

Two weights, one scale: psychopathology and psychopharmacology in pregnant women

Dois pesos, uma balança: psicopatologia e psicofarmacologia na mulher grávida

Catarina Morais da Fonseca¹, Ana Filipa Silva², Maria do Céu Ferreira³

ACeS Grande Porto IV, Centro Hospitalar Póvoa de Varzim – Vila do Conde

Abstract

Depressive and anxiety disorders are the most frequent psychiatric pathologies in women, and pregnancy can trigger or decompensate these pathologies. This review focuses on the prescription of psychotropic drugs in the perinatal period, with an emphasis on the balance between maternal well-being and possible fetal complications. Recent studies are consensual regarding the need to properly diagnose and treat perinatal mental pathology due to the risk of potentially serious maternal-fetal consequences such as suicide and infanticide. Clinical management of psychiatric comorbidities during pregnancy remains a challenge, and the perinatal multidisciplinary approach is a priority to be implemented on a national level.

Keywords: Pregnancy; Psychotropic drugs.

Resumo

As perturbações depressivas e de ansiedade correspondem às patologias psiquiátricas mais frequentes na mulher, sendo a gravidez um fator de risco para o seu desenvolvimento ou descompensação. Esta revisão foca-se na prescrição de psicofármacos no período perinatal, com ênfase no equilíbrio entre o bem-estar materno e as possíveis complicações fetais. Estudos recentes são consensuais quanto à necessidade de diagnosticar e tratar adequadamente a patologia mental perinatal devido ao risco de consequências materno-fetais potencialmente graves, como o suicídio e o infanticídio. A avaliação e orientação das comorbidades psiquiátricas durante a gravidez permanece um desafio, sendo a abordagem multidisciplinar perinatal uma prioridade a ser implementada a nível nacional.

Palavras-chave: Gravidez; Psicofármacos.

INTRODUÇÃO

A gravidez, pelas inerentes alterações biológicas, psicológicas e sociais, constitui uma fase de elevada vulnerabilidade no desencadear ou descompensar da doença mental, como depressão, perturbações de ansiedade ou do sono e psicoses¹.

A evidência mais recente estima que cerca de 20% das mulheres sofrem de depressão pré-natal e em 19% daquelas sem depressão, o início da perturbação de-

pressiva ocorre nas primeiras semanas após o parto^{1,2}.

A depressão pré-natal não tratada é também um dos fatores de risco mais relevantes para a depressão pós-parto e pode ter efeitos adversos no neurodesenvolvimento infantil além de consequências potencialmente

1. Médica interna de Medicina Geral e Familiar, ACeS Grande Porto IV – USF Santa Clara.

2. Médica interna de Medicina Geral e Familiar, ACeS Grande Porto IV – USF Modivas.

3. Assistente Hospitalar de Psiquiatria, Serviço de Psiquiatria, Centro Hospitalar Póvoa de Varzim/Vila do Conde.

devastadoras, como o suicídio e o infanticídio³. Os suicídios representam até 20% de todas as mortes no pós-parto e constituem uma das principais causas de mortalidade periparto, estando muito associados à escassez de tratamento atempado com psicofármacos³.

Relativamente às perturbações psicóticas, cerca de 10% das mulheres grávidas que necessitam de internamento por psicose desenvolvem sintomas psicóticos no pós-parto³.

A incidência de psicose pós-parto é de 0,1 a 0,25% na população em geral, mas as mulheres com doença bipolar têm um risco aumentado de psicose pós-parto e uma em cada cinco tem uma recaída psicótica no período pós-parto. Há também um alto risco de recaída em mulheres com história pessoal ou familiar de psicose pós-parto³.

O diagnóstico de perturbações psiquiátricas na gestação permanece subestimado, assim como as consequências materno-fetais resultantes da ausência do seu tratamento⁴.

Tendo em conta os avanços científicos internacionais neste âmbito, nos últimos anos, em parte relacionados com a criação da subespecialidade em psiquiatria perinatal, torna-se prioritária uma revisão da literatura atual de forma a elaborar princípios gerais de prescrição de psicofármacos na gravidez e pós-parto de aplicação fácil e rápida no contexto clínico. Mais se acrescenta que, a nível nacional, não existem revisões atualizadas e exaustivas neste contexto, passíveis de utilização multidisciplinar pelas especialidades de Medicina Geral e Familiar, Obstetrícia, Psiquiatria e Neonatologia.

METODOLOGIA

Foi realizada uma pesquisa bibliográfica durante o mês de abril de 2021 na base de dados da PubMed, combinando os termos MeSH “Pregnancy” e “Psychotropic Drugs”. Foram selecionados artigos publicados nos últimos 5 anos (2016-2021), priorizando meta-análises, revisões sistemáticas e ensaios clínicos controlados e randomizados, nas línguas portuguesa e inglesa. No total, foram selecionados 16 artigos, tendo os restantes sido excluídos por não se adequarem aos critérios de seleção estabelecidos pelas autoras. Foi ainda consultada

bibliografia em livros técnico-científicos de relevo para o tema em estudo.

PSICOFÁRMACOS NA GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO

Ao longo dos anos, a abordagem da gravidez em mulheres com patologia psiquiátrica foi alvo de controvérsias, havendo momentos na história em que foi altamente desencorajada a continuação da gravidez, dependendo do diagnóstico psiquiátrico⁵.

De facto, os estudos dedicados à psicofarmacologia das doenças mentais na gravidez são relativamente recentes⁵.

