

## TRATAMENTO DO TRANSTORNO BIPOLAR DURANTE A GRAVIDEZ

### TREATMENT OF BIPOLAR DISORDER DURING PREGNANCY

#### Resumo

Esta revisão tem por objetivo discutir criticamente as diversas diretrizes existentes para o tratamento do transtorno bipolar durante a gravidez. Abordam-se os riscos de recaídas (maníacas e depressivas) no curso da gravidez, em contraposição aos riscos e benefícios vinculados ao uso dos diversos medicamentos para o tratamento do transtorno bipolar. As diferentes diretrizes são abordadas em suas divergências e convergências. São discutidos os benefícios e riscos potenciais dos estabilizadores do humor (sais de lítio e anticonvulsivantes), assim como os dados existentes sobre os antipsicóticos típicos e atípicos.

**Palavras-chave:** Transtorno bipolar, gravidez, estabilizadores do humor.

#### Abstract

The objective of this review is to critically discuss the several guidelines available for the treatment of bipolar disorder during pregnancy. The risks of relapse (manic and depressive) over the course of pregnancy are addressed, in contrast with the risks and benefits associated with the use of different drugs to treat the disorder. The guidelines available are discussed in terms of their discrepant and convergent aspects. The benefits and potential risks of the use of mood stabilizers (lithium salts and anticonvulsants) are outlined, as is the existing body of knowledge on typical and atypical antipsychotic agents.

**Keyword:** Bipolar disorder, pregnancy, mood stabilizers.

#### INTRODUÇÃO

Para as mulheres com transtorno bipolar (TB), o período gravídico-puerperal associa-se a riscos significativamente maiores de recaídas (maníacas ou depressivas), seja durante a gravidez<sup>1</sup>, seja no

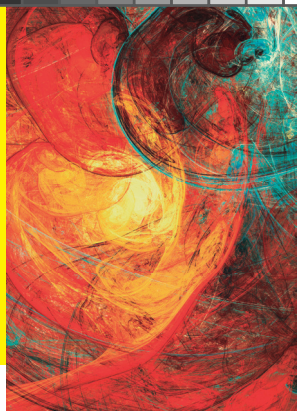
puerpério<sup>2</sup>. As preocupações com segurança (efeitos colaterais, teratogênese, dismorfogênese) precisam ser consideradas em balanço com os riscos inerentes às recaídas, como suicídio, acidentes, abuso de drogas, exposição a doenças sexualmente transmissíveis, etc.<sup>3</sup>.

A possibilidade de gravidez, em todas as mulheres em idade reprodutiva, deveria ser levada em conta ao se planejar, desde o início, o tratamento do TB. Deve-se ter em mente que a gravidez não planejada é particularmente comum para as mulheres afetadas pelo TB<sup>4</sup>.

Diversos estudos indicam maior taxa de recorrência do TB durante a gravidez<sup>1,5</sup>. Mais ainda, Blehar et al.<sup>6</sup> relataram exacerbação da gravidade dos sintomas em cerca de metade das mulheres na gravidez. Considera-se que diversos fatores patofisiológicos, como a alteração dos níveis de estrógeno, processos inflamatórios e alterações dos biorritmos, venham a convergir para o agravamento desses quadros na gravidez.

As mulheres que interrompem o uso de estabilizadores do humor durante a gravidez têm o dobro de recaídas na gravidez face àquelas que continuam o seu uso (85,5 versus 37%). Em sua maioria, os episódios relatados na gravidez são depressivos ou disfóricos (episódios mistos) e geralmente são mais longos que o usual<sup>7</sup>. Compreende-se, em decorrência do exposto, que a gravidez deva ser considerada um período de alto risco para recaídas do TB. Para cerca de metade das mulheres, essa recaída ocorre já no primeiro trimestre da gravidez. O risco de recaída aumenta quando a retirada das medicações é feita de forma abrupta (ao invés de ser gradualmente retirada previamente à gravidez)<sup>7</sup>.

