

AFINAL, O LÍLIO É UM TERATÓGENO RELEVANTE?

AFTER ALL, IS LITHIUM A RELEVANT TERATOGEN?

Resumo

O lítio já foi apontado nos anos de 1980 como um forte teratôgeno. Uma revisão de estudos posteriores realizada nos anos 1990 estimou que o risco de malformações cardíacas era menor do que o relatado e deveria estar entre 0,9% a 12%.

Este artigo revisa os dados destes estudos e assinala possíveis vieses que podem colocar em dúvida as estimativas aceitas na atualidade. Concluiu-se que, considerando as sérias limitações dos estudos retrospectivos, caso-controle e prospectivos sobre este tema, o potencial teratogênico do lítio não deve ser desprezado e, portanto, é uma medicação que deve ser prescrita com muito critério durante a gravidez. Quando houver a exposição, é aconselhável realizar uma ecocardiografia fetal e neonatal para excluir a possibilidade de anomalias cardíacas. Antipsicóticos e lamotrigina podem ser possíveis alternativas para o tratamento do transtorno bipolar durante a gravidez.

Palavras-chave: lítio, gravidez, teratogenicidade

Abstract

A major concern brought on by bipolar patients of reproductive age is the possibility of the fetus exhibits a congenital malformation secondary to medications. Lithium has been touted in the 1980s as a powerful teratogen. A review of subsequent studies conducted in the 1990s estimated that the risk of cardiac malformations should be between 0.9% to 12.0%.

This article reviews the data from these studies and highlights possible biases that may cast doubt on the accepted estimates today. It was concluded that considering the serious limitations of the retrospective, case control and prospective studies about this topic, lithium should not be considered an insignificant teratogen, and hence should be given very carefully in pregnancy. When there is exposure, it is advisable to perform a fetal and neonatal echocardiography to exclude the possibility of cardiac anomalies. Antipsychotics and lamotrigine seem to be possible alternatives for the treatment of bipolar disorder during pregnancy.

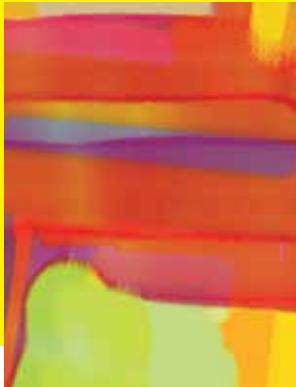
Keywords: lithium, pregnancy, teratogenesis

INTRODUÇÃO

Não é infrequente o psiquiatra ser questionado na sua clínica a respeito dos riscos reprodutivos de pacientes com transtornos psíquicos diversos. Perguntas acerca da hereditariedade da doença, dos riscos obstétricos relacionados à mesma e ao tratamento durante a gravidez, e dos potenciais efeitos tóxico para prole a curto e a longo prazo da exposição a medicações durante a gravidez, colocam o médico numa desafiadora tarefa de ponderações e julgamentos difíceis.

Uma preocupação importante trazida pelas pacientes em idade reprodutiva é a possibilidade do concepto apresentar alguma malformação congênita. Sabe-se que, na atualidade, cerca de 0,52% da população feminina em idade fértil encontra-se em uso de medicações estabilizadoras do humor ou antipsicóticas para o tratamento do transtorno bipolar¹. Os dados relacionados a este transtorno e ao seu tratamento parecem tornar esta situação clínica particularmente complexa. Parece haver uma associação entre algumas malformações congênitas menores e o transtorno bipolar, como palato elevado, língua sulcada e aumento da diferença entre o primeiro e o segundo dedo². Algumas das medicações mais utilizadas na terapêutica apresentam considerável potencial teratogênico já com especificidades de órgãos descritas na literatura, como o valproato (espinha bífida, malformações cardíacas e de grandes vasos, dígitos, ossos cranianos e cérebro), a carbamazepina (anomalias do trato urinário) e topiramato (hipospádia e malformações cerebrais)³.

