

DIRETRIZES PARA O USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO

(Psicofármacos: Consulta Rápida; Porto Alegre, Artmed, 2005, p.393)

Carolina Blaya

Giancarlo Lucca

Luíza Bisol

Luciano Isolan

INTRODUÇÃO

O desenvolvimento e a presença de transtornos psiquiátricos são comuns em mulheres no período reprodutivo e seu tratamento durante a gestação é complexo, necessitando tomada de decisões clínicas difíceis. Apesar da morbidade associada às patologias psiquiátricas, existe uma tendência de se evitar o uso de psicofármacos durante a gestação. Muitas pacientes em tratamento com psicofármacos só terão conhecimento da gravidez, através do atraso menstrual, por volta da 4º semana de gestação no período da organogênese e crítico para desenvolvimento de malformações fetais.¹

Nenhuma droga foi aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para o uso durante a gestação. Todos os psicofármacos prontamente atravessam a placenta fazendo com que a concentração sérica materna e fetal se equiparem.² Este contato com os psicofármacos expõe o feto a três tipos de riscos:

malformações congênitas (MFC), síndromes perinatais e alterações neurocomportamentais de surgimento tardio.¹ O primeiro deles, risco de MFC, é muito elevado durante a organogênese (primeiras doze semanas da gestação). O segundo é devido à exposição fetal aos psicofármacos próximo ou durante o parto, podendo desenvolver sintomas de intoxicação ou abstinência no recém-nascido. O terceiro seriam alterações no desenvolvimento neuropsicomotor e coeficiente de inteligência de crianças expostas a psicofármacos *in utero*.^{1,2}

Estudos randomizados controlados com placebo para avaliação da segurança dos psicofármacos na gestação são impossíveis de serem realizados por óbvias razões éticas.³ Portanto, pesquisas sobre as estimativas de risco materno-fetal na gestação são, na maioria, estudos naturalísticos do tipo relatos de caso, casos-controle ou estudos epidemiológicos de coorte retrospectivos, cada um com suas limitações metodológicas inerentes.^{4,5} Estes estudos comportam freqüentes vieses devido à existência de variáveis de confusão como estado clínico-nutricional, idade materna, uso de álcool ou drogas, tabagismo, toxinas ambientais, história genética, abortos prévios, idade gestacional durante exposição aos psicofármacos e dose total das medicações utilizadas.⁴

O FDA desenvolveu um sistema de classificação estratificando as drogas em cinco categorias de risco teratogênico (A,B,C,D e X) para auxiliar o médico no momento da prescrição à gestante. A maioria dos psicofármacos encontra-se nas categorias C e D.^{13, 4} No entanto, esse sistema de classificação não proporciona um método confiável para guiar a prescrição médica por ser ambíguo, incerto e confuso.⁴ A Sociedade de Teratologia propõe ao FDA uma substituição desta classificação por resumos descritivos, contendo dados sobre o potencial

teratogênico de cada psicofármaco.^{3,4} Atualmente, o médico deve orientar sua conduta através da literatura científica mais recente no momento de prescrever drogas durante a gestação.³

Antidepressivos

Antidepressivos tricíclicos (ADT)

Existem relatos de mais de 400 recém-nascidos expostos aos ADT e nenhum estudo consistentemente comprova um aumento do risco de malformações congênitas.⁵ Uma meta-análise de 414 casos de exposição aos tricíclicos no primeiro semestre da gestação não identificou nenhuma malformação congênita.⁶ Alguns relatos associam o uso dos ADT no terceiro trimestre da gestação ao risco de síndromes de abstinência. Sintomas de constipação funcional e retenção urinária também foram descritos.⁵ No entanto, esses efeitos parecem ser leves e de questionável relação ao fármaco.⁷ A **nortriptilina**, devido ao menor efeito anticolinérgico, é o ADT de escolha na gestação.⁸

As repercussões da exposição de antidepressivos durante a gestação no desenvolvimento neuropsicomotor tem sido objeto de poucos estudos.⁸ Um estudo prospectivo que comparou crianças expostas a fluoxetina, ADT e não-expostas durante a gestação não encontrou diferença no QI global, desenvolvimento de linguagem e comportamento na primeira infância.⁹

Os ADT não têm sido detectados em doses altas no soro de lactentes de mães usando amitriptilina, nortriptilina e clomipramina. Poucos casos foram relatados de lactantes expostos a esses fármacos, mas nenhum efeito colateral foi

detectado.¹⁰ Na lactação, os ADT, com exceção da doxepina, não tem sido relacionados a efeitos colaterais significativos.

