

Uso de lítio no transtorno bipolar durante a gestação

Lithium use in bipolar disorder during pregnancy

Uso de litio en el trastorno bipolar durante el embarazo

Fabiola Gabriellen de Barros Brito¹, Isadelia Constancio de Oliveira¹, Marcos Antônio Xavier de Lima Júnior¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar o desfecho materno-fetal do uso do Lítio durante a gravidez. **Métodos:** A pesquisa de revisão integrativa seguiu etapas, no qual realizou-se uma busca em bases de dados e bibliotecas virtuais: U.S National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em ciências da Saúde (LILACS), com o cruzamento dos descritores “Gravidez” & “Lítio”. Sete artigos foram selecionados para a pesquisa, e todos se encontravam em língua inglesa e na base de dados BVS. **Resultados:** Todos os autores utilizaram o público gestante e/ou seus filhos com a intervenção do lítio. Observou-se que apenas 28,57% (n=2) associaram o uso do medicamento com desfechos negativos para a população materno-fetal, e um deles associa ao transtorno bipolar, independente do uso da medicação. Já 71,42% (n=5) dos estudos validaram os seus efeitos proveitosos quando relacionado ao risco-benefício do uso do lítio. **Considerações finais:** Apesar dos dados apresentarem divergências, a maioria relata que a escolha para a terapêutica deve ser direcionada, dando importância a individualização do caso e mostrando segurança na terapêutica com o lítio. Além disso, confirma-se a escassez de estudos claros sobre o tratamento, necessitando de pesquisas mais aprofundadas.

Palavras-chave: Gestante, Carbonato de Lítio, Análise de consequências.

ABSTRACT

Objective: To analyze the maternal-fetal outcome of the use of Lithium during pregnancy. **Methods:** The integrative review research followed steps, in which a search was carried out in databases and virtual libraries: U.S National Library of Medicine (PubMed), Virtual Health Library (BVS) Scientific Electronic Library Online (SciELO) and Literature Latin America and the Caribbean in Health Sciences (LILACS), with the crossing of the descriptors "Pregnancy" & "Lithium". Seven articles were selected for the research, and all were in English and in the VHL database. **Results:** All authors used the pregnant public and/or their children with lithium intervention. It was observed that 28.57% (n=2) associated the use of the medication with negative outcomes for the maternal-fetal population, and one of them associates it with bipolar disorder, regardless of the use of the medication. Already 71.42% (n=5) of the studies validated its useful effects when related to the risk-benefit of the use of lithium. **Final considerations:** Although the data are divergent, most report that the choice for therapy should be directed, giving importance to the individualization of the case and showing safety in the therapy with lithium. In addition, the scarcity of clear studies on the treatment is confirmed, requiring further research.

Keywords: Pregnant woman, Lithium carbonate, Consequence analysis.

RESUMEN

Objetivo: Analizar el desenlace materno-fetal del uso de Lítio durante el embarazo. **Métodos:** La investigación de revisión integradora siguió pasos, en los que se realizó búsqueda en bases de datos y bibliotecas virtuales: U.S. National Library of Medicine (PubMed), Virtual Health Library (BVS), Scientific Electronic Library Online (SciELO) y Literature Latin America and the Caribe en Ciencias de la Salud (LILACS), con el cruce de descriptores "Embarazo" & "Lítio". Siete artículos fueron seleccionados para la investigación, todos estaban en inglés y en la base de datos de la BVS. **Resultados:** Los autores utilizaron el público gestante y/o sus hijos con intervención de litio. Se observó que el 28,57% (n=2) asoció el uso del medicamento con resultados

¹ Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos - PB.

negativos para la población, y uno de ellos lo asocia al trastorno bipolar, independientemente del uso del medicamento. El 71,42% (n=5) de los estudios validaron sus efectos útiles cuando se relacionan con el riesgo-beneficio del uso del litio. **Consideraciones finales:** Aunque los datos son divergentes, la mayoría refiere que la elección de la terapia debe ser dirigida, dando importancia a la individualización del caso y mostrando seguridad en la terapia con litio. Además, se confirma escasez de estudios claros sobre tratamiento, requiriendo más investigación.

Palabras clave: Mujer embarazada, Carbonato de litio, Análisis de consecuencias.