Atualmente é consensual que a gravidez não protege contra doenças psiquiátricas e pode até aumentar o risco geral se a medicação for interrompida. A saúde mental da mãe influencia o bem-estar fetal, os resultados obstétricos e o desenvolvimento infantil. A ausência de tratamento adequado da depressão, psicose ou perturbação bipolar na grávida pode prejudicar a gestante, porque conduz a autocuidados deficientes, incumprimento da vigilância obstétrica ou até suicídio, risco de complicações obstétricas e do desenvolvimento do feto como aborto espontâneo, pré-eclâmpsia¹, anomalias placentárias, restrição de crescimento fetal, parto pré-termo, baixo peso ao nascer, hipoglicemia neonatal, entre outras^{3,6,7}, bem como danos ao recém-nascido, variando de negligência até ao infanticídio³.

Por outro lado, o risco de teratogenicidade constitui uma das maiores preocupações relacionadas com a toma crónica de psicofármacos durante a gestação, uma vez que estes atravessam a placenta, contactam com o líquido amniótico⁵ e alcançam o sistema nervoso central fetal, podendo alterar o seu desenvolvimento *in útero* e eventualmente provocar até efeitos após o nascimento⁸.

O período de maior risco situa-se entre a 8.^a e a 12.^a semana da gravidez, quando os principais órgãos fetais estão a ser formados^{3,4}, pelo que deve, sempre que possível, ser evitada a instituição de psicofármacos no primeiro trimestre. Se for necessário o uso de psicofármacos durante este período, estes deverão ser usados na dose mínima indispensável⁴.

Outras preocupações relacionadas com os psicofármacos na gravidez são os fenómenos de toxicidade e abstinência neonatais que podem ocorrer no recém-

-nascido e são muitas vezes genericamente designados na literatura de fenómenos de “má adaptação neonatal” ou de “síndrome comportamental neonatal”⁹.

A toxicidade neonatal está relacionada com a exposição fetal no terceiro trimestre a psicofármacos com semi-vida mais longa (antidepressivos, antipsicóticos, benzodiazepinas, lítio e lamotrigina). Os sintomas (hipertermia, sudorese, hiperreflexia, rigidez e diarreia) desenvolvem-se imediatamente após o nascimento e estão associados a concentrações plasmáticas elevadas do psicofármaco no recém-nascido. Este fenómeno pode ser difícil de distinguir clinicamente de outro denominado de abstinência neonatal. Este último tipicamente surge 8-48 horas após o nascimento e inclui recusa alimentar, vômitos, hipo ou hipertonia e alteração do sono. Está relacionado com psicofármacos (antidepressivos, benzodiazepinas, antipsicóticos) com semi-vida mais curta, pelo que as concentrações plasmáticas são baixas no recém-nascido⁹.

Os diagnósticos diferenciais de toxicidade e abstinência neonatais incluem quadros infecciosos e doenças neurológicas no recém-nascido, particularmente na presença de febre ou início dos sintomas 48 horas após o nascimento⁹.

As alterações neurocomportamentais e na saúde física a longo prazo (perturbações do espectro do autismo, perturbações de ansiedade, perturbação de hiperatividade e défice de atenção, síndrome das pernas inquietas...) têm também sido associadas aos psicofármacos, embora de forma inconsistente, devido aos seus potenciais efeitos directos no feto com modificações a nível genético e epigenético^{9,13}.

A “Food and Drug Administration” (FDA) desenvolveu uma classificação da segurança reprodutiva de vários fármacos. Tal classificação inclui cinco categorias de risco – A, B, C, D e X – de acordo com o grau de risco na gestação evidenciado em estudos animais e humanos^{4,7}. De acordo com esta classificação, nenhum psicofármaco foi aprovado pela FDA para uso durante a gestação, já que todos eles atravessam a placenta em maior ou menor percentagem⁴.

As próprias orientações mais recentes da FDA salientam que a classificação clássica não deve ser usada como padrão, sendo preferível recomendações específicas para cada fármaco (estas mudanças entraram em vigor em 2015 para todos os novos fármacos e serão

implementadas ao longo do tempo para outros fármacos mais antigos). As principais razões para que a classificação ABCDX tenha sido posta em causa assenta no facto de ser extremamente simplista⁷ e nem sempre representar um método confiável para apoiar a prescrição médica^{4,10,11}.

O crescente reconhecimento do impacto das doenças mentais perinatais na saúde pública motivou também sociedades científicas, como o Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas e a Academia Americana de Pediatria, a estabelecerem recomendações para o rastreio organizado de sintomatologia psiquiátrica durante a gravidez e no pós-parto⁸.

I. Antidepressivos

Os antidepressivos estão indicados no tratamento isolado ou complementar da depressão, perturbações de ansiedade e outras patologias psiquiátricas⁴.

No Quadro I encontram-se as classes farmacológicas dos antidepressivos comercializados em Portugal.

A maioria dos estudos não controla a influência da doença psiquiátrica, por si só, nos riscos materno-fetais, mas sabe-se que os comportamentos e fatores de risco associados à doença psiquiátrica também podem influenciar alguns dos riscos encontrados. Os estudos que consideraram estes fatores não sugerem risco aumentado com a toma de inibidores selectivos da recaptção da serotonina (SSRIs) e apenas recomendam, se possível, que se evite o uso de paroxetina^{4,7}.

Dentro dos SSRIs, a sertralina parece ter a menor taxa de passagem placentária^{3,4}.

Embora existam menos dados sobre os inibidores da recaptção da serotonina e noradrenalina (SNRIs) comparativamente com os SSRIs, estes parecem comparáveis no seu perfil de segurança¹². Apesar de estudos iniciais sugerirem que a exposição aos SNRIs se associava a anomalias congénitas como fenda palatina, hérnia diafragmática e deformidades dos membros, estabeleceu-se mais tarde que a exposição pré-natal a estes fármacos não aumentava a taxa de malformações congénitas nem de anomalias do neurodesenvolvimento¹².

Existem, atualmente, dados insuficientes para considerar a mirtazapina uma opção de primeira linha, apesar desta apresentar propriedades antieméticas e existirem relatos da sua utilização em casos de hipermese¹³.

