

Transtorno bipolar do humor e gênero

Bipolar affective disorder and gender

RODRIGO DA SILVA DIAS¹
FLORENCE KERR-CORRÊA²
RICARDO CEZAR TORRESAN³
CARLOS HENRIQUE R. DOS SANTOS⁴

Resumo

Embora o transtorno bipolar (TB) ocorra quase igualmente em ambos os sexos, a fenomenologia e o curso da doença diferem no homem e na mulher. No entanto, há evidências de que mulheres bipolares, mais que os homens, apresentariam início mais tardio (em especial na quinta década de vida), ciclagem rápida, mais episódios depressivos, mais mania disfórica que eufórica, estados mistos e evolução do tipo bipolar II, ainda que os achados nem sempre sejam consistentes. Embora o risco de comorbidades no TB inclua, para ambos os gêneros, abuso de álcool e drogas, homens bipolares teriam maior probabilidade de ser alcoolistas, não procurar tratamento e de se suicidar.

Hipóteses sugeridas para explicar tais diferenças variam daquelas centradas em aspectos culturais ou psicológicos para as que focalizam os sistemas hormonais, como os esteróides gonadais ou o eixo tireoidiano, e até mesmo a anatomia cerebral. A influência do ciclo reprodutivo (ciclo menstrual, gravidez e menopausa) sobre as opções terapêuticas no tratamento do TB é apresentada na última parte desta revisão.

Palavras-chave: Transtorno bipolar, gênero, tratamento, epidemiologia, evolução.

Abstract

Although the bipolar disorder (BD) occurs almost with the same frequency in both genders, the phenomenology and the outcome of the illness differ between them. Nevertheless, there is evidence that women with BD show, more than men, delayed beginning, especially in their fifth decade, more rapid cycling outcome, more depressive episodes, more dysphoric mania, more mixed states and more BD type II. Even so, the findings are not always consistent. Although the risk of comorbidities in BD includes, for both the sorts, excessive alcoholic consumption and drugs, bipolar men would have greater probability of being alcohol dependent, of not seeking treatment and of committing suicide. Suggested hypotheses to explain such

Recebido: 20/03/2006 - Aceito: 27/03/2006

1 Psiquiatra pesquisador do Projeto Mania (PROMAN) do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (IPq-HC-FMUSP). Mestre em psiquiatria pela FMUSP.

2 Professora titular de psiquiatria do Departamento de Neurologia e Psiquiatria da Faculdade de Medicina de Botucatu.

3 Psiquiatra e pesquisador do Departamento de Neurologia e Psiquiatria da Faculdade de Medicina de Botucatu. Responsável pela Área de Saúde Mental do Programa de Saúde da Família.

4 Psiquiatra colaborador do Grupo de Estudos de Doenças Afetivas (GRUDA) do IPq-HC-FMUSP e pós-graduando do Departamento de Psiquiatria da FMUSP.

Endereço para correspondência: Rodrigo da Silva Dias. Research Fellow. Bipolar Clinic & Research Program. 50 Staniford St., 5th floor. Boston, Massachusetts 02114-2696. E-mail:rdgdias@gmail.com

differences vary from those centered in cultural or psychological aspects to those that focus on the steroids hormones, and other hormones such as cortisol, thyroid hormones and even on the cerebral anatomy. The reproductive cycle (menstrual cycle, pregnancy and menopause) influences on the BD phenomenology and its relevance to the therapeutical options in the treatment of the BD in women are presented in the last part of this review.

Introdução

As desigualdades encontradas nas condições psiquiátricas nos dois gêneros podem ser, em parte, devidas a fatores psicossociais. A situação social feminina desvantajosa – a mulher recebe salários menores no desempenho de funções semelhantes às do homem e é mais vulnerável à violência sexual e doméstica (Kerr-Corrêa, 2000; Tucci, 2005) – pode contribuir para as taxas mais altas de transtornos depressivos e ansiosos entre mulheres (Burt e Hendrick, 2001).

Por outro lado, uma perspectiva de gênero não é apenas útil porque a fenomenologia e o curso da doença diferem no homem e na mulher, mas também porque a vida reprodutiva da bipolar pode influenciar no curso e tratamento de sua moléstia. Sabe-se que os mecanismos pelos quais os hormônios esteróides influenciam o humor são múltiplos e importantes. Estariam presentes especialmente durante o período reprodutivo da mulher, concentrando-se no ciclo menstrual, no puerpério e na menopausa.

Epidemiologia

Não se observam diferenças significativas entre os gêneros no transtorno bipolar (TB) de tipo I (Weissman *et al.*, 1991). Dados de uma investigação epidemiológica estimaram a prevalência de mania na vida em 1,7% para as mulheres e 1,8% para os homens (Kessler *et al.*, 1994). Formas mais leves da doença elevariam bastante esses números (3,5% a 5%) (Akiskal *et al.*, 2000). Inúmeros estudos indicam que o curso da enfermidade variaria nos dois gêneros. Assim, há evidências de que mulheres bipolares apresentariam, com mais probabilidade do que os homens, uma evolução com ciclagem rápida, mais episódios depressivos, mais mania disfórica e estados mistos de tipo II (depressão e hipomania), fato que se observa na hipomania mista (Akiskal *et al.*, 1998; Hantouche *et al.*, 1998; Koukopoulos, 1999; Angst e Marneros, 2001; Benazzi e Akiskal, 2001; Perugi *et al.*, 2001), embora não se encontre unanimidade (Szadoczky *et al.*, 1998; Burt e Hendrick, 2005) e homens bipolares se suicidem mais frequentemente.

Further investigations must to be done in order to clarify this controversy. However, up to now the data indicate that estrogen therapy is not to be primarily indicated to prevent depression, Alzheimer disease or cognition impairment.

Key-words: Bipolar disorder, gender, treatment, epidemiology, outcome.

Aspectos clínicos

Início

As características próprias no curso e na apresentação clínica do TB nas mulheres ainda não são conclusivas: mulheres bipolares apresentariam um início três a cinco anos mais tardio que os homens e um segundo período de início da doença na quinta década da vida (Leibenluft, 1997; Robb *et al.*, 1998). Entretanto, essas observações poderiam refletir o fato de que o diagnóstico de TB levaria mais tempo para ser feito entre as mulheres (Arnold, 2003). A maior sensibilidade sazonal com risco aumentado de depressão e internações no inverno e na primavera também seria mais prevalente em mulheres (Faedda, 1993; D'Mello *et al.* 1995).

Mania

Há maior prevalência de mania entre os homens desde a adolescência (Kessler *et al.*, 1997; Lewinsohn *et al.*, 1995; Szadoczky *et al.*, 1998). Os dados do National Comorbidity Survey (Kessler *et al.*, 1997) sobre o TB tipo I encontrou 38,9% dos homens e somente 4% das mulheres com mania pura sem episódio depressivo anterior. A mesma prevalência foi observada em pacientes com hipomania pura no estudo de Angst *et al.* (2002), em que dois terços eram homens. A cronificação da mania, contudo, foi significativamente maior entre mulheres que em homens (Perugi *et al.*, 1997). A presença de sintomas delirantes não esteve associada à prevalência masculina (González-Pinto *et al.*, 1998). No entanto, para outros autores (Goodwin e Jamison, 1990; Kessler *et al.*, 1993; Hendrick *et al.*, 2003a), os episódios de mania seriam tão frequentes nas mulheres quanto nos homens: elas apresentariam episódios mais curtos e menos graves, levando a internações mais breves e menos frequentes. Tal fato refletiria a tendência a internar mulheres em mania, segundo esses autores.

