

Implicações da Utilização de Antipsicóticos e Estabilizadores de Humor na Gravidez e Aleitamento Materno^{a)}

Issues Related to Antipsychotic and Mood Stabilizer Treatment During Pregnancy and Lactation

Patrícia Magalhães*, Teresa Sá*, Filipa Silva*, Filipa Caetano**, Vânia Martins*

RESUMO

Introdução: A Perturbação Afetiva Bipolar (PAB) e a Psicose Esquizofrénica (PE) são doenças psiquiátricas graves que, na maioria das vezes, requerem um tratamento crónico, com recurso a vários fármacos, nomeadamente, antipsicóticos e estabilizadores do humor. Considerando que são doenças que ocorrem em mulheres em idade fértil, a necessidade de tratamento com estes fármacos durante a gestação e lactação levanta diversos desafios. Se, por um lado, podem existir efeitos nocivos da administração destes fármacos durante estes períodos, por outro, o risco de descompensação da doença psiquiátrica de base também existe.

Objetivos: Sumariar a informação atualizada acerca dos riscos da utilização de psicofármacos (antipsicóticos, lítio e estabilizadores do humor) durante os períodos de gravidez e aleitamento materno, em mulheres com diagnóstico de PAB e PE.

Métodos: Realizou-se uma revisão não sistemática, utilizando-se o motor de busca da Pubmed. Incluíram-se 30 artigos de revisão, excluindo-se os que não eram referentes à PAB ou PE.

Resultados e Conclusões: Pelas implicações éticas associadas à realização de ensaios clínicos e estudos em grávidas, os riscos da exposição antenatal a estes fármacos ainda permanecem pouco estudados. Contudo, da literatura disponível, pode inferir-se que o lítio, o valproato de sódio e a carbamazepina são fármacos a evitar durante o período de gestação.

Palavras-Chave: Psicose Esquizofrénica; Perturbação Afetiva Bipolar; Fármacos Psicotrópicos; Antipsicóticos; Gravidez; Aleitamento Materno.

ABSTRACT

Background: *Bipolar Disorder (BD) and Schizophrenic Psychosis (SP) are serious*

* Departamento de Pedopsiquiatria e Saúde Mental da Infância e da Adolescência, Centro Materno Infantil do Norte, Centro Hospitalar Universitário do Porto.

✉ pdanielammagalhaes@gmail.com.

**Hospital de Magalhães Lemos.

 <https://orcid.org/0000-0003-1058-6503>

a) Baseado numa comunicação oral realizada no âmbito da Formação do Internato de Psiquiatria da Infância e da Adolescência, no Hospital de Magalhães Lemos.

Recebido / Received: 10/09/2019 - Aceite / Accepted: 11/09/2020.

psychiatric disorders, which often require chronic treatment using psychotropic drugs, such as antipsychotics and mood stabilizers. Considering that these are diseases that occur in childbearing age the use of these drugs during pregnancy and lactation raises several challenges. While there may be harmful effects from the administration of these drugs during these periods, the risk of decompensation of the psychiatric illness also exists with negative consequences for the mother and the baby.

Aims: Summarize the actual available data on the risks of using psychotropic drugs during pregnancy and lactation periods in women with BP and SP diagnosis.

Methods: The authors performed a PubMed search, including 30 reviews studies and excluding those that not refer to BD and SP.

Results and Conclusions: Due to ethical issues involved in clinical trials and other studies in pregnant women, the risks associated with antenatal exposure to these medications remains poorly studied. From the available literature it can be inferred that lithium, sodium valproate and carbamazepine are to be avoided during pregnancy.

Key-Words: Schizophrenic Psychosis; Bipolar Disorder; Psychotropic Drugs; Antipsychotics Drugs; Pregnancy; Lactation.

INTRODUÇÃO

A Perturbação Afetiva Bipolar (PAB) e a Psicose Esquizofrênica (PE) são patologias psiquiátricas graves, que, na maioria das vezes, necessitam de um tratamento crônico, com recurso a vários fármacos. Entre os fármacos

mais utilizados encontram-se os antipsicóticos e os estabilizadores do humor, como: o lítio, o valproato, a carbamazepina e lamotrigina^{1,2}. Estas doenças psiquiátricas ocorrem em mulheres em idade fértil e estima-se que cerca de 50% das gravidezes nesta população não são planeadas. Assim, algumas considerações relativas ao tratamento destas perturbações durante a gravidez e lactação devem ser tidas em conta^{1,2}.

O risco de agudização da doença com a interrupção do tratamento farmacológico durante a gravidez acarreta efeitos nocivos não só para a mãe como para o bebé, o que pode justificar a necessidade da sua manutenção durante este período^{1,2}.

Contudo, pelas implicações éticas associadas à realização de ensaios clínicos e estudos em grávidas, os riscos da exposição antenatal a estes fármacos ainda permanecem pouco estudados^{1,2}.

OBJETIVOS

Este artigo foi realizado com o objetivo principal de resumir a informação atualizada sobre os riscos da utilização de psicofármacos (antipsicóticos, lítio e estabilizadores do humor) durante os períodos de gravidez e aleitamento materno, em mulheres com diagnóstico de PAB e PE.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão não sistemática recorrendo ao motor de busca da Pubmed, utilizando as seguintes palavras “*antipsychotics drugs (MESH) AND pregnancy AND lactation*”. Foram apenas incluídos artigos de revisão, publicados nos últimos 5 anos e reali-

zados com humanos. No final foram incluídos 30 artigos, excluindo os que foram publicados noutras línguas além da língua Inglesa e os referentes a patologias psiquiátricas que não PE ou PAB.

