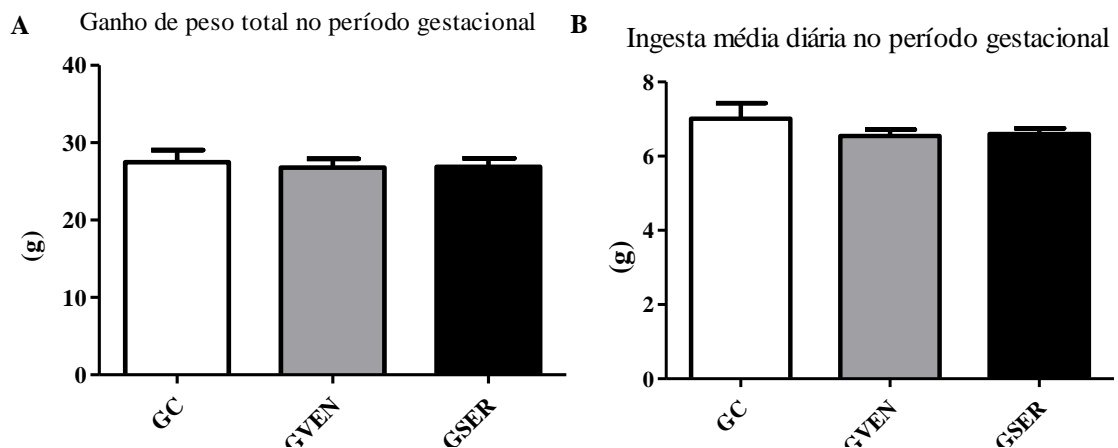
B) Número de dias para engravidar em fêmeas do GC (n=32), GVEN (n=32) e GSER (n=37). Teste ANOVA one-way, post-test Turkey, $p < 0,05$;

C) Porcentagem de fêmeas prenhes ao final do período de acasalamento C (n=32), GVEN (n=32) e GSER (n=37), utilizado teste Chi-quadrado, $p < 0,05$.

9.3 GANHO DE PESO E INGESTÃO MATERNA

O ganho de peso (Figura 13A) e a ingestão média diária (Figura 13B) das fêmeas prenhes dos grupos experimentais (GVEN e GSER) em relação ao GC durante o período gestacional, após analisados não ressaltaram diferenças entre os grupos.

Figura 13 – Ganho de peso e consumo diário de ração de fêmeas durante a gestação



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Média de ganho de peso de fêmeas prenhes durante a gestação nos GC(n=10), GVEN (n=10) GSER (n=10);

B) Média de consumo diário de ração de fêmeas durante a gestação GC(n=10), GVEN (n=10) GSER (n=10).

Nota: Utilizado Teste One-way ANOVA, $p > 0,05$.

9.4 ANÁLISE DO MATERIAL BIOLÓGICO

No período gestacional, foi evidenciada uma interferência negativa quanto ao uso de SER. Na tabela 11, pode ser observado que o uso da medicação na gestação ocasionou um aumento nas hemorragias entre SIE no 8ºddg em relação ao GC ($p=0,0259$) e em relação ao GVEN ($p<0,0001$). No 11ºddg foi observado um aumento em relação ao GC ($p=0,0004$) e em relação ao GVEN ($p=0,0008$); mais SIE reduzidos no 11º ddg em relação a GC ($p=0,0082$); aumento da incidência de hemorragias no sítio em relação ao GC ($p=0,0259$) (Tabela 12). A diminuição do peso fetal no 15ºddg em relação ao GC ($p=0,0005$) e em relação ao GVEN ($p=0,0001$) pode ser observada na figura 14. Além da diminuição do peso placentário ($p=>0,0001$) (Figura14). A VEN resultou em SIE mais pesados no 11ºddg em relação ao GC ($p=0,0195$) (Tabela 12), diminuição do peso placentário ($p=>0,0001$) no 15º ($p=>0,0001$) em relação ao GC, sem afetar o peso fetal (Figura 14).

Tabela 11 – Análise dos cornos uterinos de fêmeas dos grupos GC, GVEN e GSER; no 8ºddg, Alfenas, 2023.

Variáveis	GC n=81	GVEN (80mg/kg) n=73	GSER (20mg/kg) n=60
GD8 Taxa de implantação	100±0,00	97,14± 6,39	90,11 ± 9,17
Perda Embrionária	0 ± 0,00	8,34±10,93	11,73±13,97
Viabilidade	100 ±0,00	91,66±10,93	88,27 ± 13,97
Hemorragias no SIE	0,00 ± 0,00	0,40 ± 0,55	1,40 ± 1,67
Hemorragias entre sítios	0,00 ± 0,00a	0,00 ± 0,00a	6,40 ± 3,43b
SIE reduzidos	0,00 ± 0,00	0,8 ± 0,75	0,00 ± 0,00
Rabsorções	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00

Fonte: Autora (2023).

Nota: Valores expressos em média ± desvio padrão. Utilizado Teste One-way ANOVA, complementado com Teste de Turkey. $p>0,05$. As letras a e b indicam diferenças significativas entre os grupos para $p>0,05$.

Tabela 12 – Análise dos cornos uterinos de fêmeas dos grupos GC, GVEN e GSER; no 11º ddg, Alfenas, 2023.

Variáveis	GC n=68	GVEN (80mg/kg) n=73	GSER (20mg/kg) n=69
GD11 Taxa de implantação	98,33 ± 3,72	93,55 ±7,86	91,03 ± 5,54
Perda Embrionária	0 ± 0,00	8,67 ± 8,20	17,95±17,99
Viabilidade	100,00 ± 0,00	91,33± 8,205	82,05 ± 17,99
Hemorragias no SIE	0,00 ± 0,00	0,17 ± 0,48	1,4± 1,67
Hemorragias entre sítios	0,20 ± 0,45 ^a	0,67 ± 1,63a	5,20 ± 2,59b
SIE reduzidos	0,00 ± 0,00a	0,20 ± 0,45	0,80 ± 0,84b
Rabsorções	0,00 ± 0,00	0,67 ± 0,82	0,20± 0,45

Fonte: Autora (2023).

Nota: Valores expressos em média ± desvio padrão. Utilizado Teste One-way ANOVA, complementado com Teste de Turkey. $p>0,05$. As letras a e b indicam diferenças significativas entre os grupos para $p>0,05$.

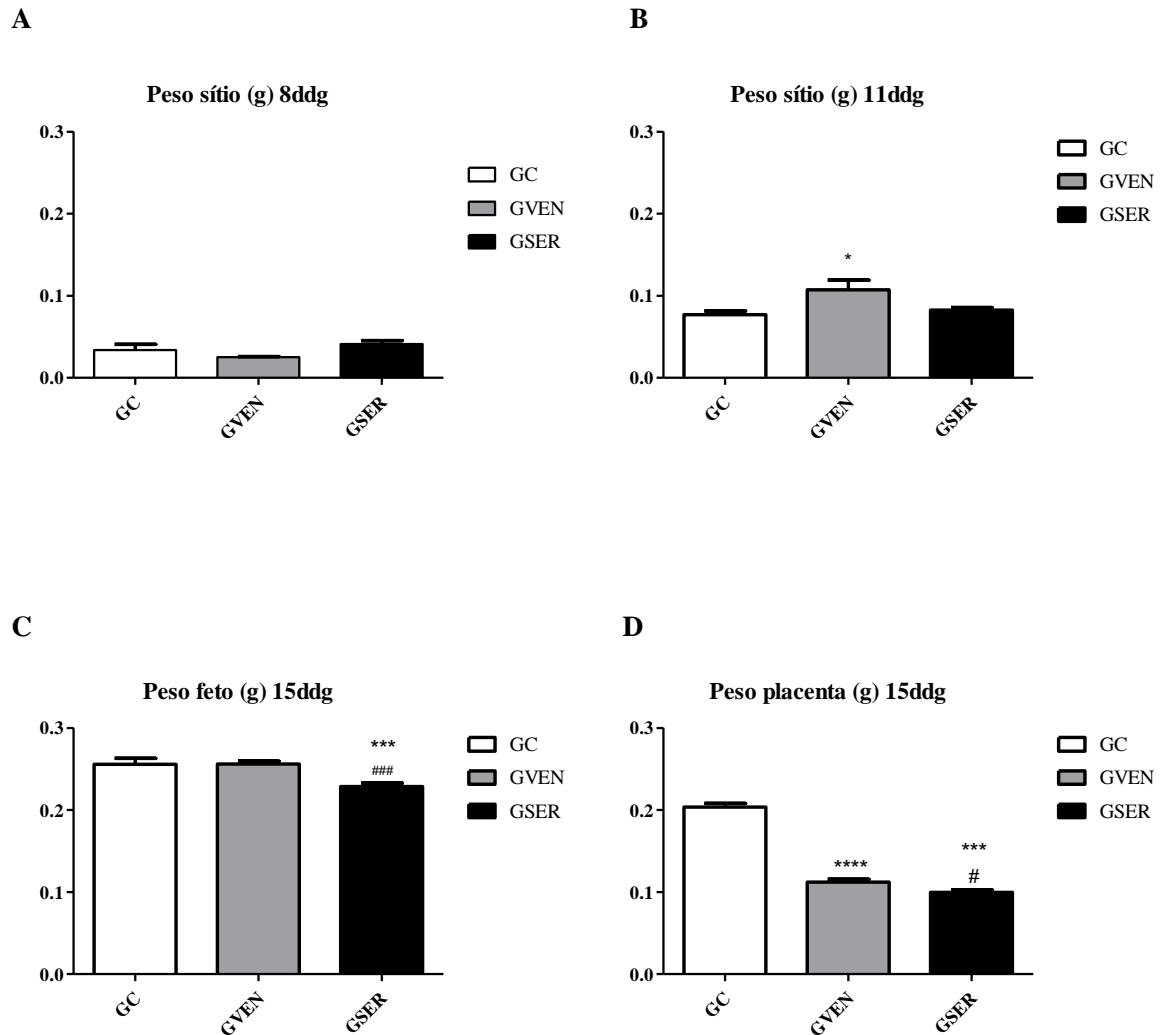
Tabela 13 – Análise dos cornos uterinos de fêmeas dos grupos GC, GVEN e GSER; no 15º ddg., Alfenas, 2023.

Variáveis	GC n=77	GVEN (80mg/kg) n=79	GSER (20mg/kg) n=77
GD15 Taxa de implantação	95,06 ± 5,00	95,51 ± 8,77	93,47 ± 4,46
Perda Embrionária	0,00 ± 0,00	13,86 ± 20,81	22,04±16,02
Viabilidade	100,00 ± 0,00	86,10 ± 20,80	78,05 ± 16,08
Hemorragias no SIE	0,00 ± 0,00 ^a	0,6 ± 1,46	2,60 ± 1,95 ^b
Hemorragias entre sítios	0,00 ± 0,00	0,38 ± 0,14	1,4 ± 1,34
SIE reduzidos	0,00 ± 0,00	0,57 ± 0,0,78	0,47 ± 0,55
Rabsorções	0,00 ± 0,00	0,57 ± 0,79	0,40 ± 0,55

Fonte: Autora (2023).

Nota: Valores expressos em média ± desvio padrão. Utilizado Teste One-way ANOVA, complementado com Teste de Turkey. $p>0,05$. As letras a e b indicam diferenças significativas entre os grupos para $p>0,05$.

Figura 14 - Análises de cornos uterinos de fêmeas prenhes



Fonte: Autora (2023)

Legenda: A) Peso do sítio de implantação embrionária no 8º ddd GC (n=5), GVEN (n=5), GSER (n=5);

B) Peso do sítio de implantação embrionário no 11º ddd GC (n=5), GVEN (n=6), GSER (n=5);

C) Peso do feto no 15º ddd GC (n=5), GVEN (n=7), GSER (n=5);

D) Peso da placenta no 15º ddd GC (n=5), GVEN (n=7), GSER (n=5).

Nota: Utilizado teste One-way- ANOVA, complementado pelo Teste de Turkey, $p > 0,05$, *entre diferenças entre GC e tratados, # para diferenças entre grupos tratados.

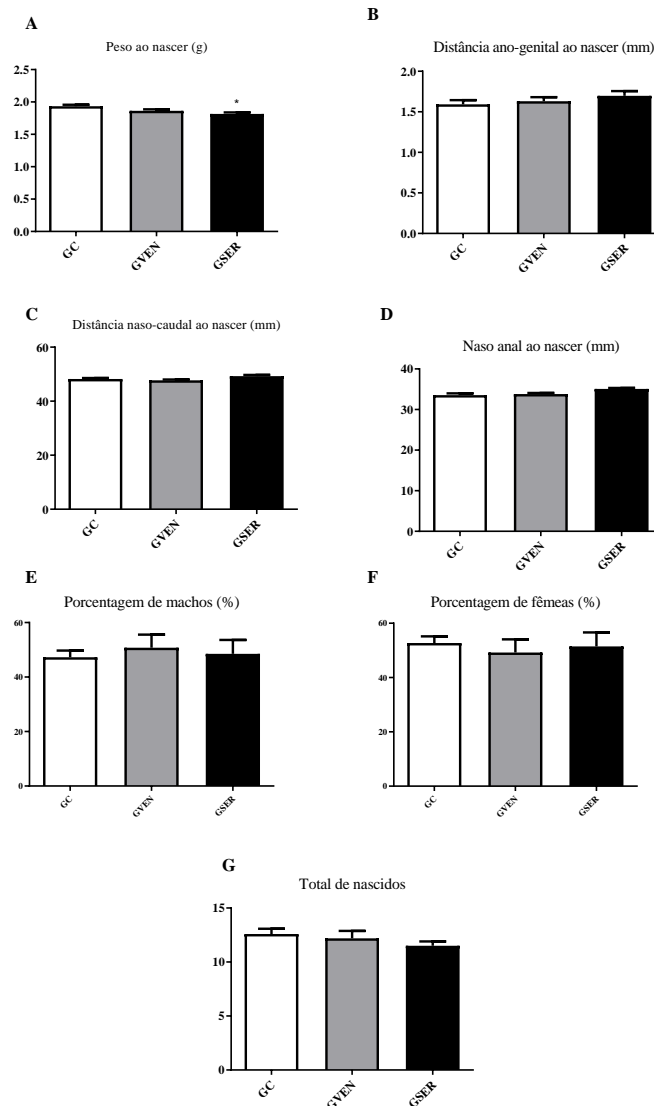
9.5 PARÂMETROS DOS FILHOTES AO NASCIMENTO

Quanto aos parâmetros relacionados ao nascimento, o peso ao nascer foi reduzido pelo uso de SER (Figura 15A), no entanto, as distâncias ano-genital (Figura 15B), naso-caudal

(Figura 15 C) ou distância naso-anal (15D) não apresentaram diferenças significativas. A porcentagem de fêmeas/machos (Figura 15 E e F) e número de filhotes por ninhada (Figura 15 G) também não apresentaram diferenças significativas entres os grupos analisados.

Já as proles do GVEN não demonstraram nenhuma alteração significativa em relação ao grupo controle nos parâmetros avaliados nos neonatos.

Figura 15 - Parâmetros do nascimento de fêmea dos grupos GC, GVEN e GSER



Fonte: Autora (2023)

Legenda: A) peso ao nascer GC(n=10), GVEN(n=10), GSER (n=10);

B) distância ano –genital,GC(n=10), GVEN(n=10), GSER (n=10);

C) distância naso-caudal, GC(n=10), GVEN(n=10), GSER (n=10);

D) distância naso-anal, GC(n=), GVEN(n=10), GSER (n=10);

E) porcentagem de machos nascidos, GC(n=10), GVEN(n=10), GSER (n=10);

F) porcentagem de fêmeas nascidas, GC(n=10), GVEN(n=10), GSER (n=10);

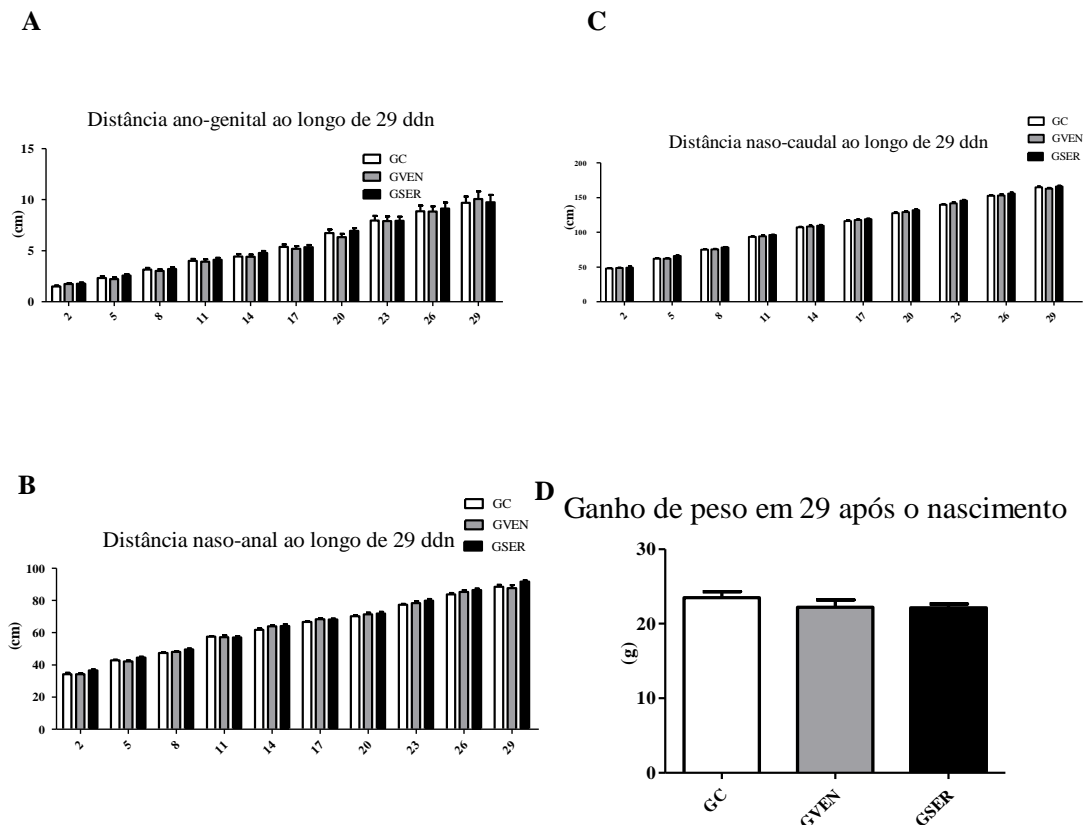
G) total de filhotes nascidos, GC(n=10), GVEN(n=10), GSER (n=10).

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, complementado pelo Teste de Turkey, $p > 0,05$, * para diferença entre GC e tratados, # para diferenças entre grupos tratados.

9.6 CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO FÍSICO

A média de ganho de peso dos grupos foi de 23,49(+/-2,46) GC, 23,20 (+/-2,95) GVEN e 22,14 (+/-1,47) GSER (Figura 16 A); todavia, não houve diferença significativa para esse parâmetro entre os grupos avaliados. Também não foram observadas nesses animais diferenças significativas entre os grupos para parâmetros de crescimento e ganho de peso durante os 29 primeiros dias de vida (Figura 16D). Avaliando as distâncias naso anal e naso caudal, também não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos durante o primeiro mês de desenvolvimento pós natal. (Figura 16 B-C).

Figura 16 - Crescimento e ganho de peso dos filhotes do GC, GVEN e GSER



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Crescimento da distância ano-genital ao longo de 29 ddn filhotes nascidos por fêmea dos grupos GC (n=7), GVEN (n=7) e GSER (n=7);

B) Crescimento da distância naso-anal ao longo de 29 ddn filhotes nascidos por fêmea dos grupos GC (n=7), GVEN (n=7) e GSER (n=7);

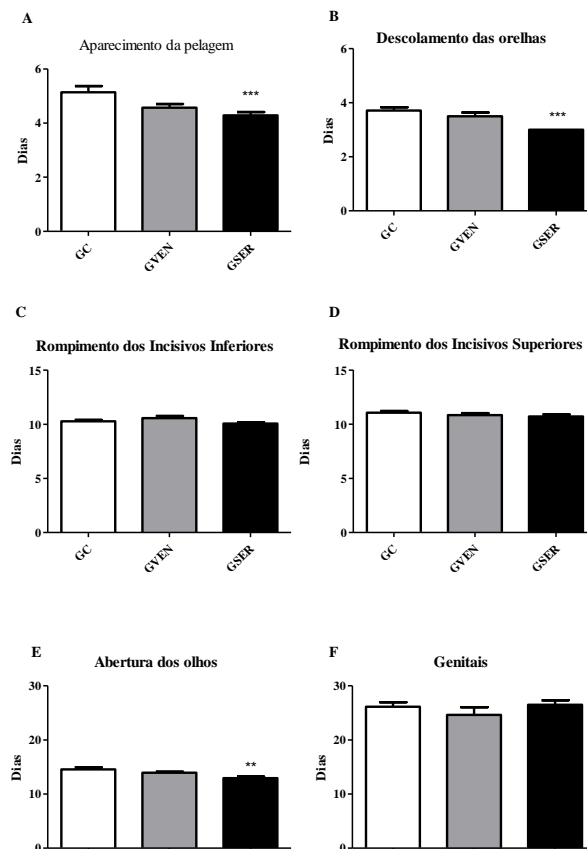
C) Crescimento da distância naso-caudal, ao longo de 29 ddn filhotes nascidos por fêmea dos grupos GC (n=7), GVEN (n=7) e GSER (n=7). Em A, B e C utilizado Teste two-way ANOVA, complementado com teste de Bonferroni, $p > 0,05$;

D) Ganho de peso total em 29 dpn de filhotes nascidos por fêmea dos grupos GC (n=7), GVEN (n=7) e GSER (n=7). Utilizado Teste one-way ANOVA, complementado com Teste de Turkey, $p > 0,05$.

Fonte: Autora (2023).

Em relação aos marcos do desenvolvimento físico (Figura 17), foram observadas diferenças de desenvolvimento no grupo tratado com SER, pois, em média, esses filhotes apresentaram o aparecimento da pelagem ($4,29\pm 0,47$, $p=0,01$), abertura dos olhos ($12,93\pm 1,07$, $p=0,0025$) e descolamento das orelhas ($3\pm 0,0$, $p=0,0001$) antes das proles dos demais grupos.

Figura 17 - Marcos do desenvolvimento físico de filhotes do GC, GVEN e GSER



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Dias para aparecimento da pelagem em filhotes nascidos por fêmea dos grupos GC (n=7), GVEN (n=7) e GSER (n=7);

B) Dias para descolamento das orelhas em filhotes nascidos por fêmea dos grupos GC (n=7), GVEN (n=7) e GSER (n=7);

C) Dias para rompimento dos incisivos inferiores em filhotes nascidos por fêmea dos grupos GC (n=7), GVEN (n=7) e GSER (n=7);

D) Dias para rompimento dos incisivos superiores em filhotes nascidos por fêmea dos grupos GC (n=7), GVEN (n=7) e GSER;

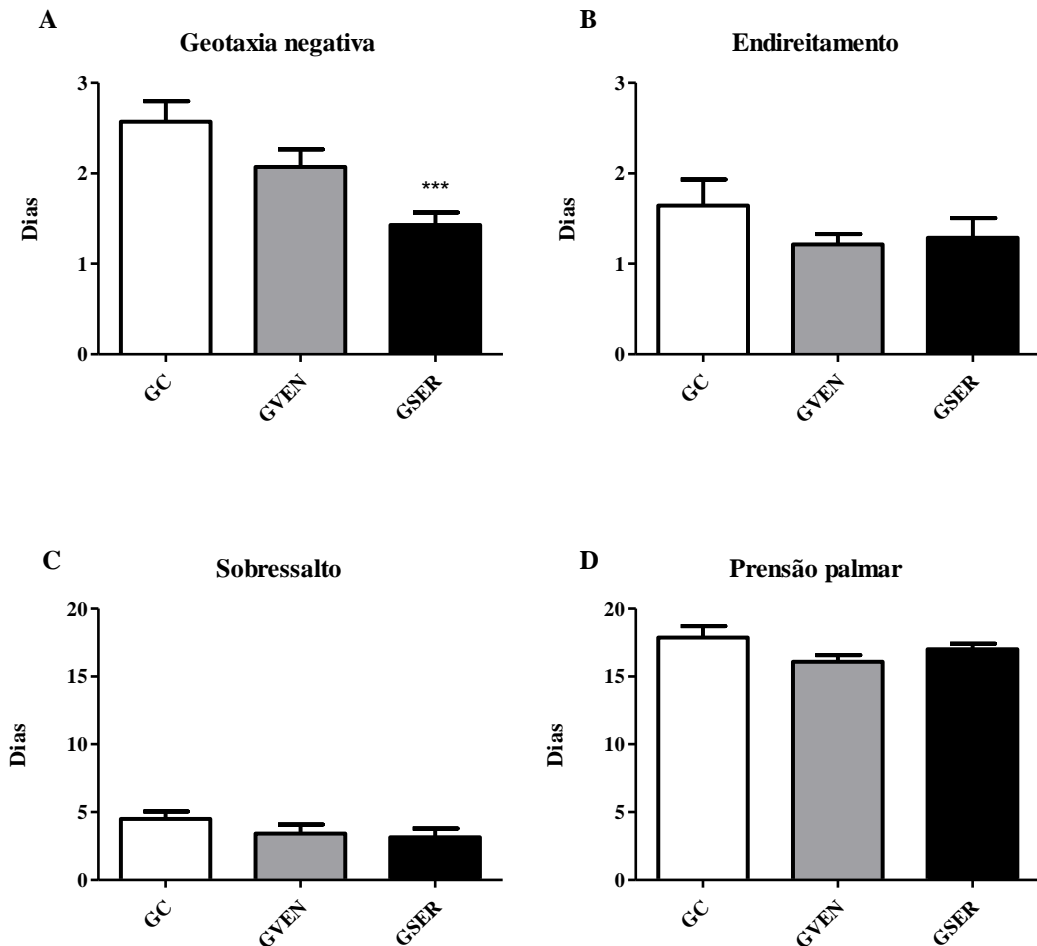
E) Dias para abertura dos olhos em filhotes nascidos por fêmea dos grupos GC (n=7), GVEN (n=7) e GSER (n=7);

F) Dias para abertura da vagina em fêmeas ou descida dos testículos em machos, em filhotes nascidos por fêmea dos grupos GC (n=7), GVEN (n=7) e GSER.