Inibidores seletivos da recaptção da serotonina (ISRS)

Exceto para **fluoxetina**, os dados sobre o uso dessa classe de medicação na gestação são limitados. Quatro estudos prospectivos¹¹ avaliaram a taxa de malformação congênita em aproximadamente 1100 crianças expostas à fluoxetina, e apenas um estudo ¹² encontrou aumento do risco de malformações menores (15% vs. 6%), prematuridade (14% vs. 6%), menor peso ao nascer (cerca de 188g), menor ganho de peso materno na gestação (cerca de 3kg) e maior necessidade de internação neonatal com cuidados especiais (23% vs. 6%). No entanto algumas críticas metodológicas limitam os achados desse estudo, pois não é um estudo randomizado, a média etária das mulheres expostas à fluoxetina é maior que a dos controles e não é possível separar quais os efeitos da exposição à depressão dos efeitos da droga.¹³

Um estudo avaliou a segurança da **paroxetina** em 63 crianças expostas à medicação no primeiro trimestre, e nenhuma desenvolveu malformação congênita. Kulin et al ¹⁴ avaliaram o uso dos novos ISRS (**fluvoxamina, paroxetina e sertralina**) em 267 mulheres, e não houve aumento do risco de malformações congênitas, prematuridade, baixo peso ao nascer ou natimorto. Um estudo prospectivo de 969 casos expostos a antidepressivos, entre eles **citalopram, paroxetina, sertralina e fluoxetina**, não evidenciou aumento na taxa de malformações congênitas nos recém-nascidos.⁷

O risco de toxicidade neonatal e conseqüências no desenvolvimento neuropsicomotor pela exposição aos ISRS durante a gestação permanecem pouco elucidadas. Um estudo demonstrou que crianças expostas à **fluoxetina** durante a gestação não diferenciam da população controle quanto o desenvolvimento físico, intelectual, social ou de linguagem na idade escolar.¹⁵

Os efeitos da gestação na farmacocinética dos ISRS são pouco conhecidos. Teoricamente a hemodiluição, mudança do trânsito gastrointestinal e indução enzimática necessitaria aumento da dose para manter níveis terapêuticos, especialmente nos 2º e 3º trimestres. No entanto, devido à ampla faixa terapêutica dos ISRS, as doses padrões geralmente são eficazes na gestação.

A amamentação é um meio de exposição direta do lactante aos psicofármacos. Dados sobre o uso dos ISRS na amamentação são limitados. Dois estudos encontraram menos de 10% da dose terapêutica em crianças amamentadas por mães em uso de **fluoxetina**. Essa pequena quantidade de fluoxetina não foi relacionada a efeitos adversos nos lactantes.¹⁰ No entanto, outro estudo que avaliou 190 lactantes expostos à fluoxetina encontrou dosagem sérica elevada em uma criança de seis semanas. Esse achado alerta para o potencial teórico de acúmulo da droga, uma vez que sua meia-vida é longa. Nesse mesmo estudo, foram relatados efeitos colaterais da droga, como cólica, irritabilidade, diarreia, vômitos e diminuição do sono, em dez lactantes. Estudos de caso-controle de crianças expostas à **fluoxetina** durante a lactação demonstraram desenvolvimento normal aos 2 anos de idade e ganho de peso normal. Dois estudos prospectivos avaliaram o uso da **sertralina** durante a amamentação. Os achados indicam níveis muito baixos de sertralina e de seu metabólito,

desmetilsertralina, no sangue do lactante. Nenhum efeito adverso na criança foi relatado.¹³ O uso do **citalopram** na gestação e lactação foi avaliado num estudo prospectivo em que não foi evidenciada complicação durante a gestação ou lactação. A concentração do metabólito do **citalopram** foi de 2 a 3 vezes superior no leite materno, mas a concentração plasmática no lactante foi muito baixa ou indetectável. O uso da paroxetina e fluvoxamina na lactação só foi evidenciado em relatos de caso.

Outros antidepressivos

Um estudo controlado avaliou o uso da **venlafaxina** em 150 mulheres grávidas não encontrou aumento das taxas de malformação. Nesse estudo houve aumento das taxas de aborto espontâneo, mas esse achado não foi significativo e não diferiu do grupo controle que usou ISRS. Uma pequena série de casos (n=7) com o uso da **mirtazapina** durante a gestação não evidenciou aumento das complicações perinatais ou malformações congênitas.