RESULTADOS

A Esquizofrenia e a Gravidez

A PE é uma perturbação psiquiátrica, relativamente comum, que afeta cerca de 1% da população, caracterizada por uma constelação de sintomas com um grande impacto individual e social. Apesar de afetar mais indivíduos do género masculino, ocorre também em mulheres em idade fértil³.

Mulheres que sofrem de uma perturbação psiquiátrica grave apresentam taxas de fertilidade mais baixas, e as que apresentam um diagnóstico de PE apresentam taxas ainda inferiores quando comparadas com mulheres com diagnóstico de PAB. A utilização de fármacos antipsicóticos que causam hiperprolactinemia e a dificuldade no estabelecimento e manutenção de relações interpessoais estáveis podem concorrer para a diminuição da fertilidade neste grupo de mulheres. Contudo, nos últimos 13 anos, a taxa de fertilidade neste grupo aumentou cerca de 1.16 vezes, o que coincidiu com o aumento da utilização dos antipsicóticos de segunda geração que possuem uma menor interferência com a hormona prolactina⁴⁻⁷.

É aceite pela literatura que o diagnóstico de PE, independentemente da medicação efetuada, está associado a complicações obstétricas, tais como: anomalias da placenta, hemorragia anteparto, prematuridade, pré-eclâmpsia, baixo peso ao nascimento, atraso de crescimento

intrauterino, hipoglicemia neonatal, baixo *Apgar* ao nascimento e anomalias congénitas, o que dificulta a tarefa de dissociar o efeito da medicação da própria doença na gravidez e no feto⁸.

Alguns estudos têm sido conduzidos para investigar o efeito da gravidez na agudização da doença, e apesar de alguns estudos iniciais alcançarem diferentes resultados, um estudo que envolveu 919 mulheres com PE, não encontrou aumento do risco de agudização durante a gravidez, com apenas 3 episódios agudos a ocorrerem durante o primeiro trimestre. A prevalência de prescrição de antipsicóticos durante o segundo e terceiro trimestres de gravidez parece ser inferior à do primeiro. As razões pelas quais isso acontece ainda não estão claramente esclarecidas, podendo relacionar-se com a pioria da doença (e consequentemente, pior insight e abandono da medicação), descoberta da gravidez e consequente abandono na medicação e melhoria da doença⁷.

Perturbação Afetiva Bipolar e a Gravidez

A PAB inclui um espectro de perturbações clínicas graves caracterizadas por episódios de mania/hipomania alternados por episódios depressivos, ou uma mistura de ambas as situações. É uma condição clínica relativamente comum, com uma prevalência aproximada de 0.6% para a PAB tipo I e 0.4% para a PAB tipo II. Os sintomas são muitas vezes recorrentes, podendo mesmo existir persistência de sintomas residuais entre agudizações^{3,9,10}. Por tal, doentes com PAB necessitam de tratamento farmacológico apropriado, por longos períodos, com o objetivo de alcançar e manter um estado eufímico num indivíduo o

mais funcional possível nos vários domínios da sua vida¹⁰.

Dado que esta patologia psiquiátrica afeta mulheres em idade fértil, o período de gestação em mulheres com PAB traz inúmeras questões, que se relacionam não só com o próprio diagnóstico clínico, como também com o seu tratamento⁹⁻¹¹. Alguns estudos estimam que, durante a gravidez em mulheres com este diagnóstico, ocorrem em média 25-30% de episódios de mania ou depressão e que esta percentagem adquire valores superiores, caso exista interrupção aguda do tratamento com estabilizadores de humor¹⁰.

O diagnóstico de PAB está associado a complicações obstétricas e fetais similares aos expostos anteriormente para a PE, entre os quais atrasos de crescimento intrauterino, baixo *Apgar* ao nascimento e aumento do risco do recém-nascido necessitar de cuidados por Neonatologia. É certo que mulheres grávidas com estas patologias psiquiátricas podem também apresentar acompanhamento ginecológico e obstétrico irregular e apresentar como comorbidade o abuso de drogas e consumo de tabaco associados a consequências negativas não só para a grávida como para o feto^{9,10,12}.

Existe ainda alguma controvérsia no que diz respeito ao impacto da gestação na agudização da PAB, mas o período pós-parto está inequivocamente associado a um maior risco¹³. O diagnóstico de PAB pode até ser inaugural nesta altura, especialmente em mulheres com diagnóstico anterior de Síndrome Depressivo. O agravamento perinatal da doença pode acarretar riscos não só para a puérpera como também para o recém-nascido, tais como negligência nos cuidados ao bebé e dificuldades

no estabelecimento de uma vinculação segura¹¹.

Em suma, a descompensação clínica de mulheres grávidas com diagnóstico de PE ou PAB acarreta não só um impacto negativo para a mulher, como para o bebé, pelo que se preconiza o tratamento adequado destas patologias durante este período, tendo em conta as particularidades e efeitos adversos dos fármacos usados.

