

MARINHA DO BRASIL
HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS
ESCOLA DE SAÚDE

TRATAMENTO E MANEJO FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO AFETIVO
BIPOLAR EM EPISÓDIO MANÍACO NA GESTAÇÃO: REVISÃO DE LITERATURA

TAINÁ RIPARDO GUERRA/ HÉRCULES TENÓRIO COSTA PINTO DA MOTTA
(ORIENTADOR)

RIO DE JANEIRO, 2022

MARINHA DO BRASIL
HOSPITAL NAVAL MARCÍLIO DIAS
ESCOLA DE SAÚDE

TAINÁ RIPARDO GUERRRA/ HÉRCULES TENÓRIO COSTA PINTO DA MOTTA
(ORIENTADOR)

TRATAMENTO E MANEJO FARMACOLÓGICO DO TRANSTORNO AFETIVO
BIPOLAR EM EPISÓDIO MANÍACO NA GESTAÇÃO: REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

Introdução: O transtorno afetivo bipolar (TB) é uma doença considerada grave e com grande importância no cenário mundial devido a sua prevalência. Acomete principalmente jovens adultos incluindo mulheres no seu período fértil. **Objetivo:** o presente estudo tem por objetivo realizar uma revisão de literatura sobre o manejo medicamentoso da fase maníaca em gestantes. **Metodologia:** para tal, uma pesquisa de publicações dos últimos dez anos sobre o assunto foi conduzida em bases de dados consagradas na área médica e outras publicações relevantes sobre o tema foram consideradas. **Resultado/discussão:** o TB é uma doença multifatorial, com bases genéticas, cujo início dos sintomas ocorre principalmente no adulto jovem. Em relação ao tratamento evidências conclusivas ainda não puderam ser afirmadas com os estudos atuais. **Conclusão:** saber tratar e manejar a fase maníaca em pacientes

gestantes é de suma importância por atingir cerca de 2 milhões de mulheres no Brasil e ao seu impacto na saúde.

Palavras-chave: Transtorno afetivo bipolar, gravidez, estabilizadores do humor e anti-
psicóticos.

ABSTRACT

Introduction: Bipolar affective disorder (BD) is considered a serious illness with great importance the the world scenario due to it's prevalence. It mainly affects young adults including women in their fertile period. **Objective:** the present study aims to carry out a literature review on the drug management of the manic phase in pregnant women. **Methodology:** for this purpose, a search of publications. From the last ten years on the subject was conduced in established databases in the medical field and other relevant publications on the subject were considered. **Result/discussion:** BD is a multifactorial disease, with genetic bases, whose onset of symptoms occurs mainly in young adults. Regarding treatment, conclusive evidence has not yet been confirmed with current studies **Conclusion:** knowing how to treat and manage the manic phase in pregnant patients is of paramount importance cause it affects about 2 million women in Brazil and it's impact on health..

Keyword: Bipolar disorder, pregnancy, mood stabilizers and anti psychotic.

INTRODUÇÃO

O Transtorno Bipolar (TB) é caracterizado por graves alterações de humor, que envolvem períodos de humor exacerbado e de depressão (polos opostos da experiência afetiva) intercalados por períodos de remissão, que também pode ser chamado de eutimia. O transtorno se diferencia em dois tipos principais: o Tipo I, em que ocorrem episódios de mania, e o Tipo II, em que a elevação do humor é mais branda e breve, caracterizando episódios de hipomania. As causas do TB incluem uma conjunção entre fatores genéticos e ambientais, distinguindo-o como um transtorno complexo e multideterminado. O diagnóstico segundo os critérios do DSM-5 envolve a identificação de sintomas de mania ou hipomania e da avaliação do curso longitudinal da doença. A depressão é geralmente o quadro mais comum e persistente entre os pacientes bipolares. Embora não existam sintomas específicos que distinguem a depressão unipolar da depressão bipolar, foram encontradas características clínicas típicas de cada manifestação como carga genética forte, história familiar, início dos sintomas e durabilidade do quadro. 1