Um estudo em humanos descreveu aumento de malformações congênitas após exposição pré-natal à **tranilcipramina** e à **fenelzina**.¹¹ Além disso, os IMAOS podem produzir crise hipertensiva quando associados a medicações tocolíticas, que podem ser necessárias para prevenir parto prematuro. Os IMAOS devem então ser evitados durante a gestação.

Apenas relatos de casos avaliaram o uso de **bupropiona**, **venlafaxina**, **nefazodona** e **mianserina** durante a lactação, no entanto mais dados são necessários para avaliar a segurança desses fármacos.

Diretrizes para uso de antidepressivos na gestação e lactação

Recomendações atuais para o uso de antidepressivos durante a gravidez e lactação incluem avaliar a gravidade dos sintomas e opção terapêutica da paciente. Devido ao melhor perfil de efeitos adversos, a **nortriptilina** é o ADT preferível na gestação. A **fluoxetina** é uma alternativa aceitável aos ATD no primeiro trimestre de gestação.⁴ Quando seu uso se estender para o 3º trimestre, existe o risco de baixo peso ao nascer. Os **IMAOS** devem ser evitados na gestação. Na lactação, as evidências atuais são mais favoráveis ao uso de sertralina, devido a sua baixa concentração no leite materno. Os horários de amamentação podem ainda ser adaptados para minimizar a exposição do lactente ao fármaco.

Estabilizadores do Humor

Lítio

O **lítio** ainda é um dos principais psicofármacos para tratamento do Transtorno de Humor Bipolar (THB) e o estabilizador do humor mais seguro para uso durante a gestação.¹⁶ Schou¹⁸ criou o projeto intitulado *lithium baby register* em 1969, onde pacientes que utilizavam **lítio** durante o primeiro trimestre da gestação relataram, de forma voluntária, a incidência de MFCs encontradas em seus bebês. O registro tornou-se uma fonte de informações valiosas, porém contendo vieses como dados retrospectivos, ausência de grupo controle e tendência a relatos de casos com anomalias em detrimento de casos normais, prejudicando, assim, a interpretação dos resultados. O projeto foi concluído em 1979 com 225 bebês registrados. Destes, 11% apresentaram MFCs visíveis, 8% tiveram malformação cardíaca (coarctação aórtica, defeitos septais, atresia mitral

ou tricúspide, dextrocardia, ventrículo único) e 2,7% foram diagnosticado como portadores da anomalia de Ebstein (hipoplasia do ventrículo direito e implantação baixa da válvula tricúspide).^{18,19} Fetos de mães expostas ao **lítio** no 1º trimestre da gestação teriam então risco 400 vezes maior (1:50) para desenvolver a anomalia de Ebstein do que a população geral não exposta (1:20.000).¹⁶ Recentemente foi realizada uma reavaliação de dois estudos de coorte e quatro estudos de casos-controle em gestantes expostas ao **lítio** no primeiro trimestre da gravidez.¹⁸ Os resultados evidenciaram risco teratogênico mais modesto, 10 a 20 vezes (0,05%-0,1%) em relação à população geral.^{16, 18, 20}

Os efeitos adversos potenciais da exposição ao **lítio** *in utero* não se limitam a malformações cardiovasculares. Relatos de caso evidenciaram casos de **toxicidade neonatal** como distúrbios do ritmo cardíaco, dificuldade respiratória, cianose, diabetes *insipidus* nefrogênico, disfunção da tireóide, hipoglicemia, hipotonia, letargia, hiperbilirrubinemia e bebês grandes para idade gestacional.^{19, 21} Outro estudo de Schou²³ não demonstrou **alterações neurocomportamentais** em crianças expostas ao **lítio** durante o período gestacional.

Com a progressão da gestação há um aumento na taxa de filtração glomerular e aumento do volume hídrico na gestante com conseqüente redução do nível sérico do **lítio** em cerca de 30%-50%. Assim, devemos realizar uma monitorização semanal da litemia para evitar reduções da concentração sérica do **lítio** e favorecer a recorrência de um novo episódio maníaco-depressivo.^{16, 19} Após o parto há uma depleção hídrica de aproximadamente 40% podendo ocorrer uma elevação abrupta da litemia. A prática atual sugere que, para minimizar o risco de toxicidade materna, a dose do **lítio** seja reduzida em 30% a 50% duas semanas

antes do parto. Deve-se também realizar uma hidratação contínua e evitar o uso de AINEs (Anti-inflamatórios não esteróides) para manejo da dor no período pós-parto.¹⁶

Quanto ao uso do lítio durante a lactação, a maioria dos médicos são conservadores e seguem as recomendações da *American Academy of Pediatrics Committee on Drugs*²⁴ que contra-indica a amamentação. Esta postura é devido à redução do *clearance* renal até o quinto mês de idade e porque cerca de 40% da concentração sérica do **lítio** materno passa para o leite. A amamentação em vigência do uso de lítio pode causar disfunção da tireóide, cianose, flacidez e alterações no ECG do bebê.