INTRODUÇÃO

O período gestacional se caracteriza por inúmeras alterações fisiológicas, sendo elas desde psíquicas até hormonais e sociais, que podem vir a ameaçar e gerar morbidade emocional à mulher, e por consequência, o feto. É uma fase que necessita de atenção especial, no qual uma dedicação no pré-natal e no período puerperal, sendo estes de qualidade e humanizada, assim como uma boa rede de apoio, devem ser encorajadas (SILVA MMJ, et al., 2017).

O transtorno afetivo bipolar (TAB), conhecido como uma patologia cíclica, é um distúrbio psiquiátrico de humor crônico, de causas multifatoriais, onde se caracteriza por momentos de mania ou hipomania alternados com a depressão, no qual o indivíduo flutua entre a alegria e a tristeza de forma diferente da população em geral, intercalados por momentos de humor estável. Pode ser dividida entre transtorno afetivo bipolar do tipo 1, quando apresenta quadros de mania e depressão, e transtorno afetivo bipolar do tipo 2, sendo manifestado por hipomania ao invés de mania, e depressão (OSÓRIO JH, et al., 2021).

Esta patologia apresenta grave poder incapacitante, uma das dez principais causas de incapacidade em todo o mundo, sendo um importante problema clínico. Por ser denominada uma doença cíclica, que oscila, sendo abordado o termo cronótipo para os indivíduos acometidos por esta enfermidade para demonstrar que o padrão circadiano gera um fator adicional as mudanças, principalmente o matutino-vespertino, seria o principal para amplitude nas mudanças do humor, e o período noturno como o principal para episódios depressivos (MAKROS L, et al., 2022).

O lítio, composto do metal petalita, tem seu nome derivado do termo “Lithos”, que significa pedra. É encontrado nos minerais de espodumena, pelidolite, ambligonite ou petalite, pertencentes aos metais alcalinos. Há diversas utilidades para este composto, de componentes de baterias e lubrificantes, a estabilizadores do humor, sendo este último utilizado há mais de cinco décadas e considerado um dos melhores estabilizadores de humor (PARIZOTTI SMD, et al., 2021).

Atualmente, o lítio, é apontado como o estabilizador de humor de primeira linha para a terapêutica do transtorno bipolar, sendo feita esta consideração desde a década de 60 e se estendendo aos dias atuais (FERENSZTAJN-ROCHOWIAK E, et al., 2021). Considerado primeira escolha no transtorno bipolar, o lítio é útil tanto para prevenção do surgimento de novos episódios, como para a recorrência dos mesmos, e sendo o único que tem comprovação científica de prevenção de suicídios (PARIZOTTI SMD, et al., 2021).

Pessoas vivendo com o transtorno bipolar possuem dificuldades na afetividade social, tendo um forte impacto tanto para as pessoas que possuem a doença como em seu grupo social, pois a instabilidade associada ao transtorno interfere em suas percepções e interações da realidade (BASTOS RA, et al., 2022). E o período pós-parto está associado ao aumento do risco de recorrência de episódios de humor em mulheres com transtorno bipolar (UGUZ F e KIRKAS A, 2021).

A utilização do lítio durante a gestação, em especial no primeiro trimestre, era obrigatoriamente vetada, durante a década de 1970 e seus anos seguintes, em função do receio de sua relação com a anomalia de Ebstein, que é um defeito radon a valva tricúspide do coração. Em dias mais atuais, esse posicionamento foi alterado, considerando que o seu risco absoluto fora superestimado (EPSTEIN R, et al., 2014).

A interação do bebê com psicofármacos pode ocasionar consequências, entre elas a teratogenicidade, levando a malformações congênitas, toxicidade neonatal, sequelas neurológicas, comportamentais,

psicológicas e cognitivas. Sendo assim, de competência do profissional de saúde averiguar os riscos e benefícios da utilização dessas drogas durante o período gestacional (AMORIM I, et al., 2020). Diante disto, este trabalho tem como objetivo analisar o desfecho materno-fetal do uso do Lítio durante a gravidez.