Depressão

A depressão seria o transtorno do humor inicial mais frequente nas mulheres com TB. Elas passariam um terço de suas vidas com episódios depressivos, associados a maior risco de suicídio e prejuízo funcional. A depressão

seria mais longa e mais resistente ao tratamento em relação aos homens (Brunet *et al.*, 1990; Judd *et al.*, 2002), mas haveria um equilíbrio quanto ao número de episódios depressivos e maníacos entre os gêneros (Hendrick *et al.*, 2000b).

No TB, há evidência de que mulheres bipolares poderiam, mais provavelmente que homens bipolares, evoluir com sintomas depressivos importantes e com manias disfóricas em vez de eufóricas. Embora se encontrem menos trabalhos nessa área do que em relação a gênero e ciclagem rápida, de sete pesquisas que analisaram o assunto, cinco apontaram maior risco de sintomatologia depressiva em mulheres (Roy-Byrne *et al.*, 1985). A interpretação desses estudos, porém, é complicada devido aos diferentes critérios usados para caracterizar a mania disfórica (McElroy *et al.*, 1992).

Sabe-se pouco do porquê de as mulheres bipolares apresentarem maiores riscos de evoluir com depressão e mania disfórica. O motivo da depressão unipolar ser mais comum em mulheres que em homens é complexo; de novo, as hipóteses sugeridas variam desde as centradas em aspectos culturais ou psicológicos até as que privilegiam os sistemas hormonais, como os esteróides gonadais ou o eixo tireoidiano (Leibenluft 1996). Quaisquer dessas hipóteses explicariam o aumento da sintomatologia depressiva observado em mulheres bipolares. Influências genéticas e/ou ambientais que aumentam o risco das mulheres para depressão podem também estar presentes nas bipolares, facilitando a expressão fenotípica da doença.

Pode-se dizer que a evolução de bipolares femininas com mais episódios depressivos é bastante controversa. Há autores, como Leibenluft (2000), que apontam que os achados favorecem mais depressões na mulher. Mas outros, como Burt e Rasgon (2004), entendem que, diante de tantos resultados opostos, nada se pode concluir sobre o assunto.

O suicídio, porém, seria mais comum em homens bipolares. Em uma pesquisa sobre suicídios na Finlândia, durante um ano, encontrou-se que 58% (n = 18) das vítimas com diagnóstico de TB eram masculinas (Isometsa *et al.*, 1995). O risco aumentado de suicídio entre homens bipolares pode se associar ao maior risco destes para dependência de álcool, como comorbidade. No estudo finlandês, diagnosticou-se alcoolismo em 56% das vítimas de suicídio masculinas, mas em nenhuma feminina. Os homens bipolares tenderam, ainda, a cometer suicídio mais precocemente. Além disso, mais que as mulheres, os homens teriam um evento estressante na semana precedente ao suicídio (86% dos homens contra 37% das mulheres), embora muitos desses eventos pudessem ser interpretados como decorrentes do comportamento patológico dos pacientes (Isometsa, 1995).

Ciclagem rápida

A ciclagem rápida (quatro ou mais episódios afetivos por ano) ocorreria em 15% a 20% dos pacientes com TB

(Coryell e Keller, 1992) e apresentaria a prevalência de mulheres na ordem de 71% (58% a 92%) (Leibenluft, 1997). Sua frequência variaria de acordo com os critérios clínicos utilizados, havendo aumento de prevalência em mulheres à medida que tais critérios são mais rígidos (Tondo *et al.*, 1998).

As seguintes hipóteses têm sido levantadas para explicar tal prevalência:

a) maior frequência do diagnóstico de depressão e do uso de antidepressivos nas mulheres (Leibenluft, 1997), embora a associação da ciclagem rápida ao uso de antidepressivos não apresentem dados conclusivos (Arnold, 2003);

b) maiores taxas de hipotireoidismo clínico e sub-clínico entre mulheres – entre 30% e 92% (Arnold, 2003; Cowdry *et al.*, 1983; Wehr *et al.*, 1988), com menores respostas estabilizadoras do humor ao lítio das bipolares por causa dos efeitos tireotóxicos dessa droga;

c) algumas mulheres poderiam ser mais reativas aos hormônios reprodutivos e, assim, às variações mensstruais. No entanto, faltam mais estudos que comprovem tais hipóteses (Robinson, 2005).

Comorbidades

As comorbidades clínicas e psiquiátricas seriam mais comuns entre as mulheres com TB. Além das disfunções da tireóide, entre as queixas clínicas observam-se enxaquecas (até seis vezes mais frequentes [Breslau *et al.*, 1994]), obesidade (Blehar *et al.*, 1998), saúde física mais precária e mais transtornos dolorosos (Robb *et al.*, 1998). A obesidade estaria diretamente relacionada a maior suscetibilidade ao ganho de peso com lítio e outras medicações e a bulimia (Elmslie *et al.*, 2000; McElroy *et al.*, 2002).

Os transtornos de abuso de substâncias, ansiosos e alimentares seriam as comorbidades psiquiátricas mais observadas em pacientes bipolares, nessa ordem (Arnold, 2003). O abuso de drogas é mais frequente em pacientes com TB (mulheres: 18,3%; homens: 40,3%) se comparado à população geral (mulheres: 2,6%; homens: 4,6%). O risco de alcoolismo seria maior entre as mulheres bipolares do que entre os homens (7,35% e 2,77%, respectivamente), estaria associado ao uso de outras substâncias psicoativas entre as mulheres e à história familiar de alcoolismo entre os homens bipolares. As bipolares alcoolistas ainda relatariam mais sintomas depressivos (Salloum e Thase, 2000). Kessler *et al.* (1997) verificaram que alcoolistas apresentaram risco relativo de mania na vida de 12 para os homens e 5,3 nas mulheres. A comorbidade com o transtorno do pânico ocorreu mais frequentemente nas mulheres (MacKinnon *et al.*, 2002).

A utilização dos serviços de saúde parece também ser diferente entre os gêneros (Schaffer *et al.*, 2005), e homens com TB procuraram significativamente menos (38,5%) atendimento médico que mulheres (52,2%).

Além disso, em média, 66% dos bipolares não haviam recebido nenhuma medicação no último ano (homens: 72% *versus* mulheres: 59%; $p < 0,001$). No grupo que recebeu tratamento, as mulheres usaram de maneira expressiva mais antidepressivos isoladamente ou associados a estabilizadores do humor. Não se observaram até o momento diferenças significativas entre os gêneros quanto ao comportamento suicida nos pacientes com TB (Arnold, 2003).