Carbamazepina (CBZ)

A maioria dos dados sobre risco fetal com uso de anticonvulsivantes provém de relatos de caso e estudos com pacientes epiléticas. A **CBZ** está associada a um risco 2 – 3 vezes maior de MFCs, principalmente 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 **CBZ** (RR=13,7).^{2, 25} Esse psicofármaco pode causar ainda fenda palatina, atresia anal, meningocele, genitália ambígua e a chamada *face anticonvulsivante* que é caracterizada por hipoplasia da região média da face, nariz curto, narinas evertidas e lábio superior longo.²

Os recém-nascidos expostos à **CBZ** podem apresentar uma deficiência reversível de vitamina K, alteração da coagulação e hemorragia cerebral com dano neurológico irreversível. Além disso, está descrita alteração transitória da

função hepática com elevação da bilirrubina direta, da gama-glutamilttransferase (GGT), baixo peso ao nascimento e retardo do crescimento intra-uterino. Não está estabelecido se a **CBZ** causa alterações desenvolvimentais ou retardo mental.

Até o presente momento não há evidências de que a **CBZ** seja danosa durante a lactação, apesar de passar para o leite materno em baixa dosagem. Entretanto, dois relatos de caso mostraram que lactentes desenvolveram hepatite colestática, hiperbilirrubinemia e uma elevação da GGT. Estas alterações foram transitórias e cessaram com a interrupção da amamentação. Assim, acompanhada de monitorização do lactente, **a CBZ poderia ser considerada um anticonvulsivante de escolha para uso durante a amamentação.**^{2, 24}

Ácido Valpróico (VPA)

O **VPA** atravessa a placenta atingindo o feto. Esse fármaco é considerado um provável teratígeno humano quando usado principalmente durante o 1º trimestre de gestação, aumentando o risco de MFCs aproximadamente 5 vezes. O risco para desenvolvimento de espinha bífida é de aproximadamente 1%-5% e está demonstrado por estudos prospectivos e retrospectivos. O risco de MFCs também está associado à dose de **VPA** utilizada, sendo maior com doses diárias acima de 1000mg e concentrações séricas acima de 70µg/ml. Doses reduzidas e fracionadas (2-3 vezes ao dia) são recomendadas por apresentarem menor chance de dano fetal. Seu uso na gestação está relacionado com defeitos ósseos, em membros, pele, cabeça, pescoço e músculos do bebê. Foi descrita em cerca de 53% dos bebês expostos ao **VPA** a chamada *Síndrome do Valproato Fetal*, caracterizada por anomalias crânio-facial (hipoplasia da região média da face,

micrognatia, implantação baixa das orelhas, fenda palatina e hipertelorismo), defeitos urogenitais (hipospádia, hipoplasia renal bilateral), esqueléticas (unhas hiperconvexas, dedos finos e alongados), anomalias do trato respiratório, meningomielocele, atraso neurodesenvolvimental, sofrimento perinatal e comportamento neonatal atípico.⁴ Complicações neonatais transitórias foram descritas como hiperglicemia, hipoglicemia, hepatotoxicidade, hiperbilirrubinemia e sintomas de abstinência.

O uso do **VPA** durante a amamentação é permitido pela *American Academy of Pediatrics*. O VPA é excretado em baixa concentração no leite materno e não parece ser danoso ao bebê.²⁴

Lamotrigina, Gabapentina e Topiramato

Em 1992 foi iniciado um trabalho prospectivo intitulado *The International Lamotrigine Pregnancy Registry*²⁶ com intenção de monitorar fetos expostos à **lamotrigina (LTG)** durante a gestação. Os resultados preliminares foram levantados em setembro de 2001 com uma amostra de 168 bebês expostos à lamotrigina em monoterapia e 166 em associação com demais psicofármacos. Dos bebês em monoterapia com **LTG**, 1,8% apresentaram MFCs. O risco se acentuava quando associada ao **VPA** (10% dos pacientes da amostra). O *clearance* renal da **LTG** aumenta 50% durante a gestação retornando aos valores basais após o parto. Isso deve ser considerado para elevação da dose no período gestacional. Em cinco casos de exposição à lamotrigina em lactentes não foi evidenciado efeitos adversos. Entretanto, o nível sérico do bebê é de 25% a 30% o materno e o risco para desenvolvimento de rash cutâneo severo potencialmente

letal como a síndrome de Steven-Johnson preconiza cautela ao utilizar esse fármaco.²⁵