Nota: Utilizado Teste two-way ANOVA, complementado com teste de Turkey, $p>0,05$. * para $p>0,05$.

Quanto ao desenvolvimento neurológico (Figura 18), no presente estudo, o GSER apresentou o reflexo de geotaxia negativa antes do GC ($1,43 \pm 0,51$, $p=0,0004$).

Figura 18 - Marcos do desenvolvimento neurológico de filhotes do GC, GVEN e GSER



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Dias para aparecimento do reflexo de geotaxia negativa em filhotes nascidos por fêmea dos grupos GC (n=7), GVEN (n=7) e GSER (n=7);

B) Dias para aparecimento do reflexo de endireitamento em filhotes nascidos por fêmea dos grupos GC (n=7), GVEN (n=7) e GSER (n=7);

C) Dias para aparecimento do reflexo de sobressalto em filhotes nascidos por fêmea dos grupos GC (n=7), GVEN (n=7) e GSER (n=7);

D) Dias o desaparecimento do reflexo de prensão palmar em filhotes nascidos por fêmea dos grupos GC (n=7), GVEN (n=7) e GSER.

Nota: Utilizado Teste two-way ANOVA, complementado com teste de Turkey, $p>0,05$. * para $p>0,05$.

9.7 COMPORTAMENTO, SOCIALIZAÇÃO E MEMÓRIA DA PROLE

Foram realizados testes para investigar os comportamentos preditivos de ansiedade e depressão através dos testes de Labirinto em Cruz Elevado (LCE), Campo Aberto (CA) e Suspensão pela Cauda (SC). A Memória foi avaliada através do teste de Reconhecimento de Objetos (RO) e Labirinto em Y (LY). A socialização e exploração foram avaliadas através do teste de Socialização (S) e de Teste de Busca ao ninho (BN).

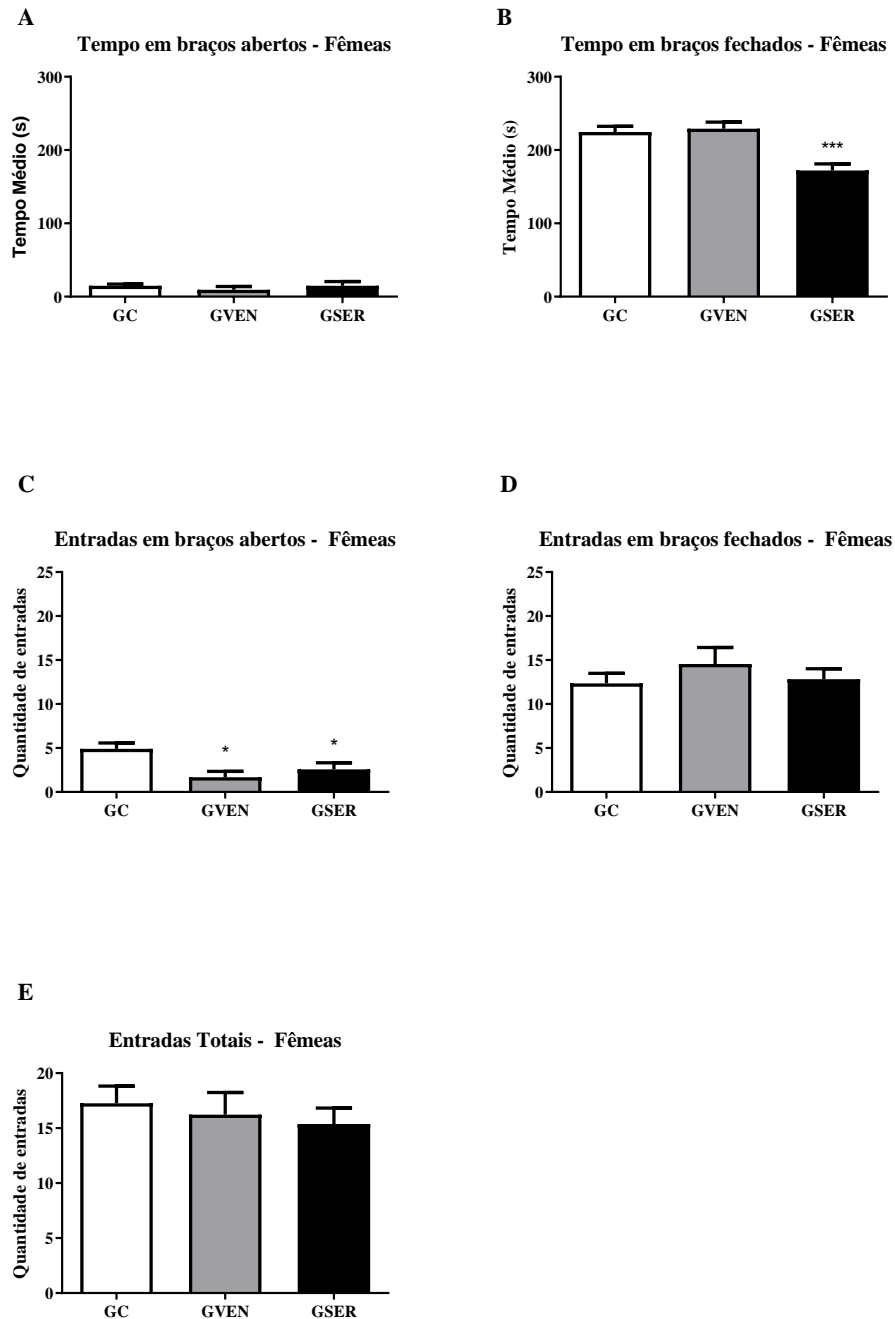
No LCE, foram observadas alterações significativas no GVEN e GSER como apresentados nas figuras 19 a 21.

As fêmeas do GSER permaneceram por menos tempo nos braços fechados, se comparado ao GC ($172 \pm 34,47$, $p=0,0001$), no entanto, tiveram menor número de entradas nos braços abertos se comparados ao GC ($2,563 \pm 3,03$, $p=0,0364$). As fêmeas do GVEN também apresentaram menor número de entradas nos braços abertos ($1,667 \pm 2,062$, $p=0,0152$).

Resultados semelhantes foram encontrados para os machos (Figura 20). No GSER estes filhotes também permaneceram por menos tempo nos braços fechados, se comparado ao GC ($168,1 \pm 32,43$, $p=0,0002$), no entanto, tiveram menor número de entradas nos braços abertos se comparados ao GC ($1,5 \pm 1,787$, $p=0,0043$). Os machos do GVEN também apresentaram menor número de entradas nos braços abertos ($1,8 \pm 1,549$, $p=0,0272$).

As mesmas alterações foram ainda mais significantes quando analisados os filhotes de forma geral (Figura 21). No GSER foi observado que os filhotes, no geral, permaneceram por menos tempo nos braços fechados, se comparado ao GC ($170,1 \pm 32,92$, $p < 0,0001$), no entanto, tiveram menor número de entradas nos braços abertos se comparados ao GC ($2,032 \pm 2,510$, $p=0,003$). Os machos do GVEN também apresentaram menor número de entradas nos braços abertos ($1,778 \pm 1,700$, $p=0,008$).

Figura 19 - Resultados do teste de Labirinto em Cruz Elevados de filhotes fêmea dos GC (n=23), GVEN (n=9), GSER (n=16).



Fonte: Autora (2023)

Legenda: A) Tempo de permanência em braços abertos;

B) Tempo de permanência em braços fechados;

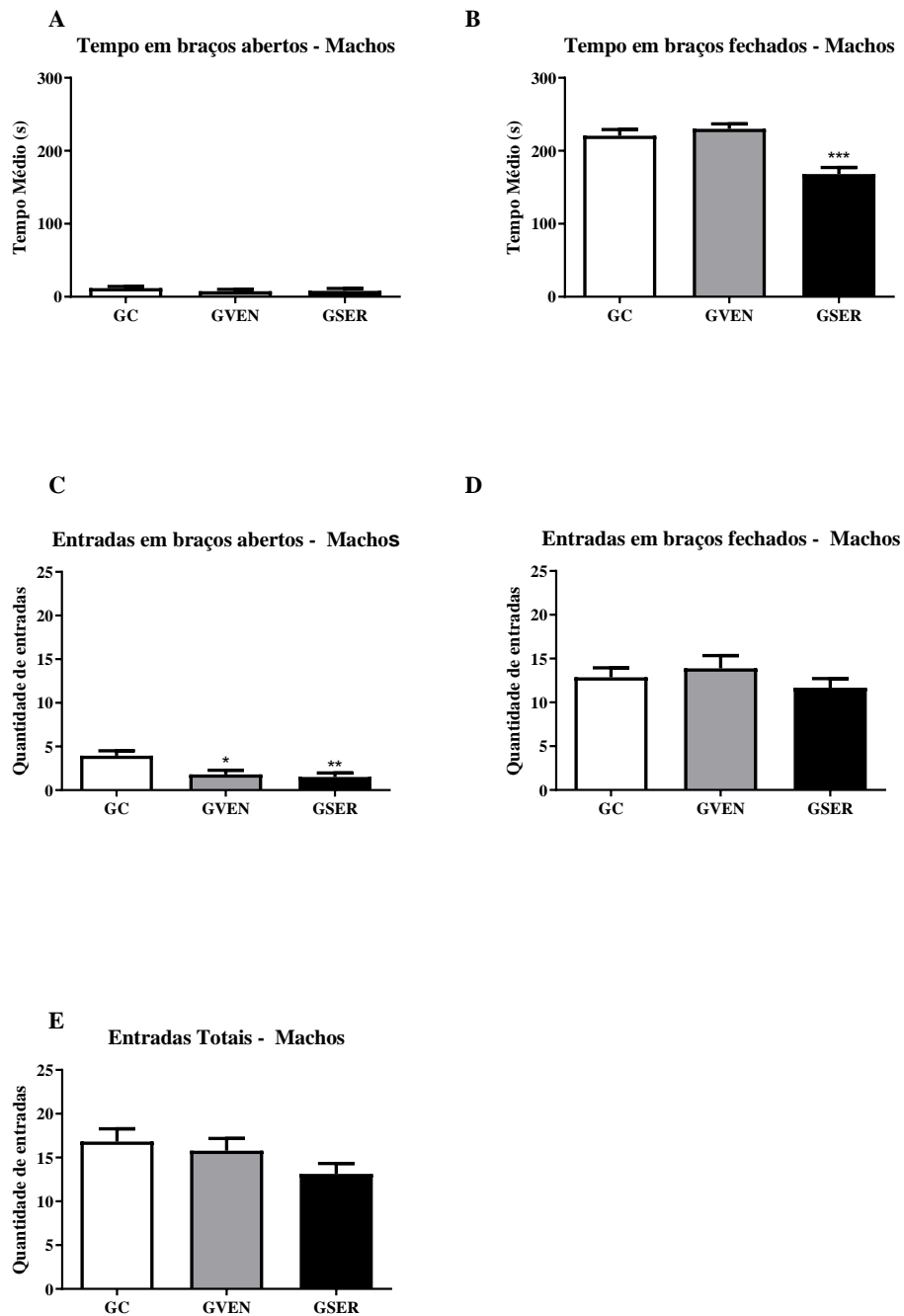
C) Número de entradas em braços abertos;

D) Número de entradas em braços fechados;

E) Número de entradas totais.

Nota: Utilizado teste one-way ANOVA, complementado com Teste de Turkey. * $p > 0,05$.

Figura 20 - Resultados do teste de Labirinto em Cruz Elevados de filhotes machos dos GC (n=23), GVEN (n=9), GSER (n=15).

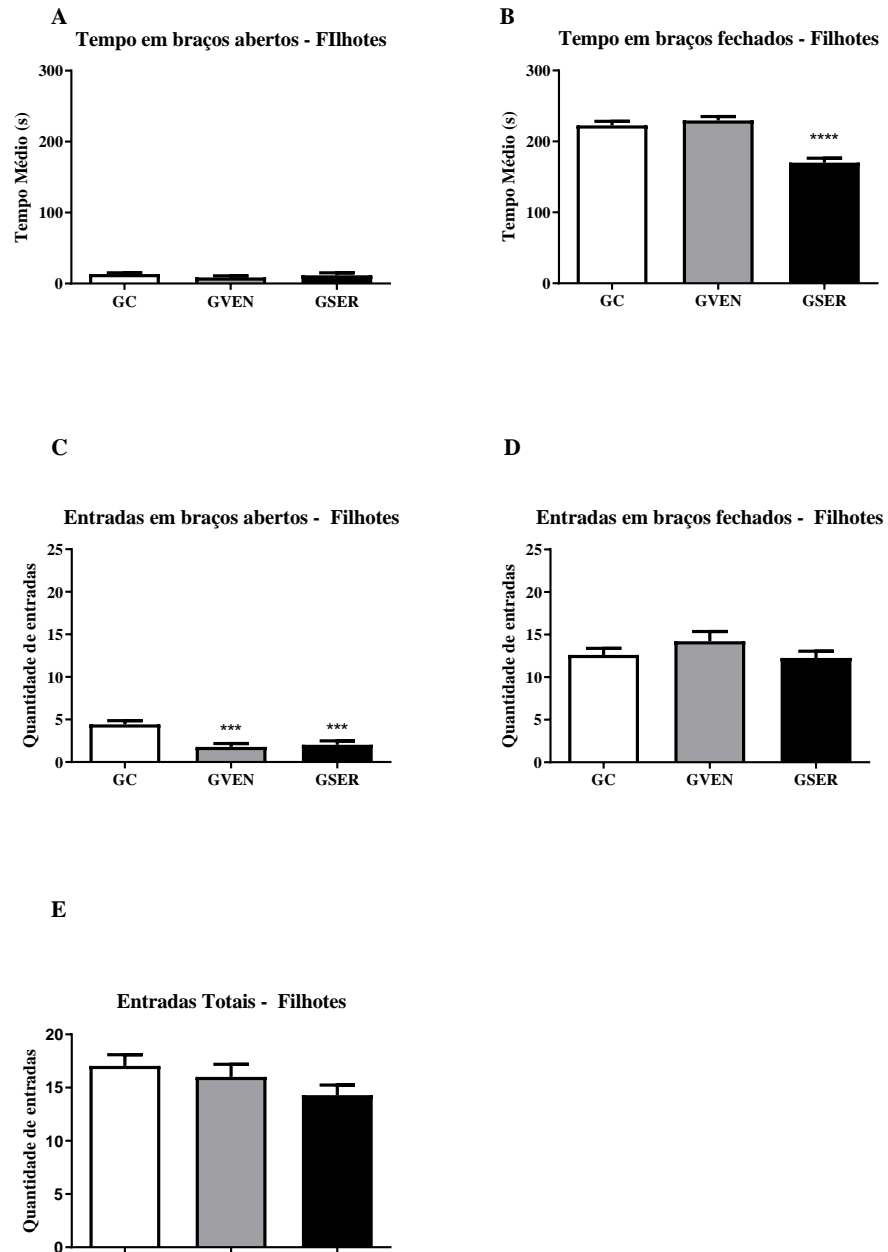


Autora: (2023).

Legenda: A) Tempo de permanência em braços abertos;
 B) Tempo de permanência em braços fechados;
 C) Número de entradas em braços abertos;
 D) Número de entradas em braços fechados;
 E) Número de entradas totais.

Nota: Utilizado teste one-way ANOVA, complementado com Teste de Turkey. * $p > 0,05$.

Figura 21 - Resultados do teste de Labirinto em Cruz Elevados de filhotes dos GC (n=46), GVEN (n=18), GSER (n=31).



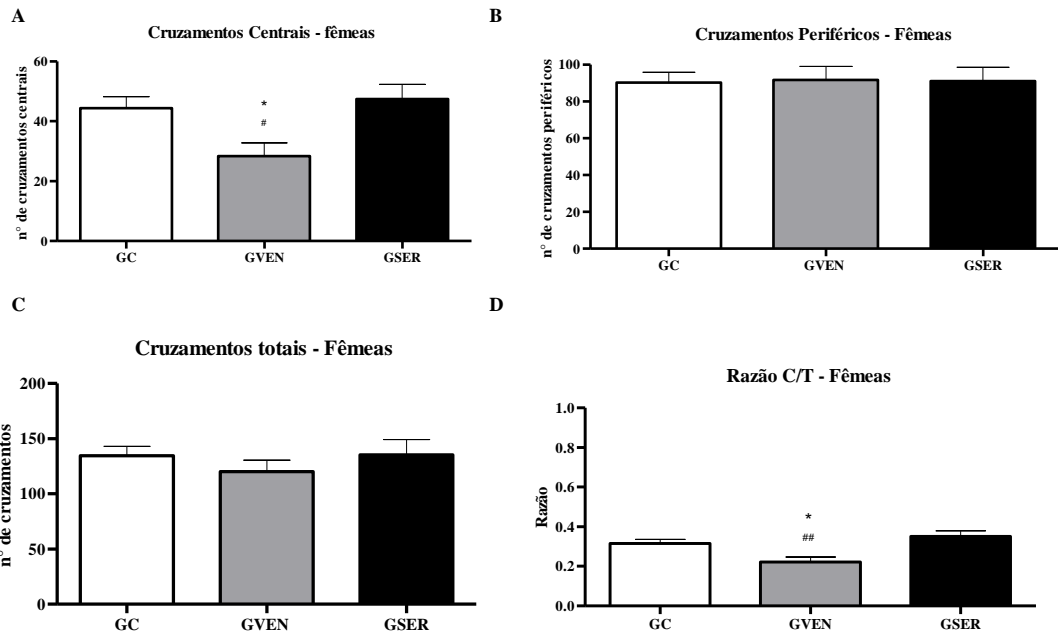
Autora: (2023).

Legenda: A) Tempo de permanência em braços abertos;
 B) Tempo de permanência em braços fechados;
 C) Número de entradas em braços abertos;
 D) Número de entradas em braços fechados;
 E) Número de entradas totais.

Nota: Utilizado teste one-way ANOVA, complementado com Teste de Turkey. * $p > 0,05$.

A fim de compreender melhor o comportamento preditivo de ansiedade, bem como a função motora, foi realizado o teste de CA. Os resultados demonstraram alterações significativas para o GVEN, como demonstrado na figura 22.

Figura 22- Resultados referentes aos parâmetros de comportamento no teste de Campo aberto para fêmeas filhotes dos GC (n=23), GVEN (n=15) e GSER (n=14).



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Número de cruzamentos centrais;

B) Número de cruzamentos periféricos;

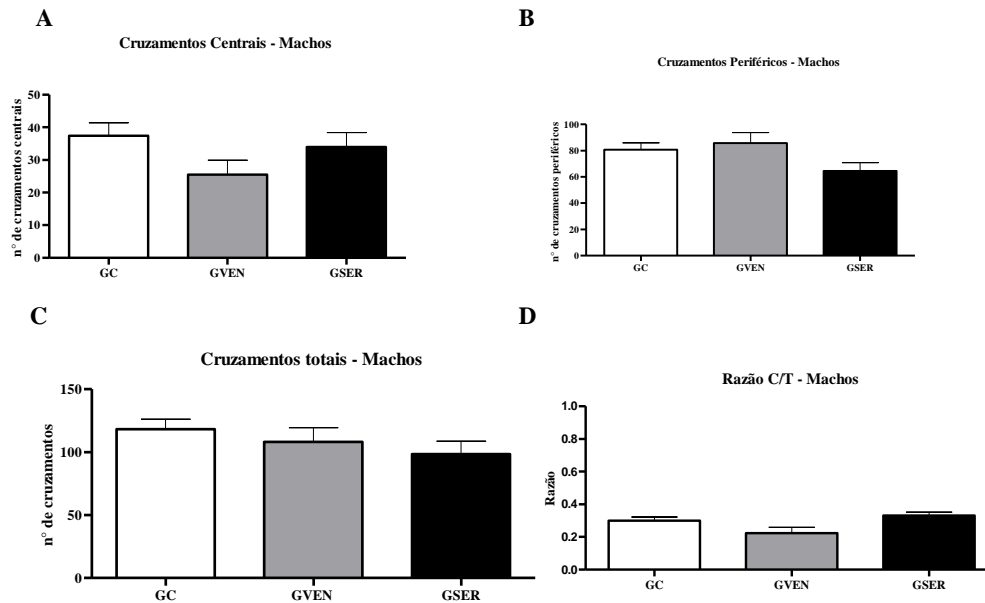
C) Número de cruzamentos totais;

D) Razão entre número de cruzamentos centrais e totais.

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, complementado com Teste de Turkey, $p < 0,05$, * para diferenças entre GC e grupos tratados, # para diferenças entre grupos tratados.

Fêmeas do GVEN apresentaram menores números de cruzamentos centrais ($28,40 \pm 16,91$, $p = 0,0255$) em relação ao GC e em relação ao GSER ($p = 0,0190$). Quando avaliada a razão entre os cruzamentos periféricos e totais, também observou-se um declínio para esse grupo ($0,2216 \pm 0,9902$, $p = 0,0177$) em relação ao GC e em relação ao GSER ($p = 0,0035$). Já os machos não apresentaram comportamento preditivo de ansiedade, conforme figura 23.

Figura 23 - Resultados referentes aos parâmetros de comportamento no teste de Campo Aberto para machos filhotes dos GC (n=23), GVEN (n=15) e GSER (n=14).



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Número de cruzamentos centrais;

B) Número de cruzamentos periféricos;

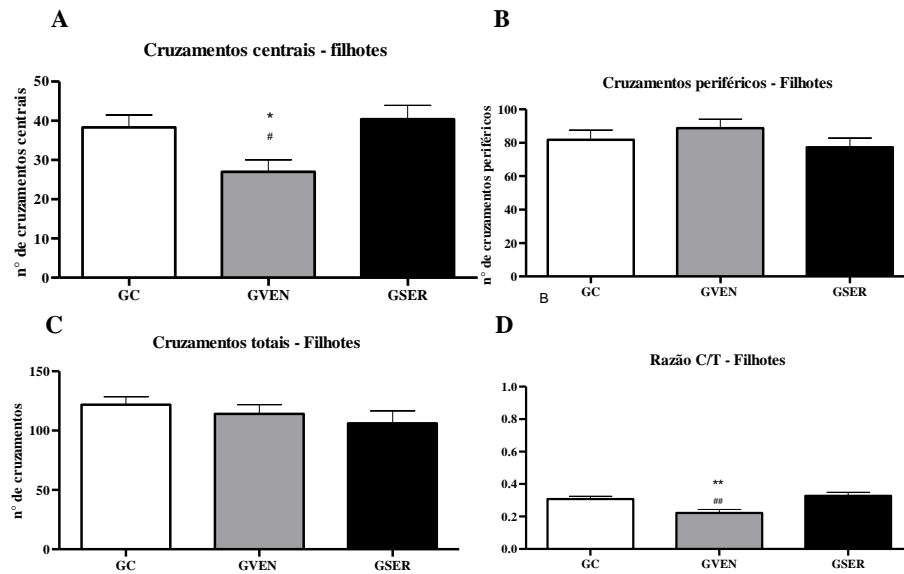
C) Número de cruzamentos totais;

D) Razão entre número de cruzamentos centrais e totais.

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, complementado com Teste de Turkey, $p < 0,05$.

Os filhotes, como um todo, foram analisados, apresentando alterações semelhantes às apresentadas pelas fêmeas, com menores números de cruzamentos centrais ($26,97 \pm 16,72$, $p = 0,0332$) em relação ao GC e em relação ao GSER ($p = 0,0167$). Quando avaliada a razão entre os cruzamentos periféricos e totais, também observou-se um declínio para esse grupo ($0,2223 \pm 0,1188$, $p = 0,0046$) em relação ao GC e em relação ao GSER ($p = 0,0027$), como demonstrado na figura 24.

Figura 24 - Resultados referentes aos parâmetros de comportamento no teste de Campo aberto para filhotes dos GC (n=46), GVEN (n=30) e GSER (n=28).



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Número de cruzamentos centrais;

B) Número de cruzamentos periféricos;

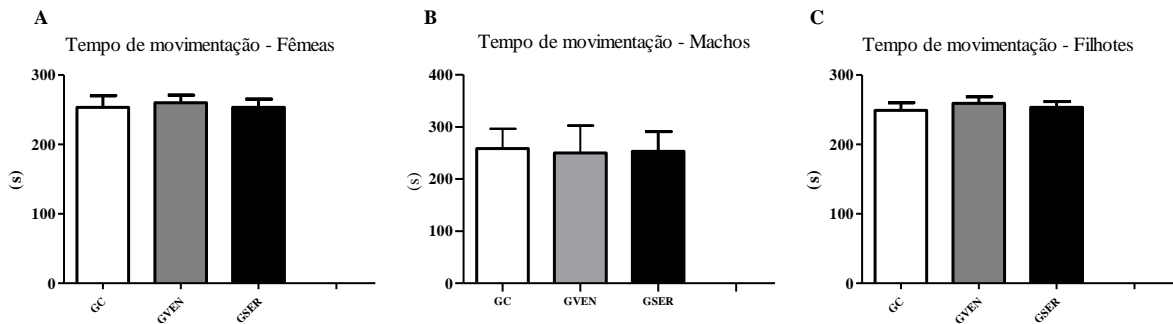
C) Número de cruzamentos totais;

D) Razão entre número de cruzamentos centrais e totais.

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, complementado com Teste de Turkey, $p < 0,05$.

Dando sequência as análises referentes aos comportamentos preditivos de transtornos de humor, foi realizado o teste de suspensão pela cauda para avaliação de comportamento preditivo de depressão. Neste trabalho não foram observadas diferenças significativas entre os grupos tratados e o grupo controle, de forma geral ou sexo dependente (Figura 25 A, B e C).

