

Artigo de Revisão/Review Article

Uso de psicofármacos na gravidez Use of psychotropic drugs during pregnancy

Cassilda Costa*, Constança Reis**, Rui Coelho***

Serviço Psiquiatria, Hospital de S. João, Porto

ABSTRACT

Pregnancy is usually regarded as a period of emotional well-being, and motherhood as a joyful moment in a woman's life. However, many patients report feelings of sadness and anxiety during these phases. Psychiatric disorders represent a risk both to the mother and to the fetus, and usually also affect other members of the family. The impact of such suffering may at times be dramatic.

The decision to prescribe psychopharmacologic therapy during pregnancy is always difficult, and must balance the threat posed by maternal mental disorders versus the potential risk of harm from fetal drug exposure. In this review we evaluate current evidence on the risks to pregnancy associated with the use of the most common psychotropic drugs.

Key words: mental disorders, psychotropic drugs, pregnancy.

INTRODUÇÃO

A gestação é um período da vida da mulher que deve ser abordado com especial atenção. Caracteriza-se por alterações físicas, hormonais, psíquicas e de inserção social, que se reflectem directamente na sua saúde mental.

Existem poucos dados na literatura em relação à verdadeira prevalência das perturbações psiquiátricas na gestação sendo consensual a evidência da sua subestimação e sub-diagnóstico. O não tratamento destas perturbações associa-se frequentemente a graves consequências materno-fetais, com implicações mesmo durante o trabalho de parto.^{1,2}

No entanto, na literatura a segurança do uso dos psicofármacos durante a gestação ainda não foi estabelecida. A decisão de instituir terapêutica psicofarmacológica deverá ser tomada sempre com base na gravidade da doença mental e apenas quando o risco potencial para o feto resultante da exposição à terapêutica for superado pelo risco do não tratamento da perturbação materna. É um processo de decisão complexo, que envolve uma interacção constante entre doente, família, obstetra e psiquiatra, sendo fundamental o estabelecimento de uma aliança terapêutica. Perante uma história clínica o mais completa possível, devem ser oferecidas as opções de tratamento, incluindo a opção de não tratar. Wisner *et al*³ alertam para algumas das preocupações que os médicos deverão ter, nomeadamente a necessidade de consentimento informado e o respeito pelos valores e pelas

* Interna Complementar de Psiquiatria

** Assistente Hospitalar Graduada de Psiquiatria

*** Chefe de Serviço de Psiquiatria

preferências da doente, manifestando com clareza a sua experiência na discussão e oferecendo suporte e soluções aos problemas levantados. Dever-se-á ter sempre em atenção os potenciais sentimentos de culpa de muitas doentes, que poderão prejudicar a adesão ao tratamento e a aceitação de uma doença numa fase que deveria ser de celebração.¹

PSICOFÁRMACOS E GESTAÇÃO

Os autores salientam que a confiança depositada pela gestante nos seus médicos minimizará qualquer intercorrência, nomeadamente os efeitos colaterais que poderão ocorrer durante o tratamento. Todo o algoritmo de opções de tratamento deverá depender da gravidade da doença, sendo essencial o tratamento individualizado a cada situação.

O período de maior vulnerabilidade situa-se entre a 8ª e a 12ª semana, devendo, sempre que possível, ser evitada a instituição de psicofármacos nas primeiras 12 semanas. Se necessária a sua instituição durante este período, deverão ser mantidos na mínima dose indispensável ao controlo sintomático.

O risco de teratogenicidade é uma das principais preocupações da gestante e dos médicos que a acompanham. A “Food and Drug Administration” (FDA), órgão norte-americano que controla alimentos e fármacos, estabeleceu uma classificação que tem como principal finalidade auxiliar os médicos em relação à segurança reprodutiva de vários fármacos.¹ Esta classificação engloba cinco categorias de risco (A, B, C, D e X), de acordo com o grau de risco na gestação, tomando por base, predominantemente, o 1º trimestre de gestação. Esta classificação, tem por base o tempo que um determinado fármaco possui no mercado, ou seja, a experiência a ele associado.¹ No entanto, este sistema de classificação nem sempre proporciona um método confiável para auxiliar a prescrição médica, sendo em certos casos, ambíguo, incerto e confuso.⁴

Nenhum psicofármaco foi aprovado pela FDA para uso durante a gestação. Todos eles atravessam a placenta de modo a permitir que a concentração sérica materna e fetal se equiparem, o que expõe o feto a algum grau de risco.^{5,6}

Têm sido descritos três tipos de riscos decorrentes da exposição do feto aos psicofármacos^{1,6,7}: os efeitos teratogénicos com elevação do risco de malformações congénitas usualmente durante o primeiro trimestre de gestação, relatadas entre 2,0 a 2,5% dos casos; a toxicidade neonatal e o síndrome de descontinuação usualmente relacionados com a utilização no 3º trimestre, decorrentes da exposição fetal aos psicofármacos próximo ou durante o parto; e os efeitos comportamentais e desenvolvimentais, que englobam as alterações no desenvolvimento psicomotor e coeficiente de inteligência a longo termo em crianças expostas a psicofármacos no útero materno (quadro 1).