MÉTODOS

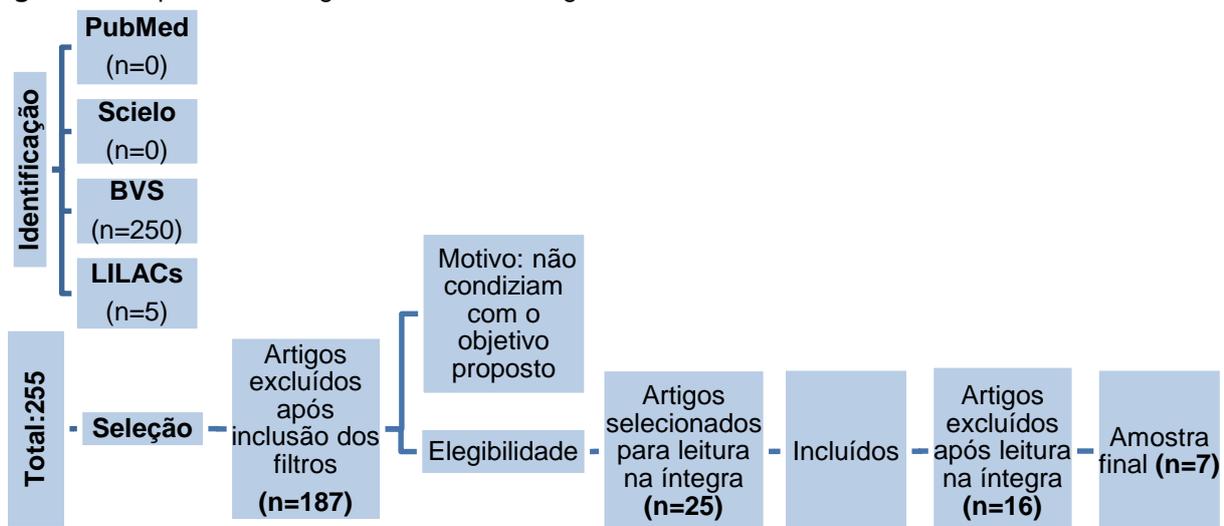
A revisão integrativa da literatura apresenta-se como um estudo que ocorre por meio da análise de dados e conhecimento que já estejam divulgados, através de artigos, dissertações, monografias e que permite a composição de informações e inclusão de resultados relevantes (SOUSA MNA, 2016; SOUSA LMM, et al., 2017).

A pesquisa respeitou as seguintes etapas: 1) A escolha do assunto abordado: uso do lítio no transtorno bipolar durante à gestação. 2) Elaborou-se a questão norteadora da pesquisa: Entre as gestantes em uso de carbonato de lítio, quais foram as consequências materno-fetais de seu uso durante a gestação?

Após estas etapas, foram definidos os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), sendo escolhidos os termos: Gravidez, Carbonato de Lítio, Transtorno Bipolar e Análise de consequências. Foram empregados nas bases de dados U.S National Library of Medicine (PubMed), Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Scientific Eletronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em ciências da Saúde (LILACS) com o cruzamento dos descritores “Gravidez” & “Lítio”.

Os filtros aplicados como critérios de inclusão foram: texto completo, publicações da última década e pesquisa com humanos. Excluíram-se aqueles estudos que não conceituavam o objetivo proposto, assim como os artigos repetidos, além de publicações não disponíveis na íntegra. Nas bases de dados Pubmed e Scielo não foram encontrados nenhum artigo relacionado ao tema de escolha. Na LILACS identificaram-se cinco artigos, e quando aplicado os filtros dos últimos dez anos e texto completo, restou um artigo, no qual foi lido na íntegra e selecionado. Na base BVS foram encontrados duzentos e cinquenta artigos, e quando colocado os filtros, sendo eles dos últimos dez anos e texto completo, identificou-se sessenta e um artigos, no qual vinte e quatro artigos seguiram para a leitura e lidas integralmente, selecionadas nesta base de dados oito documentos. Após uma análise criteriosa dos estudos pré-selecionados em cada base de dados, restaram sete documentos no total (**Figura 1**).

Figura 1 - Etapas metodológicas da revisão integrativa.



Fonte: Brito FGB, et al., 2023.

Após a amostragem final de sete artigos, seguiu-se de pesquisa criteriosa e averiguado os seus resultados, analisando suas interferências e repercussões geradas. Nos artigos selecionados, filtraram-se as seguintes informações: autores, ano, título, base de dados, periódico, país, tipo de estudo e as intercorrências materno-fetais relacionadas ao uso do lítio durante a gestação. De posse destes dados, precedeu-se a interpretação, análise e síntese da revisão.

