

Exposição a antidepressivos durante a gestação e desenvolvimento de transtorno do espectro autista: uma revisão narrativa de literatura

Antidepressant exposure during pregnancy and the development of autism spectrum disorder: a narrative literature review

Anaísa Montrezol Lallo¹

Arthur Fernando Teixeira Custódio²

Isabella Vittoria Freitas Gonçalves³

Joyce Mendes-Gomes⁴

RESUMO

A exposição a antidepressivos durante a gestação, especialmente aos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), tem sido investigada quanto à possível associação com o desenvolvimento do transtorno do espectro autista (TEA) na prole. Esta revisão narrativa teve como objetivo discutir as evidências científicas sobre essa associação, considerando os possíveis mecanismos biológicos, a influência dos fatores de confusão e as implicações clínicas. Foi realizado um levantamento bibliográfico inicial na base PubMed, complementado por publicações pertinentes ao tema, incluindo estudos observacionais, revisões sistemáticas e metanálises. Alguns estudos identificaram associação entre a exposição gestacional a antidepressivos e o diagnóstico de TEA, enquanto outros observaram que essa associação diminuía ou deixava de ser estatisticamente significativa após ajustes para transtornos psiquiátricos maternos e fatores familiares. As diferenças entre os resultados mostram a dificuldade de distinguir os possíveis efeitos dos medicamentos daqueles relacionados à condição clínica materna e às características compartilhadas pelas famílias. Embora a participação da serotonina no neurodesenvolvimento forneça fundamentos biológicos para investigar possíveis efeitos dos ISRS, as evidências disponíveis não permitem estabelecer uma relação causal independente entre sua utilização durante a gestação e o desenvolvimento de TEA. Conclui-se que as decisões sobre o uso desses medicamentos

¹ Graduanda em Medicina. Faculdades de Dracena-UNIFADRA-FUNDEC, Dracena, São Paulo, Brasil. E-mail: anaisa.lallo@unifadra.fundec.edu.br.

² Graduando em Medicina. Faculdades de Dracena-UNIFADRA-FUNDEC, Dracena, São Paulo, Brasil. E-mail: arthur.custodio@unifadra.fundec.edu.br.

³ Graduanda em Medicina. Faculdades de Dracena-UNIFADRA-FUNDEC, Dracena, São Paulo, Brasil. E-mail: isabella.goncalves@unifadra.fundec.edu.br.

⁴ Docente do Curso de Medicina da UNIFADRA-FUNDEC. Faculdades de Dracena-UNIFADRA-FUNDEC, Dracena, São Paulo, Brasil. E-mail: joyce.gomes@docente.fundec.edu.br.

devem considerar tanto os possíveis riscos da exposição fetal quanto as consequências da depressão e dos transtornos de ansiedade maternos não tratados, por meio de uma avaliação individualizada dos riscos e benefícios do tratamento.

Palavras-chave: Antidepressivos. Inibidores seletivos da recaptação de serotonina. Transtorno do Espectro Autista. Gravidez. Transtornos do Neurodesenvolvimento.

ABSTRACT

Antidepressant exposure during pregnancy, particularly exposure to selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), has been investigated for its possible association with the development of autism spectrum disorder (ASD) in offspring. This narrative review aimed to discuss the scientific evidence on this association, considering potential biological mechanisms, the influence of confounding factors and clinical implications. A literature search was initially conducted in PubMed and supplemented with relevant publications, including observational studies, systematic reviews and meta-analyses. Some studies identified an association between antidepressant exposure during pregnancy and ASD diagnosis, whereas others found that this association was attenuated or no longer statistically significant after adjustment for maternal psychiatric disorders and familial factors. These differences highlight the difficulty of distinguishing the potential effects of medication from those related to maternal psychiatric conditions and shared family characteristics. Although the role of serotonin in neurodevelopment provides a biological basis for investigating the potential effects of SSRIs, the available evidence does not establish an independent causal relationship between their use during pregnancy and the development of ASD. In conclusion, decisions regarding the use of these medicines should consider both the potential risks of foetal exposure and the consequences of untreated maternal depression and anxiety disorders, through an individualised assessment of the risks and benefits of treatment.

Keywords: Antidepressants. Selective serotonin reuptake inhibitors. Autism spectrum disorder. Pregnancy. Neurodevelopmental disorders.

1 INTRODUÇÃO

O sistema nervoso central do embrião começa a se desenvolver na terceira semana após a fecundação, com a formação da placa neural e o início da neurulação, processo que resulta na formação do tubo neural, cujo fechamento ocorre por volta do 28º dia do desenvolvimento embrionário. A partir desse período, uma sucessão de eventos permite a proliferação e a diferenciação das células nervosas, a migração neuronal, a formação das primeiras sinapses e o início da mielinização, que continua após o nascimento. Esse processo depende de mecanismos moleculares e genéticos que podem ser influenciados por fatores ambientais, metabólicos e farmacológicos, de modo que existem períodos de maior suscetibilidade a alterações capazes de comprometer a formação e a maturação das estruturas nervosas (Jiang; Nardelli, 2016). Deficiências nutricionais maternas, especialmente de folato e iodo, ilustram

esse risco: a deficiência de folato está associada a maior risco de defeitos do tubo neural, e a de iodo pode comprometer o desenvolvimento cerebral, principalmente quando grave (Crider *et al.*, 2022; Morreale de Escobar; Obregón; Escobar del Rey, 2007).