Não existem estudos adequados para uso da **gabapentina (GBP)** e **topiramato (TPM)** durante gestação. Estudos pré-clínicos sugerem potencial fetotoxicidade como atraso na ossificação e hidronefrose em roedores expostos à GBP *in utero*. Em estudos com animais expostos ao **TPM** têm sido descrito anomalias esqueléticas, crâniofaciais e baixo peso ao nascer. Não há literatura sobre exposição de lactentes à **GBP** e ao **TPM**, o que preconiza cuidados durante amamentação.²⁵

Diretrizes para o uso de estabilizadores de humor na gestação e lactação

Recomendações atuais para uso do **lítio** na gestação incluem a necessidade de se avaliar a gravidade do THB em leve (episódio único), moderado (2-3 episódios) ou grave (4 ou mais episódios).¹⁶ Pacientes com transtorno leve e moderado podem optar por realizar uma redução gradual do lítio, entre 15 a 30 dias antes da concepção e reintroduzir a medicação após o 1º trimestre, enquanto que para pacientes graves a escolha mais segura seria provavelmente considerar o uso da medicação durante toda gestação.³ A redução gradual é preconizada em relação à abrupta (< 15 dias) porque esta última apresenta risco elevado de recorrência. Preconiza-se a realização de ecocardiografia fetal durante a 16º-20º semana de gestação para documentar anomalia de Ebstein quando o **lítio** foi administrado durante o primeiro trimestre.³

A **CBZ** é vista como um potencial teratogêno devendo ser evitada durante a gravidez. Se isso não for possível, recomenda-se planejamento da gestação com suplementação de ácido fólico 4mg/dia prévio à concepção até a 12^o semana de gestação (reduz risco de MFCs), realização de ultra-sonografia e ecocardiografia durante a 16^o-18^o semana de gestação, dosagem de α -fetoproteína para detecção precoce de defeito no tubo neural, seguida, se necessário, de amniocentese para detectar espinha bífida.^{16, 25} O **VPA** é considerado o anticonvulsivante com maior probabilidade teratogênica e seu uso deve ser evitado durante a gestação. Como com a CBZ, se o uso do **VPA** for indispensável durante o 1^o trimestre gestacional, os mesmos cuidados devem ser tomados.

O uso de **lítio** durante a lactação contra-indica a amamentação. Tanto a CBZ quanto VPA são alternativas para o tratamento do THB durante a lactação, com a devida monitorização do lactente.⁴

Tabela. Estudos com psicofármacos na gestação e lactação

Medicação	Primeiro trimestre da gravidez	Período neonatal	Lactação
Antidepressivos			
ISRS			
Fluoxetina	+++	++	++
Sertralina	++	++	+++
Citalopram	++	++	++
Fluvoxamina	++	++	++
Paroxetina	++	++	++
Tricíclicos	+++	++	++
Outros Antidepressivos			
Bupropiona	+	+	+
Venlafaxina	+	+	+
Nefazodone	+	+	+
Mianserina	+	+	
Mirtazapina	+	+	
IMAOs	-	-	
Estabilizadores de Humor			
Lítio	++	++	-
Carbamazepina	-	++	+++
Ac. Valpróico	-	++	+++
Outros			
Anticonvulsivantes			
Lamotrigina	+	+	+
Gabapentina	+	+	+
Topiramato	+	+	+
Benzodiazepínicos			
Diazepam	-	-	-
Clonazepam	-	-	-
Lorazepam	+	+	-
Alprazolam	+	+	-
Antipsicóticos			
Fenotiazinas			
Clorpromazina	++	++	++
Flufenazina	+	+	-
Trifluoperazina	+	+	-
Tioridazina	-	-	-
Levomepromazina	+	+	+
Butirofenonas			
Haloperidol	+++	+++	+
Outros Antipsicóticos			
Risperidona	-	-	+
Olanzapina	+	+	-
Clozapina	+	+	-
Quetiapina	+	+	
Sulpirida	+	+	

- ++++ Estudos controlados asseguram o uso
- +++ Estudos de casos asseguram o uso
- ++ Relatos de casos asseguram o uso
- + Poucos relatos de casos asseguram seu uso
- Uso deve ser evitado, evidências de dano

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos são drogas freqüentemente prescritas inclusive a gestantes. Dados americanos indicam que 2% da gestantes americanas receberam uma ou mais prescrições de benzodiazepínicos ²⁷.