RESULTADOS

Dos artigos selecionados, 100% (n=7) estavam no idioma inglês e na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS). Ocorreu uma prevalência de 57,14% (n=4) nas publicações americanas, publicadas em diferentes periódicos, e 14,28% (n=1) se encontrava em revista Suíça, 14,28% (n=1) em revista dos Países Baixos e 14,28% (n=1) em revista Inglesa. Por fim, 42,85% (n=3) apresentavam-se como estudos de coorte, 28,57% (n=2) como estudos observacionais prospectivos, 14,28% (n=1) como revisão sistemática e 14,28% (n=1) como revisão integrativa (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Caracterização dos artigos selecionados.

Autores/ano	Título	Base	Periódico	País	Estudo
Cohen J, et al. (2019)	Anticonvulsant Mood Stabilizer and Lithium Use and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes	BVS	The Journal of Clinical Psychiatry	EUA	Estudo de coorte
Diav-Citrin O, et al. (2014)	Pregnancy Outcome Following In Utero Exposure to Lithium: A Prospective, Comparative, Observational Study	BVS	The American Journal of Psychiatry	EUA	Estudo observacional retrospectivo
Forsberg L, et al. (2017)	Maternal mood disorders and lithium exposure in utero were not associated with poor cognitive development during childhood	BVS	Acta Paediatrica nurturing chil	Suíça	Estudo de coorte
Rosso G, et al. (2016)	Lithium prophylaxis during pregnancy and the postpartum period in women with lithium-responsive bipolar I disorder	BVS	Arch Womens Ment Health	EUA	Estudo de coorte
Scrandis DA (2017)	Bipolar Disorder in Pregnancy: A Review of Pregnancy Outcomes	BVS	Journal of midwifery & women's health	EUA	Revisão
Thomson M e Sharma V (2018)	Weighing the Risks: the Management of Bipolar Disorder During Pregnancy	BVS	Curr Psychiatry Reports	Países Baixos	Revisão
Wesseloo R, et al. (2018)	Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period	BVS	The British Journal of Psychiatry	Inglaterra	Estudo observacional retrospectivo

Fonte: Brito FGB, et al., 2023.

Todos os autores utilizaram o público-alvo gestantes e/ou seus filhos, introduzindo como intervenção medicamentosa o uso do carbonato de lítio para o tratamento do transtorno do humor ou a sua manutenção terapêutica. Foi observado que 57,14% (n=4) das pesquisas abordavam a gestação associado as suas consequências fetais com o uso da medicação, 28,57% (n=2) analisavam apenas o contexto gestacional, não abordando o feto e 14,28% investigavam apenas as consequências fetais, não abordando a gestante.

Apenas 28,57% (n=2) associaram o uso do estabilizador de humor lítio com desfechos negativos para a população materno-fetal, entre eles a anomalia de Ebstein e parto prematuro, e um deles associa o transtorno bipolar, independente do uso da medicação, como fator de risco para aborto, nascimento pré-termo e anormalidades cardiovasculares, assim como essas alterações fetais foram observadas quando administradas altas doses da medicação durante a gestação (**Quadro 2**).

Quadro 2 - Caracterização metodológica dos artigos selecionados para compor a RI.

Autor/ano	Grupo analisado	Terapêutica	Segurança da mãe e/ou feto
Cohen J, et al. (2019)	Gestante e feto	Carbonato de Lítio	Seguro quando dosado risco-benefício
Diav-Citrin O, et al. (2014)	Gestante e feto	Carbonato de Lítio	Não-seguro
Forsberg L, et al. (2017)	Feto	Carbonato de Lítio	Seguro quando dosado risco-benefício
Rosso G, et al. (2016)	Gestante	Carbonato de Lítio	Seguro em doses ajustadas
Scrandis DA (2017)	Gestante e feto	Carbonato de Lítio	Não-seguro
Thomson M e Sharma V (2018)	Gestante e feto	Carbonato de Lítio	Seguro quando dosado risco-benefício
Wesseloo R, et al. (2018)	Gestante	Carbonato de Lítio	Segurança em doses ajustadas

Fonte: Brito FGB, et al., 2023.

Dentre os estudos, 71,42% (n=5) validaram os efeitos proveitosos quando relacionado ao risco-benefício do uso do carbonato de lítio, como menor sofrimento materno, diminuição de desfechos obstétricos ruins, instabilização do humor e ocorrência de recaída do transtorno de humor quando não em uso do medicamento, sendo este dado relatado por todos 100% (n=7) os estudos (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Principais Resultados.