Por razões éticas óbvias não é possível desenvolver estudos randomizados com placebo na segurança dos fármacos em mulheres grávidas. Os estudos existentes sobre as estimativas de risco materno fetal na gestação são na maioria estudos naturalísticos de tipo relatos de caso, casos-controlo ou estudos epidemiológicos de *coorte* retrospectivos, com as suas limitações metodológicas inerentes. Estes estudos comportam viéses frequentes devido à existência de variáveis de confundimento, nomeadamente, estado clínico nutricional, idade materna, uso de álcool e drogas, tabagismo, toxinas ambientais, história genética, abortos prévios, idade gestacional durante exposição aos psicofármacos e dose total dos fármacos utilizadas.⁴

Em muitos casos, a gestação só é detectada através do atraso menstrual, por volta da 4ª semana de gestação, no período da organogénese, crítico para o desenvolvimento de malformações fetais. É frequente que, decorrente dos seus próprios medos ou resultante do aconselhamento bem intencionado de técnicos de saúde, algumas mulheres em tratamento com psicofármacos optem por descontinuar abruptamente a sua medicação quando descobrem que estão grávidas.⁸ A descontinuação de psicofármacos pela gestante que já está em uso de uma dose activa, implica avaliar o risco e o benefício da terapêutica *versus* permitir que a doença evolua para quadros mais graves, inclusivamente no pós-parto. As taxas de recaída quando os psicofármacos são descontinuados em doentes com perturbações de humor, esquizofrenia e perturbações da ansiedade são elevadas. Tratar estas doentes é enfrentar o desafio de minimizar o risco para o feto e

Quadro 1 Uso de Psicofármacos na Gestação

	Classe FDA	Risco Fetal	Efeitos Perinatais	Efeitos Comportamentais
Antidepressivos				
Tricíclicos				
Amitriptilina	B	Sem evidências de risco	Sintomas transitórios de toxicidade ou abstinência: letargia, hipotonia, obstipação, retenção urinária, taquicardia.	Sem evidências de alterações a longo termo
Nortriptilina	B	Sem evidências de risco		
SSRIs				
Fluoxetina	B	Sem evidências de risco	Relatos de complicações perinatais: taquipneia, icterícia (semivida longa)	Sem evidências de alterações a longo termo
Sertralina	B	Sem evidências de risco	Dados Insuficientes	Dados Insuficientes
Citalopram	B	Sem evidências de risco	Dados Insuficientes	Dados Insuficientes
Fluvoxamina	C	Sem evidências de risco	Dados Insuficientes	Dados Insuficientes
Escitalopram	C	Sem evidências de risco	Dados Insuficientes	Dados Insuficientes
Paroxetina	D	Risco teratogénico Importante	Dados Insuficientes	Dados Insuficientes
IMAOs	B	Contra-Indicados (efeitos hipotensores)	Risco de Crises Hipertensivas se associados a fármacos tocolíticos	Dados Insuficientes
Outros				
Venlafaxina	C	Sem evidências de risco	Dados Insuficientes	Dados Insuficientes
Mirtazapina	C	Sem evidências de risco	Dados Insuficientes	Dados Insuficientes
Reboxetina	C	Sem evidências de risco	Dados Insuficientes	Dados Insuficientes
Bupropiona	D	Risco teratogénico Significativo	Dados Insuficientes	Dados Insuficientes
Benzodiazepinas				
Alprazolam, Clonazepam	C	Relatos de malformações fetais: lábio leporino, hipospádias, criptorquidismo.	Relatos de sintomas de abstinência neonatal	Dados Insuficientes
Lorazepam	C		Relatos de sintomas de abstinência neonatal	Dados Insuficientes
Diazepam	D	Risco aumentado de lábio leporino e fenda palatina	Relatos de sintomas de abstinência neonatal	Dados Insuficientes
Clordiazepóxido	D	Risco teratogénico Significativo	Relatos de sintomas de abstinência neonatal	Dados Insuficientes

Quadro 1 Continuação

Estabilizadores do Humor Carbonato de Lítio	D	Risco malformações Cardiovasculares (anomalia de Ebstein)	Relatos de hipotonia muscular, “síndrome floppy baby”	Dados Insuficientes
Carbamazepina	C	Risco de espinha bífida, defeitos tubo neural, anomalias craniofaciais	Risco de hemorragia neonatal	Dados Insuficientes
Valproato de Sódio	D	Defeitos tubo neural, “Síndrome de Valproato Fetal”	Complicações neonatais como desacelerações, toxicidade hepática e sintomas de abstinência	Dados Insuficientes
Lamotrigina	C	Sem evidências de risco	Dados Insuficientes (risco potencial de rash cutâneo severo)	Dados Insuficientes
Topiramato	C	Relatos de anomalias craniofaciais e esqueléticas	Dados Insuficientes	Dados Insuficientes
Antipsicóticos Fenotiazinas	B	Sem evidências de risco	Efeitos Hipotensores significativos	Sem evidências de alterações a longo termo
Haloperidol	B	Sem evidências de risco	Risco de sintomas extrapiramidais no RN: hiperactividade, tremores, movimentos anormais	Sem evidências de alterações a longo termo
Risperidona	C	Relato de caso de agenesia corpo caloso	Dados Insuficientes	Dados Insuficientes
Olanzapina	C	Sem evidências de risco	Relatos de icterícia, sedação, letargia	Sem evidências de alterações a longo termo
Clozapina	B	Sem evidências de risco	Relatos de “síndrome de floppy baby”, convulsões (monitorização leucócitos)	Dados Insuficientes

limitar o impacto da morbidade materna. Decidir o que constitui risco razoável durante a gestação requer responsabilidade partilhada, mas a decisão final, assenta na doente informada.