Nesse contexto, a prescrição de medicamentos durante a gestação exige cuidados adicionais. As alterações fisiológicas maternas, como o aumento do volume plasmático e do débito cardíaco, a elevação da taxa de filtração glomerular e as modificações na atividade de isoenzimas do citocromo P450, podem alterar a distribuição, o metabolismo e a eliminação dos fármacos, aumentando ou reduzindo suas concentrações plasmáticas e exigindo ajustes no tratamento (Pariente *et al.*, 2016). A placenta, por sua vez, é uma barreira seletiva e metabolicamente ativa, com transportadores de influxo e efluxo, como a glicoproteína-P, mas não impede completamente a transferência de medicamentos, especialmente daqueles com baixo peso molecular e maior lipossolubilidade. A concentração que alcança a circulação fetal depende das propriedades físico-químicas do fármaco, da ligação às proteínas plasmáticas e da atividade dos transportadores placentários (Mao; Chen, 2022).

A exposição fetal a determinados medicamentos pode provocar alterações estruturais e funcionais, dependendo do fármaco, da dose e do período gestacional. Embora o primeiro trimestre seja especialmente sensível à ocorrência de malformações, a exposição no segundo e no terceiro trimestres também pode interferir em processos de maturação do sistema nervoso, como a migração neuronal, a sinaptogênese e a diferenciação das células gliais. Algumas alterações podem se manifestar apenas após o nascimento, na forma de dificuldades motoras, cognitivas ou comportamentais (Dathe; Schaefer, 2019).

Apesar dessa cautela, há situações em que os riscos da ausência de tratamento podem superar os da exposição farmacológica. É o caso de transtornos psiquiátricos como a depressão e os transtornos de ansiedade, que, quando não tratados adequadamente, podem comprometer a saúde materna e fetal. A depressão gestacional não tratada está associada a maior risco de parto prematuro e baixo peso ao nascer, além de favorecer a persistência dos sintomas depressivos no pós-parto (Jahan *et al.*, 2021; Jarde *et al.*, 2016). A ansiedade durante a gestação também tem sido associada a desfechos perinatais desfavoráveis, incluindo prematuridade e baixo peso ao nascer (Duko *et al.*, 2026). Nos casos mais graves de depressão, podem ocorrer pensamentos e comportamentos suicidas, o que coloca em risco a vida da gestante (American College of Obstetricians and Gynecologists [ACOG], 2023). Assim, a decisão sobre o uso de antidepressivos deve considerar tanto os possíveis riscos da exposição fetal quanto as consequências dos transtornos maternos não tratados, por meio de uma avaliação individualizada dos riscos e das vantagens terapêuticas (Alwan *et al.*, 2016; ACOG, 2023).

Os antidepressivos são utilizados no tratamento dos transtornos depressivos e de determinados transtornos de ansiedade. Entre eles, destacam-se os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), como fluoxetina, sertralina, escitalopram e paroxetina, que estão entre os mais prescritos na gestação devido à eficácia clínica e ao perfil de tolerabilidade relativamente favorável. Esses fármacos atuam principalmente pela inibição do transportador de serotonina (SERT), reduzindo a recaptação desse neurotransmissor pelos neurônios

pré-sinápticos e aumentando sua disponibilidade na fenda sináptica (Sujan *et al.*, 2019; ACOG, 2023). Outras classes também podem ser utilizadas, como os inibidores da recaptação de serotonina e noradrenalina (IRSN), representados pela venlafaxina, desvenlafaxina e duloxetine, os antidepressivos tricíclicos, como amitriptilina e nortriptilina, e os antidepressivos atípicos, como bupropiona e mirtazapina. Esses medicamentos têm mecanismos de ação e perfis de segurança distintos, que devem ser considerados individualmente, e vários deles também atravessam a placenta, embora a intensidade da exposição varie conforme a substância (Dathe; Schaefer, 2019).

Quanto aos desfechos perinatais, as diretrizes reconhecem que o uso de antidepressivos pode ser necessário na gestação, desde que a decisão considere os riscos da exposição e os dos transtornos não tratados (ACOG, 2023). Entretanto, alguns estudos indicam que a exposição aos ISRS no final da gestação está associada à síndrome de má adaptação neonatal, que se manifesta por irritabilidade, tremores, dificuldades alimentares e alterações respiratórias, geralmente transitórias. Em uma coorte de recém-nascidos expostos a ISRS ou IRSN, Forsberg *et al.* (2014) identificaram manifestações leves em 22% e graves em 3% das crianças avaliadas. Também foi descrito um pequeno aumento no risco de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, embora o risco absoluto permaneça baixo (Kieler *et al.*, 2012). Estudos observacionais identificaram ainda associações entre o uso de ISRS e parto prematuro ou baixo peso ao nascer, enquanto o risco global de malformações congênitas maiores não parece apresentar aumento expressivo para a classe como um todo, embora existam diferenças entre os fármacos e incertezas relacionadas a determinados desfechos (Dathe; Schaefer, 2019).

Além dos possíveis efeitos perinatais, alguns estudos investigaram a associação entre o uso de antidepressivos durante a gestação e o desenvolvimento do transtorno do espectro autista (TEA) na prole (Brown *et al.*, 2017; Suarez *et al.*, 2022). O TEA é uma condição do neurodesenvolvimento caracterizada por dificuldades persistentes na comunicação e na interação social, acompanhadas por padrões restritos ou repetitivos de comportamentos, interesses e atividades. Os sistemas classificatórios atuais, o Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, quinta edição, texto revisado (DSM-5-TR) (American Psychiatric Association, 2023), e a Classificação Internacional de Doenças, 11ª edição (CID-11) (World Health Organization, 2022), reconhecem a heterogeneidade das manifestações clínicas do transtorno. Sua prevalência global é estimada em cerca de 1% (Zeidan *et al.*, 2022). Embora os primeiros sinais geralmente sejam identificados na infância, o diagnóstico pode ocorrer mais tardiamente, especialmente em indivíduos com manifestações menos evidentes ou que desenvolvem estratégias de compensação social.