QUADRO I. ANTIDEPRESSIVOS.		
Psicofármaco	Categoria FDA	Complicações Potenciais
SSRIs		
Citalopram	C	Aborto espontâneo (OR 1.85; 95% CI, 1.45-2.37) ⁶
Escitalopram	C	Parto pré-termo e baixo peso ao nascer (43-68%) ⁶
Fluoxetina	C	Anomalias cardíacas (defeitos do septo intraauricular ou intraventricular) se sob paroxetina no 1.º trimestre (2%) ¹
Fluvoxamina	C	
Paroxetina	D	Síndrome de dificuldade na adaptação neonatal, se sob SSRI no 3.º trimestre (até 30%) ¹⁵
Sertralina	C	Hipertensão pulmonar persistente no RN se sob SSRIs no 3.º trimestre (OR 1.66; 95% CI, 1.33-2.16) ⁶ – evidência inconsistente
SNRIs		
Duloxetina	C	Venlafaxina aumenta o risco de diabetes gestacional (OR 1.27; 95% CI, 1.09-1.49) ⁵
Venlafaxina	C	Aborto espontâneo (12%) ¹ Síndrome de dificuldade na adaptação neonatal, se sob SNRI no 3.º trimestre (cerca de 30%) ⁹ Hipertensão pulmonar persistente no RN se sob SNRI no 3.º trimestre (OR 1.66; 95% CI, 1.33-2.16) ⁶ – evidência inconsistente
TCAs		
Amitriptilina	C	Defeitos dos septos auricular e ventricular (OR 1.63; 95% CI, 1.13-2.97) ¹²
Clomipramina	C	Síndrome de dificuldade na adaptação neonatal (20-50%) ⁹
Dosulepina	C	A clomipramina não é recomendada durante a gravidez pelo risco de patologia cardíaca fetal – há relatos de casos de prolongamento QT neonatal e torsades de pointes (OR 1.63; 95% CI, 1.12-2.36) ¹²
Imipramina	C	
Maprotilina	C	
Nortriptilina	C	
Outros Antidepressivos		
Mirtazapina	C	Aborto espontâneo (mirtazapina – 10%, trazodona – 13.5% e bupropiom 15.4%) ⁵
Trazodona	C	
Bupropiom	C	

Legenda: SSRIs – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina; SNRIs – Inibidores da Recaptação de Serotonina e Noradrenalina; TCAs – Antidepressivos Tricíclicos; RN – Recém-Nascido; OR – Odds ratio; CI – Intervalo de Confiança.

A trazodona não deve ser considerada no tratamento da insónia na grávida¹³, mas em doses baixas (50-100 mg) tem dados de segurança aceitáveis na amamentação⁸.

Decorrente da vasta experiência com os antidepressivos tricíclicos, a sua segurança tem sido estabelecida ao longo dos anos^{3,4}. Estes antidepressivos, como classe, não são, no entanto, considerados como primeira linha no tratamento farmacológico de perturbações de ansiedade/humor na gravidez, sobretudo pelos seus efeitos colaterais (hipotensão ortostática significativa). Destes, a nortriptilina é o fármaco preferencial durante a gestação devido aos reduzidos efeitos anticolinérgicos e hipotensores^{3,4,13}.

O fenómeno de “má adaptação neonatal” constitui uma preocupação relativa ao uso de fármacos antidepressivos na gravidez. A sintomatologia inclui sintomas ligeiros e geralmente transitórios (taquipneia, taquicardia e tremor), resolvendo espontaneamente nos primeiros dias após o nascimento. Contudo, em 13% dos casos, os sintomas podem ser graves e configurar uma entidade clínica severa de síndrome de abstinência neonatal, carecendo de cuidados neonatais especializados¹⁴.

No caso particular dos SSRIs, o fenómeno de “má adaptação neonatal” (engloba a síndrome de abstinência e a síndrome/toxicidade serotoninérgica) ocorre em

QUADRO II. BENZODIAZEPINAS E OUTROS ANSIOLÍTICOS.

Psicofármaco	Categoria FDA	Complicações Potenciais
BDZs Curta duração de acção (semivida de 5-24h) Alprazolam (6-16h) Bromazepam (8-19h) Lorazepam (10-20h) Oxazepam (7-25h) Temazepam (8-22h)	D	Menor perímetro cefálico ⁷ Baixo peso ao nascer (OR 3.41; 95% CI 1.61-7.26) ¹⁸ Parto pré-termo (OR 2.03, 95% CI 1.11-3.69) ¹⁹ Parto por cesariana (OR 2.45; 95% CI 1.36-4.40) ¹⁸ Baixos scores de APGAR ⁷ Maior risco de serem admitidos em Unidades de Cuidados Intensivos neonatais (OR 2.02, 95% CI 1.11-3.66) ¹⁹ e de requererem suporte ventilatório neonatal (OR 2.85; 95% CI 1.17-6.94) ¹⁸
BDZs Longa duração de acção (semivida > 24h) Clobazam (11-46h) Clorazepato (36-200h) Clordiazepóxido (10-31h) Clonazepam (64-76h) Diazepam (14-61h) Halazepam (9-28h); metabolito ativo (76-90h) Mexazolam (76h); metabolito (130-200h) Prazepam (36-200h)	D	Estudos controversos em relação a fenda palatina resultante do uso de BDZ no primeiro trimestre ⁷ O uso de BZD no terceiro trimestre está associado à síndrome “floppy baby” (OR 1.81, 95% CI 1.39-2.37) ¹⁹
Outros ansiolíticos Buspirona Gabapentina Pregabalina	B C C	

Legenda: BDZs – Benzodiazepinas; OR – Odds ratio; CI – Intervalo de Confiança.

QUADRO III. ANTIPSICÓTICOS.