Ciclo da vida

Gravidez

Em relação à gravidez, há poucos estudos e sem uma epidemiologia sempre concordante (Halbreich, 2004). A gravidez, mesmo quando desejada, é fonte de estresse, começando pelas mudanças fisiológicas observadas, como o aumento do ACTH – principal hormônio relacionado ao estresse (Wadhwa *et al.*, 1997) –, alterações de comportamento, de humor e cognitivas (DSM-IV-TR, 2000; CID-10, 1993). A presença de estresse e problemas mentais, mesmo subsindrômicos, associam-se a eventos negativos para a mãe, o feto, o parto e o puerpério. Descreveram-se fatores de risco na etiologia da depressão na gravidez e no puerpério, como: pertencer a estratos econômico-educacionais mais baixos; desemprego; ser mãe solteira e jovem; história familiar e pessoal de transtornos do humor; eventos de vida negativos; conflitos conjugais; falta de apoio social e ambivalência sobre a gestação. A depressão durante a gravidez estaria ainda associada ao tabagismo e ao abuso de drogas, sem relação de causa e efeito bem estabelecida (Halbreich, 2004).

A gravidez não seria fator protetor nem agravante no TB. Em estudo retrospectivo, Blehar *et al.* (1998) e Freeman *et al.* (2002) observaram que quase 50% das pacientes relataram estresse emocional quanto às expectativas dos cuidados com o filho; cerca de 1/3 apresentou um episódio de transtorno do humor durante a gravidez. Marsh *et al.* (2005) avaliaram os prontuários de sete mulheres com diagnóstico de TB e sem medicação durante a gravidez e o puerpério. Apenas uma mulher apresentou quadro de elevação subsindrômica do humor durante a gravidez e mania, levando à internação no primeiro mês do puerpério. Esses autores ressaltaram que, apesar de se tratar de uma amostra pequena, acompanhamento mais freqüente e psicoterapia poderiam diminuir a chance de recaída. Segundo revisão da literatura (Curtis, 2005), haveria redução no risco de internações e suicídio nas grávidas com TB e isso atenuaria a gravidade dos episódios de transtorno do humor.

Não há literatura específica sobre a depressão em mulheres bipolares grávidas. Estudos sobre depressão na gravidez, todavia, mostram que não haveria diferenças na prevalência da depressão entre bipolares grávidas e não-grávidas (O'Hara 1986). De modo geral, aquelas com depressões prévias teriam maior risco de recorrências,

sobretudo nas que interrompem a medicação bruscamente (Altshuler *et al.*, 2001). O diagnóstico da depressão na gravidez é difícil devido às alterações próprias da gestação. Os sintomas que mais sugeririam um quadro depressivo na gestação seriam anedonia, sentimentos de culpa, desesperança e pensamentos suicidas (Cohen *et al.*, 2004).

Cerca de 25% das mulheres apresentariam o primeiro episódio de mania no puerpério, com recorrência variando entre 33% e 67% nesta fase (Arnold, 2003). A presença de sintomas na gravidez estaria associada com alteração do humor no puerpério, e 64% das mulheres apresentariam novos episódios afetivos nas gravidezes subseqüentes (Freeman *et al.*, 2002). Viguera *et al.* (2005) avaliaram 2.340 mulheres em acompanhamento pré-natal para risco de depressão e prevalência de transtornos do humor na gravidez. A prevalência de TB foi de 3,2%. No segundo trimestre de gravidez, o risco relativo de depressão foi de 18,3 na relação bipolares/controles; 8,17% na relação depressão unipolar/controles e 2,24% na relação bipolares/depressão unipolar. No puerpério, essa relação intensificou-se quando comparada aos controles: 37,2% na relação bipolares/controles, 14,6% na relação depressão unipolar/controles e na relação bipolares/depressão unipolar, 2,54%.

Aproximadamente 50% das mulheres que necessitavam de hospitalização psiquiátrica pós-parto preencheriam critérios diagnósticos para TB. De forma recíproca, mulheres com TB apresentavam maiores riscos de hospitalização psiquiátrica no puerpério. Com respeito às internações puerperais, em um seguimento de 7 a 14 anos de mulheres que tiveram o primeiro episódio psicótico até um ano após o parto, foi encontrado que cerca de metade recaiu da TB (Videbech e Goulijev, 1995). Além disso, Kendell *et al.* (1987) relataram, em trabalho nunca contestado, que o risco de uma internação psiquiátrica em até 30 dias após o parto era de 21,4% para mulheres com psicose maníaco-depressiva, fase maníaca ou circular, e de 13,3% para mulheres com psicose maníaco-depressiva, fase depressiva (o risco comparável para mulheres com esquizofrenia era de 3,4%). Mostraram ainda que o risco inicial para um episódio de psicose no puerpério era de 1 em 500. Uma vez que a mulher tivesse tido um episódio de psicose no puerpério, o risco de apresentar o mesmo quadro nas gravidezes subseqüentes era de 1 em cada 3.

Semelhantemente, Marks *et al.* (1992) referiram que 46% das mulheres com TB desenvolveram episódio psicótico no puerpério; 19% desenvolveram enfermidade não-psicótica e 35% permaneceram bem (os números comparáveis para mulheres com história de transtorno depressivo maior foram de 0%, 29% e 71%, respectivamente). Inúmeros autores relataram que as psicoses no puerpério de bipolares tendiam a cursar com grande desorganização cognitiva (Wisner *et al.*, 1994). É interessante observar que fatores psicossociais que se associam com episódios afetivos pós-parto, em mulheres sem his-

tória psiquiátrica anterior, tal como relação instável com o pai da criança, não tiveram nenhum valor preditivo no caso de mulheres com TB (Marks *et al.*, 1992).

A psicose no puerpério é característica do TB e atinge 20% a 30% das mulheres bipolares (Videbech e Goulijev, 1995), principalmente se houver história familiar de psicose puerperal (Jones *et al.*, 2001).

A depressão puerperal pode representar um novo episódio ou uma recidiva e atinge 10% a 15% das mulheres nesse período. Os sintomas seriam semelhantes aos apresentados fora do período do puerpério, e ela pode ser uma variante fenotípica do TB (Sharma e Mazzmanian, 2003). O diagnóstico da depressão nesse período é prejudicado devido à sobreposição de sintomas depressivos com mudanças fisiológicas, como alterações de sono, energia e peso, ou pode ser confundido com alterações médicas como anemia, hipotireoidismo e diabetes. Sharma *et al.* (2005) acompanharam 33 mulheres bipolares durante a gravidez até um ano após o parto e observaram que os níveis de estrogênio e progesterona durante a gravidez e no período puerperal apresentariam um papel no risco de aparecimento de novos episódios no puerpério; contudo, não foi possível dimensionar, de modo significativo, valores ou proporções dessas alterações a fim de se identificarem mulheres com maior risco para desestabilização do humor nesse período.

Pouco sono na gravidez correlacionou-se com o desenvolvimento de depressão pós-parto (Wilkie e Shapiro, 1992). Assim, investigar se a paciente está dormindo pouco e orientá-la no sentido de modificar tal situação, convocando a ajuda da família, se necessário, pode ser importante na prevenção de episódios de descompensação no puerpério. Esses fatores também seriam importantes no risco para a desestabilização do humor durante a gravidez (Cohen *et al.*, 2004).