A etiologia do TEA é multifatorial e envolve uma contribuição genética expressiva, além de fatores ambientais e perinatais. Entre os fatores associados ao diagnóstico estão a idade parental avançada, a prematuridade extrema, o muito baixo peso ao nascer e determinadas complicações gestacionais e perinatais, mas a presença dessas associações não significa necessariamente que tais fatores sejam causas diretas do transtorno (Hodges; Fealko; Soares, 2020).

Nesse cenário, a identificação de uma associação estatística entre exposição medicamentosa na gestação e diagnóstico posterior não demonstra, por si só, uma relação causal. A investigação enfrenta desafios metodológicos, sobretudo a dificuldade de distinguir os efeitos dos antidepressivos daqueles relacionados aos transtornos psiquiátricos maternos, à gravidade dessas condições e aos fatores genéticos compartilhados entre mães e filhos. Por outro lado, a serotonina participa da proliferação, da migração e da diferenciação neuronal, bem como da formação de circuitos nervosos durante o desenvolvimento, e estudos experimentais indicam o papel da placenta na disponibilidade de serotonina para o encéfalo fetal (Bonnin; Levitt, 2011). Essa plausibilidade biológica justifica a investigação, mas não constitui evidência suficiente de relação causal. Como os estudos observacionais produziram resultados divergentes (Brown *et al.*, 2017; Chan *et al.*, 2026; Suarez *et al.*, 2022; Suján *et al.*, 2017), permanecem dúvidas sobre o papel da dose, das diferenças entre os fármacos, do período de exposição e de possíveis grupos geneticamente suscetíveis (Chan *et al.*, 2026; Morales *et al.*, 2018).

Diante desse contexto, esta revisão narrativa tem como objetivo discutir as evidências científicas sobre a possível associação entre a exposição gestacional a antidepressivos, com ênfase nos inibidores seletivos da recaptação de serotonina, e o desenvolvimento do TEA na prole, considerando os mecanismos biológicos envolvidos, as limitações dos estudos observacionais e as implicações para a prática clínica.

2 METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão narrativa da literatura, de caráter descritivo e crítico, que discute a possível associação entre a exposição gestacional a antidepressivos, com ênfase nos inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), e o desenvolvimento do transtorno do espectro autista (TEA) na prole.

O levantamento bibliográfico foi realizado na base de dados PubMed, com termos relacionados a antidepressivos, gestação e autismo. O material foi complementado por publicações pertinentes à compreensão dos mecanismos biológicos, dos resultados epidemiológicos e das limitações das pesquisas, incluindo estudos anteriores e trabalhos mais recentes.

Foram considerados estudos observacionais, especialmente coortes populacionais e análises com comparação entre irmãos, além de revisões sistemáticas, metanálises e publicações sobre o uso de medicamentos na gestação e o neurodesenvolvimento. A escolha dos trabalhos discutidos baseou-se em sua relevância para o objetivo do artigo e em sua contribuição para esclarecer resultados divergentes. Na leitura dos estudos, foram observados o delineamento, as características das populações, o período e o tipo de exposição, os grupos de comparação, as medidas de associação e os métodos de controle de fatores de confusão.

Os resultados foram organizados por temas e discutidos qualitativamente. Por se tratar de uma revisão narrativa, não foram seguidos protocolo sistemático nem avaliação formal do risco de viés, e não foi realizada metanálise própria. A revisão não pretende reunir de forma exaustiva

todos os estudos disponíveis, e a busca em uma única base de dados pode ter deixado de identificar publicações relevantes.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos sobre a exposição gestacional a antidepressivos e o desenvolvimento do transtorno do espectro autista (TEA) apresentam resultados divergentes. Alguns encontraram maior frequência de TEA entre crianças expostas a esses medicamentos, enquanto outros observaram que a associação diminuía ou deixava de ser estatisticamente significativa quando eram considerados a saúde mental materna e os fatores familiares. Para compreender essas diferenças, é importante observar não apenas os resultados, mas também como cada pesquisa foi realizada e quais grupos foram comparados.

Embora o foco desta revisão sejam os inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), parte dos estudos investigou várias classes de antidepressivos. Por isso, os resultados obtidos para os antidepressivos em conjunto não podem ser atribuídos automaticamente a todos os ISRS ou a um medicamento específico.

3.1 Associação entre exposição gestacional a antidepressivos e TEA

Um dos estudos iniciais sobre o tema foi realizado por Croen *et al.* (2011), que evidenciaram maior chance de diagnóstico de TEA entre crianças cujas mães haviam utilizado ISRS, especialmente no primeiro trimestre da gestação. A associação permaneceu após o ajuste para o histórico de transtornos mentais maternos. Apenas 15 crianças com TEA tinham registro de exposição aos ISRS, e os autores reconheceram que outros fatores poderiam influenciar o resultado. O estudo levantou, assim, uma preocupação importante, mas não demonstrou que os medicamentos fossem a causa do transtorno.

Em uma coorte populacional dinamarquesa, Hviid *et al.* (2013) não encontraram associação estatisticamente significativa entre o uso de ISRS durante a gestação e o desenvolvimento de TEA nos filhos. Observaram, porém, uma associação entre o diagnóstico de TEA e o uso desses medicamentos antes da gravidez, mesmo quando o tratamento não foi mantido durante a gestação. Esse resultado sugere que fatores relacionados à condição psiquiátrica materna podem contribuir para as associações observadas, embora não permita descartar completamente um possível aumento de risco associado à exposição intrauterina.