Psicofármaco	Categoria FDA	Complicações Potenciais
Típicos Haloperidol	C	Parto prematuro e baixo peso ao nascer (RR 2.62; 95% CI 1.52-4.52) ¹² Exposição no 3.º trimestre: possíveis sintomas extrapiramidais e de abstinência transitórios (10,7%) ¹²
Atípicos Clozapina Aripiprazol Quetiapina Olanzapina Risperidona	B C C C C	Risco duas vezes superior de diabetes gestacional e macrosomia ²⁰ Clozapina associada à síndrome “floppy baby” e agranulocitose ¹² Sintomas de abstinência (15-23%) ¹² Risperidona com risco de malformações congénitas (RR 1.26; 95% CI 1.02-1.56) ¹²

Legenda: RR – Risco relativo; CI – Intervalo de confiança.

até 30% dos recém-nascidos expostos *in útero* a esta classe de antidepressivos¹⁵.

Adicionalmente, a síndrome de abstinência neonatal é mais frequente com fármacos com tempos de semi-vida plasmáticos curtos¹⁴, como é o caso da fluvoxamina e paroxetina¹⁶. Contrariamente, SSRIs com

tempos de semi-vida mais longos, como a sertralina, citalopram e fluoxetina¹⁶ podem cursar com síndromes serotoninérgicas do neonato, resultantes da toxicidade serotoninérgica¹⁴.

No recém-nascido, a síndrome serotoninérgica geralmente ocorre logo após o nascimento, mas também

QUADRO IV. ESTABILIZADORES DE HUMOR.		
Psicofármaco	Categoria FDA	Complicações Potenciais
Lítio	D	Se uso no primeiro trimestre, risco de malformações cardiovasculares (2.41%) ⁸ Risco de anomalia de Ebstein: 1/1000 ⁷
Ácido Valpróico	D	Defeitos do tubo neural (por ex., espinha bífida) e outras anomalias, incluindo hipoplasia da linha média da face, cardiopatias congénitas, fenda palatina, atraso de crescimento e microcefalia (10%) ⁷ Alterações neurocognitivas e de neurodesenvolvimento, incluindo diminuição do score QI (quociente de inteligência) e aumento do risco de perturbação do espectro do autismo (OR 7.7; 95% CI 1.4-43.1) ¹²
Carbamazepina	D	Risco 2 vezes superior de malformações: espinha bífida e outros defeitos do tubo neural, anomalias cranioencefálicas, hipospádias e hérnia diafragmática ¹²
Lamotrigina	C	Possível aumento do risco de fenda palatina e lábio leporino em fetos expostos durante o primeiro trimestre (2.2%) – causalidade controversa ¹²

Legenda: OR – Odds ratio; CI – Intervalo de confiança.

pode apresentar um padrão clínico bifásico relacionado com a acumulação plasmática de metabolitos ativos do antidepressivo. Clinicamente inclui a presença de clônus associado a irritabilidade, hipertonia, tremores e febre baixa¹⁵.

A amamentação pode também prolongar a toxicidade serotoninérgica no recém-nascido, particularmente se a mãe estiver medicada com a fluoxetina (apresenta um metabolito ativo, a norfluoxetina com uma semi-vida plasmática que varia de 4 a 16 dias)^{15,16}.

Alguns estudos relatam que grávidas medicadas com antidepressivos podem ter recém-nascidos com maior probabilidade de desenvolver episódios convulsivos durante o período neonatal. No entanto, devido ao número limitado de estudos atualmente disponível, é difícil chegar a conclusões absolutas sobre os efeitos potenciais dos antidepressivos na ocorrência de convulsões neonatais¹⁷. Além disso, a maioria dos estudos não avalia o impacto de fatores como a psicopatologia materna ou outras comorbidades psiquiátricas, que por si só podem estar associadas a complicações perinatais¹³. Este facto invalida também a assunção de que as perturbações do espectro do autismo, ansiedade e perturbação de hiperatividade e défice de atenção sejam mais comuns em crianças expostas a antidepressivos *in útero*⁸.

Existe alguma controvérsia relativamente ao impacto da exposição pré-natal a antidepressivos no desenvolvimento cognitivo das crianças, não tendo sido, no

entanto, associada a alterações em parâmetros neurocognitivos como o quociente de inteligência (QI) ou a linguagem⁸. A própria depressão materna pode ter efeitos adversos mais óbvios no neurodesenvolvimento da criança³.

II. Ansiolíticos/sedativos e hipnóticos

Benzodiazepinas e Análogos

As benzodiazepinas são fármacos usados como adjuvantes no tratamento de perturbações depressivas, de ansiedade e do sono⁴ e a sua prescrição durante a gravidez tem aumentado nas últimas décadas^{18,19}.

No Quadro II estão sistematizadas as classes farmacológicas das benzodiazepinas e outros ansiolíticos.

A maioria dos resultados de estudos acerca do uso de benzodiazepinas durante a gravidez é algo contraditória³. A exposição no primeiro trimestre às benzodiazepinas tem sido associada a um aumento do risco de fenda palatina, embora revisões recentes tenham descredibilizado esta causalidade e reconhecem a influência do frequente uso concomitante de álcool e substâncias ilícitas^{4,7,8,13}. Apesar disso, é recomendável que a grávida evite a sua utilização durante o primeiro trimestre (quando ocorre o encerramento dos lábios e da fenda palatina) podendo esta classe farmacológica ser mais vantajosa posteriormente⁴.

O clorodiazepóxido tem sido associado a teratogenicidade, principalmente no primeiro trimestre⁴.