Os Psicofármacos e a Gravidez

1. Os Fármacos Antipsicóticos

Os antipsicóticos de primeira geração foram utilizados pela primeira vez para o tratamento da psicose na década de 50. Só após 1990 foram comercializados os de segunda geração, cuja utilização não se limita às perturbações psicóticas. O principal mecanismo de ação prende-se com a via dopaminérgica: ao bloquearem os recetores D2, reduzem o efeito dopaminérgico principalmente na via mesolímbica e no córtex pré-frontal^{14,15}. Uma das diferenças entre estas duas classes de psicofármacos relaciona-se com o seu perfil de efeitos adversos: se, por um lado, os antipsicóticos de primeira geração apresentam como efeitos adversos mais frequentes os efeitos extrapiramidais e o risco de discinesia tardia, os de segunda, parecem associar-se mais a alterações metabólicas, como aumento de peso, hiperglicemia e dislipidemia^{14,15}.

Considerando a sua utilização mais antiga, existe mais informação disponível relacionada com o uso de antipsicóticos de primeira geração durante a gravidez¹⁴. Entre os antipsicóticos de primeira geração, o haloperidol continua a ter um papel importante no con-

trola dos episódios de agitação em mulheres grávidas com PAB ou PE¹⁶.

Alguns estudos de coorte prospetivos desenvolvidos com o objetivo de avaliar o impacto materno e fetal da utilização de antipsicóticos durante o período de gestação alcançaram resultados díspares. Alguns destes encontraram um ligeiro aumento do risco de malformações congénitas (que envolvem alterações do sistema nervoso central, sistema digestivo, musculoesquelético, cardiovascular e alterações da face), enquanto outros, que envolveram um maior número de casos e que ajustaram os resultados para outros confundidores, nomeadamente para o estilo de vida, não demonstraram esse aumento. *Ennis et al.* publicaram em 2015 uma revisão sistemática que incluiu 12 estudos de coorte e informação proveniente de casos clínicos e da base de registo de nascimentos da Suécia (*Swedish Birth Registry*). Estes autores reportaram um risco relativo de malformações congénitas de 1.5 e 1.4 para a utilização de risperidona e aripiprazole, respetivamente^{4,5}. De uma forma similar, *Terrana et al.*, concluíram também que a exposição a antipsicóticos durante o primeiro trimestre de gestação pode estar associada a um aumento do risco de malformações congénitas (*odds ratio* 2.03)^{4,17}. Uma terceira meta-análise publicada no mesmo ano, que envolveu a análise de 13 estudos de coorte, apresentou resultados concordantes, que denunciavam um aumento do risco de malformações congénitas, sendo as malformações cardíacas as mais comuns. A utilização de antipsicóticos foi também associada a complicações obstétricas tais como, parto pré-termo e alterações do crescimento intrauterino. Neste estudo não foram encon-

tradas diferenças estatisticamente significativas entre antipsicóticos de primeira (clorpromazina, flupentixol, flufenazina, haloperidol, loxapina, perfenezina, pimozide, trifluoperazina, tiotexino e zuclopentixol) ou segunda geração (risperidona, quetiapina, olanzapina, ziprasidona, paliperidona, aripiprazol e clozapina). Apesar dos resultados, os autores alertam para o facto de existirem limitações que se prendem com o limitado ajuste das variáveis para outros fatores confundidores, nomeadamente, a gravidade da doença psiquiátrica materna, a existência de comorbilidades e o estatuto socioeconómico^{4,18}.

A Diabetes Gestacional (DG) é uma condição clínica diagnosticada pela primeira vez durante a gravidez, que se associa a complicações sérias para o feto, destacando-se o risco de malformações congénitas, alterações do crescimento intrauterino e aumento da mortalidade perinatal. Considerando os efeitos metabólicos dos antipsicóticos de segunda geração, a utilização destes fármacos deve ser ponderada quando são introduzidos ou mantidos em grávidas em risco de desenvolvimento desta condição clínica. Contudo, a literatura ainda é escassa em estabelecer uma associação inequívoca entre o uso de antipsicóticos de segunda geração e o aumento do risco de DG, pelo que são necessários estudos prospetivos mais esclarecedores¹⁹.

Segundo a literatura, quer os antipsicóticos de primeira geração quer os de segunda, quando administrados durante o terceiro trimestre de gravidez, podem estar associados a complicações perinatais, que incluem sintomatologia extrapiramidal, dificuldades respiratórias e na alimentação, taquicardia e hipotensão^{3,16,20,21}.

Os sintomas ocorrem principalmente nas primeiras 48 horas pós-parto mas podem durar até dois a seis dias, existindo casos reportados de resolução espontânea e outros com necessidade de internamento prolongado em unidades de Neonatologia. Na maioria dos casos existiram outros potenciais confundidores, nomeadamente parto pré-termo, pré-eclâmpsia ou outras complicações obstétricas e exposição a outros fármacos como antidepressivos, benzodiazepinas e opióides^{4,10}.

A utilização de clozapina durante a gestação pode associar-se ao Síndrome *Floppy Baby*, retinopatia, hipotonia, refluxo gastroesofágico e encefalopatia urémica. Outro efeito adverso grave é a agranulocitose e, por conseguinte, crianças expostas durante a gravidez a este antipsicótico devem ser monitorizadas analiticamente todas as semanas durante os primeiros seis meses de vida^{22,23}. Por estes riscos, a sua utilização deverá ficar reservada a casos de doença materna resistente a outros fármacos²².