Menopausa

Faltam mais conhecimentos sobre a influência da menstruação e da menopausa no curso do TB, e os estudos apresentam falhas metodológicas, como a ausência de análises hormonais e seguimento. Observou-se piora dos sintomas afetivos em cerca de 66% e depressão na fase pré-menstrual em 1/4 das pacientes com TB (Blehar *et al.*, 1998). Na perimenopausa e na pós-menopausa, também houve piora dos sintomas, em especial os depressivos provavelmente secundários à diminuição estrogênica. Aparentemente, a terapia de reposição hormonal poderia atenuar tais sintomas (Freeman *et al.*, 2002). Dados de mulheres com TB de ciclagem rápida (TBCR) não mostram associação consistente entre fase menstrual e humor, na pós e pré-menopausa, o que não significa que não exista (Leibenluft, 2000).

Por outro lado, há relato na literatura de que o uso de doses altas de estrógeno conjugado na mulher menopausada com depressão resistente precipitou ciclagem rápida (Roy-Byrne *et al.*, 1985). Não há estudos

sistemáticos disponíveis sobre terapia de reposição hormonal em mulheres bipolares.

As alterações do sono fazem parte do climatério. Privação de sono, particularmente na segunda metade da noite, pode ter efeito antidepressivo ou até mesmo, no caso de bipolares, precipitar mania (Wehr, 1990). O mecanismo desse efeito estimulante permanece obscuro, embora haja evidências de que o aumento de secreção do hormônio tireóide-estimulante (TSH), decorrente da privação de sono, possa estar envolvido (Sack *et al.*, 1988). Independentemente dessa relação causada pela privação de sono, a insônia é um mediador importante de ansiedade e ciclagem do humor em bipolares (Wehr *et al.*, 1987). São também comuns os relatos de manias ou hipomanias iniciada após insônia relacionada a trabalho, estudo, ansiedade e até *jet lag*. Nesse contexto, convém lembrar que o nascimento de uma criança pode causar um período prolongado de sono interrompido ou diminuído. O mesmo ocorre com mulheres na perimenopausa.

Angst *et al.* (1978) observaram que 87% das bipolares que evoluíram com ciclagem rápida eram mulheres e que, em 1/3 (25 de 77) delas, a mudança no curso coincidiu com a menopausa. Notaram também que pacientes com TB do tipo II eram mais propensas à ciclagem rápida. Nesse aspecto, foram os primeiros a publicar a observação de que predominavam mulheres entre pacientes bipolares II. Dados retrospectivos de Squillace *et al.* (1984) são consistentes com os de Angst *et al.*

Tratamento do TB na mulher

O gênero não representa um fator diferencial na resposta ao tratamento com estabilizadores do humor. Em relação ao uso de lítio, não se observaram diferenças de gênero quanto à resposta profilática (Berghofer *et al.*, 1996; Viguera *et al.*, 2000). Contudo, Viguera *et al.* (2001) observaram que as mulheres demorariam mais tempo para recebê-lo e necessitariam e/ou tolerariam concentrações levemente menores que os homens ($0,598 \pm 0,134$ mEq/L *versus* $0,640 \pm 0,144$ mEq/L).

Avaliando a diferença entre os sexos de efeitos colaterais do lítio, observaram-se mais tremores nos homens (54%) que nas mulheres (26%), mas o ganho de peso (> 5 kg) foi mais freqüente nas mulheres no primeiro ano de tratamento (47% *versus* 18% em homens), bem como o desenvolvimento de hipotireoidismo (37% *versus* 9% em homens), o qual se associou a ganho de peso. No TB, o hipotireoidismo correlacionou-se com maior prevalência do antígeno antitireoperoxidase (anti-TPO), independentemente do gênero, entretanto, as mulheres apresentaram maior risco para desenvolvê-lo. O uso do lítio e a presença de anticorpos anti-TPO seriam fatores independentes e cumulativos para o surgimento do hipotireoidismo (Henry, 2002).

Não há estudos comparando diferenças de eficácia – devidas a gênero – dos AV utilizados como estabilizadores do humor; há alguns somente relacionados aos eventos adversos e às interações medicamentosas, mas em mulheres epiléticas. A interação medicamentosa mais conhecida é a redução da eficácia dos anticoncepcionais orais (ACO) através da indução do citocromo CYP3A4 pela carbamazepina. O topiramato poderia diminuir os níveis séricos do etinilestradiol dos ACO (Rosenfeld *et al.*, 1997). Outros AC parecem não interferir no metabolismo dos ACO, como valproato, gabapentina e lamotrigina (Burt e Rasgon, 2004). Os níveis séricos desta última, por sua vez, são reduzidos em 49%, em média (41% a 64%), pelos ACO (Sabers *et al.*, 2001).

A síndrome dos ovários policísticos (SOP), com alterações menstruais, hiperandrogenismo e obesidade, está associada ao uso de valproato em mulheres epiléticas. O aumento da frequência de SOP em mulheres com TB não foi confirmado, bem como em que condições essas alterações ocorreriam em mulheres epiléticas (Burt e Rasgon, 2004).

Aparentemente, o ganho de peso observado com o uso de valproato seria o responsável pela SOP e por outras alterações endocrinológicas. Alterações menstruais pelo uso de valproato foram observadas em mulheres com e sem transtorno do humor (O'Donovan *et al.*, 2002). Como o próprio TB poderia estar associado à SOP e a irregularidades menstruais, mais estudos são necessários para determinar uma associação definitiva (Ernst e Goldberg, 2002).

Yerby (2000) resumiu os dados disponíveis, sugerindo que, embora o valproato possa afetar adversamente a fertilidade de algumas mulheres – a menos que seja diagnosticada uma síndrome semelhante ao OPC ou ao hipogonadismo hipergonadotrópico –, não se deve interromper o uso de AV se este é efetivo. A sugestão é que o psiquiatra peça exames laboratoriais que pesquise níveis de testosterona e de deidroepiandrosterona (DHEA) no soro para mulheres que apresentam dois dos seguintes sintomas: hirsutismo, alopecia, perturbação menstrual, infertilidade e/ou obesidade. Deve-se fazer o encaminhamento para o ginecologista se os resultados forem anormais (Yerby, 2000). Na rotina ambulatorial, é preciso verificar também índice de massa corpórea (IMC) anual e, para mulheres com IMC > 25, perfil lipídico no soro e glicemia de jejum.

A fase do ciclo menstrual pode alterar tanto a eficácia como a tolerabilidade dos AC. Assim, as mulheres podem apresentar níveis reduzidos de AC no plasma, associados ao metabolismo hepático aumentado na fase pré-menstrual, o que contribuiria para o agravamento dos sintomas do humor nesse período. Esse agravamento não seria, portanto, decorrente apenas do efeito direto da ação hormonal na doença (Morrell, 1999). Não há consenso orientando como alterar doses de AC se

a mulher tem flutuações da sintomatologia afetiva pré-menstrual. Dependendo do caso, a dose de AC pode ser aumentada só em um período do mês ou usada de forma contínua, se os sintomas são incapacitantes.

Antipsicóticos convencionais e a risperidona aumentam a prolactina, levando, por vezes, a galactorréia, irregularidades menstruais/amenorréia, ciclos anovulatórios, infertilidade e disfunção sexual, além de sintomas como ansiedade, depressão e hostilidade. Antipsicóticos atípicos apresentam menor aumento da prolactina. Devem-se alertar mulheres com amenorréia secundária ao uso de antipsicóticos quanto ao maior risco de gravidez pelo retorno da ovulação quando da troca por outro que interfira pouco nos níveis de prolactina (Dickson *et al.*, 2000).