Autor/ano	Principais Resultados
Cohen J, et al. (2019)	Sem associação negativa materno-fetal, como o risco aumentado de complicações mediadas pela placenta ou nascimentos prematuros, com o uso do lítio comparado as gestantes que não faziam uso
Diav-Citrin O, et al. (2014)	Associou o uso do lítio com aborto, nascimento pré-termo e anormalidades cardiovasculares no feto.
Forsberg L, et al. (2017)	Sem associação significativa do uso do lítio e o baixo desenvolvimento cognitivo durante a infância comparado com filhos de mães que não fizeram uso da medicação.
Rosso G, et al. (2016)	Apresentou segurança quando utilizado em doses controladas para contenção da doença e evitar experimentar recidivas bipolares.
Scrandis DA (2017)	Associou o uso do lítio com desfechos negativos, sendo estes o parto prematuro e alterações cardíacas, quando altas concentrações de lítio, assim como o transtorno isoladamente aumenta o risco de complicações materno-fetal.
Thomson M e Sharma V (2018)	Importância de dosar risco benefício do tratamento medicamentoso, mostrando segurança quando este é individualizado acerca do risco de recaída do transtorno e a teratogenicidade da medicação, sendo a principal consequência o defeito cardíaco congênito.
Wesseloo R, et al. (2018)	Apresentou segurança quando utilizado em doses controladas a cada trimestre da gestação para evitar doses subterapêuticas, implicando na recaída da doença, ou doses tóxicas que afetam a mãe ou o bebê, gerando hipoglicemia, arritmia cardíaca, disfunção da tireoide.

Fonte: Brito FGB, et al., 2023.

DISCUSSÃO

A partir da análise dos artigos relacionados, pode-se observar que o uso do carbonato lítio ainda se mantém como primeira escolha para o tratamento do transtorno de humor em gestantes, mesmo com a medicação estando atrelada a desfechos negativos ao feto em algumas pesquisas, como citado em Diav-Citrin O, et al. (2014). A dosagem do risco-benefício e a individualização do tratamento foram as principais bases a serem seguidas para o manejo da terapêutica e a segurança de administrar o lítio.

Atualmente, o lítio é classificado como o estabilizador de humor de primeira escolha para o tratamento do transtorno bipolar, sendo feita esta consideração desde meados dos anos 60 e se estendendo até os dias atuais. Mostra benefícios na manutenção e profilaxia de episódios de variação do humor, assim como efeitos anti-suicidas, imunomoduladores e neuroprotetores, com alta eficácia antimaníaca em comparação a antidepressiva (PARIZOTTI SMD, et al., 2021; FERENSZTAJN-ROCHOWIAK E, et al., 2021; UGUZ F e KIRKAS A, 2021).

Muito se discute sobre a continuação da medicação quando diagnosticada a gravidez, mas há pouco consenso sobre os riscos e benefícios do tratamento durante a gestação, seja para mãe ou para o bebê, apesar da alta prevalência de transtorno bipolar em mulheres em idade reprodutiva. Pesquisas adicionais se vêm necessárias para as mulheres que se apresentam em menores ou maiores riscos de recaída da patologia quando ocorre a pausa do medicamento (THOMSON M e SHARMA V, 2018). Wesseloo R, et al. (2018) e Amorim I, et al. (2020) ainda confirmam que a dosagem do carbonato de lítio é desafiadora neste período, sendo fundamental a individualização do tratamento. Já Uguz F e Kirkas A (2021) mostram que grande parte dos autores e diretrizes atuais toleram um alto risco de reaparecimento de episódios de humor na gestação e sugerem ponderar os riscos e benefícios em relação aos efeitos dos remédios em contraste com os episódios de humor. Os dados atuais são limitados para recomendar a interrupção do lítio durante a gravidez, mas os consensos sobre o assunto estão em andamento (SCRANDIS DA, 2017).