Estudos a respeito do uso de **diazepam** durante o primeiro trimestre de gestação são controversos. Os primeiros estudos sugeriram que crianças expostas ao **diazepam** intra-útero durante o primeiro trimestre teriam risco aumentado de lábio leporino e fenda palatina. Posteriormente outros trabalhos concluíram que não pode ser estabelecida uma relação causal. Uma metanálise encontrou que dados de estudos de coorte não encontraram associação entre exposição fetal a benzodiazepínicos e malformações maiores ou fenda oral, porém dados de estudos de caso-controle encontraram risco aumentado de malformações maiores ou de fenda oral. Os autores sugerem que ultrassonografia nível 2 seja realizada entre a 18^a e 20^a semanas de gestação. ^{4, 27}

O uso contínuo, em altas doses e por período prolongado do **diazepam** permite o acúmulo no recém-nascido e duas síndromes são descritas: síndrome “floppy baby” e síndrome de abstinência. A primeira resulta da dependência dos

benzodiazepínicos e se caracteriza por hipotonia muscular, baixos escores de Apgar, hipotermia, reflexo da tosse prejudicado, dificuldade de sucção e depressão neurológica. A síndrome de abstinência também pode ocorrer e inclui hipertonia, hiperreflexia, inquietude, irritabilidade, convulsões, padrões anormais de sono, choro inconsolável, tremores, bradicardia, cianose, distensão abdominal. Esses sinais podem aparecer logo após o parto ou até três semanas depois e se estender por várias semanas. ^{4, 5, 27}

Quanto a anormalidades neurocomportamentais das crianças expostas a benzodiazepínicos intra-útero, não foram encontrados déficits motores, cognitivos e de QI até os quatro anos de idade. ⁴

Estudos com benzodiazepínicos na lactação são escassos. Com relação ao diazepam há relatos de caso em que os recém-nascidos apresentaram letargia e diminuição de peso reversível com a suspensão do fármaco. Quanto ao **clonazepam**, está descrito um caso de cianose persistente durante os dez primeiros dias pós-parto numa criança que foi exposta intra-útero e através da amamentação. ²⁸

Os dados com relação ao uso da buspirona na gestação e lactação são praticamente inexistentes. O zolpidem também deve ser evitado, porque não há estudos com humanos durante esse período. Existem relatos de caso com zopiclona nos quais as crianças expostas foram normais.

Diretrizes para o uso de benzodiazepínicos durante a gestação e lactação

Poucos estudos asseguram o uso dessa classe durante a gestação e lactação. Se não for possível evitar o uso de benzodiazepínicos durante a gestação, deve-se optar por aqueles de meia-vida mais curta como **alprazolam** e **lorazepam**.⁴ Uma vez que os BDZ são detectados no leite, essa classe de drogas deve ser evitada durante a lactação.

Antipsicóticos

Antipsicóticos de baixa potência (fenotiazinas)

A maioria dos estudos não encontrou associação do uso das fenotiazinas com aumento de MFC, sendo essas drogas consideradas seguras para a mãe e para o feto em baixas doses. Entretanto, um estudo encontrou que crianças expostas a antipsicóticos no período pré-natal têm altura e peso menores na idade de sete anos. Quanto a anormalidades neurocomportamentais, os estudos realizados não encontraram evidências de alterações comportamentais, emocionais e cognitivas.⁴

O uso prolongado e em altas doses tem sido associado a um quadro neonatal de sintomas extrapiramidais como acatisia, tremor, dificuldade de sucção, hipertonia, movimentos distônicos.

Em relação a **clorpromazina**, **flufenazina** e **trifluoperazina** há dados que sugerem sua segurança. A **tioridazina** deve ser evitada no primeiro trimestre e é contra-indicado o aleitamento materno por ter relatos de associação com malformações inespecíficas.

Quanto a lactação, há relatos de casos com o uso da **clorpromazina** e **perfenazina** que encontraram baixos níveis de medicação no leite, mas em um

recém-nascido foi descrito letargia. Sugere-se que se monitorem os efeitos colaterais em lactentes expostos à **clorpromazina**.