Figura 25 - Resultados referentes ao tempo médio de movimentação no teste de Suspensão pela Cauda



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Fêmeas filhotes dos GC (n=9), GVEN (n=11) e GSER (n=9);

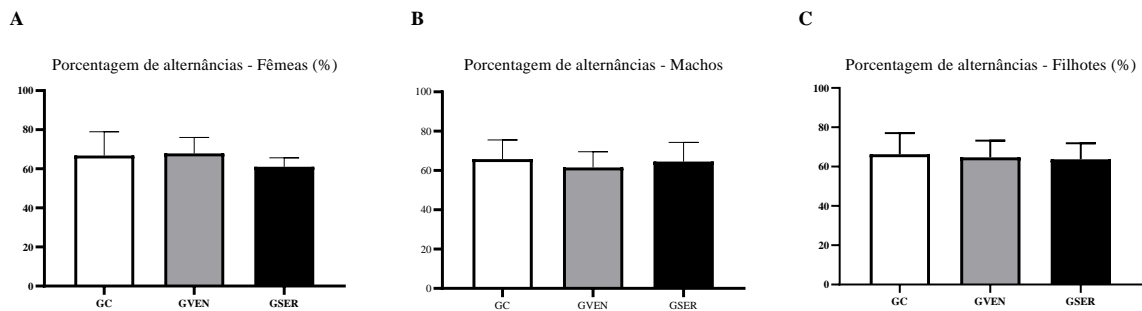
B) Machos filhotes dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

C) Filhotes dos GC (n=18), GVEN (n=20) e GSER (n=18).

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, complementado pelo Teste de Turkey, $p > 0,05$.

O teste de Labirinto em Y não evidenciou diferenças entre os grupos quanto ao reconhecimento espacial (Figura 26). A fim de investigar a memória de curto e longo prazo foi realizado o teste de reconhecimento de objetos. O teste não demonstrou alterações significativas para as fêmeas, como demonstrado na figura 26. Para os machos, também não foram observadas modificações nos parâmetros relacionados a memória de curto e longo prazo. Todavia, foi observado um maior índice de exploração global ($45,54 \pm 35,0$, $p=0,0031$) no grupo GVEN, (Figura 27A). Este índice é calculado para observar se não há um déficit de exploração por parte do animal, comprometendo a análise dos parâmetros de memória. Neste caso, os animais apresentaram uma exploração acima da média. O mesmo ocorreu com os filhotes de forma geral, ($39,16 \pm 28,53$, $p=0,0434$), como apresentado na figura 28A .

Figura 26 - Resultados referentes a porcentagem de alternâncias no teste de Labirinto em Y, em filhotes



Fonte: Autora (2023).

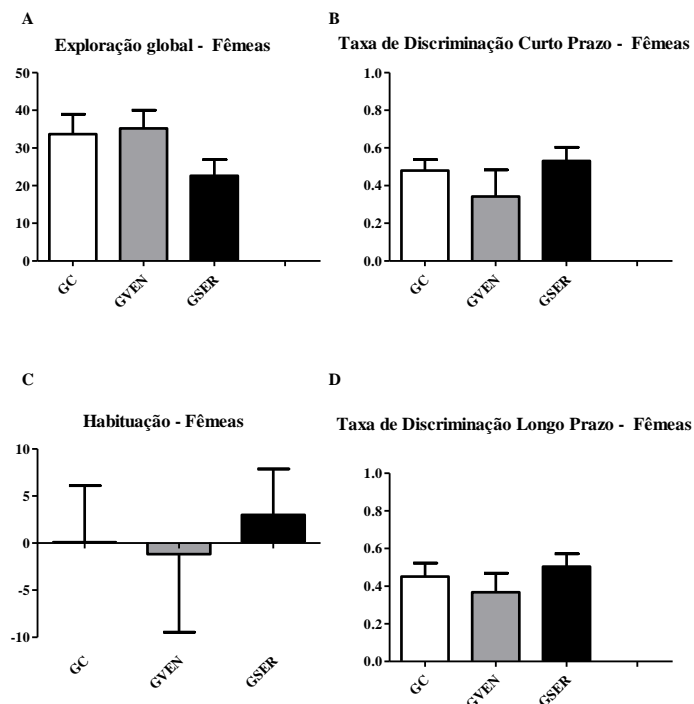
Legenda: A) Fêmeas filhotes dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

B) Machos filhotes dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

C) Filhotes dos GC (n=18), GVEN (n=18) e GSER (n=18).

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, complementado com o Teste de Turkey, $p > 0,05$.

Figura 27 - Análise do teste de RO em filhotes fêmeas de GC, GVEN e GSER.



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Exploração global de fêmeas filhotes dos GC (n=26), GVEN (n=13) e GSER (n=24);

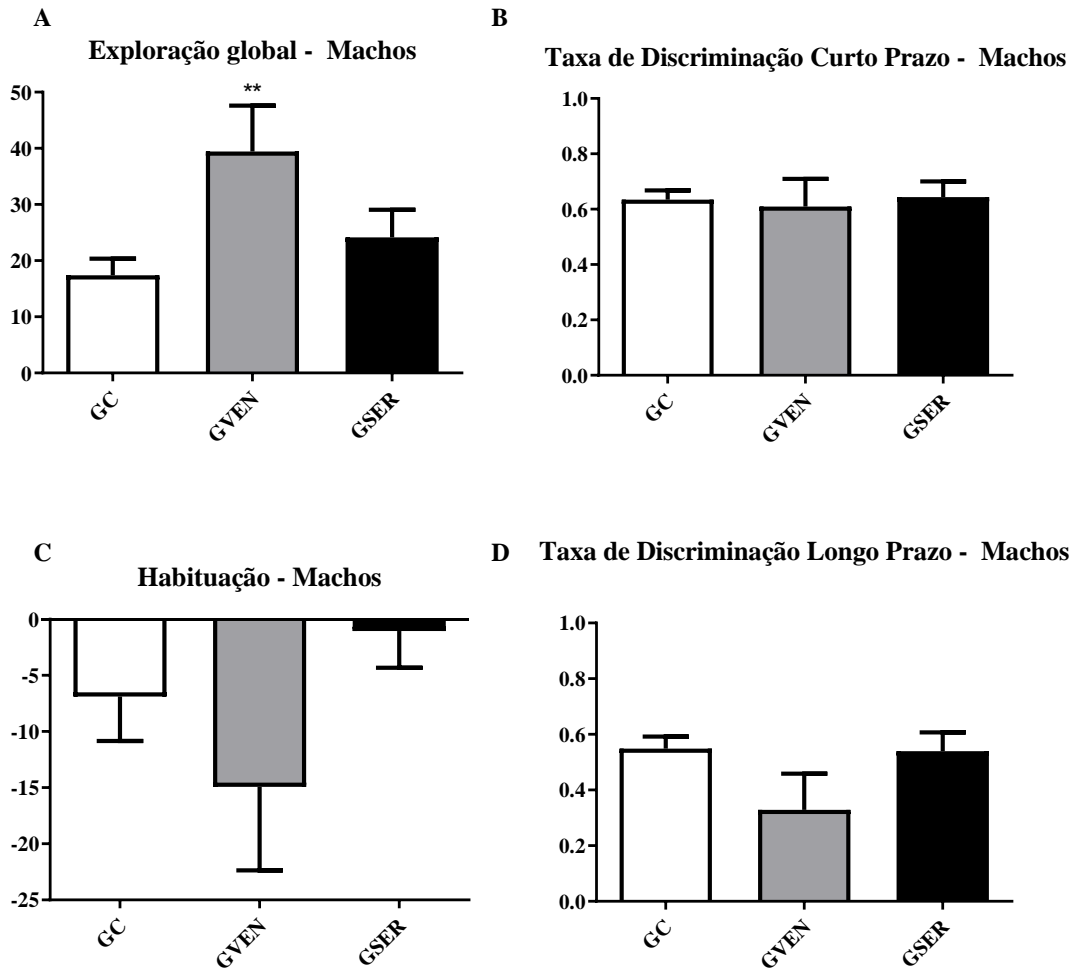
B) Taxa de discriminação de curto prazo de fêmeas dos GC (n=26), GVEN (n=13) e GSER (n=24);

C) Índice de habituação de fêmeas dos GC (n=26), GVEN (n=13) e GSER (n=24);

D) Taxa de discriminação de Longo Prazo de fêmeas dos GC (n=26), GVEN (n=13) e GSER (n=24).

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, complementado com o Teste de Turkey, $p > 0,05$.

Filhotes 28 - Análise do teste de RO em filhotes machos de GC, GVEN e GSER



Fonte: Autora (2023).

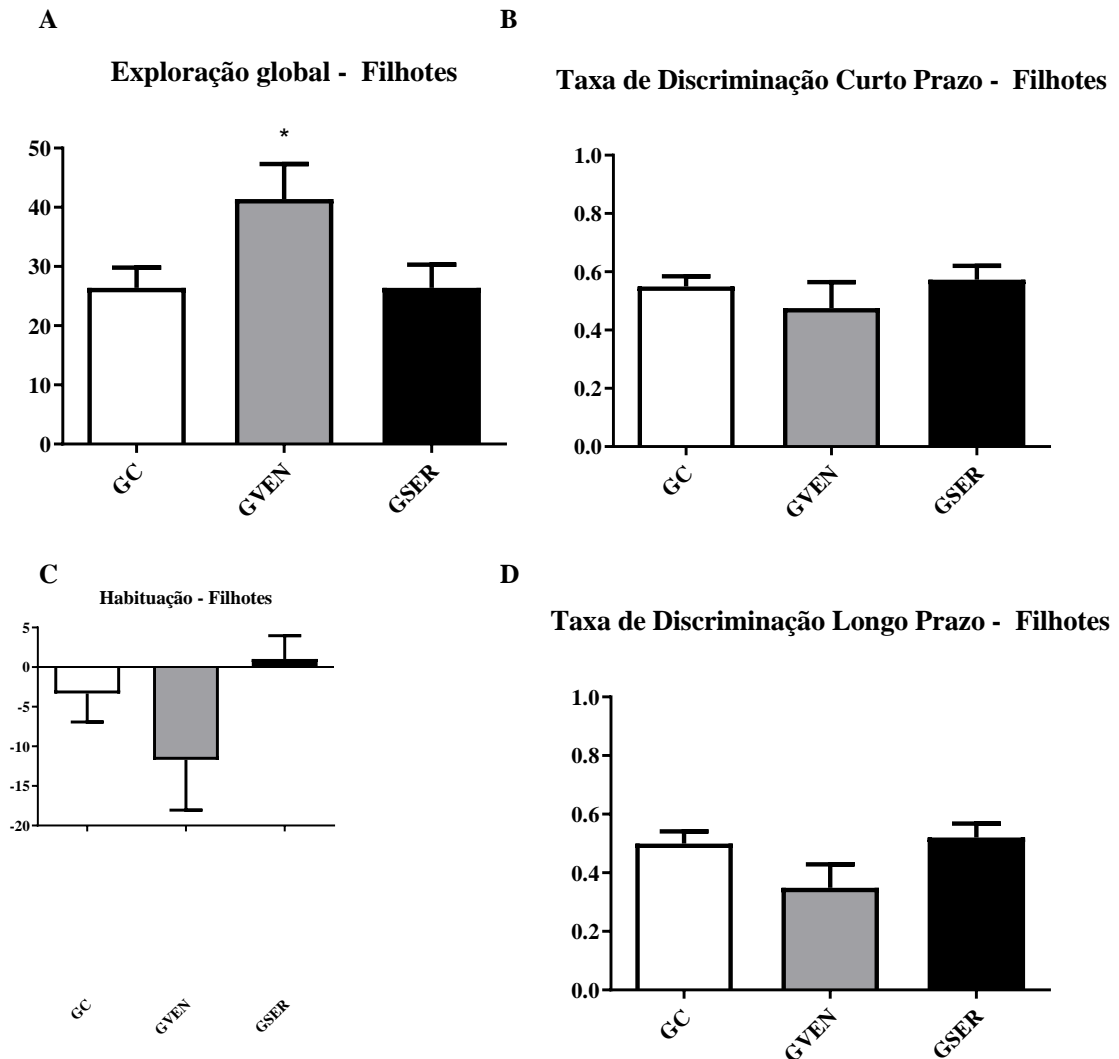
Legenda: A) Exploração global de machos filhotes dos GC (n=25) GVEN (n=13) e GSER (n=23);
B) Taxa de discriminação de curto prazo de machos dos GC (n=25), GVEN (n=13) e GSER (n=23);

C) Índice de habituação de machos dos GC (n=25), GVEN (n=13) e GSER (n=23);

D) Taxa de discriminação de Longo Prazo de machos dos GC (n=25), GVEN (n=13) e GSER (n=23).

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, complementado com o Teste de Turkey, $p > 0,05$.

Figura 29 - Análise do teste de RO em filhotes machos de GC, GVEN e GSER



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Exploração global de filhotes dos GC (n=51), GVEN (n=26) e GSER (n=47);

B) Taxa de discriminação de curto prazo de filhotes dos GC (n=51), GVEN (n=26) e GSER (n=47);

C) Índice de habituação de filhotes dos GC (n=51), GVEN (n=26) e GSER (n=47);

D) Taxa de discriminação de Longo Prazo de filhotes dos GC (n=51), GVEN (n=26) e GSER (n=47).

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, complementado com o Teste de Turkey, $p > 0,05$.

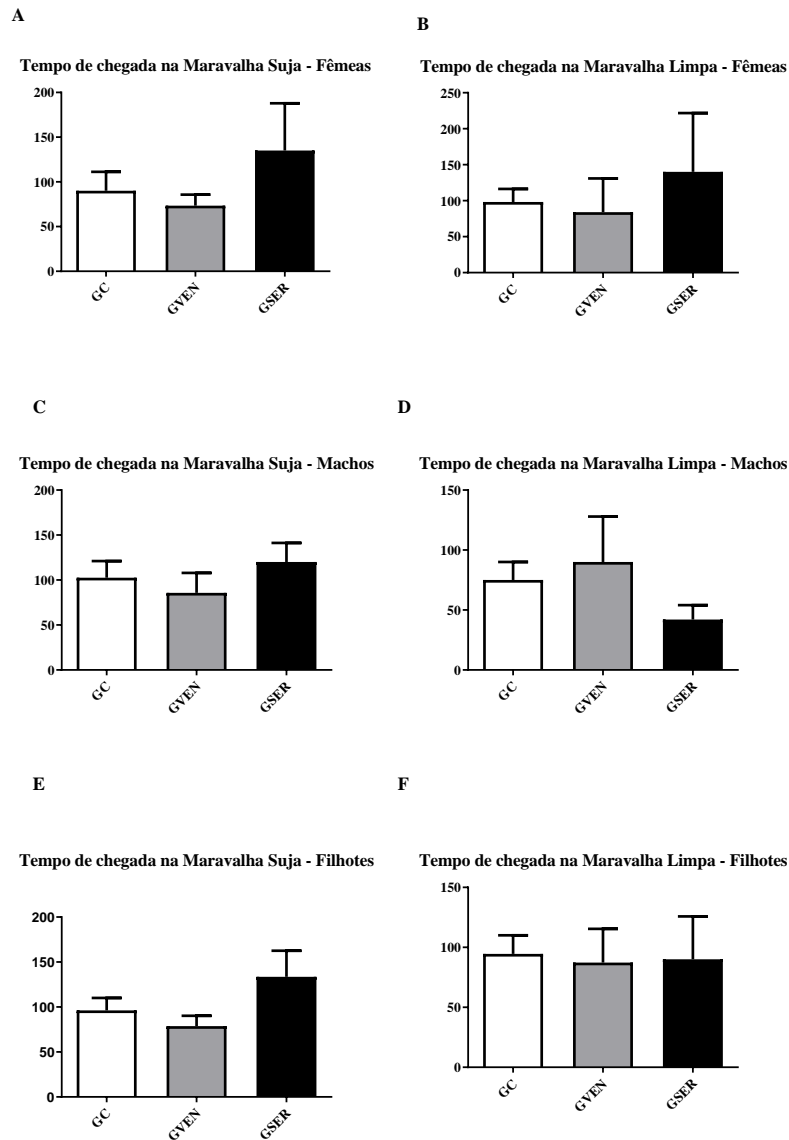
Dando seguimento as análises, foram realizados testes para verificar a exploração dos filhotes pelo novo e sua sociabilidade. Neste interim, foi realizado o teste de Busca ao Ninho que auxilia na verificação do desenvolvimento olfatório e da tendência do camundongo de explorar espaços desconhecidos. Este foi realizado aos 9° e 11°dpm.

O tempo de chegada às maravalhas foi analisado aos 9 dpm, sendo esse um dos parâmetros para avaliar o desenvolvimento olfatório dos filhotes. Não foram evidenciadas, em nenhum dos grupos, alterações para esse parâmetro (Figura 30).

Frente à normalidade desse parâmetro, foi analisada a preferência entre as maravalhas limpas ou sujas, de acordo com o tempo gasto em cada uma delas. No 9° dpm, observou-se a preferência dos machos (figura 32) dos grupos tratados pela maravalha limpa (GVEN $p=0,0090$, GSER $p=>0,0000$) em relação ao GC. Entre os grupos tratados, houve diferença, sendo que esta preferência foi maior no GSER ($p=0,0147$). Para fêmeas (Figura 31) e filhotes (Figura 33) como um todo, a preferência não foi significativa. No 11° dpm, os filhotes do GVEN, incluindo o grupo de fêmeas e machos, passaram a apresentar maior preferência pela maravalha limpa (Fêmeas $p>0,000$ e filhotes $p=0,0034$) (Figuras 34 e 35). Essa diferença também foi significativa em relação ao GSER e GVEN, em fêmeas ($p=0,0003$), machos ($p=0,0050$) e filhotes como um todo ($p=0,0012$) (Figura 36). Isso indica que os filhotes do GVEN, apresentam maior tendência à exploração do ambiente desconhecido, principalmente 11° dpm, quando o olfato está totalmente desenvolvido.

Os filhotes machos do GSER apresentaram preferência pela maravalha limpa apenas no 9°ddn. Essa tendência não se manteve no 11° dpm, o que torna discutível se realmente esses filhotes estavam distinguindo as maravalhas nesse momento.

Figura 30 - Chegada as maravalhas em teste de BN em fêmeas, machos e filhotes em 9° dpn.



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Tempo de chegada na maravalha suja de filhotes fêmeas dos GC (n=19), GVEN (n=12) e GSER(n=10) no 9° ddn;

B) Tempo de chegada na maravalha suja de filhotes machos dos Preferência de filhotes machos dos GC (n=19), GVEN (n=12) e GSER (n=10) 9° ddn;

C) Tempo de chegada na maravalha suja de filhotes dos GC (n=19), GVEN (n=12) e GSER (n=10) 9° ddn;

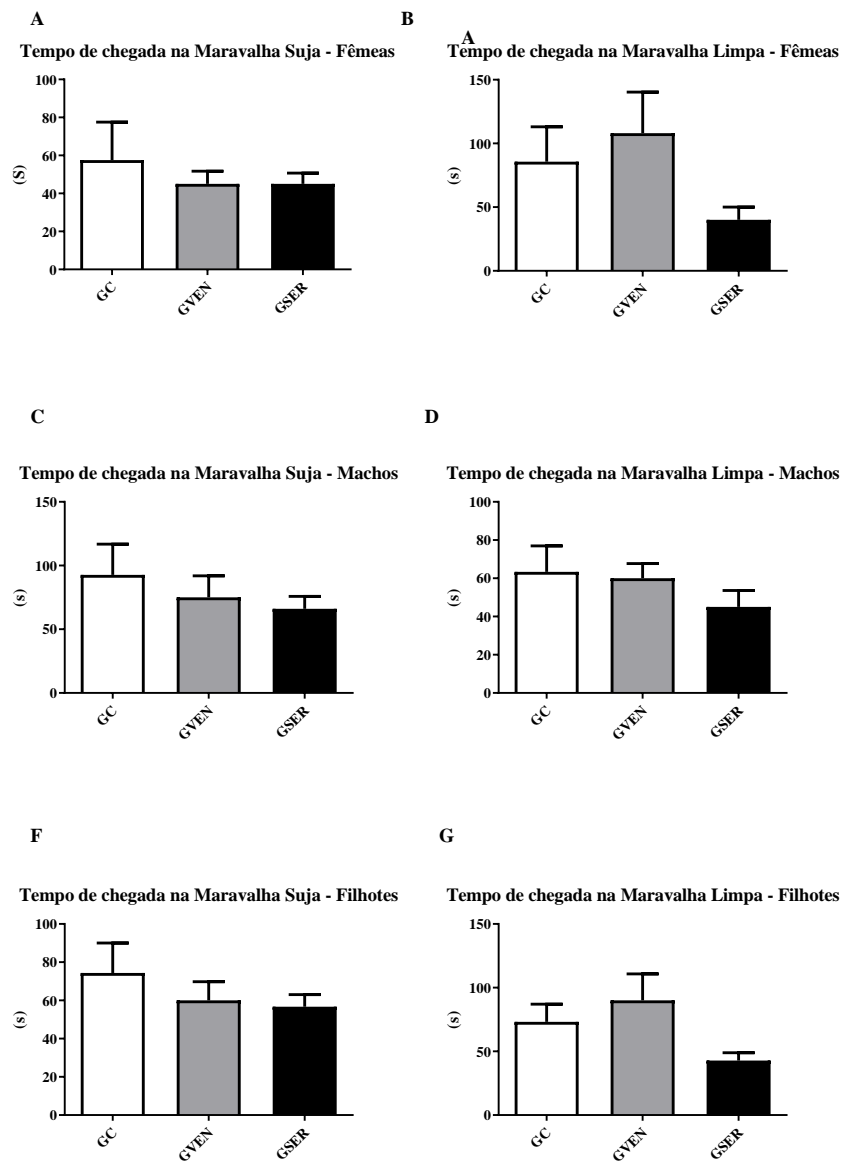
D) Tempo de chegada na maravalha limpa de filhotes fêmeas dos GC (n=19), GVEN (n=12) e GSER (n=10) no 9° ddn;

E) Tempo de chegada na maravalha limpa de filhotes machos dos GC (n=19), GVEN (n=12) e GSER (n=10) no 9° ddn;

F) Tempo de chegada na maravalha limpa de filhotes dos GC (n=19), GVEN (n=12) e GSER (n=10) no 9° ddn.

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, $p > 0,05$.

Figura 31 - Chegada as maravalhas em teste de BN em fêmeas, machos e filhotes em 11° dpn



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Tempo de chegada na maravalha suja de filhotes fêmeas dos GC (n=12), GVEN (n=11) e GSER(n=12) no 11° ddn;

B) Tempo de chegada na maravalha suja de filhotes machos dos Preferência de filhotes machos dos GC (n=12), GVEN (n=11) e GSER(n=12) 11° ddn;

C) Tempo de chegada na maravalha suja de filhotes dos GC (n=12), GVEN (n=11) e GSER(n=12) 11° ddn;

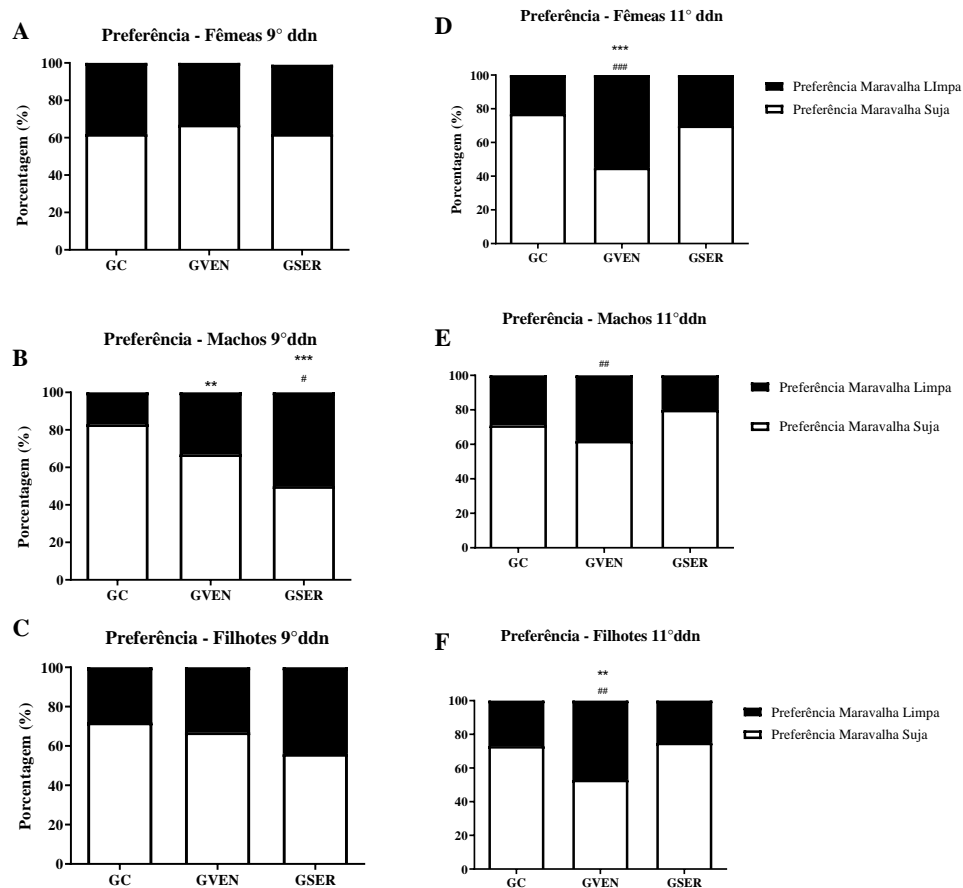
D) Tempo de chegada na maravalha limpa de filhotes fêmeas dos GC (n=12), GVEN (n=11) e GSER(n=12) no 11° ddn;

E) Tempo de chegada na maravalha limpa de filhotes machos dos GC (n=12), GVEN (n=11) e GSER(n=12) no 11° ddn;

F) Tempo de chegada na maravalha limpa de filhotes dos GC (n=12), GVEN (n=11) e GSER(n=12) no 11° ddn.

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, $p > 0,05$.