QUADRO V. PRINCÍPIOS GERAIS NA PRESCRIÇÃO DE ANTIDEPRESSIVOS DURANTE A PRÉ-CONCEÇÃO, GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO.^{3,4,7}

Maioria quadros depressivos	1.ª Linha: Psicoterapia	
Depressão moderada-grave	Psicoterapia + Tratamento Farmacológico	
Pré-conceção (planeia engravidar)	<i>Sob antidepressivo e alto risco recidiva</i>	
	Manter o mesmo antidepressivo durante e após a gravidez.	
	<i>Sem antidepressivo</i>	
	<i>Antecedente de depressão</i>	<i>Sem antecedente de depressão</i>
	Antidepressivo anterior que foi eficaz	SSRIs, particularmente a Sertralina
Gravidez	<i>Sob antidepressivo e alto risco recidiva</i>	
	Manter o mesmo antidepressivo durante e após a gravidez.	
	<i>Sem antidepressivo</i>	
	<i>Antecedente de depressão</i>	<i>Sem antecedente de depressão</i>
	Antidepressivo anterior que foi eficaz	SSRIs, particularmente a Sertralina
	Depressão resistente	
ECT (ponderar antes de combinar antidepressivos) – é segura		
Amamentação	Sob antidepressivo	
	Manter antidepressivo usado na gravidez – Se quadro clínico estável, reduzir gradualmente para a dose pré-gravidez nas primeiras 4-8 semanas após o parto.	
	Sem antidepressivo	
	Sertralina ou Mirtazapina	
Cuidados adicionais		
Vigiar na grávida:		
<ul style="list-style-type: none"> • Consumo de álcool: > em grávidas deprimidas → > risco malformações cardíacas fetais; • Pressão Arterial: antidepressivos aumentam risco de HTA e Pré-Eclâmpsia; SSRIs aumentam risco de hemorragia pós-parto. 		
Vigiar no Recém-Nascido:		
<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensão Pulmonar Persistente: raro, associado ao uso de SSRIs no fim da gravidez; • Sintomas de abstinência: geralmente leves (agitação, irritabilidade), raramente graves (dificuldade respiratória, convulsão). O aleitamento misto reduz os sintomas de abstinência. 		

Legenda: SSRIs – Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina; ECT – Eletroconvulsivoterapia; HTA – Hipertensão Arterial.

Os estudos relativos ao uso de diazepam durante a gestação são controversos, mas alguns mostram aumento do risco de malformações congénitas como fenda palatina, lábio leporino, hérnia inguinal e estenose pilórica, particularmente se prescrito no primeiro trimestre⁴.

As benzodiazepinas foram associadas também a sintomas de “má adaptação neonatal”, podendo os sintomas persistir até um mês após o nascimento⁸. Na sua generalidade, estas situações são incomuns e maioritariamente observadas em mulheres medicadas com benzodiazepinas em doses elevadas e por períodos prolongados^{4,13}.

A maioria dos médicos recomenda reduzir e/ou suspender todos os fármacos benzodiazepínicos durante a gravidez, embora esta seja uma medida controversa pelo risco de agravamento da ansiedade na grávida e puérpera, sobretudo em mulheres com história de crises de pânico e perturbação obsessivo-compulsiva¹³.

Embora o alprazolam e o bromazepam apresentem as semi-vidas mais curtas (Quadro II), o facto de possuírem metabolitos ativos, leva a que o lorazepam seja a benzodiazepina preferida durante a gravidez e a amamentação, devido não apenas à sua semi-vida relativamente curta, mas também por não apresentar metabolitos ativos. Fármacos de ação curta são preferíveis

QUADRO VI. PRINCÍPIOS GERAIS NA PRESCRIÇÃO DE ANSIOLÍTICOS/SEDATIVOS E HIPNÓTICOS DURANTE A GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO.^{3,4,7}

Ansiedade	1. ^a Linha: TCC
Insónia	1. ^a Linha: Higiene Sono
Quadros mais graves	TCC/Higiene Sono + Tratamento Farmacológico
Gravidez	Tratamento Prolongado
	<i>BDZ e Zolpidem:</i> – Provavelmente não são teratogénicos; – Evitar no fim da gravidez. <i>Anti-histamínico sedativo</i> por ex., prometazina, hidroxizina – Amplamente usados – dados de segurança escassos.
	Tratamento Agudo
Amamentação	Quase não há informação publicada da abordagem farmacológica. Contudo, é improvável que o uso agudo dos seguintes fármacos seja prejudicial: <i>BDZ de ação curta</i> por ex., Lorazepam <i>Anti-histamínico sedativo</i> Prometazina/Hidroxizina <i>Antipsicótico</i>
	Esta medicação deve ser evitada durante a amamentação. Quando indicada, deve-se usar: <i>BDZ de semi-vida curta</i> por ex., Lorazepam

Legenda: TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental; BDZ – Benzodiazepina.

durante a amamentação, para limitar os efeitos sedativos nos bebés após as mamadas^{7,18,19}.

Gabapentina e pregabalina

A gabapentina, embora não esteja formalmente aprovada para o tratamento da ansiedade, é considerada uma alternativa segura no controlo dos sintomas ansiosos durante a gravidez. Agrupando todos os dados disponíveis, estima-se que o risco de malformações em recém-nascidos expostos apenas à gabapentina seja inferior àquele observado na população em geral¹³. No entanto, um estudo recente relata associação deste fármaco com parto pré-termo, baixo peso ao nascimento e necessidade de cuidados intensivos neonatais logo após o nascimento⁷.

Assim como a gabapentina, a pregabalina pode ter alguma utilidade na redução da sintomatologia ansiosa. Apesar de menos estudada na gravidez, também não existe associação conhecida com aumento do risco de malformações fetais⁷.

Outros ansiolíticos: antipsicóticos, hidroxizina, zolpidem e buspirona

Fármacos antipsicóticos em baixas doses, como a que-

tiapina e a olanzapina, podem ser utilizados no tratamento da perturbação de ansiedade e do sono em situações particulares. A quetiapina tem uma taxa relativamente baixa de passagem placentária bem como a olanzapina que atravessa a placenta humana em menos de 20%^{3,4}.