ANTIDEPRESSIVOS

O uso de antidepressivos durante a gestação é comum, apesar da ausência de *guidelines* baseadas na evidência para direccionar o uso clínico destes fármacos. A literatura e as directrizes da FDA para uso de psicofármacos na gestação indiciam como mais seguros os antidepressivos com menor potencial anticolinérgico e

cujo nível plasmático possa ser monitorizado. Apesar da ausência de estudos que garantam a segurança do uso de antidepressivos na gestação, a sua interrupção súbita tem sido associada a sintomas de descontinuação e a re-emergência da perturbação psiquiátrica de base. De entre os sintomas habitualmente descritos incluem-se sintomas somáticos gerais, gastrointestinais, afectivos, perturbações de sono, entre outros. Estes podem ocorrer abruptamente, ao fim de alguns dias, até semanas após a interrupção ou redução da terapêutica; a re-emergência da depressão geralmente ocorre gradualmente ao fim de algumas semanas. O alívio dos sintomas de descontinuação com a reintrodução da

terapêutica ocorre ao fim de um a dois dias, mas a depressão poderá demorar várias semanas a responder.⁸

ANTIDEPRESSIVOS TRICICLÍCOS

Decorrente do seu longo período no mercado, a segurança dos antidepressivos tricíclicos tem sido estabelecida ao longo dos anos, particularmente com a amitriptilina (risco B).¹ Existem relatos de mais de 400 recém-nascidos expostos aos antidepressivos tricíclicos e em nenhum foi comprovado consistentemente um aumento do risco de malformações congênitas, mesmo quando usados no 1º trimestre.⁹ Têm sido descritos sintomas transitórios de toxicidade ou abstinência perinatal, na forma de letargia e hipotonia, bem como efeitos anticolinérgicos como obstipação, taquicardia e retenção urinária quando usados próximo da altura do parto.¹⁰

Em termos de alterações comportamentais a longo termo existem ainda poucos estudos, não havendo evidência de alterações a nível do desenvolvimento comportamental, quociente intelectual global, desenvolvimento da linguagem, temperamento, humor, distratibilidade e comportamento na 1ª infância.¹¹

De entre os tricíclicos, a nortriptilina é preferível, atendendo aos seus efeitos anticolinérgicos e hipotensores baixos, sendo o tricíclico de escolha na gestação.^{4,12}

INIBIDORES SELECTIVOS DA RECAPTAÇÃO DA SEROTONINA (SSRIS)

A segurança dos SSRIs tem também sido estabelecida ao longo do tempo, embora tenham, obviamente menos tempo no mercado que os tricíclicos.¹³

Os efeitos da gestação na farmacocinética dos SSRIs são ainda pouco conhecidos. Teoricamente a hemodiluição, a mudança do trânsito intestinal e a indução enzimática implicariam a necessidade de um aumento de dose de modo a manter os níveis terapêuticos, especialmente no 2º e 3º trimestre. No entanto, devido à ampla faixa terapêutica dos SSRIs, as doses padrão geralmente são eficazes na gestação.

Numa metanálise recente (2005) de estudos comparativos prospectivos, o risco relativo de malformações *major* com os antidepressivos (escitalopram,

fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina) foi de 2,01%. O estudo concluiu que, como grupo, os novos antidepressivos não estão associados a um risco aumentado de malformações *major* acima da linha de base de 1-3% na população em geral.¹⁵

De entre os SSRIs, a fluoxetina é aquela que melhor tem sido estudada na gestação. A maioria dos estudos existentes com a fluoxetina não encontraram risco aumentado de abortamento ou de malformações congénitas, sendo largamente usada e classificada com risco B; alguma restrição ao seu uso associa-se com a sua semi-vida bastante longa. Numa eventual necessidade de suspensão, o fármaco permaneceria durante algum tempo no organismo.¹ Para além disso, o seu uso no terceiro trimestre, tem sido associado com taxas elevadas de complicações perinatais (taquipneia, icterícia, parto pré-termo) bem como com baixo peso ao nascer. Em relação às consequências do seu uso no desenvolvimento neuropsicomotor estas permanecem ainda pouco esclarecidos, mas, existem estudos que mostram que crianças expostas à fluoxetina durante a gestação não se diferenciam da população controlo quanto ao desenvolvimento físico, intelectual, social ou de linguagem na idade escolar.^{11,14}

Particularmente seguros, e cada vez mais utilizados, são a sertralina e o citalopram (risco B).

A fluvoxamina tem risco C, bem como o escitalopram, embora não haja relato de teratogenicidade para estes fármacos.

A paroxetina, que até recentemente era bastante utilizada em gestantes, teve a sua segurança contestada num estudo de William e Wooltorton (2005), que evidenciou risco teratogénico importante, tendo esta sido reclassificada como risco D, devendo ser utilizada apenas como última opção.⁽¹⁾

OUTROS ANTIDEPRESSIVOS

Os Inibidores da Mono Amino-Oxidase (IMAOs) têm risco B atribuído, mas atendendo aos seus efeitos hipotensores, o seu uso deverá ser restrito. Os IMAOs podem ainda produzir crises hipertensivas quando associados a fármacos tocolíticos, devendo o seu uso ser evitado durante a gestação.¹

A venlafaxina, a mirtazapina e a reboxetina têm classificação C, sendo o seu uso durante a gestação cada vez mais frequente. A duloxetine é um fármaco muito recente e ainda não tem classificação apropriada.