As mulheres que apresentam TB tendem a ser mais propensas à obesidade, mais sedentárias e a ter antecedentes de abuso/dependência de álcool ou drogas. Todos esses fatores devem ser considerados ao planejar seu tratamento durante a gravidez<sup>8</sup>. É importante



## JOSÉ ALBERTO DEL PORTO<sup>1</sup>, NELSON LORENZO OITAVEN JR.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professor titular, Departamento de Psiquiatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. <sup>2</sup> Ginecologista e obstetra, Hospital Sagrada Família, Salvador, BA.

lembrar que os neurolépticos atípicos (em particular a clozapina, a olanzapina e a quetiapina) contribuem para aumentar o apetite e o ganho de peso, podendo contribuir para o desenvolvimento do diabetes melito nas pessoas predispostas.

Ao se planejar a gravidez, o médico deve ter em mente que os antipsicóticos convencionais e alguns dos chamados “atípicos”(como a risperidona e amisulprida) elevam muito os níveis da prolactina, o que interfere na ovulação e diminui a fertilidade<sup>9</sup>.

Existem várias diretrizes, desenvolvidas nos últimos anos, para orientar os psiquiatras e obstetras no manejo do TB no período gestacional e no puerpério, todas buscando basear-se em evidências, em que pese a paucidade de estudos existentes e as limitações inerentes a essa área, que não permite a realização de estudos randomizados e controlados, por razões óbvias. As diferentes *guidelines* diferem consideravelmente entre si, porque diferem no peso que dão às evidências encontradas e na interpretação dos resultados obtidos. Uma recente revisão da literatura<sup>3</sup> encontrou nove diretrizes produzidas por organizações profissionais reconhecidas internacionalmente: Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists (RANZCP)<sup>10</sup>; American Psychiatric Association (APA)<sup>11</sup>; Department of Veterans Affairs & Department of Defense Management<sup>12-14</sup>; National Institute for Health and Care Excellence (NICE)<sup>15</sup>; Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT)<sup>16,17</sup>; Japanese Society for Mood Disorders (JSMD)<sup>18</sup>; e World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)<sup>19-21</sup>.

Caso as pacientes tenham quadros mais leves e possam interromper os medicamentos durante a gravidez, os psicotrópicos devem ser retirados muito gradualmente, devendo as pacientes estarem estáveis por um período mínimo de 4 a 6 meses, depois de terem sido avaliadas como tendo baixo risco de recaídas. Em todos os casos, as pacientes e os seus familiares devem ser orientados quanto ao risco de recaídas e também quanto aos potenciais efeitos teratogênicos dos medicamentos. As evidências disponíveis devem ser ponderadas frente às limitações do conhecimento científico na área. Quando a farmacoterapia estiver indicada, recomenda-se, sempre que possível, a monoterapia, nas doses mais baixas possíveis<sup>22,23</sup>.

Embora a suplementação com ácido fólico proteja contra a ocorrência espontânea de espinha bífida, não há evidências que indiquem que o ácido fólico, mesmo em altas doses, proteja contra a espinha bífida associada ao uso de anticonvulsivantes<sup>24</sup>. Recentes estudos alertam para a potencial associação entre níveis muito elevados de folato na mãe e risco do espectro autista para as crianças<sup>25</sup>.

Paton et al.<sup>26</sup> observam que o ácido valproico (e produtos relacionados, como o divalproato de sódio), em que pesem as recomendações em contrário, ainda são prescritos para mulheres que possam ficar grávidas. Os autores enfatizam os riscos dessa prática, devido ao alto potencial teratogênico e aos distúrbios do neurodesenvolvimento em crianças expostas *in utero* a esse medicamento.

As diretrizes canadenses<sup>17</sup> recomendam sempre que as decisões relativas ao uso de medicamentos psicotrópicos na gravidez sejam tomadas em conjunto com a equipe obstétrica.

### SAIS DE LÍLIO

O uso do lítio na gravidez, em especial no primeiro trimestre, era sistematicamente evitado, na década de 1970 e anos seguintes, em função do temor de sua associação com a anomalia de Ebstein<sup>27</sup>; mais recentemente, essa posição mudou, considerando-se que o risco absoluto fora superestimado.