Figura 32 - Preferência pelas maravalhas em teste de BN em fêmeas, machos e filhotes



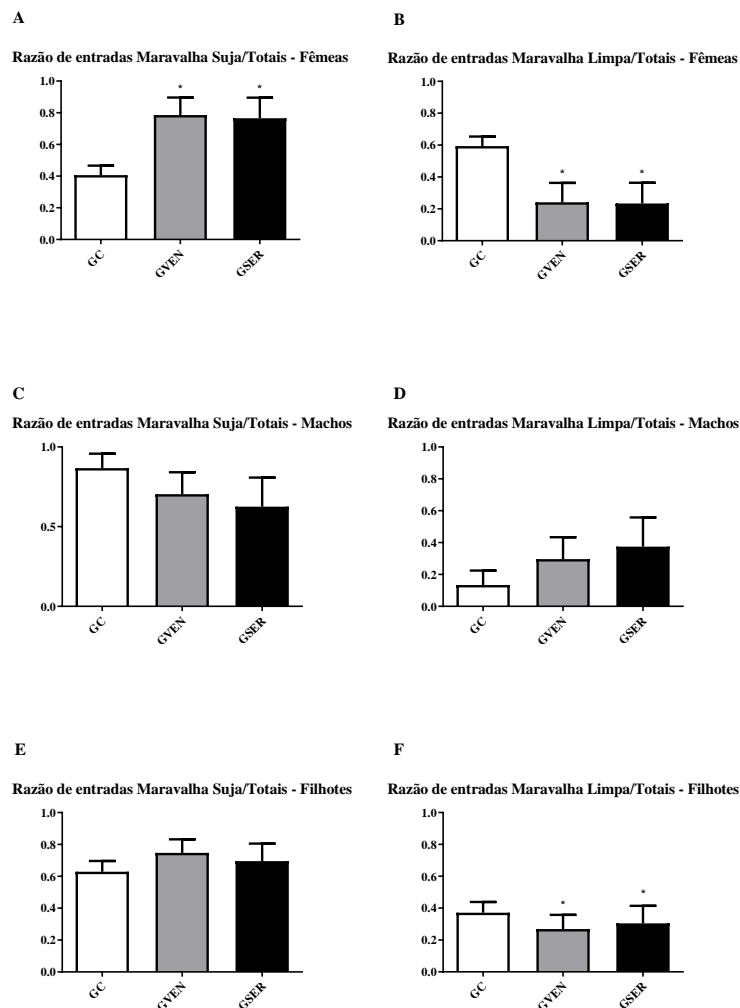
Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Preferência de filhotes fêmeas GC (n=19), GVEN (n=12) e GSER (n=10) no 9° dpn;
 B) Preferência de filhotes machos dos GC (n=19), GVEN (n=12) e GSER (n=10) 9° dpn;
 C) Preferência de filhotes dos GC (n=19), GVEN (n=12) e GSER (n=10) 9° dpn;
 D) Preferência de filhotes fêmeas dos GC (n=12), GVEN (n=11) e GSER (n=12) no 11° dpn;
 E) Preferência de filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER(n=9) 11° dpn;
 F) Preferência de filhotes dos GC (n=18), GVEN (n=18) e GSER(n=18) 11° dpn.

Nota: Utilizado Teste qui-quadrado, $p > 0,05$. * indica diferenças entre os grupos tratados e GC, # indica diferenças entre grupos tratados.

Para melhor compreensão das preferências, foram analisadas as razões entre os números de entrada em maravalhas limpas ou sujas e número total de entradas. Em fêmeas (Figura 33), observou-se, no 9° dpn, que fêmeas do GVEN e GSER apresentaram preferência pelas maravalhas sujas, entrando mais vezes na maravalha suja (GVEN $0,7856 \pm 0,3326$, $p=0,0133$, GSER $0,7656 \pm 0,3689$, $p=0,0255$) e entrando mais vezes na maravalha suja e menos vezes na maravalha limpa (GVEN $0,2413 \pm 0,3450$, $p=0,0133$, GSER $0,2338 \pm 0,3684$, $p=0,0255$), se comparado ao GC.

Figura 33 - Razão de entradas em maravalhas no teste de BN, em fêmeas, machos e filhotes, no 9° dpn.



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Razão entre entradas em maravalhas sujas/totais de filhotes fêmeas dos GC (n=19), GVEN (n=12) e GSER (n=10) no 9° dpn;

B) Razão entre entradas em maravalhas limpas/totais de filhotes fêmeas GC (n=19), GVEN (n=12) e GSER (n=10) 9° dpn;

C) Razão entre entradas em maravalhas sujas/totais de filhotes machos dos GC (n=19), GVEN (n=12) e GSER (n=10) no 9° dpn;

D) Razão entre entradas em maravalhas limpas/totais de filhotes machos dos dos GC (n=19), GVEN (n=12) e GSER (n=10) no 11° dpn;

E) Razão entre entradas em maravalhas sujas/totais de filhotes dos GC (n=19), GVEN (n=12) e GSER (n=10) no 11° dpn;

F) Razão entre entradas em maravalhas limpas/totais de filhotes dos GC (n=19), GVEN (n=12) e GSER (n=10) no 11° dpn.

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, $p > 0,05$. * indica diferenças entre os grupos tratados e GC.

No 11° dpn, essa preferência se inverteu para as fêmeas e filhotes totais do GVEN (Figuras 33). Os filhotes fêmeas do GVEN apresentaram menor número de entradas na maravalha suja ($p=0,0428$) e maior número de entradas na maravalha limpa ($p=0,0428$), se

comparado ao GC, conforme figura. Os valores dos machos, não apresentaram diferenças significativas nesse parâmetro. De forma geral, os filhotes apresentaram menos entradas na maravalha suja ($p=0,0258$) se comparado ao GSER, e maior número de entradas na maravalha limpa ($p=0,0257$) se comparado ao GC e se comparado ao GSER ($p=0,0237$).

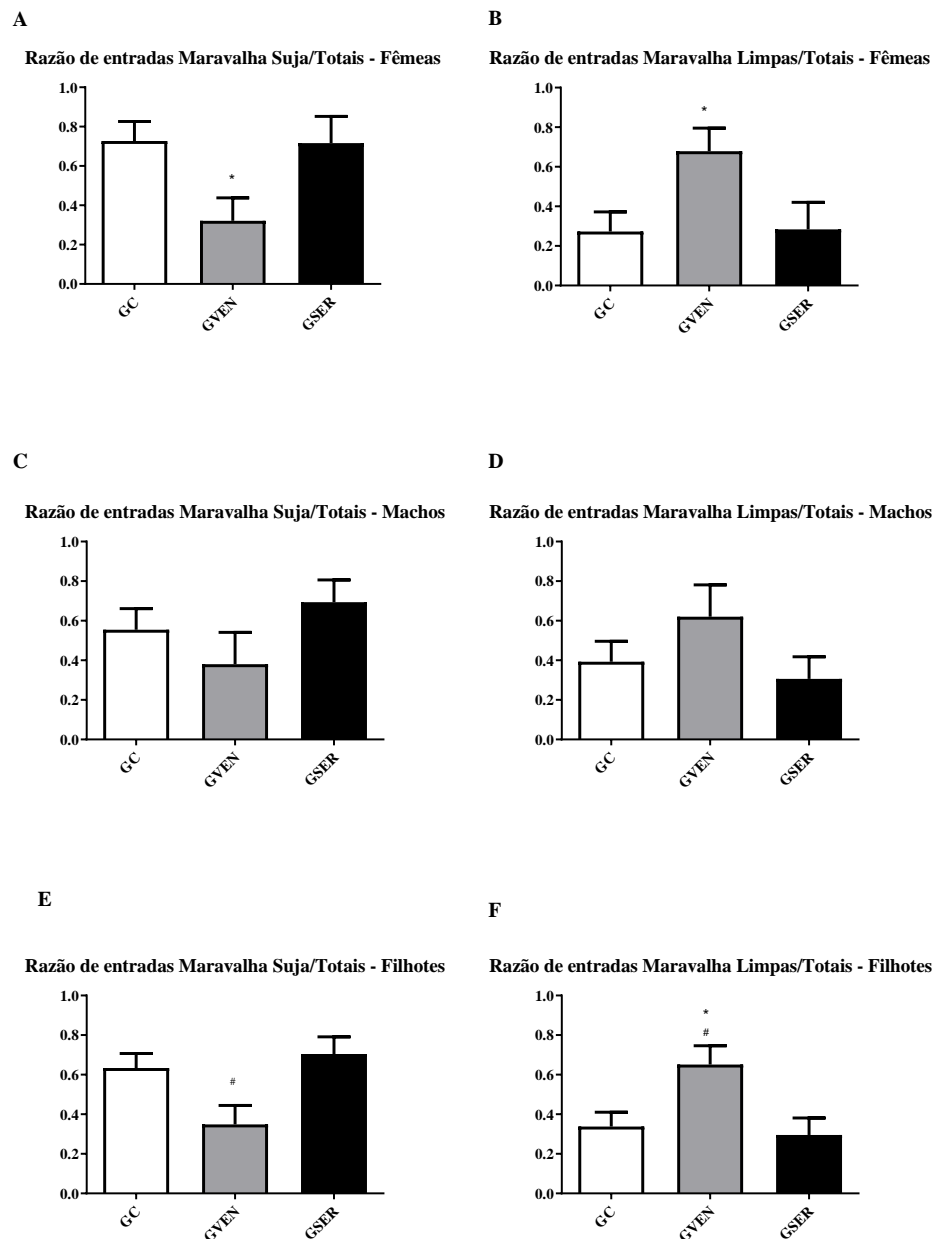
Os filhotes do GSER não demonstraram diferenças significativas se comparados ao GC (Figura 33).

Por fim, para investigação de parâmetros de sociabilidade, foi realizado o teste de Socialização. Este é realizado em duas etapas para verificar a interação com indivíduos novos. Na primeira etapa deste teste (Figura 34), observou-se que as fêmeas do GVEN se diferenciaram das fêmeas do GSER no tempo gasto na área C, ou seja, na área de não interação ($p=0,0407$). Já os machos do GVEN se diferiram do GSER no maior tempo de interação com o lado A, área de interação com um novo indivíduo ($p=0,0048$), e também, de forma semelhante às fêmeas, permaneceram menos tempo na área de evitação ($p=0,0165$) em relação à GSER. Quanto aos filhotes, de forma geral, diferenciaram-se do GC ($p=0,0161$) e do GSER ($p=0,0002$) permanecendo por menos tempo em C. Estes resultados sinalizam para uma maior sociabilidade dos filhotes do GVEN, em relação ao GSER.

Na segunda etapa do teste (Figura 35), esses resultados se reafirmaram. Os machos do GVEN permaneceram mais tempo na área A, se comparado ao GC ($p=0,0057$) e em relação ao GSER ($p=0,0006$), além de passar menos tempo no lado C em relação ao GC ($p=0,0017$). Os filhotes, de forma geral, do grupo GVEN permaneceram mais tempo no lado B, em relação ao GC ($p=0,0133$) e em relação ao GSER ($p=0,0002$); também permaneceram menos tempo no lado C, se comparado ao GC ($p=0,0017$).

Quanto ao grupo GSER, os machos permaneceram mais tempo no lado C ($p=0,0269$), assim como os filhotes de forma geral ($p=0,0284$).

Figura 34 - Razão de entradas em maravalhas no teste de BN, em fêmeas, machos e filhotes, no 11° dpn



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Razão entre entradas em maravalhas sujas/totais de filhotes fêmeas dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9) no 11° dpn;

B) Razão entre entradas em maravalhas limpas/totais de filhotes fêmeas dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER(n=9) 11° dpn;

C) Razão entre entradas em maravalhas sujas/totais de filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9) no 11° dpn;

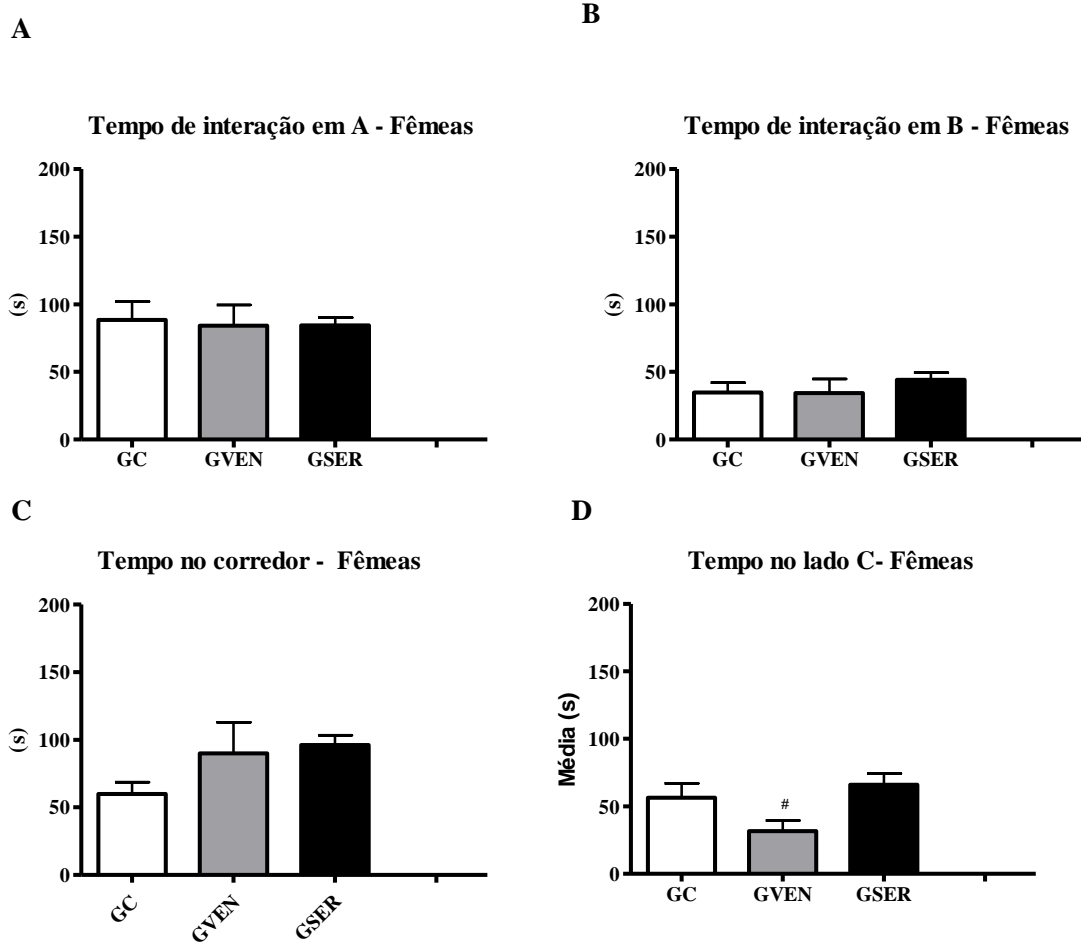
D) Razão entre entradas em maravalhas limpas/totais de filhotes machos dos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9) no 11° dpn;

E) Razão entre entradas em maravalhas sujas/totais de filhotes dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER(n=9) no 11° dpn;

F) Razão entre entradas em maravalhas limpas/totais de filhotes dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9) no 11° dpn.

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, $p > 0,05$. * indica diferenças entre os grupos tratados e GC.

Figura 35 - Teste de Socialização parte I em filhotes fêmea do GC, GVEN e GSER



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Tempo de interação no lado A por filhotes fêmeas dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

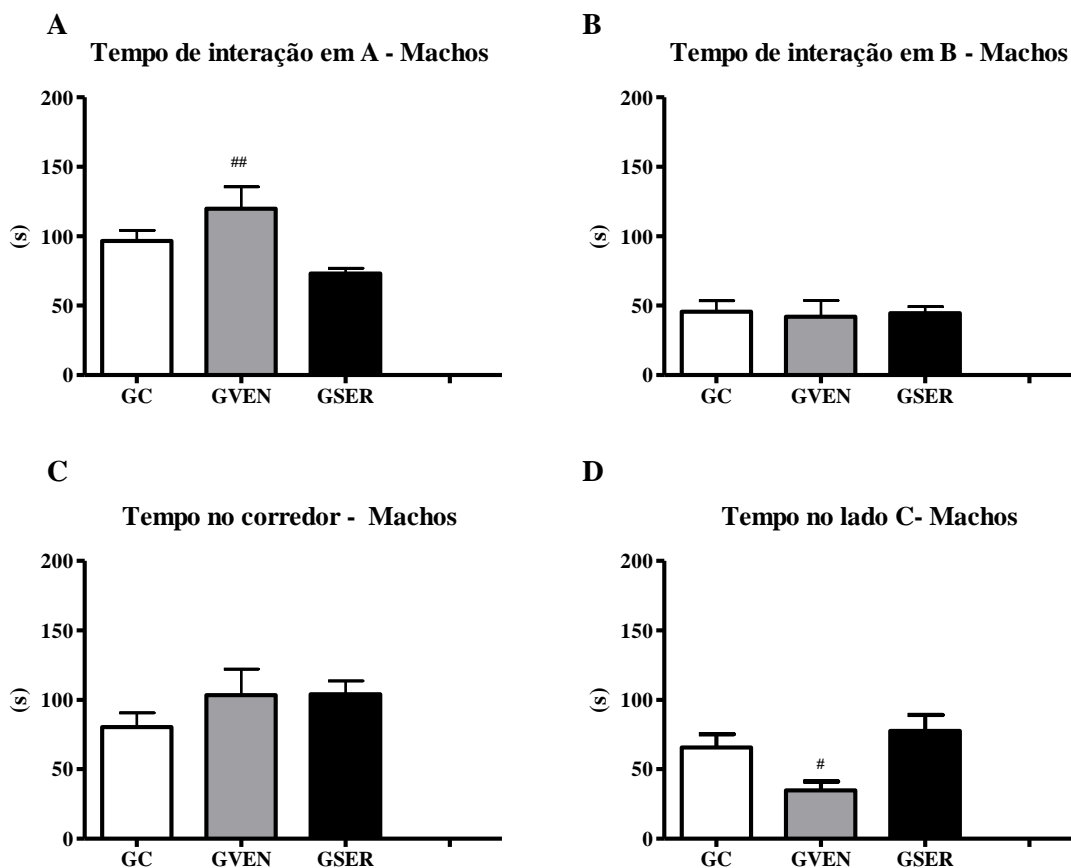
B) Tempo de interação no lado B por filhotes fêmeas dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

C) Tempo no corredor por filhotes fêmeas dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

D) Tempo no lado C por filhotes fêmeas dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9).

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, $p > 0,05$. # indica diferenças entre grupos tratados.

Figura 36 - Teste de Socialização parte I em filhotes macho do GC, GVEN e GSER



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Tempo de interação no lado A por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

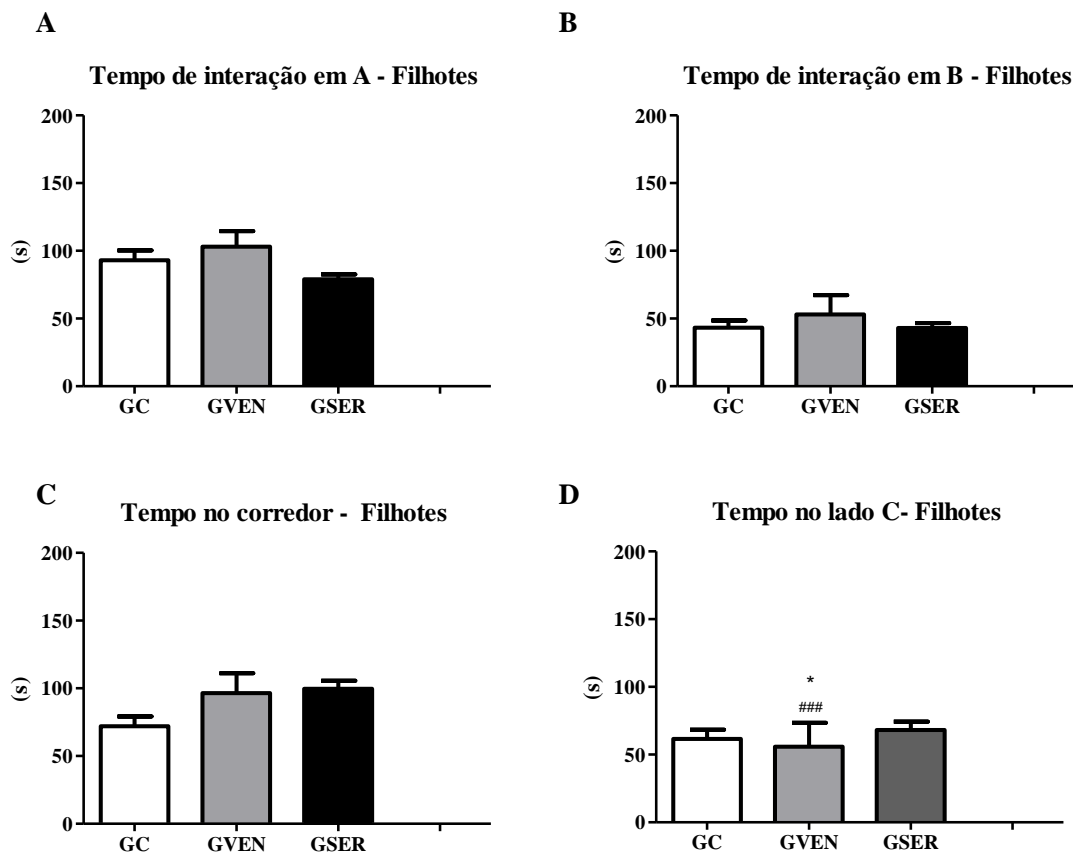
B) Tempo de interação no lado B por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

C) Tempo no corredor por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

D) Tempo no lado C por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9).

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, $p > 0,05$. # indica diferenças entre grupos tratados.

Figura 37 - Teste de Socialização parte I em filhotes do GC, GVEN e GSER



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Tempo de interação no lado A por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

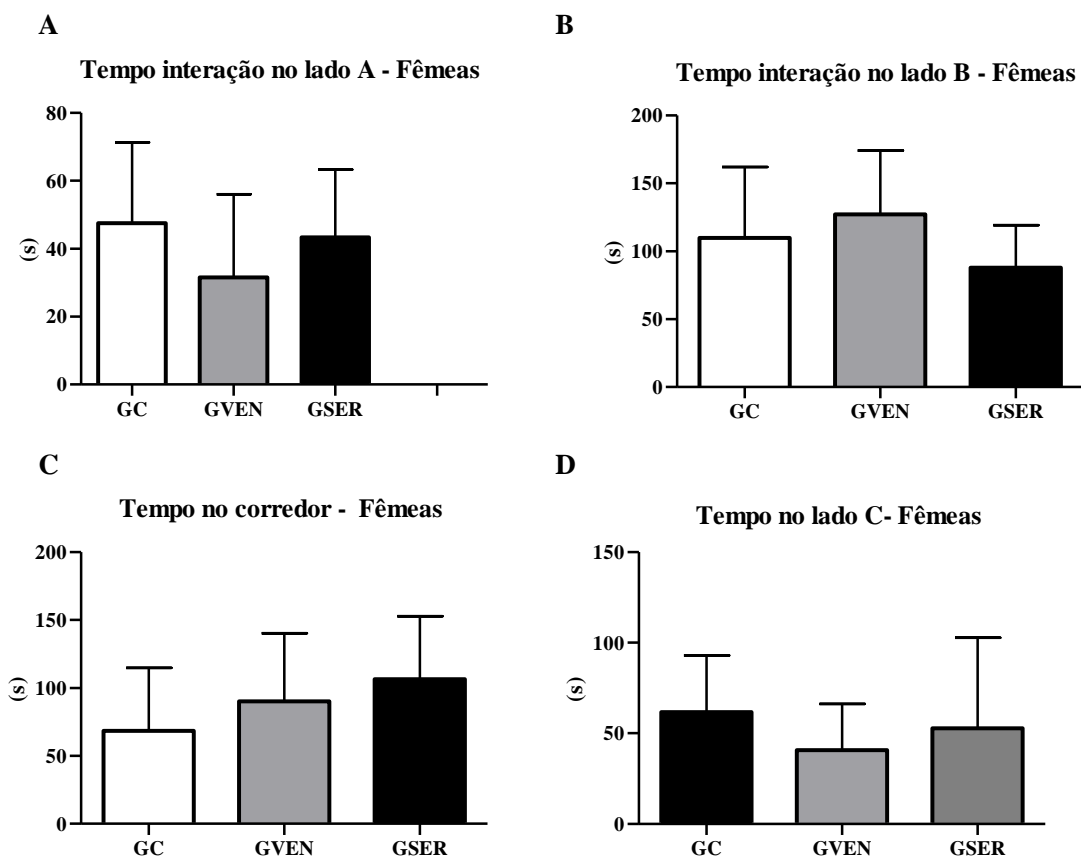
B) Tempo de interação no lado B por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

C) Tempo no corredor por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

D) Tempo no lado C por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9).

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, $p > 0,05$. # indica diferenças entre grupos tratados.

Figura 38 - Teste de Socialização parte II em filhotes fêmeas do GC, GVEN e GSER



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Tempo de interação no lado A por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER(n=9);

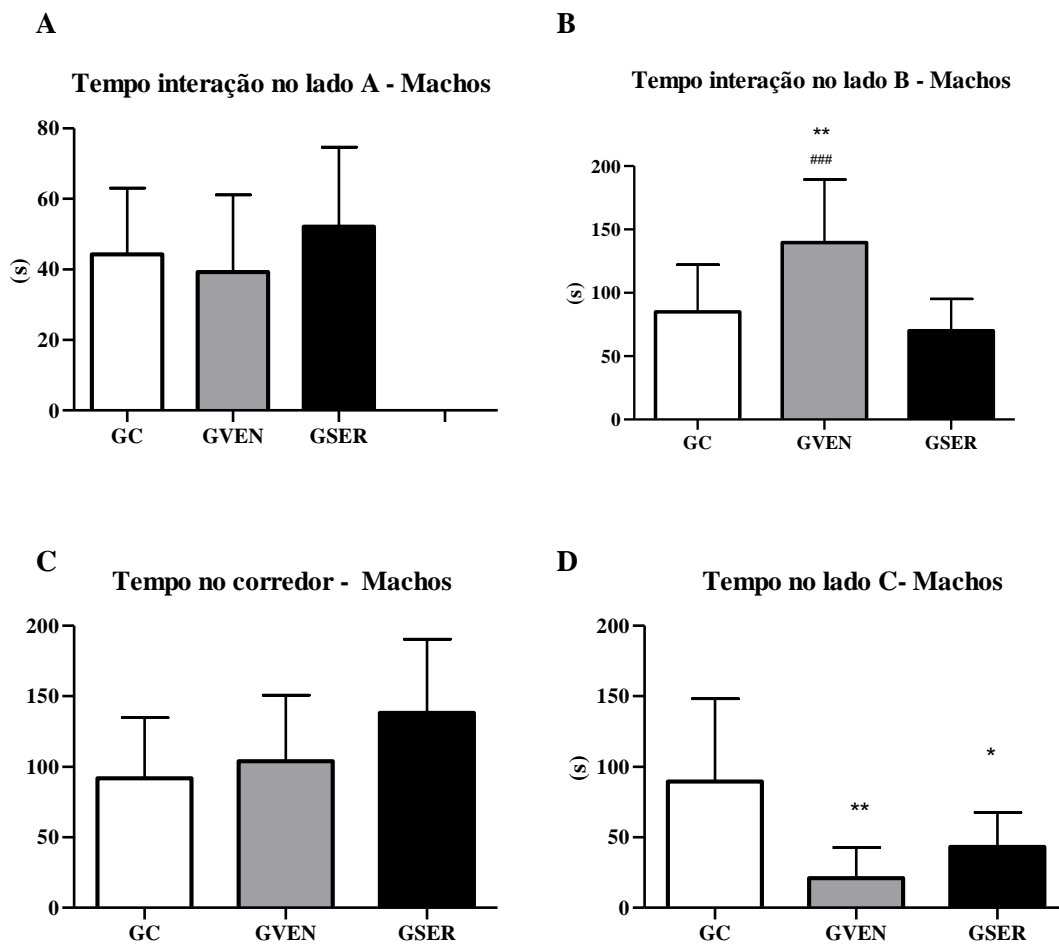
B) Tempo de interação no lado B por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

C) Tempo no corredor por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

D) Tempo no lado C por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9).