Brown *et al.* (2017), em uma coorte canadense, observaram inicialmente uma associação entre o uso gestacional de antidepressivos serotoninérgicos e o TEA. Essa associação deixou de ser estatisticamente significativa após ajustes para as diferenças entre os grupos e também na comparação entre irmãos. De forma semelhante, Viktorin *et al.* (2017), em uma coorte sueca, verificaram que a associação diminuía quando eram considerados fatores relacionados aos transtornos psiquiátricos dos pais, sobretudo nas análises restritas a mulheres com histórico de depressão ou ansiedade. Esses achados sugerem que parte da diferença observada entre crianças expostas e não expostas pode estar ligada às características das famílias estudadas.

Por outro lado, Rai *et al.* (2017) encontraram uma associação que permaneceu mesmo após compararem crianças expostas a antidepressivos com filhos de mulheres que apresentavam transtornos psiquiátricos, mas não utilizaram esses medicamentos durante a gestação. Nesse estudo, a frequência de TEA foi de 4,1% no grupo exposto e de 2,9% no grupo de comparação, e a associação foi observada nos casos de TEA sem deficiência intelectual. Essa comparação foi importante porque a própria condição psiquiátrica materna poderia influenciar o risco de TEA, independentemente do uso dos medicamentos. Como a associação permaneceu mesmo entre filhos de mulheres com histórico de transtornos psiquiátricos, os autores consideraram que ela poderia não ser explicada apenas por esses fatores. Outras diferenças entre as gestantes, como a gravidade dos transtornos e as características familiares, ainda poderiam influenciar os resultados, de modo que o estudo não permitiu estabelecer que os antidepressivos fossem a causa do TEA.

A importância da condição psiquiátrica materna também aparece no estudo de Hagberg, Robijn e Jick (2018). Os autores observaram maior frequência de TEA tanto entre filhos de mulheres com depressão tratada com antidepressivos quanto entre filhos de mulheres com depressão não tratada com esses medicamentos, em comparação com crianças de mulheres sem depressão. Entre as mulheres que utilizaram antidepressivos por outras indicações, não foi observado aumento semelhante. Esses resultados apontam para a necessidade de considerar a própria depressão materna e os fatores associados a ela.

Em uma coorte japonesa, Yamamoto-Sasaki *et al.* (2019) também identificaram uma associação inicial entre o uso de antidepressivos na gestação e o TEA, que deixou de ser estatisticamente significativa após o ajuste para depressão materna. Como havia poucas gestantes expostas aos medicamentos, os resultados precisam ser interpretados com cautela.

Outra forma de investigar a questão é comparar irmãos da mesma família que tiveram exposições gestacionais diferentes. Sujan *et al.* (2017) observaram que a associação encontrada na população geral não se manteve na comparação entre irmãos. Resultado semelhante foi apresentado por Suarez *et al.* (2022), que analisaram um grande número de gestações e não encontraram associação estatisticamente significativa entre exposição a antidepressivos e TEA nas análises com maior controle dos fatores maternos e familiares. Esses estudos sugerem que características compartilhadas pela família podem contribuir para o aumento de risco observado em comparações mais simples.

Brennan *et al.* (2023), por sua vez, investigaram tanto o diagnóstico de TEA quanto características comportamentais relacionadas ao transtorno em crianças de diferentes coortes. Algumas associações iniciais com essas características deixaram de ser estatisticamente significativas após os ajustes para depressão materna e outras variáveis, e também não foi identificada associação estatisticamente significativa com o diagnóstico de TEA. Os autores ressaltaram as limitações decorrentes do número relativamente pequeno de crianças expostas.

Em resumo, os estudos individuais não apresentam uma resposta única. Há pesquisas que encontraram uma associação mesmo após determinados ajustes e outras nas quais ela diminuiu ou deixou de ser estatisticamente significativa. Essa diferença não deve ser

ignorada, pois mostra a dificuldade de separar os possíveis efeitos dos medicamentos daqueles relacionados à saúde mental materna e ao contexto familiar.

3.2 Evidências de revisões sistemáticas e metanálises

As revisões da literatura ajudam a compreender essas divergências ao reunir e comparar os resultados de diferentes pesquisas, mas suas conclusões também dependem dos estudos incluídos e da forma como os dados foram analisados.

Boukhris e Bérard (2015), em uma revisão de sete estudos epidemiológicos, observaram que parte das pesquisas apontava para uma associação entre a exposição gestacional aos antidepressivos, especialmente aos ISRS, e o TEA. As autoras também discutiram a possível participação da serotonina no desenvolvimento fetal, mas reconheceram limitações importantes, entre elas a dificuldade de considerar adequadamente a gravidade dos transtornos psiquiátricos maternos.

Kobayashi *et al.* (2016), em uma metanálise de oito estudos, também identificaram associação entre o uso gestacional de ISRS e TEA. Essa associação não foi estatisticamente significativa quando a análise considerou apenas mulheres com transtornos psiquiátricos ou quando os ISRS foram comparados com outros antidepressivos. Os autores concluíram que a condição psiquiátrica materna poderia influenciar os resultados observados.

Na revisão sistemática com metanálise de Mezzacappa *et al.* (2017), os resultados variaram conforme o tipo de estudo. O conjunto dos estudos caso-controle indicou uma associação entre exposição gestacional a antidepressivos e TEA, que diminuiu, mas não desapareceu, após o ajuste para o histórico psiquiátrico materno. A análise conjunta dos estudos de coorte, por sua vez, não mostrou associação estatisticamente significativa. Os autores também observaram uma associação com o uso de antidepressivos antes da gestação, o que reforçou a necessidade de investigar a influência da condição psiquiátrica materna.