Em 1864, Wilhelm Ebstein descreveu uma anomalia da valva tricúspide na autópsia de um jovem de 19 anos que morreu depois de anos de dispneia, arritmias cardíacas e cianose<sup>28</sup>. A anomalia de Ebstein é um defeito raro da valva tricúspide, que ocorre em 1:200.000 nascimentos vivos, caracterizada por malformação dos folhetos posterior e septal da tricúspide e dilatação do átrio direito. Cerca de 10 a 30% dos pacientes com a anomalia de Ebstein tem, concomitantemente, atresia ou estenose da artéria pulmonar, coarctação da aorta, defeitos do septo ventricular e prolapso da valva mitral, além de tetralogia de Fallot<sup>28</sup>. A associação do lítio à anomalia de Ebstein já fora discutida por Schou et al.<sup>29</sup>; porém, sabe-se atualmente que a prevalência dessa condição, quando se faz uso do lítio, é de 0,05 a 0,1%, o que representa 20 a 40 vezes o risco de ocorrência na população geral. Em termos absolutos, tratando-se de uma anomalia bastante rara, mesmo com esse aumento,



# ARTIGO DE REVISÃO

JOSÉ ALBERTO DEL PORTO  
NELSON LORENZO OITAVEN JR.

# ARTIGO

a sua incidência continua sendo bastante baixa<sup>30</sup>. Existem também algumas sugestões de que o lítio possa estar associado a discreto aumento de defeitos do tubo neural<sup>31</sup>. No entanto, uma revisão sistemática e metanálise recente não registraram aumento significativo do risco de malformações congênitas<sup>32</sup>.

Durante a gravidez, o aumento da taxa de filtração glomerular leva à substancial redução dos níveis plasmáticos do lítio; caso não sejam feitas as adequadas correções, pode haver aumento do risco de recidivas da doença. Considerando as alterações fisiológicas que ocorrem na gravidez, os níveis plasmáticos do lítio devem ser inicialmente monitorados a cada 4 semanas, passando a ser monitorados semanalmente após a 36ª semana<sup>10</sup>. Cumpre lembrar que, após o término da gravidez, a taxa de filtração glomerular retorna aos níveis basais, devendo o lítio ser reduzido para evitar intoxicação. As funções tireoidiana e renal devem ser cuidadosamente monitoradas, assim como os níveis do cálcio<sup>10</sup>.

A ultrassonografia de primeiro trimestre com vistas ao rastreamento das cromossomopatias, particularmente avaliando a translucência nucal, deve ser feita entre a 11ª e a 14ª semanas; a ultrassonografia morfológica de 2º trimestre, entre a 20ª e a 24ª semanas; e um scan morfológico em atenção à ecocardiografia deve ser feito na 20ª semana. Como os bebês cujas mães usam lítio podem ter maior peso relativo à idade gestacional, o crescimento deve ser monitorado, em especial no 3º trimestre.

Sempre que possível, o lítio deve ser interrompido 24-48 horas antes do parto e depois reintroduzido, nos níveis prévios à gestação. A adequada hidratação deve ser providenciada, uma vez que o lítio se opõe à ação do hormônio antidiurético, causando diurese de baixa densidade.

Recomenda-se, ademais, que as mães em uso de lítio não amamentem, em função da passagem do lítio para o leite materno.

O lítio ultrapassa a placenta, havendo equilíbrio entre a circulação materna e fetal, podendo haver efeitos adversos perinatais quando houver altas concentrações de lítio por ocasião do nascimento<sup>33</sup>. A exposição a níveis elevados do lítio pode aumentar, para o recém-nascido, o risco de diabetes melito, disfunção da tireoide, síndrome

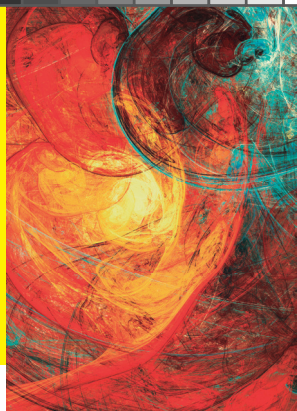
do *floppy baby* e disfunções cardíacas<sup>31,34</sup>. A redução do lítio no final da gravidez deve ser feita para que se evitem tais consequências.