O período gestacional se caracteriza por alterações fisiológicas, sendo elas psíquicas, hormonais e sociais, que podem vir a ameaçar e gerar morbidade emocional à mulher (SILVA MMJ, et al., 2017). Mulheres com transtorno bipolar possuem risco aumentado de complicações na gestação e anormalidades congênitas do que mulheres que não possuem o transtorno bipolar, mesmo sem o uso de estabilizadores de humor (SCRANDIS DA, 2017). Apesar de instalado o tratamento, o transtorno bipolar pode estar associado a desfechos obstétricos ruins, sejam eles por maiores taxas de induções, partos cesáreos ou parto pré-termo. Ademais, o transtorno bipolar tratado ou não está relacionado ao aumento das taxas de microcefalia e hipoglicemia neonatal no bebê, indicando que o próprio transtorno pode ser um fator teratogênico (THOMSON M e SHARMA V, 2018).

A importância de estabelecer o risco-benefício do tratamento medicamento durante a gestação ainda é um fator de controvérsias e discordâncias, mas sendo uma decisão que deve ser instituída de acordo com a gravidade da doença. Ainda há o empate do receio materno em usar medicamentos durante este período (AMORIM I, et al., 2020).

Os filhos de pais com transtorno bipolar possuíam um aumento de quatorze vezes nas taxas de transtornos bipolar, um aumento de duas a três vezes em quaisquer transtornos de humor e ansiedade. Este mesmo também fez correlação com aspectos neuropsicológicos, atinando-se a déficits em funções de atenção, memória e execução, em filhos de mães que possuíam o transtorno bipolar e de mães sem alterações (ÖZLEM BU e ÖZGE SO, 2020).

O estudo de Forsberg L, et al. (2017) revigora positivamente sobre o uso do lítio, no qual a pesquisa não mostrou associação significativa entre a exposição pré-natal das mães ao lítio ou transtornos de humor e o QI de seus filhos após avaliados entre as idades de 4 e 5 anos com a escala Pré-Escola Wechsler e Escala Primária de Inteligência.

Esta patologia apresenta grave poder incapacitante, uma das dez principais causas de incapacidade em todo o mundo, sendo um importante problema clínico (MAKROS L, et al., 2022). Estes pacientes com a doença podem não ser capazes de retornar ao estado de funcionamento psicossocial antes da patologia, mesmo após a recuperação de episódios de humor ou sintomas residuais.

Após um surto, apenas 40% dos pacientes podem atingir a funcionalidade pré-doença. Dano nas funções executivas, de atenção, aprendizado verbal e memória, que podem persistir no período de estabilidade dos eventos, são relatados como fortes preditores de disfuncionalidade psicossocial (ÖZLEM e OZGE, 2020). O transtorno bipolar possui diversas causas relacionadas, mas com forte característica genética e social. Bastos RA, et al. (2022), em seu estudo sobre filhos de mães que possuíam o transtorno de humor, evidenciou que

o transtorno bipolar possui grande impacto tanto nas pessoas que possuem a desordem, como pro seu meio social, demonstrando que o comportamento de mães com a desordem estava associada a um descontrole emocional de sua prole, juntamente com os fatores de riscos biológicos para o desenrolamento de transtornos de humor.

A gestação não protege contra a ocorrência, recorrência ou exacerbação de transtornos psiquiátricos, ao contrário disto, como mostra Amorim I, et al. (2020), no qual este relata maior prevalência desses episódios, principalmente no primeiro e terceiro trimestre de gestação, assim como no primeiro mês de puerpério. Este dado de recaída do transtorno é corroborado por Cohen J, et al. (2019), Diav-Citrin O, et al. (2014), Forsberg L, et al. (2017), Rosso G, et al. (2016), Thomson M e Sharma V (2018), Wesseloo R, et al. (2018) e Scrandis DA (2017).

O período gestacional e pós-parto aumenta o risco de episódios de transtorno de humor nas mulheres, e relatam, além disso, que estes episódios afetam não apenas a mulher e o recém-nascido, mas gerando problemas no seu meio social, em suas funções e seu estado clínico. O manejo clínico realizado de forma inadequado ou a retirada da terapêutica, aumentam ainda mais este risco (UGUZ F e KIRKAS A, 2021).

O lítio tem sido relacionado a malformações fetais, principalmente as cardiovasculares, como exemplo a Anomalia de Ebstein, que se caracteriza como uma hipoplasia do ventrículo direito e implantação baixa da válvula tricúspide, toxicidade neonatal, gerando alteração de ritmo cardíaco, alterações respiratórias, diabetes insipidus nefrogênico, disfunção da tireoide, hipoglicemia, hipotonia, letargia, hiperbilirrubinemia e recém-nascidos grandes para idade gestacional (AMORIM I, et al., 2020).