Ainda que já se tenha passado mais de meio século de aplicação clínica no transtorno bipolar, o lítio continua sendo considerado uma medicação de primeira linha para o tratamento de mania aguda e de manutenção⁴. Este status foi alcançado em decorrência de sua definida eficácia. Um estudo de Viguera et al. exemplifica este aspecto: dentre as bipolares eutímicas que optam por descontinuar o lítio quando se descobrem grávidas, 52% apresentam



AMAURY CANTILINO¹, JOEL RENNÓ JR², HEWDY LOBO RIBEIRO³, JULIANA PIRES CAVALSAN⁴, RENAN ROCHA⁵

¹Diretor do Programa de Saúde Mental da Mulher da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). Professor Adjunto do Departamento de Neuropsiquiatria da UFPE. ²Médico Psiquiatra. Diretor do Programa de Saúde Mental da Mulher (ProMulher) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo. Doutor em Psiquiatria pela FMUSP. Membro fundador da International Association for Women's Mental Health. Médico do Corpo Clínico do Hospital Israelita Albert Einstein – SP. ³Psiquiatra Forense, Psicogeriatra e Psicoterapeuta pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Psiquiatra do ProMulher do Instituto de Psiquiatria da USP. ⁴Psiquiatra do Programa de Saúde Mental da Mulher (ProMulher) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo. ⁵Médico Psiquiatra. Coordenador do Serviço de Saúde Mental da Mulher das Clínicas Integradas da Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC).

recorrência de episódios em até 40 semanas, percentual consideravelmente maior do que o esperado, caso permanecessem com a medicação (21%)⁵. Os mais de 50 anos de estudos, no entanto, não foram suficientes para definir claramente o potencial teratogênico do lítio. As informações disponíveis podem levar a interpretações e percepções de risco diversas.

Esta revisão objetiva expor os dados a respeito do assunto e fundamentar uma posição interpretativa a respeito dos mesmos.

O QUE DIZEM OS ESTUDOS?

Os primeiros relatos a respeito da exposição ao lítio nos anos de 1960 apontavam para uma taxa elevada de malformações cardíacas, sobretudo a anomalia de Ebstein. A Anomalia de Ebstein (AE) é um defeito congênito da valva tricúspide e do ventrículo direito em que os anexos dos folhetos da válvula septal e posterior apresentam deslocamento apical. Esta anomalia rara representa menos que 1,5% de todas as cardiopatias congênitas. As estratégias de manejo para a AE correlacionam-se com a idade do paciente e a gravidade da doença cardíaca e/ou anomalias cardíacas associadas. Reparo da valva tricúspide ou substituição da válvula são os procedimentos cirúrgicos adotados geralmente ⁶.

Estes relatos iniciais levaram à fundação do Lithium Baby Register em 1968⁷. Mulheres que utilizaram lítio na gravidez e os médicos que as acompanhavam eram estimulados a relatar voluntariamente os resultados da exposição. Os primeiros resultados já provocaram alerta para prescritores quanto ao risco elevado de malformações cardíacas com sugestão de uma política restritiva sobre o uso do lítio em mulheres em idade fértil e grávidas⁸. Os dados coletados ao longo dos anos 1970 contavam com 225 casos, dentre estes, 25 recém-nascidos apresentaram malformações, sendo 6 delas a AE e 12 defeitos cardíacos diversos. Além destes 225 casos, foram relatadas 10 mortes pós-natais (na primeira semana) e 7 natimortos. Estas taxas de complicações estavam consideravelmente acima das esperadas, o que levou a recomendação da utilização de lítio na gravidez apenas quando fosse absolutamente necessário⁹.

Obviamente, deve-se considerar o fato de que houve um provável viés de seleção na forma de coletar os dados e que uma parcela significativa de casos de mulheres tratadas com lítio grávidas de crianças sem malformações não foram reportados. No entanto, chama a atenção o fato de que na maioria dos casos relatados as anomalias eram do sistema cardiovascular.