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, $p > 0,05$. # indica diferenças entre grupos tratados.

Figura 39 - Teste de Socialização parte II em filhotes machos do GC, GVEN e GSER



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Tempo de interação no lado A por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

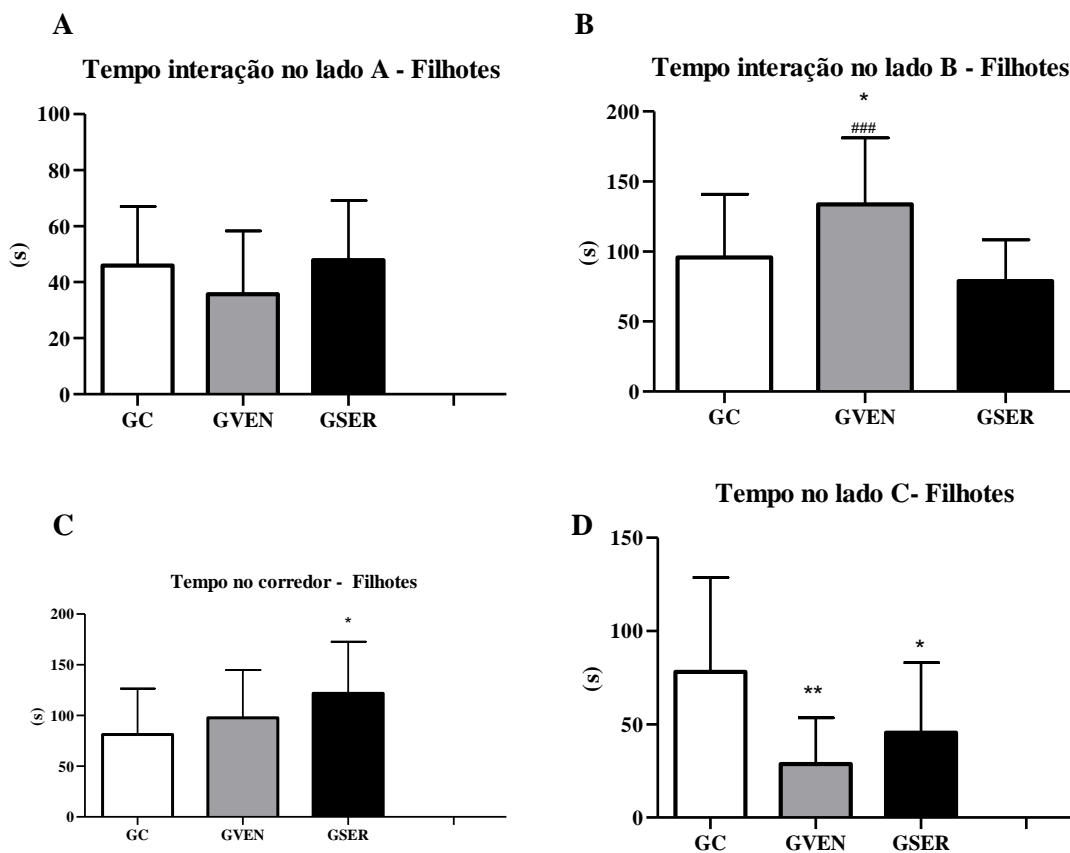
B) Tempo de interação no lado B por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

C) Tempo no corredor por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

D) Tempo no lado C por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9).

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, $p > 0,05$. # indica diferenças entre grupos tratados.

Figura 40 - Teste de Socialização parte II em filhotes do GC, GVEN e GSER



Fonte: Autora (2023).

Legenda: A) Tempo de interação no lado A por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

B) Tempo de interação no lado B por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

C) Tempo no corredor por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9);

D) Tempo no lado C por filhotes machos dos GC (n=9), GVEN (n=9) e GSER (n=9).

Nota: Utilizado Teste one-way ANOVA, $p > 0,05$. # indica diferenças entre grupos tratados.

10 DISCUSSÕES PARTE II

Aqui serão apresentadas discussões demonstrando o diálogo entre os resultados encontrados e a literatura atual. Para melhor compreensão, a discussão foi subdividida de acordo com o período de desenvolvimento estudado: período pré-gestacional, de gestação, nascimento, crescimento e desenvolvimento neurológico e morfológico dos filhotes e, por último, serão discutidos os dados referentes ao comportamento da prole.

10.1 ALTERAÇÕES PRÉ-GESTACIONAIS

Um dos problemas relatados quanto aos psicotrópicos é sua provável influência no ciclo hormonal feminino (AYALA, 2009; MOURA, 2022). Na tentativa de observar possíveis alterações no ciclo reprodutivo de camundongos, foram avaliados os ciclos estrais de fêmeas tratadas com ambas às medicações, durante o período de doze dias de tratamento prévio ao período de acasalamento.

Os ciclos estrais foram avaliados a partir de lâminas histológicas de esfregaços vaginais, as fases do ciclo foram facilmente reconhecidas e estavam de acordo com o descrito na literatura (CALIGIONE, 2009; KUWAYAMA *et al.*, 2017). As lâminas avaliadas apresentaram um arranjo bem caracterizado referentes a cada uma das quatro fases do ciclo estral no qual o proestro apresentou predominância de células epiteliais saudáveis, nucleadas em sua maioria com raros leucócitos; estros com células epiteliais cornificadas e raros leucócitos ou células epiteliais nucleadas; no metaestro os tipos celulares foram presentes de forma equânime e no diestro houve uma grande presença de leucócitos com eventuais células epiteliais e raras cornificadas.

As fêmeas GSER apresentaram uma menor quantidade de ciclos o que demonstra que este medicamento pode interferir no controle do ciclo estral (MOURA *et al.*, 2022).

Foi identificado que GSER apresenta uma grande quantidade de ciclos longos (maiores que cinco dias) se comparado ao GC e o GSER, sendo observado que as fêmeas GVEN também apresentaram um aumento mais modesto em relação ao GC. Esses resultados sinalizam que o ciclo estral das fêmeas dos grupos tratados foi afetado quanto a sua duração, sendo essa alteração mais preponderante no GSER.

Em consonância com este resultado, um estudo que buscou analisar as repercussões nos parâmetros reprodutivos da prole de fêmeas tratadas com SER demonstrou uma possível desregulação endócrina, afetando seus ciclos estrais em duração e quantidade de metaestros

(MOURA *et al.*, 2022). Outros ensaios, *in vitro*, evidenciaram a capacidade do antidepressivo em afetar a esteroidogênese. Esses estudos utilizaram células H295R e apontaram que o fármaco causa uma diminuição de andrógenos, gerando uma estimulação compensatória na produção de estrogênio (HANSEN *et al.*, 2017; JACOBSEN *et al.*, 2015). Além de estimular a aromatase, principalmente pela via da enzima CYP19 (HANSEN *et al.*, 2017).

Até o momento, não foram encontrados pela autora, estudos que investigassem as repercussões da VEN no ciclo estral, no entanto, um estudo realizado por Souza (2015), em ratas ovariectomizadas, buscou investigar a ação estrogênica da VEN em doses de 8,4 e 84mg/Kg por meio de testes uterotróficos. Neste estudo, foi observada uma possível ação estrogênica isoladamente, todavia, em grupos tratados com o fármaco concomitantemente com o estradiol, não foram observados interações ou efeitos antiestrogênicos. Outro estudo, *in vitro*, realizado em cultura de células em um ensaio de H295R e enzima CYP17 recombinante, demonstrou que a VEN apresentou efeitos estrogênicos apenas em altas concentrações (1000 μ M) inibindo a atividade da enzima CYP17. Os autores concluem que esses resultados sinalizam uma maior segurança da medicação, com menor potência para perturbar a esteroidogênese. Atribuem esse resultado a natureza menos lipofílica da VEN, considerando que as interações dessa via são hidrofóbicas (ISLIN; MUNKBOEL; STYRISHAVE, 2017).

É importante considerar que essas medicações possuem diferenças em seus mecanismos de ação, o que pode culminar em diferentes impactos. O sistema serotoninérgico do núcleo dorsal da rafe, principal fonte de projeções serotoninérgicas que inervam o sistema límbico, desempenha um papel de extrema importância na regulação do ciclo estral. A concentração elevada de serotonina, especialmente em regiões cruciais, como o núcleo supraquiasmático, área pré-óptica, eminência mediana e amígdala, é conhecida por influenciar o período de duração do ciclo estral (MEYER *et al.*, 1983). De tal forma que a administração de ISRS, como a SER, podem ser capazes de prolongar a duração do ciclo estral, uma vez que a administração, nas mesmas regiões centrais supracitadas, de 5,7-diidroxitriptamina (5,7-DHT), uma substância inibidora da ação da serotonina, pode resultar na interrupção do ciclo estral por vários dias consecutivos (MEYER *et al.*, 1983). Vale ressaltar que IRSN, como a VEN, elevam também os níveis de NE na fenda sináptica, e por isso, apresentam menor efeito de prolongamento do ciclo estral, uma vez que NE é importante para a produção de prolactina e para o pico de LH, estimulando a continuidade do ciclo estral e os comportamentos reprodutivos associados a esse evento

(SZAWKA *et al.*, 2007).

Mesmo frente a alteração da duração dos ciclos estrais das fêmeas, não foram observadas alterações nos parâmetros de resistência a prenhez, porcentagem de rolhas ou dias para engravidar. Dessa forma, conclui-se que as alterações apresentadas nos ciclos estrais não foram suficientes para afetar a fertilidade das fêmeas neste estudo.

10.2 PERÍODO GESTACIONAL

No período gestacional, não foram observadas diferenças significativas no ganho de peso ou ingesta materna. Congruente com esses resultados, um estudo realizado com ratas prenhes tratadas com VEN não evidenciou alterações no ganho de peso materno devido ao tratamento com a medicação (OBUCHOWICZ *et al.*, 2020). Em contrapartida, o estudo de Singh e Singh (2013), identificou uma diminuição de ingesta e peso gestacional em ratas tratadas com diferentes doses de VEN. No entanto, outro estudo realizado com ratas em tratamento com VEN identificou diminuição do ganho de peso materno em tratamentos com uma dose mais elevada correspondente a 100mg/Kg da medicação (LAURENT *et al.*, 2016). Em relação a SER, outros estudos realizados com ratas prenhes tratadas com 20mg/Kg/dia, demonstraram um menor ganho de peso durante a gestação quando comparadas as fêmeas controle (LOZANO *et al.*, 2021; MOURA *et al.*, 2022).

Neste contexto, estudos realizados ainda nas décadas de 80 e 90, demonstraram por meio da experimentação animal que a redução farmacológica de 5-HT no SNC altera os mecanismos de saciedade aumentando a ingesta, sendo o inverso verdadeiro (BLUNDELL, 1984; LEIBOWITZ, 1990). Assim, a recaptção de 5-HT ou NE na região do hipotálamo, conhecida pela sua atividade no controle da ingestão alimentar, poderia resultar em alterações na ingesta e peso das fêmeas (SINGH, M.; SINGH, K., 2013). Todavia, no presente estudo, a recaptção de serotonina promovida pelas medicações não causou efeitos significativos neste sentido. Esse fato é importante, pois a própria restrição alimentar, de acordo com Gilbert e colaboradores (2010), quando acima de 50%, pode ser responsável por alterações no crescimento e função cognitiva da prole. Dessa forma, pode-se inferir que as alterações apontadas ao longo deste trabalho, não devem ser atribuídas a restrição alimentar e podem ser atribuídas a exposição aos medicamentos.

Avaliando o desenvolvimento gestacional a partir da análise dos cornos uterinos, houve redução de peso da placenta para ambos os grupos tratados. Esses fatores podem estar relacionados diretamente com alterações morfológicas deste órgão tendo em vista

que alterações devido ao uso de psicotrópicos na gestação já foram apontadas em outro trabalho do nosso grupo de pesquisa onde o tratamento com amitriptilina e fluoxetina alteraram a distribuição e quantidade de células endócrinas placentárias (OLIVEIRA, 2018).

Neste contexto, Clabault e colaboradores (2018) identificaram o comprometimento da saúde placentária, *in vitro*, devido ao tratamento com ISRS e VEN, afetando a sincicialização do trofoblasto e diferenciação das vilosidades de uma maneira estrutural e dose dependente. Em estudo realizado com ratas, foi observado que nas doses de 3 e 10mg/Kg de VEN ao dia, ocorreu uma diminuição do peso da placenta no 21º ddg (LAURENT *et al.*, 2016). No entanto, a saúde placentária está longe de ser associada a apenas alterações morfológicas. Laurent e colaboradores (2016) observaram modificações nos tecidos placentários, com a alteração nas vias de sinalização da serotonina, comprometendo a função deste órgão enquanto fonte primária de serotonina e, por consequência, afetando o desenvolvimento fetal.

No caso dos inibidores da recaptação de serotonina de forma geral, vale ressaltar que estes entram em contato com as vilosidades placentárias, estruturas que apresentam grande atividade endócrina bem como produção de 5-HT e expressão do transportador de serotonina (SERT) (KLEMPAN *et al.*, 2011). Um estudo realizado em cultura de células de coriocarcinoma demonstrou que a 5-HT modula a expressão de RNA mensageiro do gene CYP19A1, responsável pela codificação da CYP19A1, enzima biossintética de estrogênio citocromo P450 (CYP19 ou aromatase) por meio da estimulação do receptor serotoninérgico. Segundo os autores, as alterações na biodisponibilidade de 5-HT poderiam interferir na síntese de estrogênio. Em pesquisa realizada a fim de observar os efeitos dos antidepressivos na síntese de CYP19A1, observou-se que a SER pode induzir a atividade da enzima em doses baixas, enquanto a VEN pode demonstrar uma diminuição desta atividade no trofoblasto viloso. Os resultados do estudo também sugerem que os fármacos são antagonistas competitivos pelo receptor de CYP19, assim a alteração dos níveis placentários de 5-HT, assim, o tratamento com essas medicações durante a gravidez podem afetar a produção placentária de estrogênio, responsável pelo controle de vários processos fisiopatológicos na gestação (OK; THIBEAULT; VAILLANCOURT, 2019).

Frente a isso, infere-se que possivelmente, as medicações podem afetar o sistema serotoninérgico placentário, bem como a via da aromatase na placenta, comprometendo sua homeostase. É importante ressaltar que a saúde placentária também foi relacionada à programação fetal, sendo que sua baixa eficiência foi associada hipertensão e doenças

coronárias no futuro (BARKER; THORNBURG, 2013).

Neste estudo, mesmo com as alterações do peso placentário percebidas em ambos os grupos tratados, somente o uso de SER resultou em menor peso fetal, indicando CIUR, assunto que será melhor discutido no próximo item. Neste contexto, em outro estudo realizado com diferentes doses de VEN, alterações placentárias também não culminaram em diminuição do peso fetal, com exceção da dose de 100 mg/Kg (Laurent *et al.*, 2016). Os autores ainda observaram que a medicação foi capaz de alterar os receptores de serotonina placentária, no entanto, não alterou a via noradrenérgica.

Ainda em relação à VEN, além da alteração de peso placentário, o tratamento com a medicação resultou somente em SIE mais pesados no 11º dgd em relação ao GC. Este achado confere com outro estudo realizado em ratas, com diferentes doses de VEN, em que não foram encontradas diferenças significativas para o número de reabsorções, implantações ou morte fetal no 21º dgd (LAURENT *et al.*, 2016). Sobre o aumento do SIE, até o momento, não foram encontrados dados semelhantes na literatura para comparação. No entanto, é possível discutir a possibilidade desse aumento de peso estar relacionado à ação uterotrófica, já observada em relação a medicação, causando aumento considerável na altura do epitélio endometrial, além de alterações do tipo metaplasia, hiperplasia e rarefação das células da submucosa do endométrio na análise histológica (SOUZA, 2015).

Sobre a SER, além do comprometimento placentário, identificou-se um maior número de SIE reduzidos, hemorragias entre e nos SIE. Estudos realizados com fêmeas de ratas prenhes tratadas com 20mg de SER ao dia, demonstraram, na eutanásia realizada no 21º, uma taxa de 22-25% de fetos mortos, bem como foi observado sangramento vaginal nas fêmeas (LOZANO *et al.*, 2021; MOURA *et al.*, 2022).

A placenta apresenta funções endócrinas e função de fonte primária de 5-HT, sendo esses essenciais para a manutenção da gestação (CLABAULT *et al.*, 2018; LAURENT *et al.*, 2016). Segundo esses autores, alterações em sua homeostase podem resultar em diminuição das trocas de nutrientes e oxigênio materno-fetais, bem como comprometer a produção de hormônios essenciais para o desenvolvimento fetal e adaptação materna. Dessa forma, o ambiente intra-uterino pode ser afetado causando as alterações observadas. Todavia, esses efeitos parecem ser menores nos grupos tratados com VEN.

10.3 NASCIMENTO

Ao nascimento as proles do GVEN não apresentaram alterações em relação ao grupo controle, como também mostrado em estudos realizados com ratas tratadas com diferentes doses de VEN, nos quais não foram observadas diferenças na quantidade de nascidos ou na razão do número de fêmeas e machos (LAURENT *et al.*, 2016; OBUCHOWICZ *et al.*, 2020).

Em contrapartida, em outro estudo realizado com ratas expostas ao tratamento com VEN 10mg/Kg/dia, observou-se uma diminuição no número de filhotes nascidos, bem como uma diminuição dos filhotes machos. Nesse estudo, as autoras discutem a possibilidade da causa desta alteração ser a maior suscetibilidade dos machos as oscilações de progesterona, sendo essa, a causa do aumento de número de óbitos fetais de machos (BELOVICOVA *et al.*, 2021). Segundo Pratt e Lisk (1991) e Parker, Menzies e Douglas (2011), essas oscilações estão presentes em experimentos envolvendo estresse na gestação, no entanto, com o uso da VEN, ainda não foram encontrados estudos até o momento que tenham testado essa relação.

Ressalta-se que as concentrações de 5-HT no hipotálamo são responsáveis pela regulação dos efeitos da testosterona em núcleos hipotalâmicos do SNC, além de participar do processo de conversão de testosterona em estradiol pela aromatase neural (MOREIRA, 2021). Ainda assim, não foram observadas interferências nos processos de defeminação e masculinação dos embriões pela exposição as medicações de estudo.

Quanto ao peso de nascimento, outro estudo apresentou uma diminuição de 9% de peso em relação ao grupo controle no grupo tratado com a dose de 100mg/Kg/dia de VEN e diminuição no comprimento de 4% (LAURENT *et al.*, 2016). Já em pesquisas realizadas com doses menores, não foram observadas diferenças significativas no peso ao nascer (BELOVICOVA *et al.*, 2021; OBUCHOWICZ *et al.*, 2020).

Sobre a SER, a literatura também sugere a relação da medicação com o número de nascidos vivos, tendo em conta que estudos realizados com ratas, submetidas ao tratamento com 20mg/Kg/dia de SER durante a gestação, demonstraram uma porcentagem aproximadamente 25% de fetos mortos por ninhada no 21º dia de gestação (LOZANO *et al.*, 2021). Em estudo semelhante, observou-se a diminuição no peso dos filhotes ao nascer, não apresentando diferenças nas demais medidas analisadas (MOURA *et al.*, 2022). Outros estudos também correlacionaram o uso de ISRS ao baixo peso ao nascer (DAVIDSON *et al.*, 2009; OBERLANDER; GINGRICH; ANSORGE, 2009).

Como já mencionado na parte I desse trabalho, os ISRS agem de forma a aumentar a biodisponibilidade de serotonina em vários tecidos maternos e fetais, incluindo o cordão

umbilical, onde esse aumento pode resultar em vasoconstrição e, como resultado, à diminuição do fluxo sanguíneo para o feto, o que compromete o seu desenvolvimento. Portanto, é plausível inferir que essa relação esteja associada às restrições de crescimento (CRUZ *et al.*, 1997; SANTOS-SILVA; CAIRRÃO; VERDE, 2009).

No entanto, Davidson e colaboradores (2009) discordam que a vasoconstrição seja a causa da diminuição do crescimento intra-uterino, tendo em vista que já foram evidenciados menores níveis de 5-HT no cordão umbilical. Em seu estudo, eles correlacionaram o menor peso de nascimento a menores níveis do fator de crescimento semelhante a insulina I (IGF-I) no cordão umbilical, assim como aumento de seus receptores na placenta (DAVIDSON *et al.*, 2009).

10.4 CRESCIMENTO E DESENVOLVIMENTO

Não foram observadas, nesses animais, diferenças significativas entre os grupos tratados e o grupo controle para parâmetros de crescimento e ganho de peso durante os 29 primeiros dias de vida. Foram encontradas na literatura, poucos estudos com esse tipo de investigação, apresentando resultados diversos. Em um estudo em que foi utilizada a mesma dosagem de SER, observou-se que ao final de 80 dias, os filhotes do grupo experimental apresentavam o mesmo ganho de peso que os demais grupos. No entanto, um estudo com fêmeas tratadas com 30 mg/Kg/dia de SER subcutânea apresentou diferenças nos padrões de desenvolvimento, com menor ganho de peso e crescimento corporal (VASCONCELOS *et al.*, 2012). Em outro estudo em que foi utilizada 5mg/Kg/dia de SER, foi identificado um aumento no peso dos filhotes do grupo tratado entre o 2º e 14º dpn, normalizando ao final do período lactacional (MEYER *et al.*, 2017). Quanto a VEN, não foram encontrados até o momento, pela autora, estudos semelhantes. Porém, o estudo de Moreira (2021), que avaliou o desenvolvimento de filhotes machos expostos a VEN no período pré-natal e lactacional evidenciou alterações de peso no 13 dpn, normalizado ao final de 22 ddn. A autora discorre sobre a influência do tratamento no comportamento alimentar e sua possível diminuição da ingesta e, por conseguinte, do desenvolvimento. No entanto, no presente estudo, o tratamento foi interrompido ao nascimento e dessa forma, essa premissa não seria aplicável a esses resultados.

Em relação aos marcos do desenvolvimento físico, foram observadas diferenças de desenvolvimento no grupo tratado com SER, pois, em média, esses filhotes apresentaram o aparecimento da pelagem, abertura dos olhos e descolamento das orelhas antes das proles dos demais grupos.

A respeito do desenvolvimento físico do GSER, esses dados estão em desacordo com a literatura que demonstrou que filhotes de fêmeas tratadas com 20mg/Kg/dia de SER durante a gestação demonstraram atraso, em relação ao grupo controle, para erupção dos incisivos e aparecimento da pelagem (LOZANO *et al.*, 2021; MOURA *et al.*, 2022). Já em outro estudo realizado com a dosagem de 30mg/Kg/dia, houve atraso no descolamento das orelhas e aparecimento dos incisivos no grupo tratado (VASCONCELOS *et al.*, 2012). Em relação aos achados no GVEN, no trabalho publicado por Moreira, em 2021, o autor também não evidenciou diferença no tempo de descida do testículo (único parâmetro de desenvolvimento físico avaliado).

Quanto ao desenvolvimento neurológico, os animais do GSER apresentaram o reflexo de geotaxia negativa mais precocemente, não sendo evidenciadas diferenças no GVEN. Nesse contexto, um estudo realizado com fêmeas prenhes estressadas e tratadas com 20mg/Kg/dia de VEN demonstrou que não houve alteração nos testes neurológicos realizados na prole e que, no teste de endireitamento, a medicação parece reverter os efeitos deletérios do estresse materno. O mesmo estudo apresentou uma análise histológica da microglia dos filhotes que apontou um efeito protetor da medicação nessas células (OBUCHOWICZ *et al.*, 2020). Em contrapartida, em estudo realizado com tratamento pré-natal de 20mg/Kg/dia de SER, pode-se observar atraso para o desaparecimento da prensão palmar (MOURA, 2022). Outros estudos também demonstraram atrasos para o alcance de outros marcos de desenvolvimento neurológico em filhotes de fêmeas tratadas com SER durante a gestação (LOZANO *et al.*, 2021; VASCONCELOS *et al.*, 2012).

Segundo Vasconcelos e colaboradores (2012), a geotaxia negativa envolve três sistemas periféricos relacionados a correção postural: o sistema vestibular, esteroceptivo e proprioceptivo. Esse reflexo irá indicar a maturação do sistema vestibular. Sabe-se que a 5-HT tem uma função trófica neural durante a neurogênese e maturação do SNC, funcionando como um sinalizador no desenvolvimento diversas estruturas do SNC (DEIRÓ *et al.*, 2006). Dessa forma, possivelmente, a maior disponibilidade de 5-HT, promovida pela exposição neonatal a SER, resultou em um amadurecimento precoce do sistema vestibular. Além disso, existe uma regulação serotoninérgica na morfogênese crânio facial, sendo essa, uma possível causa para as alterações na abertura dos olhos e orelhas (DEIRÓ *et al.*, 2006).

É surpreendente que essa alteração na maturação neural seja referente a aceleração e não o contrário, tendo em vista que segundo o estudo de Oberlander, Gingrich e Ansorge (2009) em cordões umbilicais de neonatos expostos no período pre-natal a ISRS, observou-se

uma diminuição dos níveis de ligação ao cálcio específica da microglia, um importante marcador da maturação neural.