Os estudos sobre a avaliação do impacto da utilização de antipsicóticos durante a gravidez no neurodesenvolvimento ainda não alcançaram resultados esclarecedores^{3,14,24}. Um estudo conduzido na China comparou o desenvolvimento de 76 crianças expostas durante a gravidez a antipsicóticos de segunda geração (clozapina, risperidona, olanzapina, sulpiride e quetiapina) com o de 76 crianças não expostas, utilizando a terceira edição da *Bayley Scales of Infant and Toddler Development*. No grupo das crianças com exposição perinatal a antipsicóticos foram encontrados sinais de atrasos de desenvolvimento aos dois e seis meses, mas estas diferenças desapareceram aos 12 meses^{14,24}. Outro estudo observacional

recente comparou o neurodesenvolvimento aos 9 e 24 meses de 493 crianças expostas durante o segundo e/ou terceiro trimestre de gravidez a vários fármacos psiquiátricos (ansiolíticos, antidepressivos, neurolépticos e anticonvulsivantes) com o neurodesenvolvimento de 32303 crianças não expostas aos fármacos enumerados. Os autores encontraram um aumento do risco de desenvolvimento motor anormal no grupo de crianças expostas, mas não foi possível ajustar os resultados para possíveis confundidores ou distinguir o risco por classe de fármacos⁴.

Desta forma, mais estudos deverão ser desenvolvidos de forma a explicar a influência a longo prazo da exposição *in utero* a antipsicóticos no neurodesenvolvimento infantil, com recurso a amostras maiores e considerando a influência da doença psiquiátrica materna no próprio desenvolvimento¹⁴.

2. Os Estabilizadores do Humor

2.1 Lítio

Os estudos retrospectivos mais antigos sugeriam um risco de anomalias cardiovasculares associado à exposição antenatal de lítio bastante superior ao que é aceite atualmente. A anomalia cardiovascular mais vezes associada a esta exposição é a Anomalia de Ebstein, um defeito cardíaco raro, que se traduz numa malformação da válvula tricúspide que resulta na auricularização do ventrículo direito. Em crianças expostas ao lítio durante o período de gestação esta anomalia ocorre em cerca de 1/1.000-2.000 nascimentos, enquanto na população em geral ela ocorre em cerca de 1/20.000 nascimentos. Dado que a exposição durante o primeiro trimestre de gravidez é a

que mais se associa a esta anomalia cardiovascular, a suspensão gradual deste fármaco durante este período pode ser justificável em grávidas com baixo risco de agudização da PAB. Contudo, em mulheres com PAB de difícil tratamento, com história de vários episódios de alterações do humor, pode ser recomendado a manutenção do tratamento durante todo o período de gestação. É aconselhável, nestes casos, que seja feita uma monitorização por ecocardiograma entre as 16^a-18^a semanas, para avaliar a existência de malformações cardiovasculares fetais^{9-11,22}.

A exposição ao lítio durante o terceiro trimestre de gravidez tem sido associada a complicações para o recém-nascido, que incluem casos de hipotonia neonatal, letargia, dificuldades respiratórias e mais raramente, diabetes insípida do recém-nascido, alterações do ritmo cardíaco e disfunção hepática. Na maioria dos casos, os sintomas surgem durante o primeiro dia de vida e possuem resolução espontânea dentro de dois a 10 dias após o parto²¹. Como forma de reduzir o risco de tais complicações neonatais pode ser recomendada a suspensão do fármaco 24 a 48 horas antes de partos programados ou logo que se inicie o trabalho de parto eutócico^{9-11,22}. Pelo risco de ocorrência de tais complicações, durante as primeiras 48 horas os recém-nascidos expostos devem receber uma monitorização apertada¹¹.

A literatura é escassa no que diz respeito à avaliação do impacto da exposição perinatal ao lítio no neurodesenvolvimento mas alguns estudos disponíveis sobre o tema não encontraram diferenças no neurodesenvolvimento motor ou cognitivo em crianças expostas a este fármaco quando comparadas com não expostas^{9-11,22}.

2.2 Ácido Valpróico

A utilização de ácido valpróico/ valproato tem sido associada a aumento do risco de malformações congénitas e de atrasos no neurodesenvolvimento, principalmente quando comparada com a utilização de outros anti-convulsivantes, como a carbamazepina ou a lamotrigina^{9,11}. Desta forma, a *Food and Drug Administration* (FDA), em 2009, recomendou que este fármaco não fosse usado em mulheres em idade fértil e quando o seu uso se justificasse, como nos casos de tratamento de epilepsia ou PAB resistente a outros tratamentos, a necessidade de instituição de uma terapêutica anticoncepcional seria imperativa¹¹.

O risco de malformações congénitas devido à exposição *in utero* ao valproato é reconhecido como sendo superior a 9%. Este fármaco, ao interferir com o metabolismo dos folatos, associa-se a defeitos do tubo neural, que ocorrem em cerca de 2-5% dos fetos expostos, cerca de 20 vezes mais do que o que acontece na população em geral. Outras condições também têm sido associadas à exposição antenatal de valproato, tais como malformações craniofaciais, malformações cardíacas, hipospádias e polidactilia⁹. Alguns estudos realçam que o risco de malformações congénitas parece aumentar com a terapêutica conjugada com outros fármacos anti-convulsivantes, quando se compara com tratamento com valproato em monoterapia ou com recurso a outros anti-convulsivantes¹⁰.