Num estudo de Kallen, citado numa revisão de Yacobi & Ornoy,

foram pesquisadas todas as crianças com defeitos cardíacos nascidas de 716 mulheres hospitalizadas para tratamento de transtorno bipolar e estes casos foram comparados a dois controles combinados para cada criança malformada. Quatorze defeitos cardíacos foram identificados, duas vezes mais do que a taxa esperada. Uma criança teve uma anomalia cromossômica e, portanto, foi excluída. Entre as 13 restantes, sete tinham defeito do septo ventricular e duas tiveram um sopro sistólico - todas consideradas anomalias relativamente leves. Não houve diferença significativa na taxa de exposição ao lítio entre os lactentes malformados (3/13) e controles (4/20). Assim, o lítio não pôde ser associado com o aumento da taxa de anomalias cardíacas. Uma possível explicação para a falta desta associação foi o fato de que a maioria das mulheres interrompeu o lítio uma vez que a gravidez foi diagnosticada¹⁰.

Um outro estudo caso-controle, do mesmo autor, também tentou relativizar este risco. Vinte e cinco casos de AE e 44 casos de atresia tricúspide foram coletados. Além destes, 15 casos de AE que foram relatados na França também foram acrescentados. Nenhuma dessas crianças com AE ou com atresia tricúspide haviam sido expostas in útero ao lítio¹⁰.

Estes, dentre outros estudos com desenhos semelhantes, levaram o eminente pesquisador Lee Cohen e colaboradores a publicar um influente artigo no prestigioso periódico JAMA (The Journal of the American Medical Association). Neste artigo, os autores afirmam que a informação inicial sobre o risco teratogênico do tratamento com lítio foi derivada de relatos retrospectivos tendenciosos, e que dados epidemiológicos mais recentes indicavam que o risco teratogênico da exposição de lítio no primeiro trimestre era menor do que o sugerido anteriormente. Assim, aconselhava que o manejo clínico de mulheres com transtorno bipolar que têm potencial para engravidar deveria ser modificado com esta nova estimativa de risco (em 1994, época da publicação deste artigo, o lítio era intensamente evitado na gravidez). A estimativa de Cohen et al para AE quanto à exposição ao lítio era de 0,1% a 0,05% (o risco basal é de 1:20000 nascidos vivos). O risco de outros defeitos cardiovasculares se situaria entre 0,9%, em estudos prospectivos a 12% em estudos retrospectivos¹¹. O fato é que após este artigo, observa-se uma atitude bem mais benevolente entre os pesquisadores quanto ao potencial risco do lítio nos artigos de revisão sobre o assunto¹². Na verdade, a fim de verificar ou refutar a verdadeira correlação entre litioterapia na gravidez e teratogenicidade, estudos prospectivos muito maiores deveriam ser realizados¹⁰. Ademais, 12% de taxa de malformação cardíaca não parece desprezível.

ARTIGO DE REVISÃO

por AMAURY CANTILINO¹, JOEL RENNÓ JR.², HEWDY LOBO RIBEIRO³, JULIANA PIRES CAVALSAN⁴, RENAN ROCHA⁵, RENATA DEMARQUE⁶, JERÔNIMO DE ALMEIDA MENDES RIBEIRO⁷, GISLENE VALADARES⁸, ANTÔNIO GERALDO DA SILVA⁹

ARTIGO

ALGUMAS OBSERVAÇÕES

Uma situação importante pode ter levado a um outro viés nas novas estimativas de risco realizadas por Cohen e colaboradores. Uma vez que nos anos 1980 havia uma percepção de risco exacerbada em relação a sua teratogênese, mulheres expostas ao lítio mais frequentemente podem ter tido ciência de eventuais malformações. Os desfechos dessas gravidezes podem eventualmente ter mudado em decorrência disso. Vejamos os dados abaixo.