10.5 COMPORTAMENTO

No contexto das alterações neurocomportamentais, é preciso considerar as implicações negativas das oscilações nas concentrações de 5-HT nos períodos críticos da simpatogênese e suas relações com a etiologia de transtornos psiquiátricos (HERLENIUS; LAGERCRANTZ, 2004). Segundo esses autores, as células serotoninérgicas dos núcleos da Rafe estão entre as primeiras desse tipo, geradas no cérebro dos roedores entre 10 e 12^oddg. Projetam-se para a medula espinal e córtex cerebral, sendo importantes para a diferenciação celular nessas áreas. Dessa forma, o aumento exacerbado de 5-HT pode impedir o desenvolvimento normal do córtex somato-sensorial.

Após três semanas de nascimento, os axônios serotoninérgicos vão diminuindo fisiologicamente nas camadas corticais. Com o SNC formado, as células serotoninérgicas estarão localizadas no mesoencéfalo, glândula pineal, substância nigra, hipotálamo e nos núcleos da Rafe no tronco cerebral, coordenando padrões sensoriais e motores complexos (HERLENIUS; LAGERCRANTZ, 2004). Assim, alterações na biodisponibilidade de 5-HT intraútero podem estar relacionadas com mudanças nos padrões de comportamento, apresentadas neste trabalho.

No presente estudo, o comportamento preditivo de ansiedade foi investigado por meio de dois testes, o LCE e o CA. O teste de LCE mede o conflito entre a capacidade natural dos animais de explorar ambientes novos e de se resguardar de situações perigosas, baseado nos comportamentos de neofobia (medo do novo) e tigmotaxia (tendência filogeneticamente determinada de afastar-se de lugares abertos), comum em roedores (PELLOW *et al.*, 1985). Naturalmente, roedores permanecem menos tempo nos braços abertos do aparato; quando tratados com ansiolíticos, tendem a aumentar o tempo de permanência nos mesmos (PINTO *et al.*, 2012). Assim o nível de ansiedade dos animais está diretamente relacionado com a esquivas dos braços abertos; já sob indutores de ansiedade apresentam redução na permanência e entradas nesses braços (HANDLEY, MITHANI, 1984; LISTER, 1987; PINTO *et al.*, 2012). No teste de CA pode-se averiguar a repulsa dos animais em explorar lugares abertos, desprotegidos e iluminados sendo capaz de determinar comportamentos de ansiedade e avaliação motora, baseado, assim como o LCE, nos princípios da tigmotaxia (CHORELIS *et al.*,

2001). Costumam ser avaliados no teste de CA a quantidade de cruzamentos totais, bem como a razão entre quantidade de cruzamentos centrais e periféricos. O aumento do efeito anti-tigmotático (exploração central) é descrito como um comportamento menos ansioso, uma vez que há maior exploração da região central (PRUT; BELZUNG, 2003). A quantidade de cruzamentos indica a locomoção, ou seja, o quanto o animal explora, centro ou periferia, sendo a baixa locomoção indicativa de maior medo de exploração ou ansiedade (CHORELIS *et al.*, 2001).

No presente estudo, os filhotes do GVEN apresentaram comportamento preditivo de ansiedade, sendo mais marcado no teste de CA. Sobre o comportamento mais ansioso apresentado pelo GVEN, em consonância com esses resultados, o estudo de Bogi e colaboradores (2018) identificou que o tratamento pré-natal com venlafaxina nas doses de 7.5 e 37.5 mg/kg resultou em efeitos ansiogênicos nos teste de LCE e caixa claro/escuro. Resultado semelhante foi identificado no estudo de Singh e colaboradores (2014), que detectou que as alterações comportamentais foram acompanhadas de mudanças no cérebro dos filhotes. Os autores concluíram que níveis aumentados de 5-HT e NE, devido a exposição pré-natal a VEN podem aumentar principalmente a geração de espécies reativas de oxigênio alterando a sinalização da apoptose neural mediada pelas mesmas, contribuindo para o aumento da morte celular na região neocortical. Essa perda celular, estaria relacionada as alterações de comportamento. Todavia, os autores não descartam a possibilidade das alterações serem resultados de mecanismos multifatoriais.

Quanto à SER, os resultados não foram conclusivos no teste de LCE, pois, apesar dos filhotes GSER apresentarem menor tempo nos braços fechados, o que seria considerado um comportamento menos ansioso, apresentaram menor número de entradas nos braços abertos, comportamento considerado mais ansioso. Já no teste de CA, não foram observadas alterações significativas para esse grupo. Segundo a literatura, esperava-se um comportamento do tipo ansiogênico para esse grupo. A exemplo disso, um estudo realizado com 20mg/kg da medicação em ratas, identificou comportamentos preditivos de ansiedade nos testes de LCE em proles de fêmeas tratadas com SER (LOZANO *et al.*, 2021). Outro estudo, com mesma dose, demonstrou aos 25 dpn, um menor número de entradas nos braços abertos e fechados, bem como um menor tempo de prevalência nos braços abertos, no entanto, quando discriminados por sexos, essas diferenças só são observadas nos filhotes de sexo masculino. A autora também fez esse teste aos 72 dpn, não apresentando alterações significativas (MOURA, 2022).

Ressalta-se portanto, que de acordo com a literatura, seria plausível encontrar

comportamentos preditivos de ansiedade nos dois grupos tratados. Uma dos múltiplos fatores envolvidos poderia ser a alteração da expressão gênica de receptores dos tipos TPH2, SERT, 5HT1, BDNF e Lmx1b no hipocampo da prole, causados pela exposição a medicações inibidoras da recaptção da 5-HT em períodos críticos do desenvolvimento (MELO, 2017; MEYER *et al.*, 2017). Tais alterações foram relacionadas com comportamento preditivo de ansiedade no teste de CA (MELO, 2017).

Em sequência, foram realizados os testes de suspensão pela cauda (SC). Este teste é amplamente estudado para fins de verificação de efeitos antidepressivos em roedores. Baseia-se na premissa de que o camundongo, frente a um curto período de estresse inescapável, no caso a suspensão, tende a ficar imóvel. A diminuição do tempo de imobilidade foi observada em uso de medicações antidepressivas e desde então, este teste tem contribuído para estudos de doenças neuropsiquiátricas em animais (STERU, 1985; CUNHA, 2009). Neste trabalho não foram observadas diferenças significativas entre os grupos tratados e o grupo controle, de forma geral ou sexo dependente, demonstrando que não foram identificados comportamentos preditivos de depressão no grupo. Congruente com esses valores, tem-se que, em estudo comparativo dos efeitos do estresse materno e uso de VEN na prole, observou reversão do comportamento preditivo de depressão nos grupos tratados com a medicação, se comparados ao grupo controle. Neste caso, o teste elencado foi o de alimentação suprimida, no qual os animais apresentaram melhora nos parâmetros de latência para iniciar a alimentação (preditivo de depressão) (BELOVICOVA *et al.*, 2020). De acordo como estudo citado, a depressão pode estar relacionada a alterações no hipocampo e essas alterações podem ser percebidas em filhotes de mãe estressadas, no entanto, parece ser revertida quando essas são tratadas com VEN, revertendo inclusive alterações na neurogênese referentes a diminuição de células imaturas causadas pelo estresse materno. Além disso, a inibição da recaptção de 5-HT resultou em mudanças na expressão gênica que foi relacionada ao comportamento antidepressivo ou ausência de alteração nesse parametro relacionado a diminuição da expressão gênica de do receptor 5HT1a (BOGI *et al.*, 2018; MELO, 2017; MEYER *et al.*, 2017).

Dando seguimento as investigações, o efeito da VEN e da SER ministrados durante a prenhez, a memória dos filhotes foi avaliada por meio de dois testes. O primeiro, o teste de labirinto em Y, baseia-se na capacidade do animal de deslocar-se de forma alternada entre os três braços do aparato, mensurando assim, sua memória de trabalho (KAY *et al.*, 2018). A memória, de forma geral, refere-se á capacidade de armazenamento e evocação de informações e o contrário disso, seria o esquecimento. Ela pode ser

subdivida entre: memória de trabalho, memória de curto prazo e a memória de longo prazo. A memória de trabalho apresenta duração de segundos e é utilizada de forma mais operacional, sendo desenvolvida no córtex pre-frontal, para realização de determinada tarefa (ZINN, 2017). A memória de curto prazo configura mecanismo pelos quais as informações adentram ao SNC, apresentando uma durabilidade curta, de até minutos, pois a sua capacidade de armazenamento é pequena. A partir daí, essas informações devem seguir para os mecanismos de armazenamento de longo prazo, se consolidando e permitindo a evocação dessas informações por anos e até por toda a vida (MENEZES, 2022). Tratando das estruturas cerebrais envolvidas na memória, o hipocampo apresenta forte relação com esses processos e teorias propõem que essa estrutura reúne informações do córtex pré-frontal ventro medial, consolidando-as. Cabe ressaltar, que esses mecanismos são complexos e envolvem várias áreas do SNC, no entanto, observa-se um maior envolvimento do córtex frontal na memória de curto prazo e do lobo temporal, incluindo o hipocampo, na memória de longo prazo (BARRY; MAGUIRE, 2019; MENEZES, 2022).

No presente estudo, não foram observadas alterações significativas no teste de LY para nenhum dos grupos tratados, em relação ao grupo controle. Outros estudos que relacionassem o uso dos medicamentos utilizados neste trabalho com o período pré-natal e suas repercussões para prole não foram encontrados na literatura. Porém, em um estudo realizado com fluoxetina, outro ISRS, por meio da esQUIVA discriminativa no LCE, foi observada a menor discriminação dos filhotes do sexo feminino, sugerindo um déficit de memória aversiva nesses animais (GUEDES, 2019).

Quanto à memória discriminativa, para avaliação do segundo teste de memória podemos considerar que roedores possuem uma tendência natural para gastar mais tempo explorando novos objetos que aqueles conhecidos, assim, esta preferência, pode ser utilizada como um índice de reconhecimento de objetos (ENNAUCER; DELACOUR, 1988). Neste trabalho, para o teste de memória realizado a curto e longo prazo, foi avaliado o tempo de exploração de cada objeto, mas especial atenção será dada a taxa de discriminação entre eles. Esse teste não evidenciou déficits de discriminação em nenhum dos grupos, em curto ou longo prazo. Todavia, foi observado um maior índice de exploração global, como demonstrado na figura. Este índice é calculado para observar se não há um déficit de exploração por parte do animal, comprometendo a análise dos parâmetros de memória. Neste caso, os animais apresentaram uma exploração acima da média. O mesmo ocorreu com os filhotes de forma geral. Este traço também foi observado

nos testes que aferiram parâmetros de exploração e socialização.

Esperava-se que, eventualmente, fosse identificada alguma interferência na memória dos filhotes, tendo em vista que a NA e DA estão envolvidas nas vias de memorização de objetos, memória aversiva e espacial (ZINN, 2017). Porém, tal resultado é importante para validar os testes seguintes, tendo em vista que o déficit de reconhecimento social, mediado pela memória, poderia ser um fator de confusão nos parâmetros de socialização discutidos adiante (ZINN, 2017).

Frente a isso, dando seguimento às análises, foram realizados testes para verificar a exploração dos filhotes pelo novo e sua sociabilidade. Neste interim, foi realizado o teste de Busca ao Ninho que auxilia na verificação do desenvolvimento olfatório e da tendência do camundongo de explorar espaços desconhecidos. Este foi realizado aos 9 e 11^o ddn. O teste de Busca ao ninho, do inglês “nest seeking” foi o primeiro teste a ser realizado nos filhotes. Este teste foi descrito pela primeira vez por Gregory e Paff (1971), tendo como objetivo descrever o desenvolvimento olfatório dos ratos através da detecção do odor de suas maravalhas (suja). Segundo os resultados obtidos por Gregory e Paff (1971), entre esses dias ocorre a maior diferenciação olfatória na prole. Além disso, este teste tem demonstrado resultados importantes quanto ao comportamento do filhote em busca do amparo materno e quanto a sua tendência a explorar algo novo (ROULET *et al.*, 2010).

No 9^o dpn, não foram evidenciadas diferenças no tempo de chegada nas maravalhas, em nenhum dos grupos, sendo este, um dos parâmetros para avaliar o desenvolvimento olfatório dos filhotes. Frente a normalidade desse parâmetro, foi analisada a preferência entre as maravalhas limpas ou sujas, de acordo com o tempo gasto em cada uma delas. No 9^o dpn, observou-se a preferência dos machos dos grupos tratados pela maravalha limpa em relação ao grupo controle, sendo esta preferência mais proeminente no GSER. Para fêmeas e filhotes como um todo, a preferência não foi significativa.

No 11^o dpn, os filhotes do GVEN, incluindo o grupo de fêmeas e machos, passaram a apresentar maior preferência pela maravalha limpa, em relação ao GC e GSER. Isso indica que os filhotes do GVEN, apresentam maior tendência a exploração do ambiente desconhecido, principalmente 11^o dpn, quando o olfato está totalmente desenvolvido. Já os filhotes machos do GSER, apresentaram preferência pela maravalha limpa apenas no 9^o ddn. Essa tendência não se manteve no 11^o dpn, o que torna discutível se realmente esses filhotes estavam distinguindo as maravalhas nesse momento. Tais resultados estão em consonância com os achados em relação a razão entre o número de entradas na maravalha limpa e suja.

Entende-se que, no 9^o dpn, as preferências entre os grupos tratados ainda não são bem

claras, podendo esta sofrer interferência do desenvolvimento olfatório. Sobre as possíveis alterações olfatórias, Guanieri (2017) demonstrou que as vias serotoninérgicas, originadas nos núcleos da Rafe, são essenciais para a discriminação de odores nos roedores, tendo em vista que a inibição de suas projeções para o bulbo-olfatório inviabiliza o reconhecimento olfativo. Considerando o envolvimento da via serotoninérgica na discriminação olfatória no 9º dpn, possivelmente, o bulbo olfatório imaturo do filhotes GSER pode ter sido afetado pela exposição pré-natal a níveis alterados de 5-HT, causando um retardo em seu amadurecimento, sendo esse um fator de confusão relacionado a avaliação da preferência pelo novo. Vale ressaltar, que, segundo Zinn (2017), as fibras do bulbo olfatório projetam neurônio para amígdala, sendo essa via responsável por gerar memórias de reconhecimento olfativo com teor emocional. Isto evidencia ainda mais a importância do olfato preservado para o teste de busca ao ninho.

De acordo com Gregory e Paff (1971), no 11º dpn, o sistema olfativo já está totalmente desenvolvido. Em conjunto, os dados do presente trabalho neste período demonstram um aumento da tendência a exploração pelo novo em filhotes do GVEN. Ressalta-se que os parâmetros de exploração do novo foram avaliados como aumentados para o GVEN em diferentes metodologias como Reconhecimento de objetos e Busca ao Ninho. Essa tendência também manteve-se no teste de socialização que permite avaliar a interação social dos filhotes com outros animais através de interações de contato (ÁVILA, 2017). O tempo considerado de socialização é aquele em que os camundongos passam em contato direto, separado por uma tela de aço no aparato do teste, com os lados que contenham, ou não, um animal a princípio desconhecido (YANG; SILVERMAN; CRAWLEY, 2011). Neste teste, os filhotes do GVEN apresentaram maior tendência a exploração do desconhecido, enquanto os filhotes do GSER, apresentaram comportamento inverso.

Outros estudos já avaliaram a tendência de exploração ao novo, em outras metodologias, frente a exposição a antidepressivos. Um estudo realizado com exposição neonatal a fluoxetina identificou um declínio de comportamento social em ratos pré-adolescentes (HOMBERG *et al.*, 2007). O estudo de Moreira demonstrou que houve diminuição do comportamento de brincar em filhotes machos, todavia, este estudo baseou-se na exposição a VEN no período lactacional. Em relação a SER, em estudo que investigou a exposição pré e pós-natal a SER, não foram identificadas modificações no comportamento social avaliado pela câmara tripartida. Todavia, no estudo supracitado, foi utilizada uma dose de SER de apenas 5mg/Kg/dia. Tais diferenças metodológicas comprometem as comparações com o presente estudo.

Algumas considerações podem ser feitas a fim de explicar o comportamento antagônico entre os grupos tratados. Um fator importantesão as alterações que ocorrem a nível molecular. Segundo Homberg e colaboradores (2007), existe uma relação inversa entre a sinalização de 5HT e o comportamento social em seu desenvolvimento (HOMBERG *et al.*, 2007). Sabe-se que o aumento de 5-HT em momentos críticos do neurodesenvolvimento podem alterar a expressão de genes de alguns receptores, resultando em alterações neurocomportamentais. Segundo Gaspar e colaboradores (2003), existe uma grande variedade de receptores 5-HT e que cada receptor pode ter um conjunto limitado de ações durante períodos específicos de desenvolvimento. Desta forma a superativação ou inativação de determinados receptores de 5-HT pode levar a diferentes consequências para o neurodesenvolvimento e maturação de circuitos cerebrais, sendo essa, uma possível causa de patologias psiquiátricas na vida adulta. Nesta revisão, os autores listaram diferentes fenótipos associados a depleção de diferentes receptores do sistema serotoninérgico, em períodos críticos do neurodesenvolvimento. A depleção do receptor do tipo 5HT1a resulta em um efeito ansiogênico, diminui exploração, altera efeitos dos antidepressivos e altera padrões de sono. Está ligado a defeitos na neurogênese e na maturação dos dendritos do hipocampo. Já a depleção dos receptores do tipo 5 HT-1b, relaciona-se a um fenótipo mais agressivo, com aumento da exploração, com defeitos nas conexões axionais na região retinotectal.

Frente a essas considerações, pode-se teorizar que as medicações de estudo causaram alterações na expressão de genes diferentes, sendo que a SER pode ter ocasionado alterações no gene 5 HT-1a, estando relacionado a um comportamento de menor exploração. Embora não tenham sido encontrados estudos que confirmem essa hipótese, o estudo de Melo (2017), com a fluoxetina, demonstrou que o uso da medicação resultou na diminuição da expressão gênica de 5HT-1a no hipocampo e um outro trabalho avaliando a expressão deste mesmo receptor com o uso da SER observou alterações no córtex cerebral (MEYER *et al.*, 2017). Já as alterações observadas no GVEN, são mais compatíveis com a depleção da expressão gênica de 5-HT1b, o que causa um aumento da exploração (GASPAR *et al.*, 2003).

Devido a complexidade dos receptores 5HT torna difícil determinar especificamente sua atuação nos transtornos psiquiátricos, sendo que esses receptores podem exibir diferentes papéis a depender das áreas cerebrais em que estão. No entanto, segundo Meyer e colaboradores (2017), o receptor mais estudado em relação aos transtornos psiquiátricos são os do tipo 5HT1a. Sugere-se, portanto, que este, possivelmente, é um dos fatores que melhor explicam as alterações evidenciadas no comportamento dos filhotes do presente estudo.

11 CONCLUSÕES

Este estudo apresenta um levantamento quanto ao uso e desfechos da prescrição de antidepressivos em unidade de APS de um município do Sul de Minas Gerais, bem como uma análise experimental comparativa dos efeitos da SER e da VEN durante a gestação de camundongos *Swiss* e suas consequências para a mãe e para a prole até sua vida adulta.

Na Parte I, foi identificado um perfil de gestantes brancas, com companheiro, em idades que não implicam em risco gestacional, primíparas, sem doenças crônicas ou em uso de medicamentos antes da gestação. No período gestacional, aproximadamente 45% mulheres não fizeram uso de medicações durante a gestação, sendo que, do total de mulheres, nove (4,89%) fizeram uso de antidepressivos. Dentre as medicações antidepressivas, a sertralina se destacou como a mais prescrita.

O uso de medicações antidepressivas, de acordo com o que foi observado neste estudo, causa alterações nos índices de predição de saúde neonatal. Os valores encontrados sinalizam para um maior acometimento no grupo de mulheres que fizeram uso de medicações, quanto ao Apgar e as medidas dos neonatos. Dessa forma, a parte I do estudo, sugere a necessidade de maiores estudos em relação a novas estratégias terapêuticas para o sofrimento mental em gestantes em busca de uma alternativa de tratamento mais adequada.

Neste contexto, frente a grande utilização da SER e a associação a desfechos negativos ao nascimentos, na parte II do estudo, realizou-se uma análise comparativa do uso das medicações SER (a medicação mais receitada clinicamente) e VEN (medicação mais moderna e com poucos dados quanto a uso na gestação) no modelo de gestação de biologia da reprodução e desenvolvimento de camundongos pelo qual foi possível averiguar que:

Quanto aos parâmetros pré-concepcionais, a SER mostrou alterações nos ciclos estrais das fêmeas, no entanto, não demonstrou aumento da resistência a prenhez.

Quanto às alterações em cornos uterinos, as fêmeas tratadas com SER apresentaram maiores índices de alterações do tipo hemorragias e sítios reduzidos.

Ambas as medicações parecem afetar a placenta, causando uma diminuição do seu peso. No entanto, somente o uso de SER resultou em diminuição do peso fetal.

A ingesta e peso materno não foram afetados por nenhuma das medicações,

O uso de SER resultou em menor peso de nascimento dos filhotes.

Ao longo dos 29 dpn, os parâmetros de peso e crescimento não apresentaram alterações significativas entre os grupos. Já a análise do desenvolvimento físico e neurológico, demonstrou alcance precoce de alguns parâmetros para o GSER.

Em relação aos testes comportamentais, a SER parece afetar significativamente os parâmetros de exploração das proles, enquanto a VEN parece causar comportamento preditivo de ansiedade, além de aumento de exploração e sociabilidade.

Dessa forma, podemos finalizar afirmando que a VEN parece exibir maior segurança tanto para mãe quanto para a prole, se comparada a SER, nas condições investigadas. Todavia, a VEN ainda apresenta efeitos deletérios que podem interferir no desenvolvimento comportamental da prole. Ainda assim, pode-se concluir que a VEN apresenta melhor relação custo-benefício em tratamentos para transtornos afetivos na gestação, se comparado ao uso de SER, para os parâmetros avaliados, mas outros estudos ainda precisam ser realizados para complementar estes dados.

REFERÊNCIAS

- ABE, H.; ISHIDA, Y.; IWASAKI, T. Perirhinal N-methyl-D-aspartate and muscarinic systems participate in object recognition in rats. **Neuroci Lett.**, Limerick, v. 356, p. 191-194, Feb. 2004.
- AGNAFOR, S. *et al.* Effect of gene, environment and maternal depressive symptoms on pre-adolescence behavior problems – a longitudinal study. **Child Adolesc Psychiatry Ment Health**, v.7, p. 10, Mar. 2013. DOI: 10.1186/1753-2000-7-10.
- AJINKYA, S.; JADHAV, P. R.; SRIVASTAVA, N. N. Depression during pregnancy: Prevalence and obstetric risk factors among pregnant women attending a tertiary care hospital in Navi Mumbai. **Ind Psychiatry J**, v. 22, p. 37–40, Jan./June 2013. DOI: 10.4103/0972-6748.123615.
- ALBREIKI, M. *et al.* Prevalence of antidepressant-induced sexual dysfunction among psychiatric outpatients attending a tertiary care hospital. **Neurosciences Journal January**, v. 25, n. 1, p.55-60, Jan. 2020. DOI: 10.17712/nsj.2020.1.20190058.
- ALGARVES, T. R.; LIRA FILHO, R. Classificação de Robson: uma ferramenta para caracterizar as gestantes submetidas á cesariana. **Enfermagem em foco**, v. 10, n. 5, p. 148-154, 2019. DOI: 10.21675/2357-707X.2019.v10.n5.2475.
- ALSALEH, R.; GARI, S.; GARI, M. The awareness of pregnant patient about effect of antibiotics in pregnancy. **J Microsc Ultrastruct.**, v. 7, n. 2, p.72-77, Apr./June 2019. DOI: 10.4103/JMAU.JMAU_56_18.
- AMARANTE-PAFFARO, A. M. *et al.* Localization of cathepsins D and B at the maternal-fetal interface and the invasiveness of the trophoblast during the postimplantation period in the mouse. **Cells Tissues Organs**, v. 193, n. 6, p. 417-425, Nov. 2011. DOI: 10.1159/000320546.
- AMERICAN PSYQUIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**. 5. ed. Porto Alegre: Artmed, 2014.
- ANACKER, C. *et al.* Antidepressants increase human hippocampal neurogenesis by activating the glucocorticoid receptor. **Mol. Psychiatry**, v. 16, n. 7, p. 738-50, Apr. 2011. DOI: 10.1038/mp.2011.26.
- ANTONELLI, J. D. S. *et al.* As consequências da restrição de crescimento intrauterino na estrutura e fluxo sanguíneo cerebral: uma revisão da literatura. **Femina**, v. 46, n. 6, p. 352-359, 2018. Disponível em: <https://www.febrasgo.org.br/media/k2/attachments/VolZ46Z-ZnZ6Z-Z2018.pdf>. Acesso em: 12 jan 2023.
- APGAR, V. A proposal for a new method of evaluation of the newborn infant. **Curr Res Anesth Analg**, v. 32, n. 4, p. 260-267, May 1953. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31829bdc5c.
- ARAÚJO, A. R. *et al.* Cardiac dysfunction and prenatal exposure to venlafaxine. **Clin Case Rep**, v. 4, n. 4, p. 383-6, Mar./Apr. 2016. DOI: 10.1002/ccr3.412

ARAÚJO, F. G. **Tendência da prevalência de sobrepeso, obesidade, diabetes e hipertensão em mulheres brasileiras em idade reprodutiva**. 2018. 78f. Dissertação (Mestrado em Enfermagem) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2018.

ARAÚJO, J. S.; DELGADO, I. F.; PAUMGARTTEN, A. Antenatal exposure to antidepressant drugs and the risk of neurodevelopmental and psychiatric disorders: a systematic review. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, p. e00026619, Jan. 2020. DOI: 10.1590/0102-311X00026619.

ASSIS, T. S. C. *et al.* Gravidez na adolescência no Brasil: fatores associados à idade materna. **Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.**, Recife, v. 21, n. 4, p.1065-1074, out./dez. 2021.

ÁVILA, L. C. **Dicionário de administração de medicamentos na enfermagem**. 8. ed. Rio de Janeiro: Epub, 2011.

ÁVILA, M. A. P. **Efeitos da exposição pré-natal ao álcool sobre o desenvolvimento e comportamento da prole**. 2017. 148f. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2017.

AYALA, M. E. Brain serotonin, psychoactive drugs, and effects on reproduction. **Cent. Nerv. Syst. Agents Med. Chem**, v. 9, n. 4, p. 258–276, Dec. 2009. DOI: 10.2174/187152409789630389.