Algumas complicações perinatais têm sido também relacionadas com a exposição ao valproato, destacando-se o aumento do risco de hipoglicemia e a síndrome da toxicidade neonatal provocada pelo valproato, que se

traduz em irritabilidade, hipertonia, dificuldades na alimentação e baixo *Apgar* ao nascimento⁹.

A literatura parece ser unânime quanto ao impacto negativo da exposição *in utero* ao ácido valpróico no neurodesenvolvimento infantil. Estas alterações incluem atrasos no desenvolvimento, alterações cognitivas ao nível da linguagem e da compreensão e pior performance em testes relacionados com as funções motoras¹⁰. Dois estudos recentes associaram a exposição ao ácido valpróico com a Perturbação do Espectro do Autismo (PEA). O primeiro, um estudo caso-controlo prospetivo, encontrou um aumento do risco de Perturbações do Neurodesenvolvimento, sendo que a PEA foi a mais comumente diagnosticada. O outro estudo, de base populacional realizado na Dinamarca, de 1996 a 2006, encontrou resultados similares, estando a exposição ao ácido valpróico associada a um risco absoluto de PEA de 4.42% (95% CI, 1.7%-4.9%)²².

2.3 Carbamazepina

Apesar do risco de malformações congénitas ser inferior ao do valproato, os riscos de uma exposição antenatal à carbamazepina não devem ser descurados⁹. Segundo os estudos mais recentes, esse risco varia entre 3-6%. As malformações mais vezes encontradas são os defeitos do tubo neural, destacando-se a espinha bífida, mas o seu uso foi também associado a defeitos como a fenda palatina, hérnia diafragmática, anomalias cardiovasculares e do trato geniturinário^{9-11,22}. Alterações craniofaciais, como pregas de epicanto, hipertelorismo, filtro labial longo e nariz pequeno foram também descritas com a sua utilização¹⁰.

Quando é utilizada durante o último trimestre de gestação tem sido associada a complicações perinatais, tais como, hepatotoxicidade, microcefalia, atraso de crescimento intrauterino, deficiência de vitamina K, coagulopatia e baixo *Apgar* ao nascimento. O risco de hemorragia neonatal relaciona-se com o facto de a carbamazepina ser um inibidor competitivo de precursores da protrombina^{9,10,22}.

O efeito no neurodesenvolvimento da exposição *in utero* à carbamazepina continua incerto. Os estudos têm encontrado resultados díspares, existindo pelo menos um estudo prospetivo que revelou alterações no desenvolvimento verbal aos três anos em crianças expostas *in utero* à carbamazepina mas estas alterações deixaram de ser evidentes após os seis anos de idade¹⁰.

2.4 Lamotrigina

Segundo uma revisão sistemática de estudos realizados em mulheres com diagnóstico de Epilepsia, o risco estimado de malformações congénitas com a exposição à lamotrigina é de cerca de 2-3%. Contudo, outros estudos parecem não demonstrar um risco de malformações congénitas superior ao da população em geral, entre os quais um estudo de coorte com cerca de 838.000 recém-nascidos expostos⁹⁻¹¹. Até à data, segundo a literatura disponível, a exposição fetal à lamotrigina não parece interferir no neurodesenvolvimento a longo prazo⁹⁻¹¹.

Alterações do Metabolismo dos Fármacos durante a Gravidez

A gravidez é um período de mudanças fisiológicas que conduzem a alterações farmacociné-

ticas que afetam a distribuição, metabolismo e excreção dos fármacos. Ao longo da gestação existe um aumento aproximado de 50% do volume plasmático, um aumento do tecido adiposo e do volume de distribuição, assim como atraso do esvaziamento gástrico e diminuição dos níveis de albumina. Outras alterações relevantes relacionam-se com o aumento (CYP2D6, CYP2C9, CYP3A4) ou diminuição (CYP1A2, CYP2C19) da atividade enzimática, aumento do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular^{4,16,22}.

A clozapina e a olanzapina são fármacos antipsicóticos preferencialmente metabolizados pela CYP1A2, que se encontra com atividade diminuída durante o período de gestação, o que pode resultar níveis tóxicos dos fármacos, com efeitos prejudiciais para a grávida e feto. Em contrapartida, a risperidona, quetiapina e aripiprazol são preferencialmente metabolizados pela CYP2D6 e 3A4, que ao terem atividade aumentada durante este período, levam a uma diminuição da dose plasmática dos fármacos⁴. Considerando estas alterações na farmacocinética, alguns autores recomendam a monitorização da dose dos fármacos mensalmente^{4,22,25}.

Em grávidas que necessitem da manutenção da terapêutica com lítio durante o período de gestação, os níveis do fármaco deverão ser mantidos em níveis terapêuticos. É recomendada a monitorização mensal após a 20^a semana de gestação e semanal no mês anterior ao parto. Esta necessidade prende-se com o facto das alterações do volume plasmático e da taxa de filtração glomerular justificarem habitualmente um aumento da dose do fármaco. É certo também que no pós-parto, devi-

do a um aumento da diurese e diminuição da taxa de filtração glomerular, a dose deve ser reduzida imediatamente em cerca de 30-50% para que não se atinjam níveis tóxicos. Por razões similares, uma monitorização mensal dos níveis de lamotrigina é também recomendada nos casos em que este estabilizador do humor é usado durante a gravidez^{9,11}.

A Amamentação

O aleitamento materno está associado a vários benefícios nutricionais, imunológicos, afetivos, económicos e sociais. Contudo, o período de amamentação em mulheres com diagnóstico de PAB ou de PE reveste-se de particularidades, considerando os riscos para o recém-nascido da exposição via leite materno aos psicofármacos²⁶.