Morales *et al.* (2018) observaram que a exposição a antidepressivos durante a gestação estava associada a maior risco de TEA quando os filhos de mulheres que utilizaram esses medicamentos eram comparados aos de mulheres que não os utilizaram, independentemente de apresentarem transtornos psiquiátricos. Quando a comparação foi realizada apenas entre mulheres com histórico de transtornos afetivos, incluindo aquelas que receberam ou não tratamento farmacológico, a associação deixou de ser estatisticamente significativa. O mesmo ocorreu nos estudos que compararam irmãos com diferentes exposições durante a gestação. Esses resultados sugerem que a própria condição psiquiátrica materna e os fatores familiares podem contribuir para a associação inicialmente observada. Zhou *et al.* (2018) também encontraram resultados diferentes conforme o tipo de estudo: os estudos caso-controle indicaram uma associação entre o uso materno de antidepressivos e TEA, mas ela não foi estatisticamente significativa na análise conjunta dos estudos de coorte nem nas comparações entre irmãos.

Em uma meta-revisão de metanálises, Andrade (2017) também discutiu a heterogeneidade dos resultados e a influência dos fatores de confusão na interpretação das associações observadas. Kim *et al.* (2019), em uma revisão que reuniu resultados de diferentes metanálises sobre fatores associados ao TEA, identificaram uma associação consistente entre o uso materno de ISRS durante a gestação e o diagnóstico do transtorno na prole. Os autores observaram, porém, que o uso de antidepressivos antes da gestação também estava associado ao TEA. Esse resultado chamou a atenção para a possível influência dos transtornos psiquiátricos maternos, uma vez que a associação encontrada poderia não estar relacionada exclusivamente à exposição fetal aos medicamentos. Mesmo com resultados estatisticamente consistentes, os autores reconheceram que outros fatores poderiam contribuir para explicá-los.

Uma revisão mais recente, publicada por Chan *et al.* (2026), reuniu 37 estudos sobre a exposição de mães e pais a antidepressivos antes ou durante a gestação. Os autores encontraram uma associação inicial entre a exposição materna durante a gravidez e o diagnóstico de TEA, inclusive nos estudos sobre ISRS. Essa associação diminuiu ou deixou de ser estatisticamente significativa nas análises que consideraram melhor os transtornos psiquiátricos maternos e os fatores familiares ou genéticos, e nessas condições não foram encontradas associações estatisticamente significativas para ISRS específicos. Os autores relataram resultados diferentes para determinados antidepressivos tricíclicos, como a amitriptilina e a nortriptilina, que não devem ser confundidos com os achados referentes aos ISRS. A certeza geral das evidências foi considerada baixa ou muito baixa.

Em conjunto, essas revisões mostram que os resultados dependem, em grande parte, de quem é incluído nos grupos de comparação e de quais fatores são considerados nas análises (Mathew *et al.*, 2022; Morales *et al.*, 2018). Também é importante lembrar que diferentes metanálises podem reunir vários dos mesmos estudos originais, de modo que suas conclusões devem ser avaliadas em conjunto, e não contadas como evidências inteiramente independentes.

3.3 Influência dos fatores de confusão

Uma das principais dificuldades dessas pesquisas é distinguir um possível efeito do antidepressivo dos efeitos da condição clínica que levou à sua prescrição. Isso ocorre porque existem fatores de confusão, ou seja, características associadas tanto ao uso do medicamento quanto ao desfecho investigado, que podem influenciar os resultados. Mulheres que utilizam antidepressivos durante a gestação podem apresentar depressão ou transtornos de ansiedade de maior gravidade ou duração, além de características genéticas, clínicas e ambientais que também podem estar relacionadas ao desenvolvimento da criança. Quando a própria condição clínica que motivou a prescrição interfere na associação observada, ocorre a chamada confusão por indicação (Chan *et al.*, 2026; Morales *et al.*, 2018).

Por essa razão, comparar mulheres que utilizaram antidepressivos com outras que não apresentavam transtornos psiquiátricos pode levar a interpretações equivocadas, pois a diferença entre os grupos pode estar relacionada, ao menos em parte, à doença materna, e não

necessariamente ao medicamento. Daí a importância de estudos que utilizam grupos de comparação mais semelhantes quanto ao histórico de saúde mental.

A comparação entre irmãos é uma das estratégias utilizadas para reduzir esse problema, porque eles compartilham parte dos fatores genéticos e das condições familiares. Outra possibilidade é investigar o uso de antidepressivos pela mãe antes da gestação ou pelo pai durante a gravidez. Como essas situações não representam exposição intrauterina direta da criança aos medicamentos, podem ajudar a identificar a influência de fatores familiares sobre as associações observadas (Chan *et al.*, 2026; Morales *et al.*, 2018).

Esses métodos também apresentam limitações. A gravidade dos transtornos psiquiátricos maternos, o uso de outros medicamentos e as condições de saúde podem variar entre uma gestação e outra, mesmo quando se trata da mesma mulher. Além disso, as comparações entre irmãos geralmente envolvem um número menor de participantes, o que pode dificultar a identificação de associações de pequena magnitude (Kapra; Rotem; Gross, 2020; Sujan *et al.*, 2019; Suarez *et al.*, 2022).

Também é importante considerar que a ausência de associação estatisticamente significativa não comprova que determinado medicamento seja totalmente isento de riscos. Isso significa que os resultados não forneceram evidências estatísticas suficientes para demonstrar a associação investigada, mas não necessariamente permitem descartar a existência de algum efeito (Altman; Bland, 1995). Embora os estudos que consideraram melhor os fatores de confusão tenham enfraquecido a hipótese de uma relação causal entre o uso gestacional de ISRS e o desenvolvimento de TEA, ainda existem incertezas que precisam ser investigadas (Morales *et al.*, 2018; Sujan *et al.*, 2019).