Há escassas informações com relação ao neurodesenvolvimento de bebês expostos ao lítio *in utero*; no entanto, as evidências disponíveis não permitem identificar diferenças entre os bebês expostos e os não expostos ao lítio<sup>35</sup>.

Embora algumas *guidelines* não indiquem o lítio durante o primeiro trimestre da gravidez (por exemplo, as do NICE, 2006<sup>15</sup>), considera-se, hoje, que o risco de teratogênese seja significativamente menor do que o que ocorre com o ácido valproico e a carbamazepina (os quais devem ser sempre evitados). Os riscos de interromper o lítio e o aumento das taxas de recaída da doença na gestação devem ser considerados com cuidado, uma vez que crises maníacas e depressivas podem ser danosas para a mãe e para o feto.

De acordo com as *guidelines* do NICE<sup>15</sup>, o lítio não deveria ser utilizado na gravidez senão depois de se tentar o manejo com antipsicóticos; não há, no entanto, consenso absoluto face a essa recomendação. As diretrizes do RANZCP<sup>10</sup>, ao contrário, recomendam o lítio como a opção mais segura durante a gravidez para as mulheres com TB grave. O potencial risco de teratogênese durante o primeiro trimestre deveria ser pesado em relação aos benefícios, de acordo com as diretrizes da CANMAT, JSMD, NICE, RANZCP e WFSBP. As *guidelines* mais recentes [British Association for Psychopharmacology (BAP), RANZCP e WFSBP] reconhecem que o risco de teratogênese fora superestimado, ficando entre 0,05 e 0,1% no primeiro trimestre (0,5 a 1:1000). Caso o tratamento com o lítio continue na gravidez, a monitoração dos níveis plasmáticos deve ser feita cuidadosamente, devido ao aumento da taxa de filtração glomerular e hemodiluição na gravidez. A dose do lítio deve ser cuidadosamente aumentada na gravidez, para que se mantenha o seu potencial terapêutico (cumpre lembrar que, após o nascimento, a taxa de filtração glomerular retorna aos níveis prévios, devendo a dose do lítio ser diminuída convenientemente)<sup>36</sup>. O NICE recomenda interromper o lítio durante o trabalho de parto e assegurar a adequada hidratação<sup>10</sup>.

Enquanto as *guidelines* do RANZCP recomendam a reintrodução do lítio no pós-parto no mesmo nível prévio à gravidez, a BAP recomenda diminuir o nível no pós-parto



## JOSÉ ALBERTO DEL PORTO<sup>1</sup>, NELSON LORENZO OITAVEN JR.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professor titular, Departamento de Psiquiatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. <sup>2</sup> Ginecologista e obstetra, Hospital Sagrada Família, Salvador, BA.

para minimizar reações adversas. As diretrizes do NICE e da RANZCP consideram que o lítio não deva ser dado durante a amamentação, pois 40% do lítio passa para o leite.

### ANTICONSULSIVANTES

Os anticonvulsivantes (amplamente usados no tratamento do TB, desde que não na gravidez) possuem reconhecido risco de induzir a teratogênese. Uma recente revisão de registros prospectivos<sup>37</sup> chegou às seguintes taxas de malformações: 2,7% para a lamotrigina, 2,9% para a carbamazepina e 8,7% para o ácido valproico. A maioria das anormalidades estruturais relaciona-se ao sistema nervoso central, citando-se em particular as anomalias do tubo neural (5-9% para o ácido valproico e 0,5-1% para a carbamazepina), assim como malformações cardíacas, faciais, dos membros e urogenitais<sup>23</sup>. Para o ácido valproico, as malformações parecem ser dose-dependentes, aumentando muito a partir de doses maiores que 1.000 mg/dia<sup>38</sup>. A hipoplasia facial com nariz curto e lábio superior protruso pode ocorrer tanto com o ácido valproico como com a carbamazepina<sup>39</sup>. A carbamazepina tem sido associada à redução do peso ao nascimento e diminuição da circunferência cerebral<sup>40</sup>.