Assim, efeitos colaterais cosméticos, mesmo que pequenos, podem ser tão relevantes quanto os efeitos psicológicos dos AC, além de prejudicarem a adesão ao tratamento. Ganho de peso, acne e mudanças no crescimento do cabelo são comuns com AV (Blechar *et al.*, 1996); lítio, CBZ e gabapentina também podem induzir ganho de peso (Armond, 1996; De Toledo *et al.*, 1997). Já o topiramato pode associar-se à perda de peso (Sabers e Gram, 2000).

Tratamento do TB na mulher – gravidez, parto, puerpério e amamentação

Sabendo que até 50% das gravidezes não são planejadas (Henshaw, 1998) – apesar de não haver dados sobre o assunto no Brasil, acredita-se que as taxas sejam semelhantes ou maiores – são necessárias discussões sobre os riscos do uso de lítio e AC durante a gravidez, independentemente do planejamento familiar, pois os estabilizadores do humor estão associados a risco aumentado de teratogenia (Parry *et al.*, 2000; Viguera *et al.* 2000). A exposição ao lítio no primeiro trimestre de gestação aumentaria o risco de malformação cardíaca, principalmente anomalia de Ebstein, porém, as prevalências variaram de 0,005% a 0,05%-0,1%, estimativas próximas às da população geral, não justificando a interrupção na gravidez (Yonkers *et al.*, 2004).

As orientações mais recentes sobre o uso do lítio na gestação priorizam a continuidade do tratamento, monitorando-se o feto durante toda a gestação (Yonkers *et al.*, 2004). Viguera *et al.* (2000) observaram que, após a retirada do lítio, as grávidas apresentaram a mesma taxa de recaída de não-grávidas no período de 40 semanas (52% e 58%, respectivamente), mas que havia sido menor antes do tratamento ser descontinuado (21%). Entretanto, no grupo de pacientes que se manteve estável nas primeiras 40 semanas, houve 2,9 vezes mais recorrências no puerpério quando comparado com mulheres não-grávidas na mesma fase (70% versus 24%, respectivamente). Depressão e estados mistos também foram mais prevalentes nas grávidas (60% versus 24%),

independentemente de terem TB I ou II, e ainda mais naquelas com história de quatro ou mais episódios e em que o lítio foi descontinuado em menos de 2 semanas, o que ocorreu no puerpério. Esse risco também aumentou após a interrupção abrupta de neurolépticos (Viguera e Cohen 1998).

Optando-se em evitar o uso do lítio durante a gestação ou descontinuar-lo no primeiro trimestre, é preciso fazê-lo apenas se o quadro clínico bipolar permitir. Recomenda-se usar doses divididas e/ou reduzidas, forma de liberação prolongada, evitando-se a restrição de sódio e a administração de diuréticos. Também deve-se monitorar o feto com ultra-sonografia tridimensional e ecocardiografia fetal entre a 16^a. e a 20^a. semanas de gestação. No último mês de gestação, o monitoramento do lítio sérico deverá ser semanal e a cada dois dias nas proximidades do parto. Deve-se descontinuar-lo ou reduzi-lo à metade ou a 1/4 da dose dois a três dias antes do parto. A decisão clínica pela descontinuação do lítio precisa ser avaliada com prudência, e a redução deve ser lenta (15 a 30 dias), para reduzir o risco de recorrência das fases bipolares, uma vez que vários estudos demonstraram que a suspensão rápida (< 15 dias) da litioterapia de manutenção precipitou recorrências precoces da doença afetiva e aumentou o risco de suicídio (Yonkers *et al.*, 2004). O consenso atual é de que a decisão deve ser primeiramente clínica sobre a continuação ou interrupção do lítio na gestação (Yonkers *et al.*, 2004). Estudos de descontinuação de drogas sistemática são necessários, mas problemas éticos e clínicos limitam tais protocolos (Rifkin, 2001).

Um estudo demonstrou que a taxa relativa de teratogenicidade dos AC seria (em ordem decrescente de risco): associações de vários medicamentos > primidona > AV > fenitoína > carbamazepina > fenitoína (Hvas *et al.*, 2000). Uma revisão no Medline (1968-1999) para recém-nascidos de baixo peso, que avaliou a associação entre uso de AC na gestação e pouco desenvolvimento do bebê *in utero*, constatou que apenas as combinações entre carbamazepina, AV e fenobarbital (Hvas *et al.*, 2000) se associavam a esse retardo. A teratogenicidade dos AC (carbamazepina e valproato) atinge 1% a 5% dos pacientes, na forma de anomalias do tubo neural (Weinstein e Goldfield, 1975; Pinelli *et al.*, 2002; Viguera *et al.*, 2002). Valproato e carbamazepina associam-se a maior incidência de defeitos no tubo neural e fenitoína, com fenda labiopalatal e defeitos cardíacos e urogenitais. Para minimizar esses riscos, todas as mulheres recebendo valproato ou carbamazepina devem fazer uso de 4 mg/dia de ácido fólico, pelo menos um mês antes da gestação e durante o primeiro trimestre. No tratamento com estabilizadores de humor, é recomendada a monitoração com ultra-sonografia morfológica entre a 16^a. e a 18^a. semanas para avaliar a formação cardíaca, o desenvolvimento vertebral e as estruturas faciais e palatinas (Yonkers *et al.*, 2004).

A administração dos novos ACs (lamotrigina, gabapentina, topiramato e vigabatrina) na gestação têm mostrado pequeno número de malformações, sem órgão específico descrito, sendo difícil analisar os dados devido ao uso concomitante de outras drogas (Cissoko *et al.*, 2002). Há, mais uma vez, evidências de maior comprometimento no funcionamento intelectual das crianças expostas à politerapia (Vinten *et al.*, 2005). O valproato esteve associado a aumento de eventos adversos, principalmente da inteligência verbal e da função mnésica (Vinten *et al.*, 2005).

Mães usando ACs teriam duas a três vezes mais filhos malformados quando comparadas à população geral. Fazendo um paralelo com as mulheres epiléticas em uso de drogas ACs, das quais mais de 90% terão gestação sem intercorrências e filhos sem malformação, mães bipolares apresentam índices muito menores (Ross e Baldessarini 1999). Em uma revisão sistemática dos artigos de especialistas sobre o tratamento do TB durante a gravidez, foram traçadas estratégias de tratamento para essa população, descritas nas tabelas 1 e 2 (Yonkers *et al.* 2004).

Os antidepressivos tricíclicos ou os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (ISRS) são seguros durante a gestação, mesmo no primeiro trimestre (Nulman *et al.*, 2002; Casper *et al.*, 2003). Todavia, os tricíclicos, quando usados próximos ao parto, podem induzir a toxicidade perinatal transitória ou sintomas de descontinuação, como inquietação, irritabilidade, letargia e hipotonia, além de taquicardia, retenção urinária e constipação (McElhatton *et al.*, 1996). Já os ISRS, como a fluoxetina, associam-se a baixo peso ao nascer (Hendrick *et al.*, 2003). É possível que depressões refratárias se associem a baixo peso independentemente do uso de medicação (Burt e Hendrick, 2005).