A maioria dos fármacos antipsicóticos são secretados em pequenas quantidades no leite materno, pelo que não têm sido reportados efeitos adversos no recém-nascido exposto. A *Relative Infant Dose* (RID) é uma medida quantitativa que estima a quantidade de fármaco que é secretada pelo leite materno. Uma vez que a maioria dos antipsicóticos apresenta uma RID de 2-3%, são considerados seguros durante a amamentação. Assim, a olanzapina, a quetiapina e o aripiprazol são fármacos que podem ser usados em mulheres a amamentar; a ziprasidona e a paliperidona, por falta de informação sustentada, não são recomendados; a risperidona, por possuir um RID entre 3-9%, e a clozapina, pelo seu perfil de efeitos adversos, não estão também aconselhados. Apesar destas considerações, alguns autores preconizam uma monitorização apertada do estado de consciência e de outros efeitos adversos em

recém-nascidos expostos aos antipsicóticos recomendados^{4,9,16,27}.

A utilização do lítio durante o período de aleitamento reveste-se de algumas considerações, pois os níveis plasmáticos fetais são 10-50% dos níveis de lítio maternos²³. Alguns estudos, principalmente séries de casos, têm sido realizados com o objetivo de avaliar o impacto da exposição ao lítio pela amamentação. Numa série de 10 casos de recém-nascidos amamentados por mães a realizar tratamento com lítio, foram encontrados níveis plasmáticos no bebê de cerca de ¼ dos níveis maternos; um dos bebês apresentou aumento da TSH (*Thyroid-Stimulating Hormone*), dois bebês apresentaram aumento do BUN (*Blood Urea Nitrogen*) e um aumento da creatinina, mas estas alterações resolveram-se assim que cessou a amamentação. Noutra série de quatro casos, os níveis plasmáticos de lítio encontrados nos recém-nascidos foram mais baixos, na ordem dos 10-17%; nesta série, um dos bebês apresentou atraso do desenvolvimento motor, mas um segundo bebê, filho da mesma mãe e exposto às mesmas circunstâncias, não apresentou tal atraso. Desta forma, quando a terapêutica com lítio é mantida durante a amamentação é recomendada a monitorização da litemia, das hormonas tiroideias e da função renal em recém-nascidos e lactentes expostos. Nestes casos, as mães deverão também ser alertadas para situações que causem alterações na litemia do bebê, nomeadamente, situações que levem a desidratação, como a diarreia e os vômitos^{11,26}.

Apesar do risco de malformações congénitas associado à terapêutica com valproato ou carbamazepina durante a gravidez, estes fár-

macos parecem ser compatíveis com a amamentação²³.

A lamotrigina parece ser um fármaco seguro a manter durante a amamentação, isto porque apesar dos níveis plasmáticos no bebê serem em média 50% dos níveis maternos, não foram reportados efeitos adversos em bebês expostos à lamotrigina. O Síndrome de *Stevens Johnson* não foi encontrado em nenhum feto exposto in útero à lamotrigina, nem em nenhum recém-nascido exposto pelo leite materno ao fármaco, apesar de terem sido reportados alguns casos de *rash*, que apresentaram resolução espontânea assim que a amamentação foi interrompida¹¹.

Eletroconvulsivoterapia

A eletroconvulsivoterapia é um dos tratamentos preconizados para mulheres grávidas que sofram de patologia psiquiátrica grave, tais como perturbações depressivas, psicóticas ou fase de mania da PAB, principalmente se existir elevado risco de suicídio, heteroagressividade, catatonia ou Síndrome Maligno dos Neurolépticos. Este tratamento pode ser importante nos casos de agudização da doença psiquiátrica em doentes malnutridos, desidratados, que recusam ou que não respondam à terapêutica farmacológica implementada até então^{10,11}.

Recomendações Gerais

O tratamento psiquiátrico de uma grávida com doença psiquiátrica grave deve ser sempre individualizado. É aceite, pela maioria dos autores, que um dos princípios clínicos mais importantes é a manutenção da estabilidade clínica e psicopatológica da mulher²⁸.

O acompanhamento psiquiátrico de mulheres com PAB ou PE deve contemplar sempre medidas psicoeducativas, não só relativamente ao diagnóstico, como também ao tratamento psicofarmacológico efetuado, aos seus riscos e à necessidade de contraceção quando não é aconselhável uma gravidez ou quando esta não é desejada. Uma intervenção psicoeducativa que envolva outros fatores de risco, nomeadamente o consumo de tabaco ou de drogas ilícitas, a obesidade ou deficiências nutricionais deverá ser efetuada em mulheres que programem uma gravidez. O casal deve também ser alertado para a suscetibilidade genética inerente ao diagnóstico de PAB ou de PE. Apresentar um diagnóstico de PAB é fator de risco para psicose pós-parto, e esse é também um dos assuntos a abordar com a mulher. Para a mulher com PE, questões relacionadas com a parentalidade deverão ser debatidas^{7,25}.