O humor expansivo ou irritável pode ser nomeado como mania ou hipomania, dependendo de sua gravidade e da presença de sintomas psicóticos, onde há a clara quebra da barreira com a realidade. Classifica-se como mania o estado grave de humor elevado ou irritabilidade, associado ou não com a presença de sintomas psicóticos, que provocam alterações no comportamento e na funcionalidade do indivíduo. A duração do estado de mania deve ser de no mínimo uma semana, estando o humor elevado ou irritabilidade presente na maior parte do dia, quase todos os dias. O critério de duração mínima é dispensável se a hospitalização se fizer imprescindível para o manejo do paciente. Na hipomania as elevações de humor e os distúrbios comportamentais/funcionais são menos graves e com duração mais

breve que o estado de mania (quatro dias consecutivos) o que pode fazer com que muitas vezes o diagnóstico passe despercebido, pois geralmente não coloca a pessoa perante atenção médica. No entanto, a hipomania pode evoluir para o episódio maníaco. Cabe destacar que a presença de sintomas psicóticos é sempre indicativa de quadro com gravidade e, ainda que os demais sintomas que acompanham o transtorno não sejam tão proeminentes, automaticamente descarta a possibilidade de episódio hipomaníaco. 1

Para as mulheres, no entanto, que possuem o diagnóstico de TB o período gravídico-puerperal pode estar relacionado a maior recorrência de recaídas (maníacas ou depressivas) seja na gravidez ou no puerpério. É necessário que haja preocupação com a segurança da criança que está sendo gerada, pelos riscos de teratogênese associado as medicações e com a gestante pelos riscos de recaídas, suicídio, acidentes e outros.

A possibilidade de gravidez deve ser sempre aventada em todas as mulheres em idade reprodutiva no momento em que se faz o diagnóstico de TB ou no seu manejo ambulatorial. Deve-se levar em conta que muitas gestações não são planejadas ou desejadas em pacientes com TB o que aumenta o risco de má adesão ao tratamento e dificuldade de manter o vínculo com a equipe de saúde e altas taxas de abandono medicamentoso.

Diversos estudos indicam a maior taxa de de recorrência do TB durante a gravidez. Mais ainda, Blehar *et al.* relataram exacerbação da gravidade dos sintomas em cerca de metade das mulheres na gravidez. Considera-se que diversos fatores patofisiológicos, como alteração do nível de estrógeno, processos inflamatórios e mudanças fisiológicas, venham a convergir para agravamento do quadro na gestação. 2

As mulheres que interrompem o uso de estabilizadores do humor durante a gravidez tem o dobro de recaídas face aquelas que continuam seu uso (85,5 *versus* 37%). Em sua maioria os episódios relatados durante a gravidez são depressivos ou mistos, geralmente são

mais longos que o usual. Compreende-se, em decorrência do exposto, que a gravidez deva ser considerada um período de alto risco para recaída do TB.

MATERIAL E MÉTODOS

O presente artigo propõe-se a revisar publicações relevantes relacionadas ao tratamento de transtorno afetivo bipolar na fase atual maníaca durante a gestação. Realizou-se uma revisão da literatura utilizando artigos científicos, livros sobre o tema abordado e manuais diagnósticos. Foram acessadas as plataformas de pesquisa: PUBMED, Medline e CANMAT. As palavras chaves utilizadas para a pesquisa foram: Transtorno afetivo bipolar **and** gravidez **and** estabilizadores do humor **and** anti psicóticos para levantamento de dados dos últimos 10 anos.

TRATAMENTO

1- Sais de Lítio

O lítio muitas vezes é considerado como primeira escolha no tratamento de TB devido a sua ação como estabilizador do humor. Devido a sua ampla utilização este fármaco é bastante estudado, entretanto seu mecanismo de ação não é totalmente conhecido. Atualmente o que se sabe é que o lítio eleva níveis de serotonina e diminui níveis de noradrenalina, alterando ainda concentrações de dopamina, GABA e acetilcolina.

Durante muito tempo o uso do lítio foi evitado com o receio de sua associação com a anomalia de Ebstein (defeito da válvula tricúspide), porém pesquisas mais atuais revelam que essa preocupação foi superestimada. Existem também suspeitas de que seu uso pudesse estar associado a malformações do tubo neural, porém não houve a comprovação de que houvesse um risco significativo.

Como alteração fisiológica na gestação a taxa de filtração glomerular aumenta e dessa forma, pode haver a necessidade de aumento de dose da substância para que diminua o risco de recidivas. Considerando que não é uma alteração patológica os níveis plasmáticos de lítio devem ser monitorados a cada 4 semanas e ao chegar na 36 semana de gestação deve ser monitorado semanalmente. Sempre que possível a medicação deve ser interrompida 24-48 horas antes do parto e reintroduzida logo após aos níveis prévios da gestação.

Há poucas informações envolvendo o neuro desenvolvimento do recém nascido com uso de lítio, entretanto, evidências atuais não permitem identificar diferenças entre crianças expostas e não expostas.