Apesar de algumas diretrizes não indicarem o lítio durante o primeiro trimestre da gestação, é considerado, atualmente, que o risco de teratogênese torna-se consideravelmente menor do que em comparação ao ácido valproico e a carbamazepina, os quais devem ser evitados (EPSTEIN R, et al., 2014). Galvão MRC, et al. (2021), correlacionaram o risco do uso do carbonato de lítio ao desenvolvimento de cardiopatias congênitas, como a comunicação interventricular, resultada da abertura da parede que separa os ventrículos, persistência do canal arterial, alteração de vaso sanguíneo que interliga artéria aorta da artéria pulmonar e a comunicação interatrial, caracterizada como defeito no fechamento do septo interatrial.

No estudo de Diav-Citrin O, et al. (2014) ocorreu de forma relevante mais episódios de abortos e interrupções eletivas de gestação no grupo que foi exposto ao lítio em comparação com o grupo de exposição não-teratogênica. As anormalidades cardiovasculares, entre elas a anomalia de Ebstein, sucedeu com maior regularidade no grupo de lítio exposto durante o primeiro trimestre quando confrontado com o grupo de exposição não-teratogênica. Já a taxa de anomalias não cardiovasculares não foi significativamente diferente entre os grupos. A taxa de partos prematuros foi maior no grupo de lítio em comparação com o grupo de exposição não-teratogênica.

O lítio, por apresentar faixa terapêutica estreita, possui efeitos adversos como dano renal, diminuindo a capacidade de filtração de concentração renal, podendo iniciar já com algumas semanas, e a nefropatia intersticial ao longo de 10-20 anos de seu uso, gerando aumento de creatinina e baixa da taxa de filtração glomerular, alteração na função tireoidiana, gerando bócio e hipotireoidismo, sem relação com formação de anticorpos tireoidianos, e cognitiva, tendo uma controvérsia com outros estudos que demonstram efeitos neuroprotetores (FERENSZTAJN-ROCHOWIAK E, et al., 2021). Ortiz ACD, et al. (2021) constataram em sua pesquisa uma melhor flexibilidade cognitiva e maior dimensão em áreas cerebrais dos pacientes em uso do lítio, sendo elas as regiões corticais e subcorticais, com melhor desempenho de função executiva e maior espessura do giro pré-central direito e os volumes do tálamo e da amígdala direita.

No estudo de Wesseloo R, et al. (2018), ocorreu alteração nos níveis sanguíneos de lítio durante a gravidez, relatando uma diminuição no primeiro trimestre, ocorrendo uma estabilização no segundo trimestre e aumento no terceiro trimestre. É recomendado um acompanhamento próximo dos níveis sanguíneos de lítio até 34 semanas de gravidez, depois sendo feito semanalmente até o momento do parto, assim como níveis sanguíneos de creatinina devem ser medidos para monitorar a liberação renal. A pesquisa de Cohen J, et al. (2019) refere que o lítio não está associado a um risco aumentado de complicações mediadas pela placenta

ou nascimento prematuro. Em outras situações, as mulheres irão permanecer em tratamento de manutenção quando for determinado que há um alto risco de recaída do transtorno bipolar ou a mulher acha o risco de recaída muito alto (THOMSON M e SHARMA V, 2018). É relevante debater as evidências atuais acerca da gravidez e transtorno bipolar, assim como identificar que algumas mulheres irão necessitar continuar um medicamento que pode se associar com o aumento dos riscos para a gestação ou recém-nascido (SCRANDIS DA, 2017). Rosso G, et al. (2016) concluíram o trabalho sustentando a boa eficácia da profilaxia do lítio durante a gravidez em mulheres que respondem adequadamente ao medicamento.

Apesar das pesquisas relatarem segurança no uso do lítio na gestação, há carência de estudos que mostre de forma esclarecedora a forma segura do uso da medicação, assim como a temática do assunto é pouco abordada em pesquisas de alta relevância e que sejam mais robustas, e poucos são os estudos que detalham de forma clara e detalhada as consequências materno-fetais, seja relacionado a continuação do uso da medicação ou a sua retirada nessa fase mais delicada.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nota-se que os variados dados relatados pelos estudos apresentam certas divergências entre si, mas que em suma maioria refere a importância da individualização do tratamento com a segurança da medicação, no qual a escolha para a terapêutica deve ser direcionada para cada mulher. Além do mais, há escassez de estudos que relatem de forma clara e objetiva sobre o uso do lítio e suas consequências no binômio materno-fetal, confirmando a necessidade de pesquisas nessa área.