A escolha do tratamento psiquiátrico a realizar durante a gestação deve ser sempre discutida com a mulher que planeia engravidar. Quando uma gravidez é planeada, é recomendado que a mulher esteja durante três meses psiquiatricamente estável. Contudo, como cerca de 50% das gravidezes em mulheres com patologia psiquiátrica grave não são programadas, isso não é muitas vezes cumprido^{22,29}. É importante que estratégias não farmacológicas como psicoterapia de apoio, estratégias de suporte e reinserção social e a regularização dos ritmos circadianos sejam implementadas. Quando é necessária a manutenção da terapêutica farmacológica, pelos riscos que acrescenta para a grávida a suspensão da mesma, é necessário garantir a dose eficaz mais baixa e

preferir a monoterapia à utilização de diversos fármacos^{10,30}.

A introdução de um antipsicótico injetável durante o período de gravidez não deve ser considerada por rotina, dada a falta de flexibilidade na monitorização da dose. Apesar disso, esta é uma opção que pode ser considerada caso a mulher já se encontre a fazer terapêutica injetável antes da gravidez e esta seja a única forma de assegurar o seu eficaz tratamento pela falta de adesão ao tratamento oral²⁵.

Em mulheres com PAB, que se mantêm estabilizadas apenas com terapêutica com lítio pode ser aceitável manter esta terapêutica durante o primeiro trimestre de gestação apesar do risco de malformações congénitas. Recomenda-se, contudo, uma monitorização apertada ecocardiográfica fetal e dos seus níveis terapêuticos².

Pelo risco aumentado de malformações do tubo neural, a terapêutica com valproato ou carbamazepina durante este período deve ser evitada. Por sua vez, a terapêutica com lamotrigina pode ser mantida em mulheres com PAB pelo seu efeito protetor de eventos depressivos, boa tolerabilidade e por, até à data, não existir informação consistente de que seja um fármaco teratogénico²².

Considerando a elevada taxa de gravidezes não planeadas, existem autores que preconizam uma suplementação de ácido fólico de cerca de 4 mg por dia em todas as mulheres que façam anticonvulsivantes, estejam ou não a planear engravidar¹¹.

Dado que existe risco de complicações perinatais em recém-nascidos filhos de mães com patologia psiquiátrica grave a efetuar tratamento durante o período de gestação, é

aconselhável que o parto seja programado, de preferência em unidades hospitalares com unidades de cuidados neonatais^{3,13}.

CONCLUSÃO

O tratamento psicofarmacológico da PE e PAB durante a gravidez continua a levantar inúmeras questões que não foram, até hoje, respondidas. Os efeitos adversos dos psicofármacos são de difícil avaliação, isto porque, para além das questões éticas que se levantam em ensaios clínicos ou estudos randomizados com grávidas, existe uma série de variáveis confundidoras a considerar. Assim, mostra-se fundamental considerar o efeito da própria doença psiquiátrica, a gravidade da mesma, a existência de comorbilidades, como o abuso de álcool, de tabaco ou de drogas ilícitas, uso de outras medicações e o estatuto socioeconómico no desenvolvimento fetal. É de acrescentar também que o acompanhamento obstétrico em grávidas com PAB ou PE pode ser irregular e que muitas vezes pode até não ser feito nas fases iniciais de gestação, dado o número elevado de casos em que as gravidezes são não planeadas.

Na atualidade, a informação dos riscos de utilização de alguns psicofármacos baseia-se em séries de casos clínicos e em estudos retrospectivos e prospetivos, encontrando-se sujeita a diversos vieses. É sempre indispensável perante uma mulher grávida com PAB ou PE avaliar o risco de agudização da doença caso se considere a descontinuação da medicação psiquiátrica. Se este risco for considerável, recomenda-se que se use o fármaco mais inócuo para o feto, a dose mais baixa e o menor número de associações farmacológicas possíveis.

Da literatura disponível, os fármacos antipsicóticos típicos ou atípicos, apesar de associados a um ligeiro aumento do risco de malformações congénitas, podem ser considerados durante a gestação.

No que respeita à utilização de estabilizadores do humor, o lítio, o valproato e a carbamazepina são fármacos a evitar durante este período, pelos riscos fetais acrescidos. Em contrapartida, a lamotrigina não se tem inequivocamente associado a malformações fetais, complicações neonatais durante o aleitamento ou atrasos do neurodesenvolvimento a médio-longo prazo.

Os profissionais de Psiquiatria e Saúde Mental devem, por conseguinte, avaliar o risco da suspensão da terapêutica farmacológica durante a gravidez, e se o risco de agudização da doença psiquiátrica for considerável, a terapêutica deverá ser mantida. O tratamento de uma grávida com doença psiquiátrica grave não se deverá limitar ao tratamento farmacológico, sendo aconselhável o acompanhamento psicoterapêutico e social. A manutenção dos ritmos circadianos, com medidas de higiene do sono, a prática de exercício físico e a cessação de consumo de álcool, tabaco ou drogas ilícitas são medidas a reforçar junto da grávida. Em suma, o seu acompanhamento multidisciplinar (Psiquiatria, o Serviço Social, a Pediatria e Obstetria e Ginecologia) é imperativo para assegurar a saúde e o bem-estar materno e fetal.

Conflitos de Interesse / *Conflicting Interests:*

Os autores declaram não ter nenhum conflito de interesses relativamente ao presente artigo.

The authors have declared no competing interests exist.

Fontes de Financiamento / Funding:

Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

The authors have declared no external funding was received for this study.