Em relação à bupropiona, num estudo efectuado por Chun-Fai-Chan *et al* em mulheres expostas durante o primeiro trimestre de gestação, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas em relação ao aumento de abortos espontâneos no grupo da bupropiona, devendo o seu uso ser evitado durante a gestação.¹⁶

BENZODIAZEPINAS

As benzodiazepinas são fármacos frequentemente prescritos, inclusivamente a gestantes. Alguns dados norte-americanos indicam que cerca de 2% das gestantes americanas receberam uma ou mais prescrições de benzodiazepinas.¹⁷ São usadas comumente como terapêutica adjuvante para a estabilização do humor, para a ansiedade, a agitação e problemas de sono.

Têm tido alguma teratogenicidade associada, embora os dados sejam controversos, pela sua frequente associação com álcool e substâncias ilícitas.⁽¹⁾ Todos os componentes das principais classes de benzodiazepinas difundem-se através da placenta para o feto, sendo o risco de malformações fetais superior quando o feto é exposto entre a 2ª e a 8ª semana após a concepção.

Deverão ser evitadas durante o primeiro trimestre de gravidez, em especial entre a 6ª e a 9ª semana, quando ocorre o encerramento dos lábios e da fenda palatina.

O uso intermitente, de pequenas doses, de benzodiazepinas sem metabolitos activos e de semivida curta poderá ser útil em diversas etapas da gravidez.

Deverá ser evitado, sempre que possível, o uso contínuo, em altas doses, e por períodos prolongados, dado poder resultar na acumulação no recém-nascido, e associar-se ao desenvolvimento do síndrome do “floppy baby” e/ou de abstinência. Estes sinais podem aparecer logo após o parto ou até 3 semanas depois, e estender-se por várias semanas.^{9,17} Em relação às anomalias neurocomportamentais, nos estudos efectuados, não foram encontrados défices motores, cognitivos e de quociente intelectual até aos quatro anos de idade.⁴

Em relação ao alprazolam não existem relatos formais de teratogenicidade (risco C).¹ O seu uso na ges-

tação não tem sido associado a aumento do risco de malformações *major*. Existem apenas relatos de casos de associação com malformações como lábio leporino, hérnia inguinal, hipospádias, criptorquidismo, fistula traqueosofágica, persistência do canal arterial, microcefalia, estrabismo, deslocamento congénito da anca, fusão do canal lacrimal, estenose pilórica, hérnia umbilical, síndrome de abstinência neonatal entre outros.¹⁸

O clordiazepóxido (risco D) atravessa a placenta e tem sido associado a teratogenicidade, em particular se usado nos primeiros 42 dias de gestação.

A exposição ao lorazepam tem sido associada a atresia anal e a sintomas de abstinência neonatal, tais como baixos *scores* de Apgar, depressão respiratória, hipotermia, dificuldades na sucção e icterícia. Os sintomas de abstinência neonatal podem ser graves, decorrentes da sua semi-vida curta. Quando usado no último trimestre, tem sido associado a recém-nascidos hipotónicos ou com lentificação de respostas, incluindo o reflexo de sucção, sendo classificado como risco D.^{1,18}

Os estudos em relação ao uso do diazepam durante o primeiro trimestre de gestação são controversos. Dados de estudos de caso-controlo sugerem que a exposição *in útero* ao diazepam durante o primeiro trimestre está associado a risco aumentado de lábio leporino e fenda palatina. Nestes casos sugerem que seja realizada ecografia nível dois entre a 18ª e a 20ª semana de gestação.¹⁷

O clonazepam apresenta relativa segurança e recebe a classificação C. O seu uso durante a gestação tem sido associado a doença cardíaca congénita, defeito do septo ventral, deslocação da anca, obstrução da junção uteropélvica, hérnia inguinal bilateral, íleo paralítico do intestino delgado, cianose, letargia e hipotonia. Os autores salientam a dificuldade de interpretação destes resultados devido ao uso concomitante de antiepiléticos como a fenitoína e os barbitúricos.^{3,18}

Das restantes benzodiazepinas, não existem ainda informações estabelecidas em relação ao seu uso durante a gestação.^{1,4}

ESTABILIZADORES DO HUMOR

No passado, a descontinuação abrupta do lítio ou outros tratamentos psicofarmacológicos era prática comum, de modo a evitar a probabilidade associada

com a exposição fetal a teratogêneos potenciais. No entanto, uma abordagem mais apropriada é a de considerar os riscos de modo mais abrangente, incluindo os elevados riscos de recorrência que podem seguir-se à descontinuação do lítio ou de outros estabilizadores de humor.¹⁹

Os anticonvulsivantes são o tratamento de primeira linha para a epilepsia, e alguns exercem efeitos úteis como estabilizadores do humor para o tratamento da perturbação afectiva bipolar. Comparativamente com o lítio, os anticonvulsivantes apresentam um risco teratogénico mais sério. Existem vários registos em relação ao uso de anticonvulsivantes na gestação, nomeadamente, “The International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy” (EURAP), “The North American Antiepileptic Pregnancy Registry”, “The International Lamotrigine Pregnancy Registry”, “The United Kingdom Epilepsy and Pregnancy Register” e “The Australian Pregnancy Registry”; os dados destes registos têm como objectivo ajudar os profissionais de saúde a reconhecer os riscos associados aos anticonvulsivantes durante a gestação e a comunicar esses riscos às doentes.^{19,20}

Como sempre, a estratégia a adoptar deverá ser individualizada a cada caso e apesar das restrições, em mulheres com história de doença em actividade ou descompensada a terapêutica poderá ter que ser mantida. Em mulheres com longos períodos de estabilidade inter-episódios, tem sido recomendado, sempre que possível, a descontinuação lenta e cuidadosa da terapêutica previamente à concepção. Poderá também ser diminuída a cada 4 semanas, evitando-se a interrupção brusca, muitas vezes associada a risco aumentado de recaída. Outra alternativa proposta é a do tratamento sintomático específico de cada fase da doença, em prejuízo temporário da estabilização do humor, sempre que o quadro clínico o permita, na tentativa de contornar/evitar os riscos de teratogénese.