A hidroxizina tem evidência de segurança reprodutiva limitada, mas tranquilizadora⁸.

O zolpidem não foi associado a um risco aumentado de malformações congénitas e tem uma excreção mínima no leite materno, podendo ser usado na amamentação⁸.

Embora a melatonina seja uma opção relativamente inócua na mulher não grávida, existem ainda poucos dados sobre seu uso durante a gravidez⁸.

III. Antipsicóticos

Os antipsicóticos são utilizados no tratamento das perturbações do espectro da esquizofrenia, bipolares e outras psicoses, sendo também frequentemente usados *off-label* nas perturbações depressivas, do sono e ansiedade¹².

Não há evidências claras de que os antipsicóticos apresentem potencial teratogénico importante^{3,4}.

QUADRO VII. PRINCÍPIOS GERAIS NA PRESCRIÇÃO DE ANTIPSICÓTICOS DURANTE A PRÉ-CONCEÇÃO, GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO.^{3,4,7}**Pré-conceção (planeia engravidar) e Gravidez****1 – Sob antipsicótico**

- Aconselhar planeamento antecipado da gravidez
- Se a mulher se encontra estável, mas com risco de recidiva após a descontinuação do antipsicótico, deve manter o antipsicótico que mostrou ser eficaz, em vez de o substituir antes ou durante a gravidez (menor risco de recaída e de exposição fetal)
- Considerar substituir se o antipsicótico induzir hiperprolactinemia, dado que esta previne a gravidez
- Evitar formulações de libertação prolongada (depot)

2 – Sem antipsicótico**Antecedente de Antipsicótico****Sem antecedente de Antipsicótico**

Antipsicótico anterior que foi eficaz

Quetiapina

Amamentação**1 – Sob antipsicótico**

Manter o antipsicótico usado durante a gravidez, exceto a clozapina. Aquelas sob clozapina devem ser desaconselhadas a amamentar.

2 – Sem antipsicótico

Quetiapina ou Olanzapina

Cuidados adicionais**Vigiar na grávida:**

- Efeitos metabólicos: ganho ponderal, diabetes gestacional. Aconselhamento dietético
- Referenciar grávida de termo para hospital com Unidade de Cuidados Intensivos neonatal: risco de abstinência do recém-nascido.

Vigiar no Recém-Nascido:

- Síndrome de abstinência: efeito de classe. Aleitamento misto minimiza síndrome.

No Quadro III são referidos os antipsicóticos e as suas potenciais complicações.

Devido à longa história na utilização de antipsicóticos típicos, existem consideráveis dados sobre a segurança reprodutiva destes fármacos¹³. Entre os antipsicóticos disponíveis, a evidência de segurança é superior para os de elevada potência e, destes, o haloperidol é o melhor estudado relativamente ao uso durante a gestação. O haloperidol não evidenciou aumento do risco de malformações fetais, incluindo no primeiro trimestre de gestação. Já os antipsicóticos de baixa potência, como a clorpromazina, deverão ser evitados^{4,13}.

Relativamente aos antipsicóticos atípicos ou de segunda geração, embora existam menos dados disponíveis sobre o seu perfil de segurança durante a gravidez, vários estudos de grande dimensão mostraram que, como classe, não parecem associar-se a qualquer tipo de malformação congénita¹³. A única exceção prende-se com a risperidona, que foi associada a um pequeno aumento na taxa de malformações congénitas (cardíacas,

renais, genitais, auditivas e atresia das coanas)^{8,12,13}. Esta associação também pode ser aplicável à paliperidona, que é o principal metabolito ativo da risperidona^{8,13}.

A clozapina é um antipsicótico de segunda linha, frequentemente utilizado no tratamento da esquizofrenia refractária²⁰ e associa-se a agranulocitose no adulto, sendo também recomendada a monitorização dos leucócitos no recém-nascido⁴.

De notar que existe um risco aumentado de diabetes gestacional associado ao uso da maioria dos antipsicóticos atípicos, relacionado com os seus efeitos metabólicos adversos (particularmente a olanzapina e a quetiapina)^{7,8,13}.

Os antipsicóticos de tipo *depot* (formulações injetáveis de longa duração) devem ser evitados durante a gestação, no sentido de limitar o tempo de exposição do feto ao fármaco.⁴

IV. Estabilizadores de humor

No Quadro IV estão reportadas as complicações dos

QUADRO VIII. PRINCÍPIOS GERAIS NA PRESCRIÇÃO DE ESTABILIZADORES DE HUMOR DURANTE A PRE-CONCEÇÃO, GRAVIDEZ E AMAMENTAÇÃO.^{3,4,7}

Pré-conceção (planeia engravidar) e Gravidez	1 – Sob estabilizador de humor e longo período sem recidiva	
	<ul style="list-style-type: none"> – Ponderar substituição por antipsicótico (+ seguro), preferencialmente na preconceção. Na Depressão Bipolar, a Lamotrigina também é opção. – Alternativa: descontinuação completa e gradual do estabilizador de humor, preferencialmente na preconceção e deve manter-se pelo menos durante o 1.º Trimestre. – Mulher em idade fértil: não usar valproato, exceto quando falham todos os outros tratamentos. 	
	2 – Sob estabilizador de humor com doença grave ou rápida recidiva após descontinuação	
	Manter estabilizador de humor	
	3 – Sem estabilizador de humor	
	Mania Aguda	Depressão Bipolar
	Antipsicótico	Moderada: TCC
	Estabilizador humor → Se ineficaz, ECT.	Grave: SSRI/Lamotrigina
Amamentação	1 – Sob estabilizador de humor	
	Manter estabilizador de humor usado na gravidez, exceto lítio → naquelas sob lítio, não amamentar.	
	2 – Sem estabilizador de humor	
	• Antipsicótico estabilizador de humor: Quetiapina ou Olanzapina	

Cuidados adicionais

Se lítio for considerado essencial na mulher que planeia engravidar:

- Informar do risco de malformações fetais e de toxicidade do RN pela amamentação;
- Monitorizar + frequentemente a litemia e suspender o lítio durante o trabalho de parto;
- Rastrear malformações cardíacas, como a anomalia de Ebstein, por ecocardiograma fetal.