As concentrações séricas da lamotrigina durante a gravidez tendem a diminuir em função do aumento do *clearance* renal e aumento da conjugação ao ácido glicurônico, sendo necessários ajustes da posologia para manter a eficácia terapêutica<sup>41</sup>.

Os riscos relativos à possível associação com fenda palatal e labial, induzida pela lamotrigina, são ainda objeto de discussão<sup>42</sup>.

O registro de 791 mulheres expostas à lamotrigina, em monoterapia [segundo dados do North American AED (antiepileptic drug) Pregnancy Registry], identificou que 16 (2,3%) dos 684 bebês tiveram malformações identificadas ao nascimento. Cinco crianças (7,3/1.000) tiveram fendas orais: três tiveram fenda palatal isolada, uma teve fenda labial isolada e uma teve fenda palatal e labial. A taxa entre as crianças expostas à lamotrigina foi 10,4 vezes maior em comparação a 206.224 não expostas. Os autores Holmes et al.<sup>43</sup> concluíram que as crianças reexpostas à lamotrigina, no primeiro trimestre da gravidez, têm um risco aumentado de apresentar fenda palatal ou labial.

Mais recentemente, em Israel, Diav-Citrin et al.<sup>44</sup>, com base nos dados do Serviço Israelense de Informação Teratológica, entre 1997 e 2008, observaram taxas similares de anormalidades entre 218 crianças expostas à lamotrigina e 865 não expostas. Não houve nenhum registro de alteração labial ou do palato. Os autores advertem, no entanto, para a necessidade de maiores estudos.

As complicações neonatais parecem ser mais importantes para o ácido valproico (alterações do ritmo cardíaco, sintomas de abstinência, agitação, irritabilidade, alterações do tônus muscular, hepatotoxicidade, hipoglicemia, redução do fibrinogênio, etc.). A carbamazepina e a lamotrigina têm sido associadas à hepatotoxicidade, e a lamotrigina, também à síndrome de Stevens-Johnson no bebê<sup>23</sup>.

O ácido valproico tem sido estudado quanto a possíveis prejuízos do neurodesenvolvimento quando usado durante a gestação, como diminuição do QI, prejuízo da aquisição verbal e retardo global do desenvolvimento<sup>45,46</sup>. O risco relativo ao neurodesenvolvimento parece ser dose-dependente e se agrava quando os anticonvulsivantes são usados em combinação.

### ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS E ATÍPICOS

Uma recente revisão identificou sete estudos sobre a exposição a antipsicóticos na gravidez, sem evidenciar clara associação com nenhuma malformação específica<sup>47</sup>. Gentile et al.<sup>48</sup>, no entanto, advertem para o fato de que ainda não há dados suficientes para que se ateste a sua inocuidade.

Em recente levantamento, Huybrechts et al.<sup>49</sup> coletaram dados do Medicaid Analytic Extract Database, de 2000 a 2010. Das 1.341.715 mulheres grávidas acompanhadas, 9.258 (0,69%) tiveram pelo menos uma prescrição de antipsicótico atípico (AAP) durante o primeiro trimestre, e 733 (0,005%) tiveram uma prescrição de antipsicótico típico. Os autores concluíram: "Não foi encontrado aumento do risco de malformações, seja para antipsicóticos típicos ou atípicos, depois de controladas possíveis variáveis confundidoras, para comorbidades físicas e mentais, com a exceção da *risperidona*". Na verdade, houve discreto aumento do risco relativo e absoluto para a risperidona, o qual, segundo os autores, não pode ser descartado que ocorreu por acaso.



# ARTIGO DE REVISÃO

JOSÉ ALBERTO DEL PORTO  
NELSON LORENZO OITAVEN JR.

# ARTIGO

Concluem, ainda, que o pequeno aumento observado com a risperidona requer estudos adicionais.