Considera-se hoje que os riscos de teratogênese sejam menor do que se acreditava. Logo, é importante que se avalie o risco e benefício do uso do lítio, pois a recaída da doença na gestação pode ser danosa para mãe e para o feto.

2- Anticonvulsivante

Os anticonvulsivantes, amplamente utilizados no transtorno bipolar, possuem reconhecido risco de teratogênese. A maioria das malformações são relacionadas com o sistema nervoso central, em particular anomalias do tubo neural, porém com chances de haver disfunções no sistema cardíaco, facial e urogenital. Pouco se sabe sobre o mecanismo de ação como estabilizador de humor. A principal teoria envolvida seria seu efeito depressor aumentando a concentração de GABA extracelular e bloqueando canais de sódio dependentes de voltagem. Para o ácido valpróico as alterações parecem ser doses dependentes aumentando muito a chance de malformação com doses acima de 1000 mg/dia. Hipoplasia facial com nariz curto e lábio profuso parece acontecer tanto com uso de ácido valpróico quanto carbamazepina. A carbamazepina e lamotrigina têm sido associadas a hepatotoxicidade e a última também a síndrome de Stevens-Johnson.

O ácido valpróico também tem sido estudado sobre sua possível influência no QI baixo, e retardo no desenvolvimento global. 2

3- Antipsicóticos típicos e atípicos

Os medicamentos antipsicóticos (AP) foram introduzidos na clínica em 1950 e inicialmente batizados como neurolépticos (devido aos seus efeitos adversos). Atualmente são divididos em duas categorias: AP típicos e AP atípicos. A atuação dos AP se deve principalmente, mas não exclusivamente, ao bloqueio da via de dopamina. Enquanto que este bloqueio pode levar aos efeitos terapêuticos do AP essa mesma via pode levar a importantes efeitos colaterais. A principal característica para que o AP seja considerado atípico é a

diferença significativa entre as doses necessárias para se produzir efeitos antipsicóticos e a diminuição de efeitos extrapiramidais.

Não foi evidenciada nenhuma clara relação entre AP e malformações. Houve um pequeno aumento do risco com o uso da risperidona porém ainda sem comprovações mais exatas. AP podem estar relacionados tanto como alto e baixo peso ao nascer, hipotonicidade e tremores. E AP atípicos a síndrome metabólica e diabetes melito. Entretanto, não há dados suficientes sobre o manejo da medicação na gravidez.

DISCUSSÃO

O presente artigo revisou estudos sobre Transtorno Bipolar (TB) na gestação publicados em renomados periódicos sobre medicina e psiquiatria nos últimos anos. A doença em questão é frequente na prática clínica de médicos psiquiatras e seu conhecimento de forma ampla faz-se necessário no manejo adequado de pacientes com este diagnóstico. O TB foi uma doença descrita em seu aspecto nosológico a partir do século XVIII, quando jogou-se luz em um quadro estigmatizado e, até então, pouco discutido do ponto de vista científico. De forma resumida o início da caracterização do TB começou com termos como “mania” e “melancolia” passou a ser chamada de “insanidade maníaco-depressivo” até o nome mais atual de transtorno afetivo bipolar. Desde então, muito conhecimento sobre TB vem sendo acumulado e os protocolos terapêuticos tem sido cada vez mais acurados em ajudar os pacientes gestantes na redução de sintomas e, então, na própria qualidade de vida. 3

Estimativas da Organização Mundial de Saúde (OMS) apontam que o TB atinge cerca de 30 milhões de pessoas ao redor do mundo e estando entre as maiores causas de incapacidade. E no Brasil, mais especificamente na cidade de São Paulo, a prevalência ao longo da vida foi de 1% e cerca de 2 milhões de mulheres ao longo do território nacional. Dados mundiais indicaram que o TB afeta homens e mulheres de forma diferente. Sendo mais comum em homens o TB tipo I e em mulheres o TB tipo II. Sendo mais frequente em adultos jovens e metade dos casos acomete pessoas em torno dos seus 25 anos.

Como falado anteriormente mulheres jovens e em seu período fértil podem fazer parte dessa população diagnosticada com TB. Além das diversas questões biopsicossociais que as mulheres enfrentam durante esse período gestacional desde a mudança da fisiologia do corpo

até a alteração hormonal, nessa dada população se tem também a preocupação de avaliar criteriosamente o esquema terapêutico instituído.

A relação de sintomas afetivos do TB com ciclo menstrual, gravidez ou menopausa ainda não foi bem estabelecido. Há um risco aumentado no puerpério e sobretudo se já houve episódios prévios. De fato, faltam estudos que relacionem os hormônios sexuais femininos no curso do TB.