BIBLIOGRAFIA / REFERENCES

1. Vitale SG, Laganà AS, Muscatello MR, La Rosa VL, Currò V, Pandolfo G, et al. Psychopharmacotherapy in Pregnancy and Breastfeeding. *Obstet Gynecol Surv.* 2016; 71(12):721-733.
2. Petersen I, McCrea RL, Sammon CJ, Osborn DP, Evans SJ, Cowen PJ, et al. Risks and benefits of psychotropic medication in pregnancy: cohort studies based on UK electronic primary care health records. *Health Technol Assess.* 2016;20(23):1-176.
3. Gentile S. A safety evaluation of aripiprazole for treating schizophrenia during pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(12):1733-42.
4. Whitworth AB. Psychopharmacological treatment of schizophrenia during pregnancy and lactation. *Curr Opin Psychiatry.* 2017;30(3):184-190.
5. Ennis ZN, Damkier P. Pregnancy exposure to olanzapine, quetiapine, risperidone, aripiprazole and risk of congenital malformations. A systematic review. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2015;116(4):315-20.
6. Nulman I. The effects of the new antipsychotic medications on mothers and babies. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2014;21(3):542-7.
7. Jones I, Chandra PS, Dazzan P, Howard LM. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet.* 2014 Nov 15; 384(9956):1789-99.
8. Lange B, Mueller JK, Leweke FM, Bumb JM. How gender affects the pharmacotherapeutic approach to treating psychosis - a systematic review. *Expert Opin Pharmacother.* 2017 Mar;18(4):351-362.
9. Hogan CS, Freeman MP. Adverse Effects in the Pharmacologic Management of Bipolar Disorder During Pregnancy. *Psychiatr Clin North Am.* 2016; 39(3):465-75.
10. Epstein RA, Moore KM, Bobo WV. Treatment of bipolar disorders during pregnancy: maternal and fetal safety and challenges. *Drug Healthc Patient Saf.* 2014; 7:7-29.
11. Khan SJ, Fersh ME, Ernst C, Klipstein K, Albertini ES, Lusskin SI. Bipolar Disorder in Pregnancy and Postpartum: Principles of Management. *Curr Psychiatry Rep.* 2016; 18 (2):13.
12. Tosato S, Albert U, Tomassi S, Lasevoli F, Carmassi C, Ferrari S, et al. A Systematized Review of Atypical Antipsychotics in Pregnant Women: Balancing Between Risks of Untreated Illness and Risks of Drug- Related Adverse Effects. *J Clin Psychiatry.* 2017; 78 (5):477-489.
13. Sharma V, Pope CJ. Pregnancy and bipolar disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73(11):1447-55.
14. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Antidepressants, Antipsychotics and Mood Stabilizers in Pregnancy: What Do We Know and How Should We Treat Pregnant Women with Depression. *Birth Defects Res.* 2017; 109 (12):933-956.
15. Holder SD, Edmunds AL, Morgan S. Psychotic and Bipolar Disorders: Antipsychotic Drugs. *FP Essent.* 2017; 455:23-29.
16. Babu GN, Desai G, Chandra PS. Antipsychotics in pregnancy and lactation. *Indian J Psychiatry.* 2015;57 (suppl 2):S303-7.

17. Terrana N, Koren G, Pivovarov J, Etwel F, Nulman I. Pregnancy Outcomes Following in Utero Exposure to Second-Generation Antipsychotics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychopharmacol.* 2015; 35 (5):559-65.
18. Coughlin CG, Blackwell KA, Bartley C, Hay M, Yonkers KA, Bloch MH. Obstetric and neonatal outcomes after antipsychotic medication exposure in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015; 125 (5):1224-35.
19. Gentile S. Pregnancy exposure to second-generation antipsychotics and the risk of gestational diabetes. *Expert Opin Drug Saf.* 2014; 13(12):1583-90.
20. Kulkarni J, Storch A, Gilbert H, Gavrilidis E, Worsley R. Antipsychotic use in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2015; 16(9):1335-45.
21. Kiviet N, Dolman KM, Honig A. The use of psychotropic medication during pregnancy: how about the newborn?. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013; 9:1257-66.
22. Chisolm MS, Payne JL. Management of psychotropic drugs during pregnancy. *BMJ.* 2016; 532:h5918.
23. Pearlstein T. Use of psychotropic medication during pregnancy and the postpartum period. *Womens Health (Lond).* 2013; 9(6):605-15.
24. Galbally M, Snellen M, Power J. Antipsychotic drugs in pregnancy: a review of their maternal and fetal effects. *Ther Adv Drug Saf.* 2014; 5(2):100-9.
25. Seeman MV. Clinical interventions for women with schizophrenia: pregnancy. *Acta Psychiatr Scand.* 2013; 127(1):12-22.
26. Pope CJ, Sharma V, Mazmanian D. Bipolar disorder in the postpartum period: management strategies and future directions. *Womens Health (Lond).* 2014; 10(4):359-71.
27. Brunner E, Falk DM, Jones M, Dey DK, Shatapathy CC. Olanzapine in pregnancy and breastfeeding: a review of data from global safety surveillance. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2013; 14:38.
28. Wald MF, Muzyk AJ, Clark D. Bipolar Depression: Pregnancy, Postpartum and Lactation. *Psychiatr Clin North Am.* 2016; 39 (1):57-74.
29. Robinson GE. Treatment of schizophrenia in pregnancy and postpartum. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2012; 19 (3):e380-6.
30. Crawford MB, Delisi LE. Issues related to sex differences in antipsychotic treatment. *Curr Opin Psychiatry.* 2016; 29 (3):211-7.