LÍTIO

De entre os estabilizadores do humor o lítio deverá ser considerado de primeira linha no tratamento durante a gestação, sendo um dos principais psicofármacos para o tratamento da perturbação afectiva bipolar e o

estabilizador de humor mais seguro para uso durante a gestação.⁽²¹⁾

Apesar disso, o carbonato de lítio (risco D) tem sido associado a malformações, em particular cardiovasculares, especialmente a anomalia de Ebstein (hipoplasia do ventrículo direito e implantação baixa da válvula tricúspida), sendo sempre que possível desaconselhado o seu uso no primeiro trimestre de gestação. Poderá ser usado no 2º e 3º trimestres de gestação com maior segurança, se esgotadas outras possibilidades.¹

O risco de anomalia de Ebstein em recém-nascidos expostos ao lítio no primeiro trimestre foi inicialmente proposto em 400 x superior à linha de base, sendo actualmente o risco estimado após exposição no primeiro trimestre entre 1/1000 (0,1%) e 1/2000 (0,05%) nascimentos. Apesar deste risco ser 10 a 20 vezes superior ao da população em geral, o risco absoluto poderá ser considerado pequeno (0,05-0,1%). Durante o trabalho de parto, a exposição ao lítio poderá associar-se a casos de hipotonia muscular, muitas vezes referido como síndrome de “floppy baby”. Em relação ao prognóstico em termos comportamentais em crianças expostas ao lítio *in útero* existe ainda pouca informação, mas o *follow up* de crianças (3-3,5 anos) expostas ao lítio durante a gravidez não revelou evidência de problemas comportamentais significativos.^{22,23,24,25}

Atendendo aos relatos de toxicidade em recém-nascidos, alguns autores recomendam a descontinuação do lítio dias ou semanas antes do parto de modo a minimizar o risco de toxicidade neonatal. No entanto, a sua descontinuação tem sido associada a risco significativo de descompensação, especialmente num período de proximidade com o pós-parto, pelo que a estratégia adoptada deverá ser individualizada e tomada em parceria.²⁵

Durante a gestação, e decorrente das alterações fisiológicas da gestação, verifica-se um aumento da taxa de filtração glomerular e um aumento do volume hídrico, com conseqüente redução do nível sérico do lítio em cerca de 30 a 50%. Deverá ser realizada uma monitorização semanal da litémia de modo a evitar reduções na concentração do lítio que poderão favorecer a recorrência. Do mesmo modo, após o parto ocorre uma depleção hídrica de aproximadamente 40% podendo

esta estar associada a uma elevação abrupta da litémia. De modo a minimizar o risco de toxicidade materna, a dose de lítio deverá ser reduzida em 30-50% duas semanas antes do parto. Deverá também ser tida em atenção a necessidade de hidratação contínua e de evitar o uso de anti-inflamatórios não-esteróides (AINES) para tratamento da dor no período pós parto.²¹

Em termos posológicos, preferencialmente deverá ser prescrito em múltiplas doses diárias, de modo a evitar a exposição do feto a níveis sanguíneos em pico. Os doseamentos plasmáticos devem ser, no mínimo, mensais, de modo a prevenir a diminuição dos níveis lítémicos associada ao aumento do volume de fluidos maternos e da *clearance* renal. Se usado durante o primeiro trimestre, deverá ser efectuada ecocardiografia fetal durante a 16ª e 20ª semana de gestação para documentar anomalia de Ebstein.^{5,21}

CARBAMAZEPINA

A carbamazepina e a oxcarbazepina têm risco C associado, mas parecem ser a melhor opção entre os anti-convulsivantes, particularmente para o primeiro trimestre, já que o valproato/divalproato atravessa facilmente a placenta e tem sido associado a algumas malformações, em particular a espinha bífida (risco D)¹

A carbamazepina também tem sido associada a um risco 2-3x superior de malformações cardíacas, especialmente de espinha bífida, quando utilizada nos dois primeiros trimestres da gestação. A incidência na população geral dessa patologia é de 0,03% aumentando para 0,5 a 1% em vigência do uso da carbamazepina. Tem sido também associada a defeitos do tubo neural em cerca de 1% dos fetos expostos durante a organogénese. Pode ainda associar-se a fenda platina, atresia anal, meningomielocele, genitália ambígua e a chamada face anticonvulsivante que é caracterizada por hipoplasia da região média da face, nariz curto e lábio superior longo.^{6,26}

O uso da carbamazepina pode causar deficiência de vitamina K no feto. Visto serem necessários níveis adequados de vitamina K para o crescimento normal da face média e para o funcionamento dos factores de coagulação, a exposição *in útero* à carbamazepina poderá aumentar o risco de hemorragia neonatal e anomalias da face média. De modo a minimizar este

risco, em gestantes medicadas com carbamazepina deverão ser administrados 20 mg/dia de vitamina K oral no último mês de gestação.