Pesquisas sobre a farmacoterapia a ser adotada em gestantes enfrenta dificuldades metodológicas devido a população do estudo, sobretudo no que diz a respeito da impossibilidade de se ter um grupo controle adequado. Além do tratamento medicamentoso a paciente deve ser informada sobre a necessidade de eletroconvulsoterapia e psicoterapia que também fazem parte do escopo do tratamento em manuais de TB.

A presença do transtorno mental sem tratamento adequado pode ter impacto negativo tanto na evolução obstétrica quanto fetal. Podendo haver risco de suicídio, abandono de acompanhamento pré natal e abuso de substância. O estresse pré natal está associado ao baixo peso gestacional e prematuridade. As alterações podem ser devido a distúrbio neuroendócrino, ao comportamento pré natal e ao meio biopsicossocial que o neonato se desenvolve.

O tratamento medicamentoso TB vem sendo muito estudado e fluxogramas do manejo já estão bem estabelecidos, entretanto, encontra-se dificuldade no que concerne ao manejo de grávidas. Em resumo, sempre haverá algum tipo de "exposição" ao feto seja devido a terapia medicamentosa ou da própria doença materna.

CONCLUSÃO

O presente estudo teve como objetivo uma revisão de literatura sobre transtorno afetivo bipolar fase atual maníaca em gestantes e como fazer seu manejo medicamentoso. Para tal, foi conduzida uma pesquisa sobre artigos e publicações em bases de dados consagradas no estudo médico, focando em publicações recentes, porém, em sintonia com publicações mais antigas e importantes sobre o tema. Trata-se de uma doença há muito conhecida pela humanidade, mas com descrição científica e fenomenológica recente. Desde então, muito conhecimento foi adquirido em relação a esta doença. O TB é uma enfermidade que tem seus sintomas iniciados mais ocasionalmente em adultos jovens, tem marcado caráter hereditário, genético e multifatorial. O pico dos sintomas ocorre na fase adulta e atingindo mulheres em seu período fértil. O tratamento da doença é medicamentoso e com acompanhamento multidisciplinar, focado na redução de sintomas e de danos a mulher e a criança. A terapia medicamentosa se faz essencial para o manejo dos sintomas e estabilidade do quadro. Em estudos atuais ainda não se pode afirmar quais os efeitos adversos a longo prazo que o uso das principais medicações poderia causar e qual o mecanismo exato em que ocorreria. Embora estudos recentes apontem que o uso do lítio e antipsicóticos de forma cautelosa seriam indicados no manejo da fase atual maníaca em mulheres grávidas e anticonvulsivantes deveriam ser evitados. .

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Del-Porto J, José A, Del-Porto, Oddone Del-Porto K. História da caracterização nosológica do transtorno bipolar. History of the Nosologic Characterization of Bipolar Disorder. Rev Psiq Clín 32.
- 2- Bosaipo NB, Borges VF, Juruena MF. Bipolar disorder: a review of conceptual and clinical aspects. Medicina (Ribeirao Preto Online): 2017 Feb 4;50 (sup 11.):72.
- 3- De Borja A, Guerra G, Calil H. O transtorno bipolar na mulher Bipolar. Disorder in Women. Rev Psiq Clín 32, supl. 2005;1:110–6.
- 4- Moreira, Fabricio A, Guimarães, Francisco S. Mecanismos de ação dos antipsicóticos: Hipóteses dopaminérgicas. Medicina, Ribeirão Preto, 40 (1): 63-71, jan/mar, 2007.
- 5- Porto JAD, Oitaven Jr. NL. Tratamento do transtorno bipolar durante a gravidez. Debates em Psiquiatria. 2022 May 7;8(6):38–45.
- 6- Yatham LN, Kennedy SH, Parikh SV, Schaffer A, Bond DJ, Frey BN, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) and International Society for Bipolar Disorders (ISBD) 2018 guidelines for the management of patients with bipolar disorder. Bipolar Disorders. 2018 Mar;20(2):97–170.

7- Singh N, Halliday AC, Thomas JM, Kuznetsova OV, Baldwin R, Woon ECY, et al. A safe lithium mimetic for bipolar disorder. *Nature Communications*. 2013 Jan 8;4(1).

8- Mitchell PB, Hadzi-Pavlovic D. Lithium treatment for bipolar disorder. *Bulletin of the World Health Organization*. 2000 [cited 2021 Jan 22];78:515–7.