BAŁKOWIEC-ISKRA, E.; MIROWSKA-GUZEL, D. M.; WIELGOS, M. Effect of antidepressants use in pregnancy on foetus development and adverse effects in newborns. **Ginekologia Polska**, v. 88, n. 1, p. 36-42, 2017. DOI: 10.5603/GP.a2017.0007.

BARKER, D. J.; THORNBURG, K. L. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. **Placenta**, v. 34, n. 10, p. 841-845, Oct. 2013. DOI: 10.1016/j.placenta.2013.07.063.

BARRY, D. N.; MAGUIRE, E. A. Remote memory and the hippocampus: a constructive critique. **Trends Cogn Sci**, v. 23, n. 2, p. 128-142, Feb. 2019. DOI: 10.1016/j.tics.2018.11.005.

BELLANTUONO, C. *et al.* The safety of serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. **Hum Psychopharmacol**, v. 30, n.3, p.143-151, May 2015. DOI: 10.1002/hup.2473.

BELOVICOVA, K. *et al.* Long-term effects of pre-gestational stress and perinatal venlafaxine treatment on neurobehavioral development of female offspring, **Behavioural Brain Research**, v. 1, n. 389, p. 398:112944, Feb. 2021. DOI: 10.1016/j.bbr.2020.112944.

BÉRARD, A. *et al.* SSRI and SNRI use during pregnancy and the risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. **Br J Clin Pharmacol**, v. 83, n. 5, p.1126-1133, May 2017. DOI: 10.1111/bcp.13194.

BÉRARD, A.; ZHAO, J. P.; SHEEHY, O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec pregnancy cohort. **BMJ Open**, v. 7, n. 1, p. e013372, Jan. 2017.

BERNAL, R. T. I. *et al.* Indicadores de doenças crônicas não transmissíveis em mulheres com idade reprodutiva, beneficiárias e não beneficiárias do Programa Bolsa Família. **Revista Brasileira De Epidemiologia**, v. 22, p. E190012, 2019. DOI: 10.1590/1980-549720190012.

BERTOZZO, T. V. *et al.* Avaliação do efeito do extrato de Tribulus terrestris L. na ocorrência do ciclo estral de camundongos suíços fêmeas ovariectomizadas e não ovariectomizadas. **SALUSVITA**, Bauru, v. 38, n. 2, p. 381-399, 2019.

BETRÁN, A. P. *et al.* The increasing trend in caesarean section rates: global, regional and national estimates: 1990-2014. **PLoSOne**, v. 2, n. 11, p. e0148343, Feb. 2016. DOI: 10.1371/journal.pone.0148343.

BIFFI, A. *et al.* Use of antidepressants during pregnancy and neonatal outcomes: an umbrella review of meta-analyses of observational studies. **Journal of Psychiatric Research**, v. 124, p. 99-108, May 2020. DOI:10.1016/j.jpsychires. 2020.02.023

BLACK, E. *et al.* Medication use and pain management in pregnancy: a critical review. **Pain Pract.**, v. 19, n. 8, p. 875-899, Nov. 2019. DOI: 10.1111/papr.12814.

BLUNDELL, J. E. Serotonin and appetite. **Neuropharmacology**, v. 23, p.1537-1551, 1984. DOI: 10.1016/0028-3908(84)90098-4.

BOGI E. *et al.* Perinatal exposure to venlafaxine leads to lower anxiety and depression-like behavior in the adult rat offspring. **Behav Pharmacol.**, v. 29, n. 5, p. 445-452, Aug. 2018. DOI: 10.1097/FBP.0000000000000393.

BRASIL. Congresso Nacional. **Lei nº 9.263, de 12 de janeiro de 1996**. Regula o § 7º do art. 226 da Constituição Federal, que trata do planejamento familiar, estabelece penalidades e dá outras providências. Brasília, DF, 12 jan. 1996. Disponível em: http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/L9263.htm. Acesso em: 13 dez. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico: gestação de alto risco**. 5. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Cadernos de atenção básica: gestação de baixo-risco**. Brasília: Ministério da Saúde, 2012.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução nº 466, de 12 de dez. de 2012**. Aprovar as diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, DF, 13 jun. 2013. Disponível em: <http://conselho.saude.gov.br/resolucoes/2012/Reso466.pdf>. Acesso em: 25 jan. 2019.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolos da Atenção Básica: saúde das mulheres**. Brasília: Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa, 2016.

BRASIL. Departamento de Informática do SUS. **Sistema de nascidos vivos**. Brasília, 2021. Disponível em: tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def . Acesso em: 5 nov. 2023.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. **Manual de gestão de alto risco**. Brasília: Ministério da Saúde, 2022. Versão preliminar.

BRITO, A. M. G. *et al.* Uso indiscriminado de antibióticos: uma revisão integrativa. **Bionorte**, Montes Claros. v. 11, n. 1, p. 219-25, 2022.

BRUNTON, L. L.; CHABNER, B. A.; KNOLLMANN, B. C. (Org.). **As bases farmacológicas da terapêutica de Goodman e Gilman**. 12. ed. Porto Alegre: AMGH, 2016.

CALIGIONI, C. Assessing reproductive status/stages in mice. **Curr Protoc Neurosci.**, p. A.4I.1-A.4I.8, July 2009. DOI:10.1002/0471142301.nsa04is48.

CAMACHO, R. S. *et al.* Transtornos psiquiátricos na gestação e no puerpério: classificação, diagnóstico e tratamento. **Rev. Psiq. Clín.**, v.33, p. 92-102, 2006. DOI: 10.1590/S0101-60832006000200009.

CAROBREZ, A. P.; BERTOGLIO, L. J. Ethological and temporal analyses of anxiety-like behavior: the elevated plus-maze model 20 years on. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 29, n. 8, p. 1193-1205, Aug. 2005. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2005.04.017.

CARVALHO, L. A. G. *et al.* Tratamento farmacológico da depressão em gestantes: uma revisão da literatura. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 10891-10900, 2020. DOI: 10.34119/bjhrv3n4-345.

CASTRO V. L.; CHIORATO, S.; PINTO, N. Relevance of developmental testing of exposure to methamidophos during gestation to its toxicology evaluation. **Toxicology Letters**, Amsterdam, v. 118, n.1-2, p.93-102, Dec. 2000. DOI: 10.1016/s0378-4274(00)00271-x.

CASTRO, V. L. Estudo experimental em ratos da interação mãe filhote expostos a agroquímicos. **Circular técnica EMBRAPA**, Jaguariuna, p. 1-7, 2006.

CHOLERIS, E. *et al.* Long-term synaptic potentiation in the amygdala. **Synapse**, v. 6, n. 3, p. 271-278, 1990. DOI: 10.1002/syn.890060306

CHORILLI, M.; MICHELIN, D. C.; SALGADO, H. R. N. Animais de laboratório: o camundongo. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, Araraquara, v. 28, n.1, p.11-23, 2007.

CLABAULT, H. *et al.* Effects of selective serotonin-reuptake inhibitors (SSRIs) on human villous trophoblasts syncytialization. **Toxicol Appl Pharmacol**, v. 349, p. 8-20, June 2018. DOI: 10.1016/j.taap.2018.04.018.

CLORIDRATO DE FLUOXETINA. Responsável técnica: Maria Benedita Pereira. São Paulo: Eurofarma, 2016. Bula de remédio.

CLORIDRATO DE SERTRALINA. Responsável técnico: Maria Benedita Pereira. São Paulo: Eurofarma, 2023. Bula de remédio.

CLORIDRATO DE VENLAFAXINA. Responsável técnico: Maria Benedita Pereira. São Paulo: Eurofarma, 2017. Bula de remédio.

CRUCIOL, J. M.; OLIVEIRA, I. C. ÁVILA. Perfil farmacoepidemiológico e conhecimento do uso de medicamentos no contexto da saúde da mulher. **Revista de Saúde Pública do Paraná**, v. 4, n. 4, p. 92-113, dez. 2021. DOI: 10.32811/25954482-2021v4n4p92.

CRUSIO, W. E.; SCHWEGLER, H.; VAN ABELEN, J. H. F. Behavioral responses to novelty and structural variation of the hippocampus in mice: quantitative-genetic analysis of behavior in the open-field. **Behavioural Brain Research**, v. 32, n. 1, p. 75-80, Feb. 1989. DOI: 10.1016/S0166-4328(89)80075-0.

CRUZ, AP de M.; FREI, F.; GRAEFF, F. G. Ethopharmacological analysis of rat behavior on the elevated plus-maze. **Pharmacology Biochemistry and Behavior**, v. 49, n. 1, p. 171-176, Sep. 1994. DOI: 10.1016/0091-3057(94)90472-3.

CRUZ, M. A. *et al.* Serotonininduced vasoconstriction is mediated by thromboxane release and action in the human fetal-placental circulation. **Placenta**, v. 18, n. 2-3, p. 197-204, Mar./Apr. 1997. DOI: 10.1016/s0143-4004(97)90093-x.

CUNHA, M. P. **Interação do zinco com antidepressivos no teste de suspensão pela cauda e teste do Campo aberto**. 2009. 105f. Dissertação (Mestrado em Neurociências) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, SC, 2009.

DAMKIER, P. *et al.* In utero exposure to antibiotics and risk of congenital malformations: A population-based study. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 221, n. 6, p. 648.e1-648.e15, Dec. 2019. DOI: 10.1016/j.ajog.2019.06.050

DANCEY, C. P.; REIDY, J. **Estatística sem matemática para psicologia**. Porto Alegre: Artmed, 2006.

DA-SILVA, V. A. *et al.* Postnatal development of rats exposed to fluoxetine or venlafaxine during the third week of pregnancy. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 1, p. 93-98, Jan. 1999. DOI: 10.1590/s0100-879x1999000100014.

DAVIDSON, S. *et al.* Effect of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in utero on fetal growth: potential role for the IGF-I and HPA axes. **Pediatric Research**, v. 65, n. 2, p. 236-241, Feb. 2009. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3181935

DAVYDOV, D. M. *et al.* Neurodevelopment and phenotype-modulating functions of S100B protein: a pilot study. **Physiology Behavior**, New York, v.140, p.188-196, Mar. 2015.

DEIRÓ, T. C. *et al.* Sertraline delays the somatic growth and reflex ontogeny in neonate rats. **Physiol Behav.**, v. 87, n. 2, p. 338-344, Fev. 2006. DOI: 10.1016/j.physbeh.2005.10.003.

DE VRIES, C. *et al.* A systematic review and meta-analysis considering the risk for congenital heart defects of antidepressant classes and individual antidepressants. **Drug Safety**, n. 44, v. 3, p. 291–312, Mar. 2020. DOI:10.1007/s40264-020-01027-x

DU TOIT, E. *et al.* SSRI use in pregnancy: evaluating the risks and benefits. **South African Journal of Psychiatry**, v. 21, n. 2, p. 48-53, May 2015. DOI: 10.7196/SAJP587

ENNACEUR, A.; DELACOUR, J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. **Behavioural brain research**, v. 31, n. 1, p. 47-59, Nov. 1988. DOI: 10.1016/0166-4328(88)90157-x.

EWING, G. *et al.* Placental transfer of antidepressant medications: implications for postnatal adaptation syndrome. **Clin Pharmacokinet**, v.54, n.4, p.359-70, Apr. 2015. DOI: 10.1007/s40262-014-02 10.1007/s40262-014-0233-333-3.

FEDERAÇÃO BRASILEIRA DAS ASSOCIAÇÕES DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA. **Manual de contracepção**. São Paulo: FEBRASGO, 2015.

FERNANDES, J. A.; CAMPOS, G. W. S.; E FRANCISCO, P. S. M. B. Perfil das gestantes de alto risco e a cogestão da decisão sobre a via de parto entre médico e gestante. **Saúde em Debate** [online], v. 43, n. 121, p. 406-416, abr./jun. 2019. DOI: 10.1590/0103-1104201912109

FERNANDEZ-PUJALS, A. M. *et al.* Epidemiology and heritability of major depressive disorder, stratified by age of onset, sex, and illness course in generation scotland: scottish family health study (GS:SFHS). **PLoS One**, v.10, p. e0142197, Nov. 2015. DOI: 10.1371/journal.pone.0142197. eCollection 2015.

FERREIRA, L. M.; HOCHMAN, B.; BARBOSA, M. V. J. Experimental models in research. **Ata Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v. 20, n. 2, p.28-34, 2005.

FURU, K. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design. **BMJ**, v. 17, n. 350, p. h1798, Apr. 2015. DOI: 10.1136/bmj.h1798.

GALBALLY, M. *et al.* The mother, the infant and the mother-infant relationship: what is the impact of antidepressant medication in pregnancy. **Journal of Affective Disorders**, v. 1, n. 272, p. 363-370, July 2020. DOI: 10.1016/j.jad.2020.03.116

GAO, S. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitor use during early pregnancy and congenital malformations: a systematic review and meta-analysis of cohort studies of more than 9 million births. **BMC Medicine**, n. 16, v. 1, p. 205, Nov. 2018. DOI: 10.1186/s12916-018-1193-5

GASPAR, P.; CASES, O.; MAROTEAUX, L. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. **Nat Rev Neurosci.**, v. 4, n. 12, p. 1002-1012, Dec. 2003. DOI: 10.1038/nrn1256.

GEORGIADES, P. *et al.* Comparative developmental anatomy of the murine and human definitive placentae. **Placenta**, v. 23, n. 1, p.3-19, Jan. 2002. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/plac.2001.0738>.

GILBERT, M. E. *et al.* Moderate developmental undernutrition: impact on growth and cognitive function in youth and old age. **Neurotoxicol. Teratol.**, v. 32, n. 3, p. 362–372, May/June 2010. DOI: 10.1016/j.ntt.2009.12.008.

GONÇALVES, F. C. L. *et al.* Razão peso/perímetro cefálico ao nascer na avaliação do crescimento fetal. **Cadernos De Saúde Pública**, v. 31, n. 9, p. 1995–2004, set. 2015. DOI: 10.1590/0102-311X00184014.

GORACCI, A. *et al.* Antidepressant use in pregnancy: a critical review of the risk and benefits. **Riv Psichiatr**, v. 50, n. 3, p. 118-126, May/June 2015. DOI: 10.1708/1910.20792.

GRECO, G. M. Z. **Dieta hiperproteica na gestação de camundongos e seus efeitos na mãe e no desenvolvimento inicial dos filhotes**. 2017. 108f. Dissertação (Mestrado em Biociências Aplicadas à Saúde) – Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2017.

GREGORY, E.H.; PFAFF, D. W. Development of olfactory-guided behavior in infant rats. **Physiology & behavior**, v. 6, n. 5, p. 573-576, May 1971. DOI: 10.1016/0031-9384(71)90208-3.

GUANIERI, L. O. **Efeitos neurofisiológicos do isolamento social: do processamento olfativo ao comportamento emocional e cognitivo**. 2017. 19 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, 2017.

GUEDES, S. S. L. **Análise comportamental e neuroquímica de componentes do sistema de temporização de ratos weistar, machos e fêmeas, expostos ao tratamento perinatal com fluoxetina**. 2019. 71f. Dissertação (Mestrado em Psicobiologia) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal, RN, 2019.

HANDLEY, S. L.; MITHANI, S. Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonist in a maze-exploration model of fear motivated behavior. **Archives of pharmacology**, v. 327, p. 1-5, Aug. 1984. DOI: 10.1007/BF00504983.

HANSEN, C. H. *et al.* The six most widely used selective serotonin reuptake inhibitors decrease androgens and increase estrogens in the H295R cell line. **Toxicol in vitro**, v. 41, p. 1-11, June 2017. DOI: 10.1016/j.tiv.2017.02.001.

HARVEY, T.; RUDOLPH, R. L.; PRESKORN, S. H. Evidence of the dual mechanisms of action of venlafaxine. **Arch. Gen. Psychiatry.**, v. 57, p. 503–509, May 2000. DOI: 10.1001/archpsyc.57.5.503.

HAUKLAND, L. U. *et al.* Neonatal seizures with reversible EEG changes after antenatal venlafaxine exposure. **Acta Paediatrica.**, v. 102, n. 11, p. e524-6, Nov. 2013. DOI: 10.1111/apa.12375.

HENDRICK, V. *et al.* Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 188, n. 3, p. 812-815, Mar. 2003. DOI: 10.1067/mob.2003.172.

HERLENIUS, E.; LAGERCRANTZ, H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. **Exp Neurol**, v. 190, n. 1, p. 8-21, Nov. 2004. DOI: 10.1016/j.expneurol.2004.03.027.

HERRERO, T. *et al.* Positive antenatal Edinburgh Depression Scale: examining behavioral and pharmacological therapy on maternal and neonatal outcomes. **The Journal of Maternal Fetal & Neonatal Medicine**, v. 33, n. 2, p.212-216, Jan. 2018. DOI:10.1080/14767058.2018.1488162.

HIRSCHMUGL, B.; WADSACK, C. Transplacental transfer of venlafaxine evaluated by ex vivo perfusion. **Placenta**, v. 117, Jan. 2022. DOI: 10.1016/j.Placenta.2021.12.007.

HOGUE, A. N. *et al.* Effects of in-utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine on term and preterm infants. **Journal of Neonatal-Perinatal Medicine**, v.10, n. 4, p.371–380, 2017.

HOMBERG, J. R. *et al.* Acute and constitutive increases in central serotonin levels reduce social play behaviour in peri-adolescent rats. **Psychopharmacology (Berl)**, v. 195, n. 2, p. 175-82, Dec. 2007. DOI: 10.1007/s00213-007-0895-8.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA. **Pesquisa Nacional de Amostras por domicílio**. Brasília: IBGE, 2015. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9127-pesquisa-nacional-por-amostra-de-domicilios.html> . Acesso em 5 nov. 2023.

ISLIN, J. *et al.* Steroidogenic disruptive Effects of the serotonin-noradrenaline reuptake inhibitors duloxetine, venlafaxine and tramadol in the H295R cell assay and in a recombinant CYP17 assay. **Toxico in vitro**, v. 47, p. 63-71, Mar. 2017. DOI: 10.1016/j.tiv.2017.10.029.

IZQUIERDO, M. *et al.* Differential effects of strength training leading to failure versus not to failure on hormonal responses, strength, and muscle power gains. **J App Physiol.**, v. 100, n. 5, p. 1647-1956, 1985. DOI: 10.1152/jappphysiol.01400.2005.

JACOBSEN, N. W. *et al.* Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on three sex steroids in two versions of the aromatase enzyme inhibition assay and in the H295R cell assay. **Toxicol in vitro**, v. 29, n. 7, p. 1729-1735, Oct. 2015. DOI: 10.1016/j.tiv.2015.07.005

JHA, S. *et al.* Burden of common mental disorders among pregnant women: a systematic review. **Asian Journal of Psychiatry**, v. 36, p. 46–53, Aug. 2018. DOI: 10.1016/j.ajp.2018.06.020.

JONES, K. L. *et al.* Combined effect of maternal serotonin transporter genotype and prenatal stress in modulating offspring social interaction. **Int J Dev Neurosci**, v. 28, n. 6, p. 529-536, Oct. 2010. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2010.05.002.

KÄLLÉN, B. *et al.* Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.**, v. 79, n. 4, p. 301-308, Apr. 2007. DOI: 10.1002/bdra.20327.

KAUTZKY, A. *et al.* Neonatal outcome and adaptation after in utero exposure to antidepressants: A systematic review and meta-analysis. **Acta Psychiatrica Scandinavica**, v. 145, n. 1, p. 6-28, Jan. 2021. DOI:10.1111/acps.13367.

KAY, V. R. *et al.* Effects of placental growth factor deficiency on behavior, neuroanatomy, and cerebrovasculature of mice. **Physiological Genomics**, v. 50, n. 10, p. 862-875, Oct. 2018. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00076.2018.

KELSEY, J. E. Dose-response relationship with venlafaxine. **J. Clin. Psychopharmacol.**, v. 16, n. 3, p. 21-26, June 1996. DOI: 10.1097/00004714-199606002-00005.

KLEMPAN, T. *et al.* Stimulation of serotonergic 5-HT(2A) receptor signaling increases placental aromatase (CYP19) activity and expression in BeWo and JEG-3 human choriocarcinoma cells. **Placenta**, v. 32, p. 651-656, Sept. 2011. DOI: 10.1016/j.placenta.2011.06.003.

KLUTHCOVSKY, A. C. G. C. *et al.* Tendência e fatores associados as cesarianas no Brasil e Unidades da Federação entre 2001-2015. **O Mundo da Saúde**, São Paulo, v. 43, n. 4, p. 1044-1063, 2019.

KULAY JÚNIOR, L.; KULAY, M. N. C.; LAPA, A. J. **Drogas na gravidez e na lactação: guia prático**. Barueri: Manole, 2007.

KULLIN, N. A.; PASTUZZACK, A. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors. **JAMA**, v. 279, n. 8, p. 609-610, Feb. 1998. DOI: 10.1001/jama.279.8.609.

KUWAYAMA, H. *et al.* Birth of cloned mice from vaginal smear cells after somatic cell nuclear transfer. **Theriogenology**, v. 94, p.79-85, May 2017. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2017.02.012.

LAFER, B.; VALLADA FILHO, H. P. Genética e fisiopatologia dos transtornos depressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**, v. 21, n. 1, p. 12-17, May 1999. DOI: 10.1590/S1516-44461999000500004.

LAGE, J. T. **Neurobiologia da depressão**. 2010. 28f. Dissertação (Mestrado em Medicina) - Universidade do Porto, Porto, 2010.

LAPCHIK, V. B. V.; MATTARAIA, V. G. M.; KO, G. M. **Cuidados e manejo de animais de laboratório**. São Paulo: Atheneu, 2009.

LARSEN, E. R. *et al.* Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. **Acta Psychiatr Scand**, v. 132, p. 1-28, 2015. DOI: 10.1111/acps.12479.

LASSEN, D.; ENNIS, Z. N.; DAMKIER, P. First-trimester pregnancy exposure to venlafaxine or duloxetine and risk of major congenital malformations: a systematic review. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 118, n. 1, p. 32–36, Jan. 2015. DOI: 10.1111/bcpt.12497.

LAURENT, L. *et al.* In utero exposure to venlafaxine, a serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor, increases cardiac anomalies and alters placental and heart serotonin signaling in the rat. **Pharmacoepidemiol Drug Saf**, v. 25, n. 10, p. 1160-1169, Dec. 2016. DOI: 10.1002/bdra.23537.

LAWN, J. *et al.* 3,6 million neonatal deaths: what is progressing and what is not? **Semin Perinatol.**, v. 34, n. 6, p. 371-386, Dec. 2010. DOI: 10.1053/j.semperi.2010.09.011.

LISTER, R. G. The use of plus-maze to measure anxiety in the mouse. **Psychopharmacology**, v. 92, p. 180-185, 1987. DOI: 10.1007/BF00177912.

LEADHOLM, B. **Manual de informação sobre medicamentos**. Massachusetts: Departamento de Saúde Mental, 2008.

LEIBOWITZ, S. F. The role of serotonin in eating disorders. **Drugs**, v. 39, n. 3, p. 33-48, 1990. DOI: 10.2165/00003495-199000393-00005.

LIMA, R. J. *et al.* Uso de psicotrópicos em uma unidade de estratégia de saúde da família / Use of psychotropic drugs in family health strategy unit. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 87, n. 25, jan./mar. 2019. Disponível em: <https://revistaenfermagematual.com/index.php/revista/article/view/196>. Acesso em: 13 dez. 2023.

LIN, E. D. *et al.* Social overcrowding as a chronic stress model that increases adiposity in mice. **Psycho neuro endocrinol.**, v. 51, p. 318-330, Jan. 2015. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2014.10.007.

LISTER, R. G. Ethologically-based animal models of anxiety disorders. **Pharmac. Ther**, v. 46, p. 321-340, 1990. DOI: 10.1016/0163-7258(90)90021-s.

LOPES, R. S. *et al.* O período gestacional e transtornos mentais: evidências epidemiológicas. **Humanidades & tecnologia em revista**, Paracatu, v. 19, ago./dez. 2019. DOI:

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 Science.**, v.15, n. 285, p. 119960, Nov. 2021. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119960.

LOZANO, A. F. Q. *et al.* Reproductive development of male rats exposed in utero to stress and/or sertraline. **Toxicol Sci**, v. 190, n. 2, p. 189-20, Dec. 2022. DOI: 10.1093/toxsci/kfac100.

MEDEIROS, I. S. **Estudo do efeito do aripirazol sobre alterações comportamentais e neuroquímicas provocadas pelo modelo animal de depressão induzida por corticosterona**. 2019. 68f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, 2019.

- MELO, L. R. **Avaliação Psicobiológica em Camundongos Swiss submetidos às Manipulações Farmacológicas do Sistema Serotonérgico durante o Período Neonatal.** 2017. 87f. Tese (Doutorado em Ciências Fisiológicas) - Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, Seropédica, RJ, 2017.
- MENDES, M. M. P. G. *et al.* Aplicação de modelos animais na pesquisa biomédica experimental. **Revista de Saúde da Faciplac**, v. 4, n. 2, 2017.
- MENEZES, R. C. A. D. **Efeito da suplementação do óleo de milho durante a gestação e lactação sobre a memória da prole de ratos wistar.** 2022. 43f. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Nutrição) - Universidade Federal de Campina Grande, Cuité, PB, 2022.
- MEYER, D. C.; SINGH, J.; JIMENEZ, A. E. Uptake of serotonin and norepinephrine in hypothalamic and limbic brain regions during the estrous cycle and the effect of neurotoxin lesions on estrous cyclicity. **Brain Res Bull.**, v.10, n. 5, p. 639-645, May 1983. DOI: 10.1016/0361-9230(83)90032-1.
- MEZADRI, T. J.; TOMÁZ, V. A.; AMARAL, V. L. L. **Animais de laboratório: cuidados na iniciação experimental.** Florianópolis: Editora da UFSC, 2004.
- MIYADAHIRA, S. *et al.* Teste da estimulação sônica em gestantes hipertensas sob tratamento com beta-bloqueador (Pindolol). **Rev. Ginecol. Obstet.**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 3, p. 220-225, jun. 1990.
- MOLENAAR, N. *et al.* Guidelines on treatment of perinatal depression with antidepressants: an international review. **Aust N Z J Psychiatry**, v. 52, n. 4, p. 320-327, Apr. 2018. DOI: 10.1177/0004867418762057.
- MOORE, K. L. *et al.* **Embriologia clínica.** 10. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016.
- MORAS FILHO, O. B. **Aborto: classificação, diagnóstico e conduta.** São Paulo: Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia, 2018.
- MOREIRA, S. D. S. **Influência da exposição lactacional ao antidepressivo venlafaxina: repercussão tardia em parâmetros reprodutivos e comportamentais, em ratos machos.** 2021. 100f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia e Biotecnologia) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Botucatu, SP, 2021.
- MORENO, R. A.; MORENO, D. H.; SOARES, M. B. Psicofarmacologia de antidepressivos. **Brazilian Journal of Psychiatry**. v. 21, maio 1999. DOI: 10.1590/S1516-44461999000500006
- MOURA, M. S. **Desenvolvimento e performance reprodutiva da prole feminina de ratas wistar expostas à sertralina associada ou não ao estresse na gestação ou na lactação.** 2022. 136f. Dissertação (Mestrado em Biologia Geral e Aplicada) - Universidade Estadual Paulista, Botucatu, SP, 2022.