Os antipsicóticos podem se associar tanto a alto como a baixo peso para a idade gestacional<sup>50</sup>. Os recém-nascidos, eventualmente, podem apresentar hipertonicidade, tremores e menor maturidade motora quando comparados a controles<sup>51</sup>. A exposição *in utero* aos antipsicóticos atípicos associou-se a atraso transitório no desenvolvimento motor e cognitivo<sup>52,53</sup>; felizmente, o atraso não se mostrou duradouro. Estudos em longo prazo, no entanto, são aguardados<sup>54</sup>.

Considerando o potencial de os antipsicóticos atípicos associarem-se à síndrome metabólica e ao diabetes melito, sugere-se a adequada monitoração das grávidas que os receberem (teste de tolerância à glicose, monitoração mais frequente da glicemia, etc.). Os recém-nascidos devem ser cuidadosamente examinados para sinais extrapiramidais, hipertonia e sintomas da retirada abrupta dos neurolépticos.

As diretrizes canadenses<sup>17</sup> resumem os dados disponíveis para os diferentes fármacos utilizados para tratar o TB na gravidez conforme ilustrado na Tabela 1.

**Tabela 1** - Categorias de risco das principais medicações usadas para o transtorno bipolar na gravidez e na amamentação, de acordo com as diretrizes canadenses<sup>16</sup>

	Categoria de risco na gravidez*	Categoria de risco para a amamentação†
Lítio	D	L4
Anticonvulsivantes		
Carbamazepina	Dm	L2
Divalproato	Dm	L4
Lamotrigina	Cm	L2
Antipsicóticos atípicos		
Aripiprazol	Cm	L3
Clozapina	Bm	L3
Olanzapina	Cm	L2
Quetiapina	Cm	L2
Risperidona	Cm	L2
Ziprasidona	Cm	L2
Antidepressivos ISRS		
Citalopram	Cm	L2
Escitalopram	Cm	L2
Fluoxetina	Cm	L2
Fluoxamina	Cm	L2
Paroxetina	Dm	L2
Sertralina	Cm	L2
Outros antidepressivos		
Bupropiona	Bm	L3

ISRS = inibidores seletivos da recaptção da serotonina.

\* A = estudos controlados não mostram risco; B = não há evidências de risco em humanos; C = o risco não pode ser descartado (faltam dados em humanos; estudos animais positivos ou não foram feitos); D = evidência positiva de risco (porém os benefícios podem sobrepujar os riscos). O "m" indica que a advertência encontra-se na bula inserida pelo indústria farmacêutica.

† L1 = mais segura; L2 = segura; L3 = moderadamente segura; L4 = possivelmente capaz de produzir efeitos danosos; L5 = contraindicada.





## JOSÉ ALBERTO DEL PORTO<sup>1</sup>, NELSON LORENZO OITAVEN JR.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professor titular, Departamento de Psiquiatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. <sup>2</sup> Ginecologista e obstetra, Hospital Sagrada Família, Salvador, BA.

Artigo submetido em 28/03/19, aceito em 01/04/19. Os autores informam não haver conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Fontes de financiamento inexistentes.

**Correspondência:** José Alberto Del Porto, Rua Dr. Diogo de Faria, 1087, conjunto 409, Vila Clementino, CEP 04037-003, São Paulo, SP. E-mail: delporto@uol.com.br