Antipsicóticos de alta potência (butirofenonas)

A única medicação dessa classe que é bem estudada quanto ao uso durante a gestação é o **haloperidol**. A maioria dos estudos não encontrou aumento de MFC em crianças expostas ao haloperidol durante o primeiro trimestre de gestação.⁴ Trata-se de uma das medicações mais seguras e tem sido preferida por ter menos efeitos colaterais anticolinérgicos, hipotensores e anti-histamínicos.⁴

O uso pela gestante de grandes doses e por período prolongado pode causar sintomas extrapiramidais no recém-nascido, vindo este a apresentar hiperatividade, reflexos tendinosos profundos hiperativos, movimentos anormais e tremores. Estudos em humanos não encontraram evidências de alterações neurocomportamentais.⁴

Existem poucos estudos sobre o uso do **haloperidol** na lactação e sua excreção no leite materno. Há dois relatos de caso em que as crianças não tiveram efeitos adversos. Em um deles, a mãe seguiu amamentando e utilizando o **haloperidol** e a criança foi acompanhada por um ano, apresentando desenvolvimento normal. Um estudo encontrou estaturas menores em crianças expostas a antipsicóticos intraútero até a idade de sete anos.²⁹

Outros antipsicóticos

Não existem estudos adequados em humanos que determinem a teratogenicidade da **risperidona**. Estudos com ratos mostram aumento da taxa de mortes neonatais precoces e de natimortos. Há um relato de caso de agenesia de corpo caloso em uma criança exposta à **risperidona** intra-útero. Um relato de caso do seu uso na lactação reportou que a criança não apresentou efeitos adversos.²⁵

Estudos de teratogenicidade não mostraram toxicidade fetal e MFC com o uso de **sulpirida**.

Há vários relatos de caso e séries de casos que não encontraram associação entre exposição à **clozapina** e MFC. No entanto, é possível que o acúmulo de **clozapina** aumente o risco da síndrome “floppy baby” e de crises convulsivas neonatais.²⁹ Devido ao risco de induzir agranulocitose em adultos, é recomendável monitorização dos leucócitos no recém-nascido.

A **clozapina** está presente em altas concentrações no leite materno devido a suas propriedades lipofílicas. A amamentação deve ser desencorajada durante o uso da **clozapina**. Ela pode causar sedação, dificuldades de sucção, irritabilidade, convulsões e instabilidade cardiovascular.²⁵

Quanto a **olanzapina**, dados fornecidos pelo laboratório indicam que as taxas de aborto espontâneo, parto prematuro, natimortalidade são as mesmas que na população geral. Existem relatos de casos de crianças saudáveis expostas á **olanzapina** intra-útero e na lactação. Foram descritos efeitos adversos em quatro de vinte lactentes, dentre eles icterícia, sedação, cardiomegalia, sopro cardíaco, pobre sucção, letargia, língua protusa, rash cutâneo, diarreia e alteração do sono.

Não é possível concluir sobre o papel da **olanzapina** nesses eventos, mas seu uso na lactação deve ser desencorajado. ²⁵

Há poucos dados disponíveis com relação ao uso da **quetiapina** durante a gravidez. Existem poucos relatos de caso de crianças que nasceram normais e foram expostas intra-útero à **quetiapina**. Não existem dados sobre seu uso na lactação. ²⁵

Diretrizes para o uso de antipsicóticos na gestação e lactação

Apesar da possibilidade de induzir efeitos extra-piramidais no recém-nascido, os antipsicóticos de alta potência são preferíveis na gestação para minimizar os efeitos adversos maternos anticolinérgicos, anti-histamínicos e hipotensores. Os dados referentes aos antipsicóticos atípicos ainda são bastante limitados para recomendar essas drogas na gestação. Os antipsicóticos tipo *depot* devem ser evitados para limitar o tempo de exposição do feto à droga. Quanto à lactação, poucos relatos de caso estão disponíveis para assegurar o uso dos antipsicóticos pela mãe enquanto amamenta.