Tem sido recomendado, sempre que possível, o planeamento da gestação com suplementos de ácido fólico, 4 mg/dia, prévio à concepção e até à 12ª semana de gestação (reduz o risco de malformações cardíacas). A realização de ecografia e ecocardiografia durante a 16ª e a 18ª semana de gestação, o doseamento de alfa fetoproteína para detecção precoce de defeito do tubo neural e amniocentese para detecção de espinha bífida são também algumas das directrizes em gestantes medicadas com carbamazepina.²¹

VALPROATO DE SÓDIO

O valproato de sódio é considerado um provável teratogéneo humano quando usado durante o primeiro trimestre de gestação, aumentando o risco de malformações fetais em cerca de cinco vezes. O risco de malformação fetal está associado à dose utilizada, sendo superior com doses diárias acima de 1000 mg e concentrações séricas acima de 70 µg/ml. Sempre que necessária a sua utilização durante a gestação, são recomendadas doses reduzidas e fraccionadas (2-3x/dia) por apresentarem menor risco de dano fetal.⁴

Os defeitos do tubo neural são as anomalias mais comumente associadas à exposição *in utero* ao valproato e estimam-se que ocorram em 1-2% dos fetos expostos, com aumento das taxas de risco acima das taxas de base da população em geral, que são cerca de 0,5%. Estes riscos têm particular interesse atendendo ao facto da formação do tubo neural ocorrer no primeiro mês de gestação, muitas vezes antes da gestação ter sido detectada. O defeito do tubo neural encontrado nos recém-nascidos expostos, é mais comumente lombossagrado em vez de anencéfalo, sugestivo de efeito de um fármaco no encerramento da crista neural.²⁶

O chamado “Síndrome do Valproato Fetal” foi descrito em aproximadamente 53% dos bebés expostos, sendo caracterizado por anomalias crânio-faciais com hipoplasia da região média da face, micrognatia, implantação baixa das orelhas, fenda palatina e hipertelorismo.⁴

Quando usado próximo ao parto tem sido associado a complicações neonatais como desacelerações

da taxa cardíaca, toxicidade hepática, hipoglicemia, reduções nos níveis de fibrinogénio neonatais e sintomas de abstinência como irritabilidade, icterícia, dificuldades alimentares e tónus anormal.²⁷

Atendendo a que o defeito do tubo neural é a malformação *major* mais comumente associada, o diagnóstico pré-natal é focado na sua detecção. As duas ferramentas principais para a detecção pré-natal são os doseamentos da alfa fetoproteína e a ecografia. A ecografia deverá ser direccionada para a espinha caudal, mesmo na presença de níveis normais da alfa fetoproteína. A amniocentese poderá ser aconselhada às gestantes como um exame mais exacto do que o doseamento da alfa fetoproteína, sendo geralmente usada quando não é possível uma ecografia satisfatória, por exemplo, nas mulheres extremamente obesas. Nos casos em que o valproato de sódio não pode ser descontinuado no primeiro trimestre, deverá proceder-se à análise de alfa fetoproteína no líquido amniótico na 16ª semana, e a uma ecografia, entre a 18ª e a 22ª semana, para detecção de defeito do tubo neural. O doseamento da acetilcolinesterase no líquido amniótico, é um marcador mais específico para defeito do tubo neural permitindo um diagnóstico mais definitivo. A suplementação de folatos (3-4 mg/dia) poderá reduzir a incidência desses defeitos, devendo ser instituído para todas as mulheres quatro semanas antes da concepção (quando possível) e durante o primeiro trimestre, assim como a Vitamina B12 que poderá prevenir a agranulocitose secundária ao uso deste fármaco.²⁶

LAMOTRIGINA, TOPIRAMATO, GABAPENTINA

Os dados em relação à segurança reprodutiva dos novos estabilizadores de humor permanece limitada, devendo ser evitados.

Entre os anticonvulsivantes mais recentes, com potencialidade de estabilizador de humor (lamotrigina, gabapentina, topiramato), existem alguns estudos em animais com a lamotrigina que têm evidenciado não atravessar a placenta, apresentando um potencial de segurança inicial para uso em gestantes, a ser confirmado. A lamotrigina tem relativamente pouco tempo de uso e a classificação de risco é C.¹ Em 1992 foi iniciado um estudo prospectivo intitulado “International Lamotrigine Pregnancy Registry” com intenção de monitorizar fetos

expostos à Lamotrigina durante a gestação. Cunnington *et al* relataram 2,9% de incidência de malformações *major* ao nascer, incidência semelhante à da população em geral, com aumento para 12,5% se associada com o valproato de sódio. A *clearance* renal da lamotrigina aumenta 50% durante a gestação regressando aos valores basais após o parto. Este facto deve ser tido em consideração, de modo a proceder-se ao aumento da dose no período gestacional. O nível sérico do bebé é de 25 a 30% em relação ao nível materno. O risco de desenvolvimento de rash cutâneo severo potencialmente letal como a Síndrome de Stevens-Johnson associado ao uso da lamotrigina preconiza cautela na utilização deste fármaco na gestação.²⁸

Não existem estudos adequados para uso da Gabapentina e do Topiramato durante a gestação. O Topiramato também é classificado como de risco C, embora tenha demonstrado alguma teratogenicidade em animais. Os estudos em animais têm demonstrado anomalias craniofaciais e esqueléticas bem como baixo peso ao nascer. Ainda não existem dados em relação a possíveis efeitos teratogénicos do topiramato em humanos. Em relação à Gabapentina os estudos pré-clínicos (em animais) sugerem potencial fetotoxicidade com atraso na ossificação, hidronefrose e aumento da taxa de hidroureter. Não existe informação disponível em relação a possíveis efeitos teratogénicos em humanos, devendo o seu uso ser evitado na gestação.^{1,29}

ANTIPSICÓTICOS

As mulheres com antecedentes de psicose crónica ou que desenvolvem psicoses agudas durante a gestação deverão ter tratadas com antipsicóticos. Apesar de existirem alguns relatos de complicações em recém-nascidos expostos a antipsicóticos durante o trabalho de parto, não existe qualquer fundamentação para a sua descontinuação antes do parto.