### Referências

1. Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE, Reginaldi D, Lepri B, Baldessarini RJ. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am. J. Psychiatry.* 2011;168:1179-85.
2. Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T, Pop VJ, Kushner SA, Bergink V. Risk of postpartum relapse in bipolar disorder and postpartum psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2016;173:117-27.
3. Graham RK, Tavella G, Parker GB. Is there consensus across international evidence-based guidelines for the psychotropic drug management of bipolar disorder during the perinatal period? *J Affect Disord.* 2018;228:216-21.
4. Galbally M, Snellen M, Lewis A. *Psychopharmacology and pregnancy - treatment efficacy, risks, and guidelines.* Heidelberg: Springer; 2014.
5. Freeman MP, Smith KW, Freeman SA, McElroy SL, Kmetz GE, Wright R, et al. The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry.* 2002;63:284-7.
6. Blehar MC, DePaulo JR Jr, Gershon ES, Reich T, Simpson SG, Nurnberger JI Jr. Women with bipolar disorder: findings from the NIMH Genetics Initiative sample. *Psychopharmacol Bull.* 1998;34:239-43.
7. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1817-24; quiz 1923.
8. Boden R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Andersen M, Kieler H. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ.* 2012;345:e7085.
9. Joffe H. Reproductive biology and psychotropic treatments in premenopausal women with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry.* 2007;68:10-5.
10. Malhi GS, Bassett D, Boyce P, Bryant R, Fitzgerald PB, Fritz K, et al. Royal Australian and New Zealand college of psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders. *Aust N Z J Psychiatry.* 2015;49:1087-206.
11. American Psychiatric Association (APA). *Guideline watch for the practice guideline for the treatment of patients with bipolar disorder.* Arlington: APA; 2005.
12. Management of Bipolar Disorder Working Group. VA/DoD clinical practice guideline for management of bipolar disorder in adults [Internet]. 2010 [cited 2019 May 02]. [www.healthquality.va.gov/bipolar/bd\\_306\\_sum.pdf](http://www.healthquality.va.gov/bipolar/bd_306_sum.pdf)
13. World Health Organization (WHO). *Pharmacological treatment of mental disorders in primary health care.* Geneva: WHO; 2009.
14. Goodwin GM; Consensus Group of the British Association for Psychopharmacology. *Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder, revised second edition: recommendations from the British Association for Psychopharmacology.* *J Psychopharmacol.* 2009;23:346-88.
15. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). *Bipolar disorder: the management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care [Internet]. Clinical guideline [CG38].* 2006 Jul [cited 2019 May 02]. [www.nice.org.uk/guidance/cg38](http://www.nice.org.uk/guidance/cg38)
16. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Beaulieu S, Alda M, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) collaborative update of CANMAT guidelines for the management of patients with bipolar disorder: update 2013. *Bipolar Disord.* 2013;15:1-44.
17. Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for

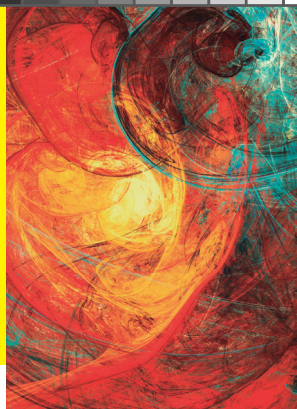


# ARTIGO DE REVISÃO

JOSÉ ALBERTO DEL PORTO  
NELSON LORENZO OITAVEN JR.

# ARTIGO

- Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2018;20:97-170.
18. Kanba S, Kato T, Terao T, Yamada K; Committee for Treatment Guidelines of Mood Disorders, Japanese Society of Mood Disorders, 2012. Guideline for treatment of bipolar disorder by the Japanese Society of Mood Disorders. *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2013;67:285-300.
  19. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2009 on the treatment of acute mania. *World J Biol Psychiatry.* 2009;10:85-116.
  20. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. Task Force on Treatment Guidelines for Bipolar Disorders, The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11:81-109.
  21. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM, Bowden C, Licht RW, Möller HJ, et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2012 on the long-term treatment of bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2013;14:154-219.
  22. Iqbal MM, Gundlapalli SP, Ryan WG, Ryals T, Passman TE. Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J.* 2001;94:304-22.
  23. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry.* 2004;161:608-20.
  24. Patel N, Viguera AC, Baldessarini RJ. Mood-stabilizing anticonvulsants, spina bifida, and folate supplementation: commentary. *J Clin Psychopharmacol.* 2018;38:7-10.
  25. Raghavan R, Riley AW, Volk H, Caruso D, Hironaka L, Sices L, et al. Maternal multivitamin intake, plasma folate and vitamin B12 levels and autism spectrum disorder risk in offspring. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2018;32:100-11.
  26. Paton C, Cookson J, Ferrier IN, Bhatti S, Fagan E, Barnes TR. A UK clinical audit addressing the quality of prescribing of sodium valproate for bipolar disorder in women of childbearing age. *BMJ Open.* 2018;8:e020450.
  27. Weinstein MR, Goldfield M. Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry.* 1975;132:529-31.
  28. Osiro S, Tiwari KJ, Mathenge N, Rodriguez JR, Tubbs RS, Loukas M. When lithium hurts: a look at Ebstein anomaly. *Cardiol Rev.* 2013;21:257-63.
  29. Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, Villeneuve A. Lithium and pregnancy. I. Report from the register of lithium babies. *Br Med J.* 1973;2:135-6.
  30. 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.
  31. Gentile S. Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety. *Expert Opin Drug Saf.* 2012;11:425-37.
  32. McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2012;379:721-8.
  33. Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry.* 2005;162:2162-70.
  34. Llewellyn A, Stowe ZN, Strader JR Jr. The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 6:57-64.
  35. van der Lugt NM, van de Maat JS, van Kamp IL, Knoppert-van der Klein EA, Hovens JG, Walther FJ. Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies. *Early Hum Dev.* 2012;88:375-8.