3.4 Plausibilidade biológica e possíveis mecanismos envolvidos

Apesar das incertezas observadas nos estudos epidemiológicos, existem razões biológicas para investigar possíveis efeitos dos ISRS durante a gestação. A serotonina não atua apenas como neurotransmissor no sistema nervoso maduro: durante o desenvolvimento embrionário e fetal, participa de processos relacionados à formação e à organização dos circuitos nervosos. Bonnin e Levitt (2011) discutiram, com base principalmente em pesquisas experimentais, a participação da placenta na disponibilidade de serotonina para o encéfalo fetal nas fases iniciais do desenvolvimento.

Os ISRS atuam pela inibição do transportador de serotonina (SERT), modificando a disponibilidade desse neurotransmissor. É possível, portanto, levantar a hipótese de que a exposição fetal a esses medicamentos interfira na sinalização serotoninérgica em períodos importantes do desenvolvimento. Rosenfeld (2020) também discutiu a participação da serotonina no funcionamento da placenta, reunindo resultados experimentais sobre alterações em células placentárias relacionadas à modulação do SERT e sobre mudanças na estrutura da placenta observadas em modelos animais com ausência genética desse transportador. Esses achados ajudam a compreender possíveis mecanismos, mas não demonstram que o uso de ISRS por gestantes produza os mesmos efeitos em humanos ou provoque TEA.

A possível interação entre exposição a medicamentos e características genéticas foi investigada por Ackerman *et al.* (2017). Em uma amostra de indivíduos já diagnosticados com TEA, os pesquisadores encontraram uma interação entre a exposição pré-natal a antidepressivos e determinadas mutações genéticas, relacionada a aspectos da gravidade dos sintomas, sobretudo da comunicação. Apenas nove participantes apresentavam as duas características simultaneamente, e o estudo analisou a gravidade dos sintomas em pessoas com TEA, e não a possibilidade de desenvolver o transtorno.

Esses trabalhos oferecem hipóteses que merecem investigação, mas precisam ser interpretados dentro de seus limites. A demonstração de um mecanismo possível em modelos experimentais ou de uma interação em uma amostra pequena não substitui as evidências necessárias para estabelecer uma relação causal em humanos.

3.5 Limitações das evidências e implicações clínicas

As pesquisas analisadas apresentam limitações que dificultam uma conclusão definitiva. Muitos estudos utilizaram registros de prescrição ou dispensação de medicamentos, que não confirmam se a gestante realmente fez uso do tratamento. Em parte das pesquisas, faltam informações sobre dose, duração e momento da exposição, uso de outros medicamentos e gravidade dos transtornos psiquiátricos maternos. Além disso, os critérios de identificação do TEA e o tempo de acompanhamento das crianças nem sempre foram os mesmos.

Outra dificuldade é que diversos estudos avaliaram os antidepressivos como um único grupo, embora esses medicamentos apresentem mecanismos e características farmacológicas diferentes. Mesmo entre os ISRS, ainda não existem evidências suficientes para definir com segurança se os resultados variam conforme o medicamento utilizado, a dose ou o período da gestação.

Na prática clínica, a discussão não deve considerar apenas os possíveis efeitos da exposição fetal aos antidepressivos. A depressão e os transtornos de ansiedade maternos também precisam ser tratados adequadamente, e a interrupção de um tratamento eficaz pode favorecer o retorno ou o agravamento dos sintomas, especialmente em mulheres com quadros recorrentes ou graves. Em um estudo prospectivo, a recaída da depressão foi mais frequente entre gestantes que interromperam o antidepressivo do que entre as que o mantiveram (Cohen *et al.*, 2006).

O ACOG (2023) orienta que a decisão sobre o tratamento considere a condição clínica, os benefícios esperados e os riscos de manter ou interromper a medicação, e que a gestação, por si só, não seja motivo para suspender automaticamente um tratamento necessário. De modo semelhante, Chan *et al.* (2026) destacaram a importância da continuidade do tratamento antidepressivo em mulheres com depressão moderada a grave, considerando os riscos da doença não tratada.

Em síntese, as evidências disponíveis não estabelecem que a exposição gestacional aos ISRS seja uma causa independente de TEA. Ainda existem, porém, limitações para avaliar possíveis

efeitos pequenos ou relacionados a circunstâncias específicas. Estudos futuros que considerem medicamentos individuais, doses, períodos da gestação e fatores familiares poderão contribuir para esclarecer essas questões. Enquanto isso, as decisões terapêuticas devem ser individualizadas, levando em conta a saúde materna e o desenvolvimento fetal.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As evidências analisadas nesta revisão narrativa mostram que ainda existem divergências quanto à possível associação entre a exposição gestacional aos ISRS e o desenvolvimento de TEA na prole. Embora alguns estudos tenham identificado maior risco entre crianças expostas, essa associação foi reduzida ou deixou de ser estatisticamente significativa em diversas pesquisas que consideraram os transtornos psiquiátricos maternos e os fatores familiares, e a certeza geral das evidências foi considerada baixa ou muito baixa em revisão recente (Chan *et al.*, 2026). Dessa forma, os resultados disponíveis não permitem estabelecer uma relação causal entre o uso desses medicamentos durante a gestação e o desenvolvimento de TEA, embora não seja possível excluir completamente a existência de efeitos específicos.