Num estudo prospectivo, 72 mulheres tratadas com lítio na gravidez foram incluídas. Destas, 6 tiveram interrupção da gravidez, 4 resultaram em abortos espontâneos no primeiro trimestre e 12 foram perdidas no seguimento. Apenas 50 restaram com bebês nascidos vivos, duas delas relataram malformações: uma menin-

gomiellocele lombar e, outra, hérnia inguinal unilateral. A taxa de anomalias não foi diferente do que normalmente é observado em controles. Não houve casos de anomalias cardíacas. É importante frisar que entraram nas estatísticas os nascidos-vivos. Não se sabe o que levou a abortamento (voluntários ou espontâneos) em 14% das gravidezes e o que aconteceu com 17% das mulheres incluídas no estudo¹³.

Em outro estudo prospectivo, controlado, Jacob-Filho et al. estudaram o resultado da gravidez de 138 mulheres expostas ao lítio (que deram origem a 105 nascidos vivos) e 148 controles. Eles observaram um caso de anomalia de Ebstein, mas não conseguiram mostrar qualquer diferença em relação a anomalias congênitas maiores nos nascidos vivos entre os controles e grupo exposto ao lítio (2% x 3%)¹⁴. No entanto, uma observação atenta revela que o grupo exposto ao lítio teve 19% de abortamentos (espontâneos

efha.com.br

TPDS	APPr	Nti	CEc	CpSB	PrNu	CpAB	ECT	OdOn	SIMp	ReSi	ComSt	EDU
TRATAMENTO POR PERFIL DIAGNÓSTICO SEMELHANTE	PROJETO APPRIME	NÚCLEO DE TERAPIA INTENSIVA	CENTRO DE EDUCAÇÃO CONTINUADA	CENTRO DE PESQUISAS SINAPSE / BAIRRAL	PRIMARY NURSING APPLICATION	COMPLEXO PAISAGÍSTICO AMÉRICO BAIRRAL	ELETRO CONVULSO TERAPIA	ODONTOLOGIA EM PSQUIATRIA	SIMPÓSIOS BAIRRAL	RESIDÊNCIA MÉDICA EM PSQUIATRIA	COMUNIDADE TERAPÊUTICA RURAL SANTA CARLOTA	BAIRRAL.EDU GERANDO CONHECIMENTO

www.bairral.com.br
19 3863.9400 PABX
19 3863.4255 FAX
bairral@bairral.com.br

BAIRRAL

A PSQUIATRIA HOSPITALAR DO FUTURO
HOJE

DR. VAN HANSEN DE CAVALIERA - DIRETOR TÉCNICO MÉDICO
CRM 48802 - RQE 158403

RENATA DEMARQUE⁶, JERÔNIMO DE A. M. RIBEIRO⁷, GISLENE VALADARES⁸, ANTÔNIO GERALDO DA SILVA⁹

⁶Psiquiatra do Programa de Saúde Mental da Mulher (ProMulher) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (USP), São Paulo. ⁷Médico Psiquiatra. Especialista em Psiquiatria pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Pesquisador do Grupo de Psiquiatria – Transtornos Relacionados ao Puerpério, pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA). Professor Associado do Centro de Estudos José de Barros Falcão (CEJBF). ⁸Médica Psiquiatra pela Associação Brasileira de Psiquiatria. Mestre em Farmacologia e Bioquímica Molecular. Membro fundador do Serviço de Saúde Mental da Mulher do HC-UFMG, do Ambulatório de Acolhimento e Tratamento de Famílias Incestuosas (AMEFI, HC-UFMG), da Seção de Saúde Mental da Mulher da WPA e da International Association of Women's Mental Health. ⁹Psiquiatra. Especialista em Psiquiatria e Psiquiatria Forense pela ABP-AMB-CFM. Doutorado em Bioética pela Universidade do Porto – CFM. Psiquiatra da Secretaria de Saúde do Distrito Federal – SES-DF. Diretor Científico do PROPSIQ. Presidente da ABP-2010/2013.

ou “terapêuticos”) versus 14% no grupo controle.