## JOSÉ ALBERTO DEL PORTO<sup>1</sup>, NELSON LORENZO OITAVEN JR.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Professor titular, Departamento de Psiquiatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP. <sup>2</sup> Ginecologista e obstetra, Hospital Sagrada Família, Salvador, BA.

36. Taylor D, Paton C, Kapur S. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry. 12th ed. Hoboken: Wiley-Blackwell; 2015.
37. Walker SP, Permezel M, Berkovic SF. The management of epilepsy in pregnancy. *BJOG*. 2009;116:758-67.
38. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:193-8.
39. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*. 1989;320:1661-6.
40. Diav-Citrin O, Shechtman S, Arnon J, Ornoy A. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. *Neurology*. 2001;57:321-4.
41. Ohman I, Beck O, Vitols S, Tomson T. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49:1075-80.
42. Hunt SJ, Craig JJ, Morrow JI. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*. 2009;72:1108.
43. Holmes LB, Baldwin EJ, Smith CR, Habecker E, Glassman L, Wong SL, et al. Increased frequency of isolated cleft palate in infants exposed to lamotrigine during pregnancy. *Neurology*. 2008;72:2152-8.
44. Diav-Citrin O, Shechtman S, Zvi N, Finkel-Pekarsky V, Ornoy A. Is it safe to use lamotrigine during pregnancy? A prospective comparative observational study. *Birth Defects Res*. 2017;109:1196-203.
45. Meador KJ, Pennell PB, Harden CL, Gordon JC, Tomson T, Kaplan PW, et al. Pregnancy registries in epilepsy: a consensus statement on health outcomes. *Neurology*. 2008;71:1109-17.
46. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:637-43.
47. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. *J Psychiatr Pract*. 2009;15:183-92.
48. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull*. 2010;36:518-44.
49. Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Paterno E, Desai RJ, Mogun H, Dejene SZ, et al. Antipsychotic use in pregnancy and the risk for congenital malformations. *JAMA Psychiatry*. 2016;73:938-46.
50. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElhatton PR, McAllister-Williams RH. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry*. 2008;192:333-7.
51. Auerbach JG, Hans SL, Marcus J, Maeir S. Maternal psychotropic medication and neonatal behavior. *Neurotoxicol Teratol*. 1992;14:399-406.
52. Peng M, Gao K, Ding Y, Ou J, Calabrese JR, Wu R, et al. Effects of prenatal exposure to atypical antipsychotics on postnatal development and growth of infants: a case-controlled, prospective study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2013;228:577-84.
53. Johnson KC, LaPrairie JL, Brennan PA, Stowe ZN, Newport DJ. Prenatal antipsychotic exposure and neuromotor performance during infancy. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69:787-94.
54. Galbally M, Snellen M, Power J. Antipsychotic drugs in pregnancy: a review of their maternal and fetal effects. *Ther Adv Drug Saf*. 2014;5:100-9.