Apesar de os estudos experimentais apontarem mecanismos biológicos que justificam novas investigações, ainda são necessárias pesquisas que avaliem melhor as possíveis diferenças entre os ISRS, as doses utilizadas e os períodos de exposição gestacional. Na prática clínica, a decisão sobre o uso desses medicamentos deve considerar não apenas os possíveis riscos para o desenvolvimento fetal, mas também as consequências da depressão e dos transtornos de ansiedade maternos não tratados, buscando sempre uma avaliação individualizada dos riscos e benefícios do tratamento. Por se tratar de uma revisão narrativa, com busca em uma única base de dados, os achados devem ser interpretados com cautela.

DECLARAÇÃO DE USO DE INTELIGÊNCIA ARTIFICIAL

Declara-se que, durante a elaboração deste trabalho, foram utilizadas ferramentas de inteligência artificial generativa como apoio. A ferramenta ChatGPT (OpenAI) foi empregada em setembro e outubro de 2026 na revisão textual, na organização de ideias, na adequação da linguagem acadêmica, na tradução do resumo para o inglês e na discussão de aspectos relacionados à clareza e à coerência do texto. A ferramenta Claude (Anthropic, modelo Claude Sonnet 5.5) foi utilizada em outubro de 2026 na revisão do manuscrito, na verificação da consistência entre citações e referências, na padronização das referências e na sugestão de reformulações das seções de introdução, metodologia, resultados e discussão e do abstract. As ferramentas não foram utilizadas para coleta de dados, análise estatística, interpretação autônoma dos resultados ou tomada de decisões metodológicas. Todo o conteúdo gerado ou sugerido foi revisado criticamente pelos autores, que assumem integral responsabilidade pela versão final do trabalho.

REFERÊNCIAS

- ACKERMAN, S. *et al.* Interactive effects of prenatal antidepressant exposure and likely gene disrupting mutations on the severity of autism spectrum disorder. **Journal of Autism and Developmental Disorders**, v. 47, n. 11, p. 3489-3496, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3246-6>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7549414/>.
- ALTMAN, D. G.; BLAND, J. M. Statistics notes: absence of evidence is not evidence of absence. **BMJ**, v. 311, n. 7003, p. 485, 1995. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.311.7003.485>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7647644/>.
- ALWAN, S.; FRIEDMAN, J. M.; CHAMBERS, C. Safety of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy: a review of current evidence. **CNS Drugs**, v. 30, p. 499-515, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40263-016-0338-3>.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Treatment and management of mental health conditions during pregnancy and postpartum: ACOG Clinical Practice Guideline No. 5. **Obstetrics & Gynecology**, v. 141, n. 6, p. 1262-1288, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000005202>. Disponível em: <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/clinical-practice-guideline/articles/2023/06/treatment-and-management-of-mental-health-conditions-during-pregnancy-and-postpartum>.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**: DSM-5-TR. 5. ed., texto revisado. Porto Alegre: Artmed, 2023.
- ANDRADE, C. Antidepressant exposure during pregnancy and risk of autism in the offspring, 1: meta-review of meta-analyses. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 78, n. 8, p. e1047-e1051, 2017. DOI: <https://doi.org/10.4088/JCP.17f11903>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28994903/>.
- BONNIN, A.; LEVITT, P. Fetal, maternal, and placental sources of serotonin and new implications for developmental programming of the brain. **Neuroscience**, v. 197, p. 1-7, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.10.005>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306452211011791>.
- BOUKHRIS, T.; BÉRARD, A. Selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorders: a review. **Journal of Pediatric Genetics**, v. 4, n. 2, p. 84-93, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0035-1556744>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4918714/>.
- BRENNAN, P. A. *et al.* Prenatal antidepressant exposures and autism spectrum disorder or traits: a retrospective, multi-cohort study. **Research on Child and Adolescent Psychopathology**, v. 51, n. 4, p. 513-527, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10802-022-01000-5>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10150657/>.

BROWN, H. K. *et al.* Association between serotonergic antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children. **JAMA**, v. 317, n. 15, p. 1544-1552, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3415>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418480/>.

CHAN, J. K. N. *et al.* Maternal and paternal antidepressant use before and during pregnancy and offspring risk of neurodevelopmental disorders: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Psychiatry**, v. 13, n. 6, p. 472-484, 2026. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(26\)00089-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(26)00089-1). Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215036626000891>.

COHEN, L. S. *et al.* Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. **JAMA**, v. 295, n. 5, p. 499-507, 2006. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.295.5.499>.

CRIDER, K. S. *et al.* Folic acid and the prevention of birth defects: 30 years of opportunity and controversies. **Annual Review of Nutrition**, v. 42, p. 423-452, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-043020-091647>. Disponível em: <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-nutr-043020-091647>.

CROEN, L. A. *et al.* Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. **Archives of General Psychiatry**, v. 68, n. 11, p. 1104-1112, 2011. DOI: <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.73>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21727247/>.

DATHE, K.; SCHAEFER, C. The use of medication in pregnancy. **Deutsches Ärzteblatt International**, v. 116, n. 46, p. 783-790, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0783>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6935972/>.

DUKO, B. *et al.* Maternal prenatal anxiety and risk of preterm birth and low birthweight: evidence from a cumulative meta-analysis with stability thresholds. **Comprehensive Psychiatry**, v. 148, artigo 152701, 2026. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.comppsy.2026.152701>. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0010440X26000404>.

FORSBERG, L. *et al.* Neonatal adaptation in infants prenatally exposed to antidepressants: clinical monitoring using neonatal abstinence score. **PLOS ONE**, v. 9, n. 11, e111327, 2014. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111327>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4218720/>.