Se valproato for considerado essencial na mulher que planeia engravidar:

- Informar sobre o alto risco de malformações fetais e de atraso no neurodesenvolvimento e a grávida deve assinar consentimento informado.

Se carbamazepina for considerada essencial na mulher que planeia engravidar:

- Usar em baixa dose, mas eficaz – efeito teratogénico é provavelmente dose-dependente;

Grávidas sob anticonvulsivantes (valproato, carbamazepina, lamotrigina):

- Aumentar a suplementação com ácido fólico (4 mg/dia) no período pré-concepcional e 1.º trimestre: para evitar defeitos do tubo neural, frequentes com uso de anticonvulsivantes – efeito do ácido fólico na prevenção de defeitos do tubo neural particularmente evidente se administrado na preconceção e benéfico no neurodesenvolvimento precoce.
- As doses de lamotrigina aumentadas durante a gravidez podem ser reduzidas até à dose pré-gravidez em 10 dias após o parto. Se a dose de lamotrigina for aumentada quatro ou mais vezes durante a gravidez, deve ser reduzida em 20% a 25% imediatamente após o parto.

Legenda: ECT – Eletroconvulsivoterapia; TCC – Terapia Cognitivo-Comportamental; SSRI – Inibidor Seletivo da Recaptação de Serotonina; RN – Recém-Nascido.

principais fármacos estabilizadores de humor comercializados em Portugal.

Nenhum estabilizador de humor é claramente seguro na gravidez.³ Entre os estabilizadores de humor,

o lítio é considerado de primeira linha e mais seguro para as mulheres grávidas, apresentando menor risco teratogénico do que os anticonvulsivantes. Entre os anticonvulsivantes, a lamotrigina é a mais segura²¹.

A prescrição de ácido valpróico está fortemente desaconselhada em mulheres em idade fértil, sendo que se for da vontade da mulher engravidar a curto-médio prazo, o ácido valpróico deve ser suspenso pelo menos seis meses previamente à gravidez e substituído por um esquema terapêutico mais seguro^{7,13}.

Pela preocupação crescente relacionada com os riscos inerentes ao uso do ácido valpróico, a Agência Europeia do Medicamento procedeu à revisão de segurança deste medicamento no sentido de minimizar os riscos da sua utilização. Neste âmbito, o Infarmed emitiu em 2018 uma Circular Normativa alertando para a avaliação e prescrição consciente do valproato/ácido valpróico, visando garantir a segurança da sua utilização, particularmente em mulheres em idade fértil e estabeleceu algumas recomendações/medidas dirigidas aos profissionais de saúde e às próprias pacientes^{22,23}.

As informações sobre a segurança reprodutiva de outros anticonvulsivantes, como a oxcarbazepina e o topiramato, são limitadas. Estes fármacos, geralmente não são de primeira linha no tratamento da doença bipolar e, portanto, devem ser evitados durante a gravidez⁷.

Os antipsicóticos atípicos, pelo seu efeito estabilizador de humor, também desempenham um papel importante no tratamento de mulheres com perturbação bipolar¹³.

ABORDAGEM MULTIDISCIPLINAR PERINATAL

Os médicos ginecologistas/obstetras e de medicina geral e familiar devem, em cada consulta de saúde materna e de puerpério, supervisionar e quantificar a sintomatologia psiquiátrica. Esta triagem pode ser efetuada através de questionários padronizados e validados para a população portuguesa (Escala de Ansiedade, Depressão e Stress – EADS-21; Inventário de Sintomas Psicopatológicos – BSI; Escala de Depressão Pós-parto de Edimburgo – EPDS). Naquelas mulheres em que for identificada psicopatologia, no momento da avaliação inicial, o médico deve envolver a grávida/puérpera no planeamento do esquema terapêutico, tendo em conta também as suas preferências de tratamento⁸. Poderá ser necessária a articulação com os cuidados diferenciados de psiquiatria e psicologia perinatal^{3,4}.

Na abordagem da psicopatologia perinatal, as recomendações de tratamento devem ser sempre individualizadas. Ao desenvolver um plano de tratamento, o médico deve considerar a história psiquiátrica detalhada da gestante ou puérpera: critérios de diagnóstico aplicados de forma correta, esquemas terapêuticos anteriores que falharam, modalidades de tratamento que resultaram na obtenção da compensação psicopatológica, quadro clínico atual, história de saúde mental em gestações anteriores, história familiar de doença psiquiátrica, história social, história de uso/abuso de substâncias e o cronograma durante o qual o esquema de tratamento é proposto¹³.

As equipas de neonatologia devem também estar devidamente informadas acerca de toda a medicação psiquiátrica realizada durante a gravidez, antecipando potenciais complicações no recém-nascido e assegurando uma estreita monitorização nas primeiras 48 horas de vida¹⁴.

Nos Quadros IV, V e VI estão descritas as diretrizes principais na abordagem psicofarmacológica no período perinatal.

CONCLUSÕES

Embora em crescimento, os dados sobre a segurança de psicofármacos durante a gravidez continuam a ser limitados, principalmente devido ao facto dos estudos não conseguirem eliminar de forma total o viés dos fatores de risco e comportamentos frequentemente associados à população psiquiátrica e que podem influenciar os *outcomes* materno-fetais. Ainda assim, a maioria dos estudos bem controlados é tranquilizante, especialmente no que se refere à utilização perinatal de antidepressivos.

Gerir adequadamente a depressão e outras comorbilidades durante a gravidez e no pós-parto é essencial e implica a formação de equipas multidisciplinares perinatais.