O haloperidol e as fenotiazidas (levomepromazina, clorpromazina) apresentam segurança relativamente bem estabelecida, pelo tempo de mercado que possuem (risco B). Entre os antipsicóticos disponíveis, a evidência de segurança é superior para os de elevada potência. De entre os antipsicóticos de alta potência, o haloperidol é o melhor estudado em relação ao seu uso durante

a gestação. A maioria dos estudos não encontrou aumento de malformações fetais em crianças expostas ao haloperidol durante o primeiro trimestre de gestação. O seu uso em doses elevadas e por períodos prolongados pode associar-se a sintomas extra-piramidais no recém-nascido, podendo este vir a apresentar hiperatividade, movimentos anormais e tremores. Não foram encontradas evidências de alterações neurocomportamentais. Apesar da possibilidade de induzir efeitos extra-piramidais no recém-nascido, os antipsicóticos de alta potência são preferíveis na gestação, sendo mínimos os efeitos adversos maternos anticolinérgicos, anti-histamínicos e hipotensores.⁴ Os antipsicóticos de baixa potência como a clorpromazina deverão ser evitados, decorrente dos seus efeitos laterais, tais como hipotensão. Numa meta-análise efectuada em relação ao prognóstico após exposição às fenotiazidas no primeiro trimestre verificou-se um aumento do risco de 2 para 2,4% mas sem evidência de malformações fetais orgânicas específicas após exposição fetal. Quanto a anomalias neurocomportamentais, os estudos realizados não encontraram evidências de alterações comportamentais, emocionais e cognitivas.⁴

Os antipsicóticos de gerações mais recentes têm, actualmente, a preferência no tratamento, especialmente pela sua eficácia nos sintomas negativos. Estão a tornar-se a primeira linha de tratamento para muitos doentes com esquizofrenia atendendo ao facto de não terem alguns dos efeitos laterais dos fármacos antigos e aparentemente resultarem em respostas agudas melhores a longo prazo. Quanto ao seu uso na gestação os dados são ainda muito limitados em relação à sua segurança reprodutiva. O seu uso ainda não está suficientemente estudado e restringe-se na literatura a relatos de casos, séries e revisões ocasionais. De entre os antipsicóticos atípicos a risperidona usufrui de mais tempo no mercado, e não lhe têm sido atribuídos riscos, embora ainda apresente risco C. Estudos em animais mostram aumento da taxa de mortes neonatais precoces e de nados-mortos. Existe um relato de caso de agenesia do corpo caloso numa criança exposta à risperidona *in utero*.²⁹

A quetiapina e a olanzapina, também, têm alguma segurança associada (risco C), pois ainda não foi feita nenhuma associação com teratogenicidade. Em relação à olanzapina, a percentagem que atravessa a placenta

humana é inferior a 20%, parecendo ter um perfil de segurança bastante promissor. Num estudo efectuada por Goldstein *et al.* onde foram recolhidos dados de gestações expostas à olanzapina as taxas de complicações foram inferiores ou comparáveis à média das taxas de base para a população em geral. Alguns dos efeitos adversos consistem em icterícia, sedação, cardiomegalia, sopro cardíaco, sucção deficitária, letargia, protusão da língua, eritema cutâneo, diarreia e alterações do sono.^{1,29} Em relação aos efeitos a longo termo não foram encontradas quaisquer sequelas comportamentais pós-natais em crianças até à idade de 6-10 anos.

A quetiapina é a menos estudada, mas pode ser um fármaco interessante pela sua falta de acção sobre a prolactina. Os estudos animais com o uso da quetiapina na gravidez têm evidenciado atraso na ossificação esquelética, peso fetal reduzido e aumento das mortes fetais. Os estudos em humanos são ainda muito escassos. Num estudo efectuada por Teny *et al.* verificou-se ausência de anomalias durante a gestação, o parto e período pós-natal com o uso da quetiapina.³⁰

A clozapina é o único antipsicótico que pertence à categoria B da FDA. Alguns relatos de caso existentes em relação à exposição materna à clozapina durante a gravidez não encontraram associação definitiva entre exposição materna e anomalias congénitas quer em estudos animais ou humanos. Alguns estudos têm associado o seu uso ao síndrome de “floppy baby”, convulsões neonatais, diabetes *mellitus* de novo ou agravamento da diabetes gestacional, distocia de ombros, atraso do crescimento intra-uterino, oligohidrâmnios, morte *in utero* e doença de refluxo gastroesofágico. Devido ao risco associado de agranulocitose em adultos, é recomendada a monitorização dos leucócitos no recém-nascido.³¹

O uso de ziprazidona durante a gestação em estudos animais tem evidenciado atrasos de desenvolvimento, efeitos teratogénicos (cardíacos, renais e esqueléticos) e aumento dos partos pré-termo. Em estudos animais o aripiprazol tem mostrado toxicidade neurodesenvolvimental, incluindo efeitos teratogénicos possíveis, nomeadamente, atraso da ossificação esquelética e diminuição do peso fetal.