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**, v. 116, p. 108336, Mar. 2023. DOI: 10.1016/j.reprotox.2023.108336.

NAGAI, M. M. *et al.* High-risk pregnancy: characterization of medication use profile and association with clinical and sociodemographic factors. **Revista Brasileira De Saúde Materno Infantil**, v. 22, n. 3, p. 609–618, July/Sept. 2022. DOI:10.1590/1806-9304202200030010.

NADAL-VICENS, M.; CHYUNG, J. H.; TURNER, T. J. Farmacologia da Neurotransmissão Serotoninérgica e Adrenérgica Central. In: GOLAN, D. E. **Princípios de Farmacologia**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

NERY, N. G. *et al.* Perfil de mulheres no período gestacional atendidas em Estratégias de Saúde da Família. **Enfermagem Brasil**, v. 20, n. 3, 2021. DOI: 10.33233/eb.v20i3.4520.

OBERLANDER, T. F.; GINGRICH, J. A.; ANSORGE, M. S. Sustained neurobehavioral effects of exposure to SSRI antidepressants during development: molecular to clinical evidence. **Clin Pharmacol Ther**, v. 86, n. 6, p. 672-677, Dec. 2009. DOI: 10.1038/clpt.2009.201.

OBUCHOWICZ, E. *et al.* Imipramine and venlafaxine differentially affect primary glial cultures of prenatally stressed rats. **Frontiers in Pharmacology**, v. 31, v. 10, Jan. 2020. DOI: 10.3389/fphar.2019.01687.

OK, L.; THIBEAULT, A.H.; VAILLANCOURT, C. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the serotonin system and junctional protein in human placenta. **Toxicology letters**, Helsinki, v. 314, p. 274, 2019. Disponível em: <https://hal.archives-ouvertes.fr/hal-03590610/>. Acesso em: 3 out. 2022.

OLIVEIRA, F. C. S. **Uso da amitriptilina e a importância da sua substituição pela fluoxetina durante a prenhez: efeitos reprodutivos, gestacionais e no desenvolvimento da prole**. 2018. 113f. Dissertação (Mestrado em Biociências Aplicadas a Saúde) - Universidade Federal de Alfenas, Alfenas, MG, 2018.

OLIVEIRA, J. F. *et al.* Fluoxetine exposure during pregnancy and lactation: effects on acute stress response and behavior in the novelty-suppressed feeding are age and gender-dependent in rats. **Behavioural Brain Research**, v. 252, p. 195-203, Sept. 2013. DOI: 10.1016/j.bbr.2013.05.064.

OMRANIPOOR, A. *et al.* Association of antibiotics therapy during pregnancy with spontaneous miscarriage: a systematic review and meta-analysis. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 302, n. 1, p. 5-22, July 2020. DOI: 10.1007/s00404-020-05569-4.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. **Acta Obstet Gynecol Scand**, v. 56, n. 3, p. 247–253, 1977. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/560099/>. Acesso em: 13 dez. 2023.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Born too soon**: the global action report on preterm birth. Geneva: WHO, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Inform Mundial de Salud Mental**: Transformar la salud mental para todos. Geneva: WHO, 2022.

OSÓRIO DE CASTRO, C. G. S; PAUMGARTTEN, F. J. R.; SILVER, L. D. O uso de medicamentos na gravidez. **Ciência e Saúde Coletiva**. Manguinhos, v. 9, n. 4, p. 987-996, 2004.

PAULZEN, M. *et al.* Pregnancy exposure to venlafaxine: herapeutic drug monitoring in maternal blood, amniotic fluid and umbilical cord blood and obstetrical outcomes. **Journal of Affective Disorders**, v. 266, p. 578-584, Apr. 2020. DOI:10.1016/j.jad.2020.02.010.

PARKER, V. J.; MENZIES, J. R. W.; DOUGLAS, A. J. Differential changes in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and prolactin responses to stress in early pregnant mice. **J. Neuroendocrinol.**, v. 23, p. 1066–1078, Nov. 2011. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2011.02204.x.

PEARLSTEIN, T. Use of psychotropic medication during pregnancy and the postpartum period. **Women'S Health**, v. 9, n. 6, p. 605-615, Nov. 2013. DOI: 10.2217/whe.13.54.

PEDRAZA, D. F. *et al.* Avaliação do crescimento fetal de crianças por meio da razão peso/perímetro cefálico. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 27, n. 4, p. 1629–1640, abr. 2022. DOI: 10.1590/1413-81232022274.10142021

PELLOW, S. *et al.* Validation of open: closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiet in the rat. **J. Neurosci Methods.**, v. 14, p. 149-167, Aug. 1985. DOI: 10.1016/0165-0270(85)90031-7.

PEREIRA, J.S. *et al.* Perfil de gestantes atendidas no pré-natal em equipes de estratégia saúde da família. **Saúde coletiva**, v. 10, n. 52, p. 2112-2117, 2020. DOI: 10.36489/saudecoletiva.2020v10i52p2112-2123

PETIT-DEMOULIERE, B.; CHENU, F.; BOURIN, M. Forced swimming test in mice: a review of antidepressant activity. **Psychopharmacol.**, v. 177, n. 3, p. 245-255, Jan. 2005. DOI: 10.1007/s00213-004-2048-7.

PINHEIRO, R. L. *et al.* Advanced maternal age: adverse outcomes of pregnancy, a meta-analysis. **Acta Med Port**, v. 32, n. 3, p. 219-26, Mar. 2019. DOI: 10.20344/amp.11057.

PINTO, W. B. V. R. Teste de labirinto em cruz elevado: aplicações e contribuições no estudo de doenças neuropsiquiátricas em modelos animais. **RESBCAL**, São Paulo. v. 1, n.1, p. 102-120, 2012.

PIRES, G. N. *et al.* Maternal behavior in basic science: translational research and clinical applicability. **Einstein**, São Paulo, v. 11, n. 2, p.256-260, mar. 2013.

POLEN, K. N. *et al.* Association between reported venlafaxine use in early pregnancy and birth defects, national birth defects prevention study, 1997-2007. **Birth Defects Res A Clin Mol Teratol**, v. 97, n.1, p. 28-35, Jan. 2013. DOI: 10.1002/bdra.23096.

PRATT, N. C.; LISK, R. D. Role of progesterone in mediating stress-related litter deficits in the golden hamster (*mesocricetus auratus*). **J. Reprod. Fertil**, v. 92, p. 139–46, May 1991. DOI: <https://doi.org/10.1530/JRF.0.0920139>.

PRESKORN, S.H. Two in one: the venlafaxine story. **J. Pract. Psychiatry Behav. Health**, v.5, p. 346–350, Nov. 1999. Disponível em: <https://www.preskorn.com/columns/9911.html>. Acesso em: 13 dez. 2023.

PRUT, L; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: a review. **European journal of pharmacology**, v. 463, n.1-3, p. 3-33, Feb. 2003. DOI: 10.1016/s0014-2999(03)01272-x.

QUEIROZ, M. N. *et al.* Idade gestacional, índice de Apgar e peso ao nascer no desfecho de recém-nascidos prematuros. **Com. Ciências Saúde.**, v. 29, n. 4, p. 236-242, 2018. DOI: 10.51723/ccs.v29i04.294.

RAMOS, P.; RAMOS, M. M.; BUSNELLO, S. J. **Manual prático de metodologia da pesquisa**. Blumenau: Acadêmica, 2003.

RAMPONO, J. *et al.* Placental transfer of SSRI and SNRI antidepressants and effects on the neonate. **Pharmacopsychiatry**, v. 42, n. 3, p. 95-100, May 2009. DOI: 10.1055/s-0028-1103296.

REAGAN-SHAW, S.; NIHAL, M.; AHMAD, N. Dose translation from animal to human studies revisited. **FASEB J.** v. 22, p. 659–661, Mar. 2007. DOI: 10.1096/fj.07-9574LSF.

RICCIO, O. *et al.* Excess of serotonin affects neocortical pyramidal neuron migration. **Transl. Psychiatry**, v.1, p. e47–e47, Oct. 2011. DOI: 10.1038/tp.2011.49.

ROLIM, N. R. F. *et al.* Fatores que contribuem para a classificação da gestação de alto risco: revisão integrativa. **Brazilian Journal of Production Engineering**, v. 6, n. 6, p. 60-68, 2020. DOI: 10.5380/ce.v21i2.44192.

ROMEIRO, L. A. S.; FRAGA, C. A. M.; BARREIRO, E. J. Novas estratégias terapêuticas para o tratamento da depressão: uma visão da química medicinal. **Química Nova**, v. 26, n. 3, p. 347-358, maio 2003. DOI: 10.1590/S0100-40422003000300012.

ROULLET, F. *et al.* Behavioral and molecular changes in the mouse in response to prenatal exposure to the anti-epileptic drug valproic acid. **Neuroscience**, v. 170, n. 2, p. 514-522, Oct. 2010. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2010.06.069.

SAMPAIO, A. F. S.; ROCHA, M. J. F.; LEAL, E. A. S. High-risk pregnancy: clinical-epidemiological profile of pregnant women attended at the prenatal service of the Public Maternity Hospital of Rio Branco, Acre. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, v. 18, n. 3, p. 559-566, July/Sept. 2018. DOI: 10.1590/1806-93042018000300007.

SANTOS, B.N.S. *et al.* Prevalência dos indicadores de saúde pré-concepcional das mulheres brasileiras em idade reprodutiva. **Cien Saude Colet**, v. 28, n. 11, p. 3367–3381, fev. 2023. DOI: 10.1590/1413-812320232811.16282022.

SANTOS, M. E. R. *et al.* Consumo de fármacos psicotrópicos em uma farmácia básica de Congonhas, Minas Gerais, Brasil. **Infarma**, v. 31, n. 4, p. 285-292, 2019. DOI: 10.14450/2318-9312.v31.e4.a2019.pp285-292.

SANTOS-SILVA, A. J. *et al.* Regulation of human umbilical artery contractility by diferente serotonina and histamine receptors. **Reproduc Sci.**, v. 16, n. 12, p. 1175-1185, Dec. 2009. DOI: 10.1177/1933719109343787.

SCHULZ, K. M. *et al.* Maternal stress/ during pregnancy causes sex-specific alterations /in offspring memory performance, social interactions, indices of anxiety, and body mass. **Physiol Behav.**, v. 104, n. 2, p. 340-347, Aug. 2011. DOI: 10.1016/j.physbeh.2011.02.021.

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

SILVA, P. C., *et al.* Influence of maternal age in perinatal conditions in live births of São Luís, Maranhão. **Rev Fun Care Online**, v. 12, p. 281-287, Jan./Dez., 2020. DOI: 10.9789/2175-5361.rpcfo.v12.8618.

SILVEIRA, P. P. *et al.* Developmental origins of health and disease (DOHaD). **Jornal de Pediatria**, v. 83, n. 6, Dec. 2007. DOI: <https://doi.org/10.2223/JPED.1728>.

SINGH, M. *et al.* Assessment of in-utero venlafaxine induced, ROS-mediated, apoptotic neurodegeneration in fetal neocortex and neurobehavioral sequelae in rat offspring. **International Journal of Developmental Neuroscience**, v. 40, p. 60–69, Feb. 2015. DOI: 10.1016/j.ijdevneu.2014.10.007.

SINGH, M.; SINGH, K. P. In utero exposure of venlafaxine: impact on maternal, fetal, neonatal weight and postnatal growth in rat offspring. **Nat. Acad. Sci. Let.**, v. 36, n. 1, p. 35–40, Feb. 2013. DOI: 10.1007/s40009-012-0110-2.

SEBGHATI, M.; KHALIL, A. Reduction of multiple pregnancy: counselling and techniques. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 70, p. 112-122, Jan. 2020. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2020.06.013

SLATTERY, D. A.; HUDSON, A. L.; NUTT, D. J. Invited review: the evolution of antidepressant mechanisms. **Fundamental Clinical Pharmacology**, Oxford. v. 18, p.124, Feb. 2004.

SLATTERY, D. A.; NEUMANN, I. D. No stress please! Mechanisms of stress hyperresponsiveness of the maternal brain. **J Physiol**, Oxford, v. 586, n. 2, p.377–385, Jan. 2008.

SOARES, A. M. R. *et al.* Complicações materno-fetais de gestações gemelares. **Revista Caderno de Medicina**, v.2, n. 1, p. 74-87, 2019. DOI: 10.25248/reas.e6013.2021.

SOARES, P. S. M.; MEUCI, R. D. Epidemiologia dos transtornos mentais comuns entre mulheres na zona rural de Rio Grande, RS, Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, v.25, n. 8, p. 3087–3095, ago. 2020. DOI: 10.1590/1413-81232020258.31582018.

SOUZA, M. F. G. **Drogas antidepressivas com possível ação estrogênica: evidências e riscos**. 2015. 59f. Dissertação (Mestrado em Farmacologia) - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, 2015.

STERU, L. *et al.* The tail suspension test: a new method for 794 screening antidepressants in mice. **Psychopharmacology**, v. 85, n. 3, p. 367-70, 1985. DOI: 9510.1007/BF00428203.

STOPA, S. R. *et al.* Prevalence of self-reported depression in Brazil: 2013 national health survey results. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 18, n. 2, p.170-180, July 2015. DOI: 10.1590/1980-5497201500060015.

SZAWKA, R. E.; FRANCI, C.R.; ANSELMO-FRANCI, J. A. Noradrenaline release in the medial preoptic area during in the rat oestrus cycle: temporal relationship with plasma secretory surges of prolactina and luteinising hormone. **J neuroendocrinol.**, v. 19, n. 5, p. 374-382, May 2007. DOI: 10.1111/j.1365-2826.2007.01542.x

TILLER, J. W. G. Depression and anxiety. **The Medical Journal of Australia**, v. 199, n. 6, p. 10- 29, Sept. 2013. DOI: 10.5694/mja12.10628.

TORQUATO, R. C. *et al.* Perfil de nutrízes e lactentes atendidos na Unidade de Atenção Primária de Saúde. **Escola Anna Nery**, v. 22, n. 1, p. e20170212, 2018. DOI: 10.1590/2177-9465-EAN-2017-0212

UGUZ, F. *et al.* Prevalence of mood and anxiety disorders during pregnancy: a case-control study with a large sample size. **Psychiatry Research**, v. 272, p. 316–318, Feb. 2019. DOI: 10.1016/j.psychres.2018.12.129.

UNITED STATES ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY . **Special report on environmental endocrine disruption: an effects assessment and analysis**. Washington: EPA, 1997.

VANDERSCHUREN, L. J.; ACHTERBERG, E. J.; TREZZA, V. The neurobiology of social play and its rewarding value in rats. **Neurosci Biobehav Rev.**, v. 70, p. 86-105, Nov. 2016. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.025.

VASCONSELLOS, R. G. *et al.* Efeitos pré-natais da sertralina sobre o desenvolvimento e crescimento somáticos de ratos neonatos. **RESBCAL**, São Paulo, v.1 n.1, p. 41-53, jan./mar. 2012.

VERDÚ, E. S. *et al.* Evolución de la utilización de antidepressivos, ansiolíticos e hipnóticos em la comunitat valenciana.: período 2000-2010. **Atención Primaria**, v. 48, p. 416-425, oct. 2014. DOI: 10.1016/j.aprim.2013.11.006.

VIEIRA, F. V. A. *et al.* Prevalência e potencial teratogênico de medicamentos usados por pacientes gestantes. **Brazilian Journal of Health Review**, Curitiba, v. 5, n. 4, p. 12991-13003, jul./ago. 2022.

WALF, A. A.; FRYE, C. A. The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. **Nature protocols**, v. 2, n. 2, p. 322-328, Mar. 2007. DOI: 10.1038/nprot.2007.44.

WANG, J.; COSCI, F. Neonatal withdrawal syndrome following late in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: a systematic review and meta-analysis of observational studies. **Psychotherapy and Psychosomatics**, v. 90, n. 5, p. 299–307, May 2021 . DOI: 10.1159/000516031

WEINSTOCK, M. Prenatal stressors in rodents: effects on behavior. **Neurobiology of Stress**, v. 6, p. 3-13, Aug. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2016.08.004>.

WOGELIUS, P. *et al.* Maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of congenital malformations. **Epidemiology**, v. 17, n. 6, p. 701-704, Nov. 2006. DOI: 10.1097/01.ede.0000239581.76793.ae.

WOMERSLEY, K. *et al.* What are the risks associated with different selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) to treat depression and anxiety in pregnancy? An evaluation of current evidence. **Psychiatria Danubina**, v. 29, p. 629-644, Sept. 2017.

WONG, S. P. W. *et al.* Risk factors and birth outcomes associated with teenage pregnancy: a canadian sample. **Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology**, v. 33, n. 2, p.153-159, Apr. 2019. DOI:10.1016/j.jpag.2019.10.006.

YANG, M. ; SILVERMAN, J. L.; CRAWLEY, J. N. Automated three - chambered social approach task for mice. **Current protocols in neuroscience**, v. 56, n. 1, p. 8.26.1-8.26.16, July 2011. DOI: 10.1002/0471142301.ns0826s56.

ZAMIGNAMI, D. R.; BANACO, R. A. Um panorama analítico comportamental sobre os transtornos de ansiedade. **Revista Brasileira de Terapia Comportamental Cognitivo**, São Paulo, v. 7, n.1, p. 77-92, jun. 2005.

ZHAO, X. *et al.* A meta-analysis of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) use during prenatal depression and risk of low birth weight and small for gestational age. **Journal of Affective Disorders**, v. 1, n. 241, p. 563-570, Dec. 2018. DOI: 10.1016/j.jad.2018.08.061.

ZINN, C. G. **Modulação da memória de reconhecimento social pelos sistemas noradrenérgico e dopaminérgico em diferentes estruturas cerebrais: o metilfenidato e o aprendizado dependente de estado.** 2017. 147f. Tese (Doutorado em Medicina e Ciências) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, 2017.

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: USO DE ANTIDEPRESSIVOS ASSOCIADO À GESTAÇÃO E ALTERAÇÕES NOS PADRÕES DE DESENVOLVIMENTO

Pesquisador: Aline Mara Gonçalves

Área Temática: Reprodução Humana (pesquisas que se ocupam com o funcionamento do aparelho reprodutor, procriação e fatores que afetam a saúde reprodutiva de humanos, sendo que nessas pesquisas serão considerados "participantes da pesquisa" todos os que forem afetados pelos procedimentos delas):
(Reprodução Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP);

Versão: 2

CAAE: 25981419.5.0000.5142

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS - UNIFAL-MG

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.857.096

Apresentação do Projeto:

Trata-se de tese de doutorado orientada por pesquisadora da Instituição, sem conflito de interesse, com financiamento próprio, em que se pretende avaliar longitudinalmente gestantes em uso de antidepressivos ao engravidar e/ou durante a gestação, bem como o desenvolvimento de seus filhos durante o primeiro ano de vida. A população do estudo é, portanto, composta pelo binômio mãe (gestante, maior de 18 anos) e filho, de mulheres que realizam acompanhamento pré-natal nas Unidades Básicas de Saúde do município de Alfenas/MG, em um número total de 200 participantes (100 binômios controle e 100 binômios em uso de venlafaxina).

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo primário da pesquisa é realizar um estudo epidemiológico do uso de antidepressivos por mulheres grávidas e suas possíveis consequências na gestação, no nascimento e no desenvolvimento do infante. Como objetivos secundários, os autores citam realizar um levantamento do número de mulheres atendidas em serviços públicos de Alfenas/MG que engravidaram sob a utilização de medicações psicotrópicas, acompanhando o período gestacional e o ganho de peso na gestação, as condições de parto e nascimento dos filhos e os padrões de

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700
Bairro: centro **CEP:** 37.130-001
UF: MG **Município:** ALFENAS
Telefone: (35)3701-0153 **Fax:** (35)3701-0153 **E-mail:** comite.etica@unifal-mg.edu.br

Continuação do Parecer: 3.057.090

desenvolvimento do primeiro ano de vida da criança.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os pesquisadores relatam que os procedimentos de coleta apresentam risco mínimo referente ao desconforto emocional relacionado a presença do pesquisador até então desconhecido pela criança. A fim de minimizar este desconforto, os pesquisadores propõem a presença da mãe durante todo o procedimento, sendo a mesma responsável por manipular a criança sempre que possível. Se necessário, os pesquisadores ou pais poderão interromper os procedimentos e continuar quando a criança já estiver mais calma e confortável. Destaca-se que os responsáveis, assim como os demais, terão garantido o seu direito de desistir ou de se recusar a participar da pesquisa a qualquer momento. Não há procedimentos dolorosos. Quanto aos benefícios, os pesquisadores relatam que o estudo irá contribuir com a melhor compreensão sobre as possíveis repercussões do uso dessas medicações durante a concepção e gestação, por meio de um acompanhamento do crescimento e desenvolvimento da criança durante o primeiro ano de vida. Os riscos estão bem avaliados, as medidas minimizadoras foram listadas e os benefícios superam os riscos da pesquisa. Os riscos e benefícios foram incluídos em todos os documentos pertinentes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem escrito e fundamentado e os objetivos são claros e executáveis. A metodologia é dividida em duas fases: 1) coleta de dados secundários nos prontuários das gestantes, a respeito das próprias gestantes e dos fetos em desenvolvimento; 2) coleta de dados primários da criança, a partir de um instrumento proposto pelo Ministério da Saúde. O acompanhamento será feito por meio de visitas domiciliares mensais (até os 12 meses de vida da criança). O cronograma prevê início da coleta dos dados secundários em março de 2020.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

- a. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) – presente e adequado
- b. Termo de Assentimento (TA) – não se aplica
- c. Termo de Assentimento Esclarecido (TAE) – não se aplica
- d. Termo de Compromisso para Utilização de Dados e Prontuários (TCUD) – presente e inadequado (anexo ao projeto, porém sem assinatura do responsável do serviço)
- e. Termo de Anuência Institucional (TAI) – presente e adequado
- f. Folha de rosto - presente e adequada
- g. Projeto de pesquisa completo e detalhado - presente e adequado

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700		CEP: 37.130-001
Bairro: centro		
UF: MG	Município: ALFENAS	
Telefone: (35)3701-9153	Fax: (35)3701-9153	E-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS**



Continuação do Parecer: 3.057.096

Recomendações:

- a) Na seção "Procedimentos do estudo" no TCLE, corrigir a sentença para o tempo futuro: "em 12 visitas que aconteceram (acontecerão) mensalmente".
- b) Incluir na metodologia do projeto que se tratam de 100 binômios controle e 100 binômios tratados com verifaxina, de acordo com as informações básicas.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Recomenda-se aprovação do projeto.

OBS: a secretária municipal da saúde assina o TAI em que há previsão de coleta de dados, porém o TCUD (anexo ao projeto) permanece apenas com a assinatura dos membros da equipe, sem assinatura do responsável pelo banco de dados.

Considerações Finais a critério do CEP:

A Coordenação deste comitê entende que, além do atendimento da proposta aos critérios éticos, e pelo fato de existir anuência explícita de Órgão Municipal na coleta de dados, o termo específico TCUD é dispensável neste caso pontual, e aprova ad referendum este protocolo de pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1449398.pdf	10/01/2020 05:07:16		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE2.pdf	10/01/2020 05:06:24	Aline Mara Gonçalves	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Proj2.pdf	10/01/2020 05:06:08	Aline Mara Gonçalves	Aceito
Folha de Rosto	FR.pdf	21/11/2019 16:34:30	Aline Mara Gonçalves	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	AI.pdf	18/11/2019 16:24:39	Aline Mara Gonçalves	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Endereço: Rua Gabriel Monteiro da Silva, 700
 Bairro: centro CEP: 37.130-001
 UF: MG Município: ALFENAS
 Telefone: (35)3701-9153 Fax: (35)3701-9153 E-mail: comite.etica@unifal-mg.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALFENAS



Continuação do Parecer: 3.057.096

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ALFENAS, 27 de Fevereiro de 2020

Assinado por:

Angel Mauricio Castro Gamero
(Coordenador(a))

ANEXO B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa em Animais

MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL-MG
Lei nº 11.154, de 29 de julho de 2005

Comissão de Ética no Uso de Animais - CEUA/UNIFAL-MG

Certificado

Certificamos que a proposta intitulada **Estudo translacional do uso da venlafaxina associado a ocorrências gestacionais e alterações nos padrões de desenvolvimento e comportamento da prole camundongos Swiss**, registrada com o nº **0038/2021**, sob a responsabilidade de **Andréa Mollica do Amarante Paffaro**, que envolve a produção, manutenção ou utilização de animais pertencentes ao filo Chordata, subfilo Vertebrata (exceto humanos), para fins de **pesquisa científica**, com vigência de **22/09/2021 a 22/01/2025**, encontra-se de acordo com os preceitos da Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008, do Decreto nº 6.899, de 15 de julho de 2009, e com as normas editadas pelo Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal (CONCEA), e foi aprovado pela COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS (CEUA-UNIFAL) DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS.

Espécie/linhagem/raça	Total de animais	Total de machos	Total de fêmeas	Origem
Camundongo / Swiss	242	20	222	Biotério central da universidade federal de alfenas

Alfenas, 27 de Setembro de 2022

Prof(a). Dr(a). Pollyanna Francielli de Oliveira

Coordenador(a) do CEUA/UNIFAL - MG

Para verificar autenticidade acesse: <http://sistemas.unifal-mg.edu.br/app/ceua/autenticidade/certificado/> e digite a chave: 0f32555d35e9a6d482b30376d55644d