A necessidade de equilíbrio entre o bem-estar materno e o risco de complicações fetais, devido à exposição medicamentosa neste período, deve assentar numa medicina baseada na evidência, que estabelece o perfil de segurança de cada fármaco proposto à mulher grávida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balkowiec-Iskra E, Mirowska-Guzel DM, Wielgoś M. Effect of antidepressants use in pregnancy on foetus development and adverse effects in newborns. *Ginekol Pol.* 2017;88(1):36-42. doi:10.5603/GPa.2017.0007
2. Dubovicky M, Belovicova K, Csatlosova K, Bogi E. Risks of using SSRI/SNRI antidepressants during pregnancy and lactation. *Interdiscip Toxicol.* 2017;10(1):30-34. doi:10.1515/intox-2017-0004
3. Taylor D, Barnes TRE, Young AH. *The Maudsley: Prescribing Guidelines in Psychiatry.* 13th edition. 2018
4. Correia, Diogo; Santo, Maria. *Saúde Mental na Gravidez e Puerpério.* 1 ed. Lisboa: LIDEL, 2017
5. Trifu SC, Popescu A, Marian MA. Affective disorders: A question of continuing treatment during pregnancy (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2020. doi:10.3892/etm.2020.8989
6. Biffi A, Cantarutti A, Rea F, Locatelli A, Zanini R, Corrao G. Use of antidepressants during pregnancy and neonatal outcomes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *J Psychiatr Res.* 2020;124(February):99-108. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.02.023
7. Payne JL. Psychopharmacology in Pregnancy and Breastfeeding. *Med Clin North Am.* 2019;103(4):629-650. doi:10.1016/j.mcna.2019.02.009
8. Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic Treatment during Pregnancy: Research Synthesis and Clinical Care Principles. *J Women's Heal.* 2020;29(3):310-318. doi:10.1089/jwh.2019.7781
9. Kieviet N, Dolman KM, Honig A. The use of psychotropic medication during pregnancy: how about the newborn?. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:1257-66. doi: 10.2147/NDT.S36394
10. The Pregnancy and Lactation Labeling Rule (PLLR), disponível em: <https://www.fda.gov/media/100406/download>
11. Pregnancy and Lactation Labeling Final Rule: <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm>; Drugs @ FDA: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>
12. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Antidepressants, Antipsychotics, and Mood Stabilizers in Pregnancy: What Do We Know and How Should We Treat Pregnant Women with Depression. *Birth Defects Res.* 2017;109(12):933-956. doi:10.1002/bdr2.1079
13. Raffi ER, Nonacs R, Cohen LS. Safety of Psychotropic Medications During Pregnancy. *Clin Perinatol.* 2019;46(2):215-234. doi:10.1016/j.clp.2019.02.004
14. Corrêa, F, Chaves, F, Voutsen, O., Berenguer, A., & Silva, P. (2021). Sertraline in Pregnancy: Not that Innocuous. Report of Two Cases and Review of the Literature. *Lusiadas Scientific Journal*, 2(2), 78-81.
15. Evans NT, Williams N, Perananthan V, Lugg W, Dawson AH, Osborn DA. Neonatal serotonin toxicity. *J Paediatr Child Health.* 2022 Jan;58(1):189-190. doi: 10.1111/jpc.15443
16. Keks N, Hope J, Keogh S. Switching and stopping antidepressants. *Aust Prescr.* 2016 Jun;39(3):76-83. doi: 10.18773/ausprescr.2016.039
17. Uguz F. The Use of Antidepressant Medications during Pregnancy and the Risk of Neonatal Seizures: A Systematic Review. *J Clin Psychopharmacol.* 2019;39(5):479-484. doi:10.1097/JCP.0000000000001093
18. Shyken JM, Babbar S, Babbar S, Forinash A. Benzodiazepines in Pregnancy. *Clin Obstet Gynecol.* 2019 Mar;62(1):156-167. doi: 10.1097/GRF.0000000000000417
19. Bais B, Molenaar NM, Bijma HH, Hoogendijk WJG, Mulder CL, Luik AI, Lambregtse-van den Berg MP, Kamperman AM. Prevalence of benzodiazepines and benzodiazepine-related drugs exposure before, during and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 2020 May 15;269:18-27. doi: 10.1016/j.jad.2020.03.014
20. Mehta TM, Van Lieshout RJ. A review of the safety of clozapine during pregnancy and lactation. *Arch Womens Ment Health.* 2017 Feb;20(1):1-9. doi: 10.1007/s00737-016-0670-0
21. Trifu SC, Popescu A, Marian MA. Affective disorders: A question of continuing treatment during pregnancy (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2020. doi:10.3892/etm.2020.8989
22. Infarmed. Circular Informativa N.º 054/CD/550.20.001. Valproato e Ácido Valpróico – novas medidas para evitar exposição na gravidez. *Cent Informação do Medicam e dos Prod Saúde.* Published online 2018
23. Infarmed. Boletim de Farmacovigilância - Valproato e ácido valpróico: reforço das medidas para evitar exposição na gravidez. *Volume 23, número 9.* 2019

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Catarina Morais da Fonseca: conceptualização, metodologia, investigação, análise formal, validação, escrita do manuscrito original, revisão e edição, visualização. Ana Filipa Silva: investigação, análise formal, validação, escrita do manuscrito original, revisão e edição. Maria do Céu Ferreira: investigação, análise formal, validação, escrita do manuscrito original, revisão e edição.

CONFLITOS DE INTERESSE

As autoras declaram não possuir quaisquer conflitos de interesse.

ENDEREÇO PARA CORRESPONDÊNCIA

Catarina Morais da Fonseca
E-mail: catarina.usfstaclara@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-4746-0616>

RECEBIDO EM: 29/12/2021

ACEITE PARA PUBLICAÇÃO: 28/08/2022