Um estudo prospectivo israelense que incluiu 105 mulheres grávidas expostas ao lítio (86% foram expostas no primeiro trimestre), teve 79 nascidos vivos. Houve uma taxa de 8,7% de interrupções (comparada com 2,9% nos controles) e 14,3% de abortos espontâneos (comparada com 5,9% nos controles)¹⁵. Estes dados sugerem que o impacto real do lítio pode ter sido sub-representado, uma vez que muitas mulheres que engravidam durante o tratamento com lítio preferiram abortar os fetos malformados. Vale ressaltar que as estimativas de risco teratogênico eram feitas a partir dos nascidos vivos. Este aspecto já foi apontado por outros pesquisadores¹⁶.

POSICIONAMENTO

É uma lástima que nós, após mais de meio século de pesquisas, ainda não tenhamos uma resposta simples para dar às nossas indagadoras pacientes. Revendo os dados acumulados até hoje a respeito da exposição ao lítio e malformações cardiovasculares, incluindo anomalia de Ebstein, é de se concluir que o risco é menor do que pensado nos anos 1980. No entanto, estudos prospectivos maiores, assim como os realizados com antidepressivos e anticonvulsivantes, serão necessários para que se tenha maior convicção de que a chance é pequena. Metodologias que avaliem as razões dos abortamentos “espontâneos” e “terapêuticos” também devem ser estimuladas. É possível que muitos dos abortamentos “terapêuticos” tenham ocorrido por causa de malformações relacionadas ao lítio. Como os estudos só investigam os nascidos vivos, um dado fundamental sobre o potencial teratogênico está perdido nas pesquisas realizadas até a atualidade.

Até que apareçam dados mais robustos apontando o inverso, o lítio deveria ser considerado um teratôgeno relevante. Somando-se a isso à possibilidade de toxicidade neonatal (em muito relacionada ao nível sérico), as gravidezes de mulheres tratadas com lítio devem ser consideradas de risco. É aconselhável que se realize uma ultrassonografia fetal por volta da 20ª semana de gestação para detecção precoce de eventuais anomalias cardíacas além de ecocardiografia e eletrocardiograma no recém-nascido logo após o parto. O monitoramento frequente da litemia e os cuidados com o status hidroeletrolítico serão fundamentais para que os efeitos tóxicos no conceito sejam minimizados.

Diante de casos de transtorno bipolar com episódios brandos ou moderados e em número pequeno no passado, sugere-se ponderar pela suspensão do lítio e eventual retomada após a orga-

nogênese. A manutenção do lítio no primeiro trimestre poderia ser considerada em casos graves e com repercussões funcionais importantes, após discussão exaustiva dos potenciais riscos e benefícios do uso da medicação juntamente com a paciente e seus familiares. Há indícios de que a suplementação precoce de folato pode diminuir a chance de anomalias cardíacas relacionadas ao lítio¹⁷.

Uma pesquisa recomenda que um regime máximo de dosagem do lítio na gravidez com base em um modelo farmacocinético de base fisiológica. O modelo simula a concentração de lítio em órgãos e tecidos de uma mulher grávida e do seu feto. Em primeiro lugar, modelaram-se perfis de concentração de lítio dependentes do tempo resultantes da terapia com lítio conhecida por ter causado defeitos congênitos. Em seguida, foram identificadas concentrações máximas e médias de lítio fetais durante o tratamento. Em seguida, foi desenvolvido um regime de terapia de lítio para maximizar a concentração de lítio no cérebro da matriz, mantendo ao mesmo tempo a concentração fetal baixa o suficiente para reduzir o risco de defeitos congênitos. O regime de dosagem máxima sugerido pelo modelo de lítio foi de 1200 mg por dia, divididos em três tomadas¹⁸. Esta sugestão, no entanto, carece de comprovação clínica.

Alternativas terapêuticas mais seguras também podem ser consideradas (p.ex., antipsicóticos, lamotrigina). Um estudo liderado por um pesquisador chamado Epstein, aponta que o uso de antipsicóticos atípicos para o tratamento do transtorno bipolar tem aumentado ao longo dos últimos anos, enquanto o inverso vem sendo observado em relação ao lítio¹⁹.