REFERÊNCIAS

1. AMORIM I, et al. Avaliação do uso de psicofármacos durante o período de gravidez e lactação. *INOVALE*, 2020; 1(1).
2. BASTOS RA, et al. Offspring of mothers with bipolar disorder: a systematic review considering personality features. *Braz J Psychiatry*, 2022; 44(1): 94–102.
3. COHEN JM, et al. Anticonvulsant Mood Stabilizer and Lithium Use and Risk of Adverse Pregnancy Outcomes. *J Clin Psychiatry*, 2019; 80(4).
4. DIAV-CITRIN O, et al. Pregnancy Outcome Following In Utero Exposure to Lithium: A Prospective, Comparative, Observational Study. *AJP*, 2014; 171(7): 785–794.
5. EPSTEIN R, et al. Tratamento de transtornos bipolares durante a gravidez: segurança e desafios maternos e fetais. *DHPS*, 2014; 7.
6. FERENSZTAJN-ROCHOWIAK E, et al. Ultra-long-term lithium therapy: all-important matters and a case of successful 50-year lithium treatment. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 2021; 43(4): 407-413.
7. FORSBERG L, et al. Maternal mood disorders and lithium exposure in utero were not associated with poor cognitive development during childhood. *Acta Paediatrica: Nurturing the child*, 2017; 107(8): 1379-1388.
8. GALVÃO MRC, et al. Fatores para o desenvolvimento de doenças cardíacas em bebês prematuros. *Research, Society and Development*, 2021; 10(7).
9. MAKROS L, et al. Evening chronotype as a bipolar feature among patients with major depressive disorder: the results of a pilot factor analysis. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 2022; 44(1): 35-40.
10. ORTIZ ACD, et al. Correlation Between Cognitive Performance and Structural Neuroanatomy in Patients with Type I Bipolar Affective Disorder Treated with and Without Lithium. *Revista Colombiana de psiquiatria*, 2021; S0034-7450(20).
11. OSORIO JH, et al. Evolución en el diagnóstico del trastorno afectivo bipolar entre 2010 y 2015. *Universidad y Salud*, 2021; 23(1):21-29.
12. ÖZLEM BU e ÖZGE SO. The Relationship Between Cognitive Impairment and Functionality in Euthymic Bipolar Patients: a case controlled study. *Archives Of Clinical Psychiatry*, 2021; 3(48)147-154.
13. PARIZOTTI SMD, et al. O uso do carbonato de lítio no transtorno afetivo bipolar - uma revisão atualizada. *Recima21 - Revista Científica Multidisciplinar*, 2021; 2(9).

- 14.ROSSO G, et al. Profilaxia de lítio durante a gravidez e o período pós-parto em mulheres com transtorno bipolar I responsivo ao lítio. Arch Womens Ment Health, 2021; 19: 429-432.
- 15.SCRANDIS DA. Bipolar Disorder in Pregnancy: a review of pregnancy outcomes. Journal Of Midwifery & Women'S Health, 2017; 62(6): 673-683.
- 16.SILVA MMJ, et al. Anxiety in pregnancy: prevalence and associated factors. Revista da Escola de Enfermagem da Usp, 2017; 51.
- 17.SOUSA LMM, et al. A metodologia de revisão integrativa da literatura em enfermagem. Revista Investigação em Enfermagem, 2017; 17-26.
- 18.SOUSA MNA. Revisão integrativa da literatura: esclarecendo o método. Medicina e pesquisa: um elo possível, 2016; 345-35.
- 19.THOMSON M e SHARMA V. Weighing the Risks: the Management of Bipolar Disorder During Pregnancy. Current Psychiatry Reports, 2018; 20(3):20.
- 20.UGUZ F e KIRKAS A. Olanzapine and quetiapine in the prevention of a new mood episode in women with bipolar disorder during the postpartum period: a retrospective cohort study. Brazilian Journal Of Psychiatry, 2021; 43(6): 617-620.
- 21.WESSELOO R, et al. Lithium dosing strategies during pregnancy and the postpartum period. The British journal of psychiatry: the journal of mental science, 2017; 211(1), 31–36.