- Dar preferência para drogas com maior evidência de segurança em detrimento às mais recentes e com pouca literatura científica.
- Sempre que possível preferir a monoterapia.
- Utilizar a menor dose eficaz para controle dos sintomas psiquiátricos.
- Planejar gestação sempre que possível visando ganhar tempo para aconselhamento genético e avaliar a melhor abordagem psicofarmacológica.
- Monitorar a concentração sérica dos psicofármacos quando possível, pois doses mais elevadas podem ser necessária em fases mais avançadas da gestação devido às alterações fisiológicas da gestante (aumento de líquido corporal, taxa de metabolismo e excreção das drogas).
- Verificar a idade gestacional (IG) através de ultrassonografia (US) obstétrica precocemente.
- Monitoração de possíveis MFCs com US entre a 10^o e 14^o semana gestacional e após entre 18^o a 20^o semana.
- Avaliação da possibilidade de toxicidade neonatal e discussão com obstetra e pediatra.
- Avaliar a possibilidade de transtorno psiquiátrico no período pós-parto e possíveis manejos.
- Adequar as condutas conforme a severidade da doença.
- Planejar a amamentação ainda no período gestacional.
- O manejo de pacientes durante a gestação e período pós-parto é um processo dinâmico onde as decisões sobre o tratamento dependem do curso individual da doença.

Referências Bibliográficas

1. Ward RK, Zamorski, MA. Benefits and risks of psychiatric medications during pregnancy. *American Family Physician* 2002;66(4):629-635.
2. Iqbal MM, Sohhan T, Mahmud SZ. The effects of lithium, valproic acid and carbamazepine during pregnancy and lactation. *Clinical Toxicology* 2001;39(4),381-392.
3. Viguera AC, Cohen LS, Baldessarini RJ, Nonacs R. Managing bipolar disorder during pregnancy: weighing the risks and benefits. *Can J Psychiatry* 2002;47(5):426-436.
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. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 2): 18-28.
6. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153:592-606.
7. Ward RK, Zamorski MA. Benefits and risks of psychiatric medication during pregnancy. *Am Fam Physician* 2002; 66: 629-39.
8. Hendrick V, Altshuler L. Management of Major Depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1667-73.
9. 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 fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1889-1895.

10. Wisner KL, Wheeler SB. Prevention of recurrent postpartum major depression. *Hosp Community Psychiatry* 1994; 45: 1191-1196.

11. Nonacs R, Cohen LS. Depression during pregnancy: diagnosis and treatment options. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 7): 24-30.

12. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *New Engl J Med* 1996; 335:1010-1015.

13. Wisner KL, Gelenberg AJ, Leonard H, Zarin D, Frank E. Pharmacologic treatment of depression during pregnancy. *JAMA* 1998; 282: 1264-1269.

14. Kulin NA, Pastuszak A, Sage SR, Schick-Boschetto B, Spivey G, Feldkamp M, Ormond K, Matsui D, Stein-Schechman AK, Cook L, Brochu J, Rieder M, Koren G. Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors - a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 1998; 279(8):609-610.

15. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, Kulin N, Koren G. Neurodevelopment of children exposed *in utero* to antidepressant drug. *New Engl J Med* 1997; 336: 258-62.

16. Viguera AC, Cohen LS. The course and management of bipolar disorder during pregnancy. *Psychopharmacology Bulletin* 1998; 34(3):339-346.

17. Newport DJ, Hostetter A, Arnold A, Stowe ZN. The treatment of postpartum depression: minimizing infant exposures. *J Clin Psychiatry* 2002; 63 (suppl 7): 31-44.

18. Schou M. Lithium treatment during pregnancy, delivery and lactation: na update. *J Clin Psychiatry* 1990; 51:410-413.
19. Pinelli JM, Symington AJ, Cunningham KA, Paes BA. Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:245-249.
20. 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.
21. Woody JN, London WL, Wilbanks GD. Lithium toxicity in a newborn. *Pediatrics* 1971; 47:94-96.
22. Jacobson SJ, Jones K, Jhonson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992; 339:530-533.
23. Schou M. What happened later to the lithium babies? Follow-up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr Scand* 1976;54:193-197.
24. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 1994; 93:137-150.
25. Ernst CL, Goldberg JF. The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 2002; 63(suppl 4):42-55.
26. Tennis P, Eldridge RR, the International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory Committee. Preliminary results on pregnancy outcomes in women using lamotrigine. *Epilepsia* 2002; 43(10):1161-1167.

27. Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt JMR, Power JDB, Koren G, Einarson TR. Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies. *BMJ* 1998; 317: 839-43.
28. Llewellyn A, Stowe ZN. Psychotropics medications in lactation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 2): 41-52.
29. Patton SW, Misri S, Corral MR, Perry KF, Kuan AJ. Antipsychotic medication during pregnancy and Lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk. *Can J Psychiatry* 2002; 47: 959-65.

This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.