Não foram detectados aumentos significativos de malformação com os antipsicóticos de primeira geração, porém mais estudos na gestação são necessários (Nordeng e Spigset 2003). Os riscos foram maiores com fenotiazínicos quando a exposição fetal ocorrer entre a quarta e a décima semanas de gestação (Patton *et al.* 2002).

Quanto à profilaxia no puerpério, sabe-se que este é o período de maior vulnerabilidade para o desenvolvimento dos transtornos afetivos em mulheres com TB. Dúvidas sobre a permissão ou não da amamentação, quando do uso de psicotrópicos, são constantes.

Há poucos estudos de lactantes usando psicotrópicos, a maioria carentes de amostragens significativas (Burt *et al.*, 2001), até por questões éticas. Nesse levantamento, os autores encontraram 51 casos de lactantes expostas a benzodiazepínicos e hipnóticos não-benzodiazepínicos, mas não evidenciaram eventos adversos maiores que fossem diretamente ligados ao tratamento materno recebido. Os relatos sobre antidepressivos e amamentação foram de pequeno número, com exceção da fluoxetina, que possui 190 casos, dos quais apenas 10 apresentaram eventos adversos leves e transitórios.

Tabela 1. Estratégia de manejo psiquiátrico para pacientes femininas com TB durante a gravidez e o pós-parto (estabilizadores do humor).

Estratégia de tratamento nos períodos pré e pós-concepção	Lítio	Valproato	Carbamazepina	Lamotrigina
Prescrição de suplementos nutricionais**	Vitaminas pré-natais, ácido fólico	Vitaminas pré-natais, ácido fólico, folato e vitamina K	Vitaminas pré-natais, ácido fólico, folato e vitamina K	*
Fazer ajustes na dose no período pré-concepção	*	< 1.000 mg/dia em doses divididas	*	*
Monitorar níveis séricos da medicação	Concentração sérica pode se alterar após vômitos, ingestão de sódio, doenças febris	Nível sérico < 76 mcg/mL é apropriado	Nível sérico do componente ativo deve ser monitorado	*
Defeitos do tubo neural (janela de risco: 17 a 30 dias após a concepção)	*	Relatos prévios sugerem risco de teratogenicidade	Relatos prévios sugerem risco de teratogenicidade	Relatos prévios sugerem risco de teratogenicidade
Defeitos cardíacos (janela de risco: 21 a 56 dias após a concepção)	Relatos prévios sugerem risco de teratogenicidade	*	*	*
Defeitos labiais e palatinos (janela de risco: 8 a 11 semanas após a concepção)	*	Relatos prévios sugerem risco de teratogenicidade	*	*
Defeitos craniofaciais (janela de risco: 8 a 20 semanas após a concepção)	*	*	Relatos prévios sugerem risco de teratogenicidade	Relatos prévios sugerem risco de teratogenicidade
Estratégia de tratamento durante o trabalho de parto e o nascimento	Manter a hidratação materna e observar o risco de toxicidade no pós-parto	*	*	Monitorar o risco de aumento do nível sérico após a retirada do conceito

*Desconhecido ou dados muito limitados; **A conduta preconizada mundialmente pela UNICEF para as gestantes é de apenas o sulfato ferroso e o ácido fólico (Shangvi et al., 1999). Fonte: Yonkers et al., 2004.

Tabela 2. Outros tratamentos aprovados.

Estratégia de tratamento nos períodos pré e pós-concepção	Olanzapina	ECT	Antipsicóticos de primeira geração
Prescrição de suplementos nutricionais**	Vitaminas pré-natais, ácido fólico	Vitaminas pré-natais, ácido fólico	Vitaminas pré-natais, ácido fólico
Ajustes no tratamento	*	Deixar a paciente em decúbito lateral esquerdo, posicionar a paciente	Reduzir doses dos anticolinérgicos
Níveis elevados de beta-HCG (fator de risco para espinha bífida e síndrome de Down) (janela de risco: > 23 dias após a concepção)	*	*	Relatos prévios sugerem risco de teratogenicidade

*Desconhecido ou dados muito limitados; **A conduta preconizada mundialmente pela UNICEF para as gestantes é de apenas o sulfato ferroso e o ácido fólico (Shangvi et al., 1999). Fonte: Yonkers et al., 2004.

Sanz *et al.* (2005), analisando o banco de dados sobre relatos de eventos adversos da Organização Mundial da Saúde, observaram 93 casos de síndrome de descontinuação (SD) ocorridos em recém-nascidos de mães fazendo uso de ISRS. O quadro clínico da SD foi de convulsões, irritabilidade, choro aumentado e tremor. A paroxetina foi o antidepressivo presente em 64 casos, seguida de fluoxetina (14), sertralina (9) e citalopram (7). Relatos da SD com antidepressivos tricíclicos são bem mais escassos, e somente a clomipramina foi significativamente relacionada à presença de convulsões nos recém-nascidos. Os possíveis mecanismos envolvidos nesses achados estariam associados ao citocromo metabolizador do antidepressivo e a um maior bloqueio de receptores noradrenérgicos da paroxetina e da fluoxetina em relação à sertralina e ao citalopram (Sanz *et al.* 2005). A paroxetina ainda foi associada ao aumento do risco de malformação congênita, especialmente cardíaca, quando administrada no primeiro trimestre da gravidez (Waknine, 2005).

O efeito profilático do lítio e/ou da carbamazepina em mulheres bipolares no puerpério foi observado e replicado em vários estudos (Stewart *et al.*, 1991; Austin, 1992; Cohen *et al.*, 1995; Viguera *et al.*, 2000). Wisner *et al.* (2004) compararam a eficácia do divalproato na recorrência do TB. Não houve diferenças entre o grupo com divalproato e o de acompanhamento, entretanto, haveria uma tendência de diminuição da intensidade dos sintomas no grupo com medicação. Esses resultados sugeriram que o lítio seria a primeira opção no tratamento profilático da TB no puerpério.

O estudo de Viguera *et al.* (2005) avaliou a concentração sérica do lítio no leite materno e nos bebês em amamentação. A litemia das crianças esteve ao redor de 25% e do leite materno, em torno de 50% da obtida na mãe. Esses autores recomendam que os níveis séricos sejam monitorizados na criança a cada seis a oito semanas, bem como os níveis de TSH, uréia e creatinina. Os achados referentes ao uso de carbamazepina

pelos que amamentam foram inespecíficos. Por fim, os antipsicóticos típicos e atípicos somaram 34 casos relatados, todos sem achados específicos. Nos estabilizadores de humor, foram relatados 79 casos (25 com carbamazepina, 36 com valproato, 13 com lítio e 5 com lamotrigina) (Burt *et al.* 2001). Dos 25 casos expostos a carbamazepina durante a amamentação, ocorreram 2 casos de disfunção hepática transitória (Frey *et al.*, 1990; Merlob *et al.* 1992).

Das 36 crianças expostas ao valproato, 19 não apresentaram eventos adversos, e nenhum achado clínico foi observado em 16 delas. Trombocitopenia e anemia foram observadas em uma criança exposta no primeiro trimestre de vida e cessaram após a descontinuação da amamentação (Stahl *et al.*, 1997).

Nas que amamentavam usando lítio, houve apenas 1 caso de alterações eletrocardiográficas em uma criança resolvida em cinco dias suspendendo-se o lítio (Tunnesen e Hertz, 1972). Nenhum efeito adverso fora relatado nos 5 casos de crianças expostas à lamotrigina durante a amamentação. Não existem dados sobre a gabapentina durante a amamentação (Burt *et al.* 2001).