Os antipsicóticos de tipo dêpot devem ser evitados na gestação de modo a limitar o tempo de exposição do feto ao fármaco.

CONCLUSÃO

Face à dinâmica do conhecimento e do surgimento de novos fármacos, as informações necessitam ser atualizadas constantemente de modo a proporcionar uma maior segurança ao psiquiatra, obstetra e pediatra.

Existe uma necessidade urgente para uma maior investigação nesta área de modo a fornecer informação em relação ao uso dos psicofármacos na gravidez. Apesar dos estudos recentes documentarem a relativa segurança destes fármacos durante a gravidez, mantêm-se níveis elevados de ansiedade entre doentes e médicos em relação à sua segurança em mulheres grávidas.

O conhecimento farmacológico permitirá ao profissional propiciar um tratamento adequado à mãe salvaguardando o bem estar do seu bebé.

BIBLIOGRAFIA

1. Camacho, R.S. – Transtornos psiquiátricos na gestação e no puerpério: classificação, diagnóstico e tratamento. *Rev. Psiq. Clín.* 33(2), 92-102, 2006.
2. Pinheiro S.N., Laprega M.R., Furtado E.F. Morbidade psiquiátrica e uso de álcool em gestantes usuárias do sistema único de saúde. *Ver Saúde Pública* 2005;39 (4): 593-8.
3. Wisner, K.L. – Risk-benefit decision making on treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 157:1933-1940, 2000.
4. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics* 2000; 105(4):880-887.
5. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry* 2002; 47:426-36.
6. Iqbal M.M., Sohan T, Mahmud S.Z. The effects of lithium, valproic acid and carbamazepine during pregnancy and lactation. *Clinical Toxicology* 2001; 39(4), 381-392.
7. Ward R.K., Zamonsky, M.A. Benefits and risks of psychiatric medications during pregnancy. *American Family Physician* 2002; 66(4):629-635.
8. Einarson A., Selby P. Koren G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy. Fear of teratogenic risk and impact of counselling. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. Vol 26, nº 1, 2001, 44-48.
9. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 2):18-28.
8. Einarson A., Selby P. Koren G. Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy. Fear of teratogenic risk and impact of counselling. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*. Vol 26, nº 1, 2001, 44-48.
10. Loughhead A.M., Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, Devane CL, Owens MJ; Placental Passage of Tricyclic Antidepressants; *Biol. Psychiatry* 2006; 59:287-290.
11. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Pace-Asciak P, Shuhaiber S, Koren G. Child development following exposure to tricyclic antidepressant or fluoxetine throughout foetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1889-1895.
12. Hendrick V, Altshuler L. Management of Major Depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1667-73.
13. Andrade, LHS. Epidemiologia dos transtornos psiquiátricos na mulher. *Rev. Psiq. Clin.* 33(2); 43-54, 2006.
14. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HÁ, Theis JG, Kulin N, Koren G. Neurodevelopment of children exposed in útero to antidepressant drug. *New Engl J Med* 1997; 336:258-62.
15. Einarson TR, Einarson A; Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies; *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2005 Dec; 14(12):823-7.
16. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayed I, Kalra S, Voyer-Lavigne S, Boshier A, et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:932-6.
17. Dolovich LP, Addis A, Vaillancourt JMP, Power JDP, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: metaanalysis of cohort and case control studies. *BMJ* 1998; 317: 839-43.
18. Iqbal MM, Soban T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the foetus, the neonate and the nursing infant. *Psychiatr Ser* 2002; 53:39-49.
19. Viguera AC, Koukopoulos A, Muzina DJ, Baldessarini RJ. Teratogenicity and anticonvulsant: lessons from neurology to psychiatry. *J Clin Psychiatry*. 2007; 68 Suppl 9:29-33.
20. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM, et al. Teratogenicity of anticonvulsants drugs. *N Engl J Med* 2002; 334:1132-8.
21. Viguera A.C., Cohen LS, The course and management of bipolar disorder during pregnancy. *Psychopharmacology Bulletin* 1998; 34(3):339-346.
22. Schou M. Lithium treatment during pregnancy, delivery and lactation. An update. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:410-3.
23. Viguera AC, Cohen LS, Bouffard S, Whitfield TH, Baldessarini RJ. Reproductive decisions by women with bipolar disorder after pregnancy psychiatric consultation. *Am J Psychiatry* 2002; 159:2102-2104.
24. Yonkers KA, Little BB, March D. Lithium during pregnancy: drug effects and therapeutic implications *CNS Drugs* 1998; 4:261-9.
25. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaver P, Sahu K, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet*, 1992; 339:530-3.
26. Kennedy D., Koren G. Valproic acid use in psychiatry. Issues in treating women of reproductive age. *Journal of Psychiatry & Neuroscienc*, Vol 23, nº 4, 1998
27. Koch S, Losche G, Jager-Roman E, Jacob S, Rating D, et al. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. *Neurology* 1992; 42 (Suppl 5): 83-8.
28. Tennis P, Eldridge RR, the International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsy* 2002; 43(10):1161-1167.
29. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotic and broad-spectrum psychotropic. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 49):42-55.
30. Tenyi T, Trixler M, Keresztes Z. Quetiapine and pregnancy. *Am J Psychiatry* 2002; 159:674.
31. Patton SW, Misri S, Corral MR, Penny KF, Kuan AJ. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk. *Can J Psychiatry* 2002; 47:959-65.