HAGBERG, K. W.; ROBIJN, A. L.; JICK, S. S. Maternal depression and antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in offspring. **Clinical Epidemiology**, v. 10, p. 1599-1612, 2018. DOI: <https://doi.org/10.2147/CLEP.S180618>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6219268/>.

HODGES, H.; FEALKO, C.; SOARES, N. Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. **Translational Pediatrics**, v. 9, supl. 1, p.

S55-S65, 2020. DOI: <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7082249/>.

HVIID, A.; MELBYE, M.; PASTERNAK, B. Use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of autism. **The New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 25, p. 2406-2415, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1301449>.

JAHAN, N. *et al.* Untreated depression during pregnancy and its effect on pregnancy outcomes: a systematic review. **Cureus**, v. 13, n. 8, e17251, 2021. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.17251>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8448270/>.

JARDE, A. *et al.* Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Psychiatry**, v. 73, n. 8, p. 826-837, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.0934>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27276520/>.

JIANG, X.; NARDELLI, J. Cellular and molecular introduction to brain development. **Neurobiology of Disease**, v. 92, parte A, p. 3-17, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2015.07.007>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4720585/>.

KAPRA, O.; ROTEM, R.; GROSS, R. The association between prenatal exposure to antidepressants and autism: some research and public health aspects. **Frontiers in Psychiatry**, v. 11, artigo 555740, 2020. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.555740>. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2020.555740/full>.

KIELER, H. *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and risk of persistent pulmonary hypertension in the newborn: population based cohort study from the five Nordic countries. **BMJ**, v. 344, d8012, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.d8012>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/344/bmj.d8012>.

KIM, J. Y. *et al.* Environmental risk factors and biomarkers for autism spectrum disorder: an umbrella review of the evidence. **The Lancet Psychiatry**, v. 6, n. 7, p. 590-600, 2019. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30181-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30181-6). Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31230684/>.

KOBAYASHI, T. *et al.* Autism spectrum disorder and prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors: a systematic review and meta-analysis. **Reproductive Toxicology**, v. 65, p. 170-178, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.07.016>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27474253/>.

MAO, Q.; CHEN, X. An update on placental drug transport and its relevance to fetal drug exposure. **Medical Review**, v. 2, n. 5, p. 501-511, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1515/mr-2022-0025>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10388746/>.

MATHEW, S. *et al.* Role of serotonergic antidepressants in the development of autism spectrum disorders: a systematic review. **Cureus**, v. 14, n. 8, e28505, 2022. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.28505>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9514805/>.

MEZZACAPPA, A. *et al.* Risk for autism spectrum disorders according to period of prenatal antidepressant exposure: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Pediatrics**, v. 171, n. 6, p. 555-563, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.0124>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418571/>.

MORALES, D. R. *et al.* Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder and attention deficit hyperactivity disorder: systematic review of observational studies and methodological considerations. **BMC Medicine**, v. 16, artigo 6, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-017-0993-3>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5767968/>.

MORREALE DE ESCOBAR, G.; OBREGÓN, M. J.; ESCOBAR DEL REY, F. Iodine deficiency and brain development in the first half of pregnancy. **Public Health Nutrition**, v. 10, n. 12A, p. 1554-1570, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1017/S1368980007360928>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18053280/>.

PARIENTE, G. *et al.* Pregnancy-associated changes in pharmacokinetics: a systematic review. **PLOS Medicine**, v. 13, n. 11, e1002160, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002160>. Disponível em: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1002160>.

RAI, D. *et al.* Antidepressants during pregnancy and autism in offspring: population based cohort study. **BMJ**, v. 358, j2811, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2811>. Disponível em: <https://www.bmj.com/content/358/bmj.j2811>.

ROSENFELD, C. S. Placental serotonin signaling, pregnancy outcomes, and regulation of fetal brain development. **Biology of Reproduction**, v. 102, n. 3, p. 532-538, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/biolre/ioz204>. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31711155/>.

SUAREZ, E. A. *et al.* Association of antidepressant use during pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in children. **JAMA Internal Medicine**, v. 182, n. 11, p. 1149-1160, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.4268>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9531086/>.

SUJAN, A. C. *et al.* Associations of maternal antidepressant use during the first trimester of pregnancy with preterm birth, small for gestational age, autism spectrum disorder, and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring. **JAMA**, v. 317, n. 15, p. 1553-1562, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3413>. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2618619>.

SUJAN, A. C. *et al.* Annual Research Review: maternal antidepressant use during pregnancy and offspring neurodevelopmental problems: a critical review and recommendations for

future research. **Journal of Child Psychology and Psychiatry**, v. 60, n. 4, p. 356-376, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpp.13004>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6438736/>.

VIKTORIN, A. *et al.* Autism risk following antidepressant medication during pregnancy. **Psychological Medicine**, v. 47, n. 16, p. 2787-2796, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1017/S0033291717001301>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6421839/>.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **International Classification of Diseases, 11th Revision (ICD-11)**. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://icd.who.int/>.

YAMAMOTO-SASAKI, M. *et al.* Association between antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder in children: a retrospective cohort study based on Japanese claims data. **Maternal Health, Neonatology and Perinatology**, v. 5, artigo 1, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40748-018-0096-y>. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1186/s40748-018-0096-y>.

ZEIDAN, J. *et al.* Global prevalence of autism: a systematic review update. **Autism Research**, v. 15, n. 5, p. 778-790, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1002/aur.2696>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9310578/>.

ZHOU, X.-H. *et al.* Association between maternal antidepressant use during pregnancy and autism spectrum disorder: an updated meta-analysis. **Molecular Autism**, v. 9, artigo 21, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13229-018-0207-7>. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5870683/>.