Os seguintes itens foram estabelecidos consensualmente no tratamento medicamentoso do TB em gestantes:

- 1) redução dos riscos de mau desenvolvimento fetal, incluindo uso de tabaco, álcool, drogas, obesidade, desidratação, abuso de cafeína e doenças sexualmente transmissíveis (DST);
- 2) fornecimento de material educativo sobre a moléstia e opções de tratamento;
- 3) revisão da história mórbida e conduta, avaliando os riscos/benefícios dos diferentes tratamentos;
- 4) evitar a politerapia, que aumenta a teratogenia;
- 5) na opção pela descontinuação do medicamento, há maior necessidade de seguimento próximo da paciente, não significando ausência de tratamento (Cohen *et al.* 1995; Finnerty *et al.*, 1996; Ross e Baldessarini 1999; Curtiss, 2005).

Referências bibliográficas

AKISKAL, H.S.; BOURGEOIS, M.I.; ANGST, J.; MÖLLER, H.J.; HIRSCHFELD, R. - Re-evaluating the prevalence of and diagnostic comparison within the broad clinical spectrum of bipolar disorder. *J Affect Disord* 59 (suppl. 1): 5-30, 2000.

AKISKAL, H.S.; HANTOUCHE, E.G. *et al.* - Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN). *J Affect Disord* 50 (2-3): 175-186, 1998.

ALTSHULER, L.; KIRIAKOS, L. *et al.* - The impact of antidepressant discontinuation versus antidepressant continuation on 1-year risk for relapse of bipolar depression: a retrospective chart review. *J Clin Psychiatry* 62 (8): 612-616, 2001.

ANGST, J. - The course of affective disorders, II: typology of bipolar manic-depressive illness. *Arch Psychiatr Nervenkr* 226: 65-73, 1978.

- ANGST, J.; MARNEROS, A. - Bipolarity from ancient to modern times: conception, birth and rebirth. *J Affect Disord* 67 (1-3): 3-19, 2001.
- ARNOLD, L.M. - Gender differences in bipolar disorder. *Psychiatr Clin North Am* 26 (3): 595-620, 2003.
- Armond, A.D. - Lithium and weight gain. *Br J Psychiatry* 169: 251-252, 1996.
- AUSTIN, M-V.P. - Puerperal affective psychosis: Is there a case for lithium prophylaxis? *Br J Psychiatry* 161: 692-694, 1992.
- BENAZZI, F.; AKISKAL, H. S. - Delineating bipolar II mixed states in the Ravenna-San Diego collaborative study: the relative prevalence and diagnostic significance of hypomanic features during major depressive episodes. *J Affect Disord* 67 (1-3): 115-122, 2001.
- BERGHOFER, A.; KOSSMANN, B.; MULLER-OERLINGHAUSEN, B. - Course of illness and pattern of recurrences in patients with affective disorders during long-term lithium prophylaxis: a retrospective analysis over 15 years. *Acta Psychiatr Scand* 93 (5): 349-354, 1996.
- BLEHAR, M.C.; DEPAULO JR., J.R. *et al.* - Women with bipolar disorder: findings from the NIMH Genetics Initiative sample. *Psychopharmacol Bull* 34 (3): 239-243, 1998.
- BRUNET, G.C.B.; ROBERT, P.; DUMAS, S.; SOUETRE, E.; DARICOURT, G. - Open trial of a calcium antagonist, nimodipine, in acute mania. *Clin Neuropharmacol* 13: 224-228, 1990.
- BURT, V.K.; RASGON, N. - Special considerations in treating bipolar disorder in women. *Bipolar Disorder* 6: 2-13, 2004.
- BURT, V.K.; HENDRICK, V.C. - *Women's Mental Health*. 2.ed. American Psychiatric Publishing, Inc., 2001.
- BURT, V.K.; SURI, R. *et al.* - The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry* 158 (7): 1001-1009, 2001.
- BURT V.K.; HENDRICK, V. - *Clinical Manual of Women's Mental Health* (Concises Guides). Americam Psychiatrics Publishing, Inc., 2005.
- CASPER, R.C.; FLEISHER, B.E. *et al.* - Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 142 (4): 402-408, 2003.
- CISSOKO, H.; JONVILLE-BERA, A.P. *et al.* - New antiepileptic drugs in pregnancy: outcome of 12 exposed pregnancies. *Therapie* 57 (4): 397-401, 2002.
- COHEN, L.S.; NONACS, R. *et al.* - Diagnosis and treatment of depression during pregnancy. *CNS Spectr* 9 (3): 209-216, 2004.
- COHEN, L.S.; SICHEL, D.A. *et al.* - Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 152 (11): 1641-1645, 1995.
- CORYELL, W.E.; KELLER, M. - Rapid cycling affective disorder. Demographics, diagnosis, family history, and course. *Arch Gen Psychiatry* 49: 126-131, 1992.
- COWDRY, R.W.; WEHR, T.A.; ZIS, A.P.; GOODWIN, F.K. - Thyroid abnormalities associated with rapid cycling bipolar illness. *Arch Gen Psychiatry* 40: 414-420, 1983.
- CURTIS, V. - Women are not the same as men: specific clinical issues for female patients with bipolar disorder. *Bipolar Disord* 7 (suppl. 1): 16-24, 2005.
- DE TOLEDO, J.C.; TOLEDO, C.; DECERCE, J.; RAMSAY, R.E. - Changes in body weight with chronic, high dose gabapentin therapy. *Ther Drug Monit* 19: 394-396, 1997.
- DICKSON, R.A.; SEEMAN, M.V.; CORENBLUM, B. - Hormonal side effects in women: typical versus atypical antipsychotic treatment. *J Clin Psychiatry* 61 (suppl. 3): 10-15, 2000.
- D'MELLO, D.A.; McNEIL, J.A. *et al.* - Seasons and bipolar disorder. *Ann Clin Psychiatry* 7 (1): 11-18, 1995.
- ELMSLIE, J.L.; SILVERSTONE, J.T. *et al.* - Prevalence of overweight and obesity in bipolar patients. *J Clin Psychiatry* 61 (3): 179-184, 2000.
- ERNEST, C.L.; GOLDBERG, J.F. - The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry* 63 (suppl. 4): 42-55, 2002.
- FAEDDA, G.L.; TONDO, L. *et al.* - Outcome after rapid vs gradual discontinuation of lithium treatment in bipolar disorders. *Arch Gen Psychiatry* 50 (6): 448-455, 1993.
- FINNERTY, M.; LEVIN, Z. *et al.* - Acute manic episodes in pregnancy. *Am J Psychiatry* 153 (2): 261-263, 1996.
- FREEMAN, M.P.; SMITH, K.W. *et al.* - The impact of reproductive events on the course of bipolar disorder in women. *J Clin Psychiatry* 63 (4): 284-287, 2002.
- FREY, B.; SCHUBIGER, G. *et al.* - Transient cholestatic hepatitis in a neonate associated with carbamazepine exposure during pregnancy and breast-feeding. *Eur J Pediatr* 150 (2): 136-138, 1990.
- GOODWIN, F.K.; JAMISON, K.R. *Maniac-depressive Illness*. New York, 1990.
- HALBREICH, U. - Prevalence of mood symptoms and depressions during pregnancy: implications for clinical practice and research. *CNS Spectr* 9 (3): 177-184, 2004.
- HANTOUCHE, E.G.; AKISKAL H.S. *et al.* - Systematic clinical methodology for validating bipolar-II disorder: data in mid-stream from a French national multi-site study (EPIDEP). *J Affect Disord* 50 (2-3): 163-173, 1998.
- HENDRICK, V.; ALTSHULER, L.L. *et al.* - Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 61 (5): 393-396, 2000.
- HENDRICK, V.; SMITH, L.M. *et al.* - Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol* 188 (3): 812-815, 2003.
- HENDRICK, V.; GITLIN, L.L.; DELRAHIM, S.; HAMMEN, C. - Gender and bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 61: 393-396, 2000.
- HENRY, C. - Lithium side effects and predictor of hypothyroidism in patients with bipolar disorder: sex differences. *J Psychiatry Neurosci* 27 (2): 104-107, 2002.
- ISOMETSA, E.H.M.; HENRIKSSON, M.; ARO, H.; LONNQVIST, J. - Recent life events and completed suicide in bipolar affective disorder. A comparison with major depressive suicides. *J Affect Disord* 33: 99-106, 1995.
- JONES, I.; LENDON, C. *et al.* - Molecular genetic approaches to puerperal psychosis. *Prog Brain Res* 133: 321-331, 2001.