Correspondência
Amaury Cantilino
Av. Domingos Ferreira, 2160. Sala 108.
CEP: 51111-020
Boa Viagem. Recife - PE
E-mail: cantilino@yahoo.com.br

Fonte de financiamento e conflito de interesse inexistente

Referências

1. Barbui C, Conti V, Purgato M, Cipriani A, Fortino I, Rivolta AL, Lora A. Use of antipsychotic drugs and mood stabilizers in women of childbearing age with schizophrenia and bipolar disorder: epidemiological survey. *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2013; 1:1-7.
2. Akabaliev V, Sivkov S, Mantarkov M, Ahmed-Popova F. Minor physical anomalies in patients with bipolar I disorder and normal controls. *J Affect Disord.* 2011 ;135:193-200.
3. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. Associations between particular types of fetal malformation and antiepileptic drug exposure in utero. *Acta Neurol Scand.* 2013;6. (Epub ahead of print).
4. Fountoulakis KN, Kasper S, Andreassen O, Blier P, Okasha A, Severus E, Versiani M, Tandon R, Möller HJ, Vieta E. Efficacy of pharmacotherapy in bipolar disorder: a report by the WPA section on pharmacopsychiatry. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2012;262 :1-48.
5. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry.* 2000;157:179-84.
6. Osiro S, Tiwari KJ, Mathenge N, Rodriguez JR, Tubbs RS, Loukas M. When Lithium Hurts: A Look at Ebstein's Anomaly. *Cardiol Rev.* 2012; 24. [Epub ahead of print].
7. Weinstein MR. The international register of lithium babies. *Drug Inf J* 1976; 10:94-100.
8. Weinstein MR, Goldfield M. Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry.* 1975;132:529-31.
9. Weinstein MR. Lithium treatment of women during pregnancy and in the post-delivery period. In: Johnson FN, editor. *Handbook of lithium therapy.* Lancaster England: MTP, 1980: 421-429.
10. Yacobi S, Ornoy A. Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2008;45:95-106.
11. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA.* 1994;271:146-50.
12. 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.
13. Cunniff CM, Sahn DJ, Reed KL, Chambers CC, Johnson KA, Jones KL. Pregnancy outcome in women treated with lithium. *Teratology Society Abstracts* 1989;39:447-448.
14. Jacobson SJ, Jones K, Johnson K, Ceolin L, Kaur P, Sahn D, Donnenfeld AE, Rieder M, Santelli R, Smythe J, Pastuszak A, Einarson T, Koren G. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet* 1992;339:530-534.
15. Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E, Arnon J, Ornoy A. Pregnancy outcome after in-utero exposure to lithium: a prospective controlled cohort study. Abstract presented in the 46th annual meeting of the American Teratology Society, Tucson, Arizona. June, 2006.
16. Warner JP. Evidence-based psychopharmacology 3. Assessing evidence of harm: What are the teratogenic effects of lithium carbonate? *Br Assoc Psychopharm* 2000;14:77-80.
17. Linask KK. The heart-placenta axis in the first month of pregnancy: induction and prevention of cardiovascular birth defects. *J Pregnancy.* 2013;2013:320413. Acessado em: <http://www.hindawi.com/journals/jp/2013/320413/>
18. Horton S, Tuerk A, Cook D, Cook J, Dhurjati P. Maximum Recommended Dosage of Lithium for Pregnant Women Based on a PBPK Model for Lithium Absorption. *Adv Bioinformatics.* 2012;2012:352729. Acessado em: <http://www.hindawi.com/journals/abi/2012/352729/>
19. Epstein RA, Bobo WV, Shelton RC, Arbogast PG, Morrow JA, Wang W, Chandrasekhar R, Cooper WO. Increasing use of atypical antipsychotics and anticonvulsants during pregnancy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2012;5. [Epub ahead of print].