- JUDD, L.L.; AKISKAL, H.S. *et al.* - The long-term natural history of the weekly symptomatic status of bipolar I disorder. *Arch Gen Psychiatry* 59 (6): 530-537, 2002.
- KERR-CORRÊA, F.T.; CREPALDI, A.L.; CAMIZA, L.D.; VILLANASI, R. - Abuso sexual, transtornos mentais e doenças físicas. *Ver Psiquiatria Clín* 27: 257-271, 2000.
- KESSLER, R.C.; MCGONAGLE, K.A.; ZHAO, S.; NELSON, C.B.; HUGHES, M.; ESHLEMAN, S. *et al.* - Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States: results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 51 (8-19), 1994.
- KESSLER, R.C.; MCGONAGLE, K.A. *et al.* - Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 29 (2-3): 85-96, 1993.
- KOUKOPOULOS, A. - Agitated depression as a mixed state and the problem of melancholia. *Psychiatr Clin North Am* 22 (3): 547-564, 1999.
- LEIBENLUFT, E. - Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 153: 163-173, 1996.
- LEIBENLUFT, E. - Issues in the treatment of women with bipolar illness. *J Clin Psychiatry* 58 (suppl. 15): 5-11, 1997.
- LEIBENLUFT, E. - Bipolar Illness. *Mood Disorders in Women*. In: Steiner, M.; Eriksson, E. (editors). United Kingdom, pp. 137-150, 2000.
- MACKINNON, D.F.; ZANDI, P.P. *et al.* - Comorbid bipolar disorder and panic disorder in families with a high prevalence of bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 159 (1): 30-35, 2002.
- MCLEHATTON, P.R.; GARBIS, H.M.; ELEFANT, E. - The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol* 10 (4): 285-294, 1996.
- MCELROY, S.L.; FRYE, M.A. *et al.* - Correlates of overweight and obesity in 644 patients with bipolar disorder. *J Clin Psychiatry* 63 (3): 207-213, 2002.
- MERLOB, P.; MOR, N. *et al.* - Transient hepatic dysfunction in an infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breastfeeding. *Ann Pharmacother* 26 (12): 1563-1565, 1992.
- MORRELL, M.J. - Epilepsy in women: the science of why it is special. *Neurology* 53 (suppl. 1): S42-S48, 1999.
- NORDENG, H.; SPIGSET, O. - Use of antipsychotics during pregnancy and lactation. *Tidsskr Nor Laegeforen* 123 (15): 2033-2035, 2003.
- NULMAN, I.; ROVET, J. *et al.* - Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiatry* 159 (11): 1889-1895, 2002.
- O'HARA, M.W. - Social support, life events, and depression during pregnancy and the puerperium. *Arch Gen Psychiatry* 43 (6): 569-573, 1986.
- O'DONOVAN, C.; KUSUMAKAR, V.; GRAVES, G.R.; BIRD, D.C. - Menstrual abnormalities and polycystic ovary syndrome in women taking valproate for bipolar mood disorder. *J Clin Psychiatry* 63: 322-330, 2002.
- PARRY, B.L.; CURRAN, M.L. *et al.* - Can critically timed sleep deprivation be useful in pregnancy and postpartum depressions? *J Affect Disord* 60 (3): 201-212, 2000.
- PATTON, S.W.; MISRI, S. *et al.* - Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk. *Can J Psychiatry* 47 (10): 959-965, 2002.
- PERUGI, G.; AKISKAL, H.S. *et al.* - Clinical characterization of depressive mixed state in bipolar-I patients: Pisa-San Diego collaboration. *J Affect Disord* 67 (1-3): 105-114, 2001.
- PINELLI, J.M.; SYMINGTON, A.J. *et al.* - Case report and review of the perinatal implications of maternal lithium use. *Am J Obstet Gynecol* 187 (1): 245-249, 2002.
- RIFKIN, A. - Lithium discontinuation during pregnancy. *Am J Psychiatry* 158 (10): 1741-1742, 2001.
- ROBB, J.C.; YOUNG, L.T.; JOFFE, R.T. - Gender differences in patients with bipolar disorder influence outcome in the medical outcomes survey (SF-20) subscale scores. *J Affect Disord* 49: 180-193, 1998.
- ROSENFELD, W.E.; DOOSE, D.R.; WALKER, A.S.; NAYAK, R.K. - Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinylestradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 38: 317-323, 1997.
- ROSS, J.; BALDESSARINI, L.T. - Discontinuing lithium maintenance treatment in bipolar disorders: risks and implications. *Bipolar Disorders* 1: 17-24, 1999.
- ROY-BYRNE, P.P.; UHDE, T.W.; PORCU, T.; DAVIS, D. - The longitudinal course of recurrent affective illness: life chart data from research patients at the NIMH. *Acta Psychiatr Scand* 317 (suppl.): 1-34, 1985.
- SABERS, A.; GRAM, L. - Newer anticonvulsants. Comparative review of drug interactions and adverse effects. *Drugs* 60: 23-33, 2000.
- SABERS, A.; BUCHHOLT, J.M.; ULDALE, P.; HANSEN, E.L. - Lamotrigine plasma levels reduced by oral contraceptives. *Epilepsy Res* 47: 151-154, 2001.
- SALLOUM, I.M.; THASE, M.E. - Impact of substance abuse on the course and treatment of bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2 (3 Pt. 2): 269-280, 2000.
- SANZ, E.J.; DE-LAS-CUEVAS, C. *et al.* - Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 365 (9458): 482-487, 2005.
- SANGHVI, T. *et al.* Iron/folic acid supplements for pregnant women to prevent anemia nutrition essentials a guide for health managers. World Health Organization, 1999.
- SQUILLACE, K.; POST, R.M.; SAVARD, R.; ERWIN-GORMAN, M. - Life charting of recurrent affective illness. In: Post, R.M.; Ballenger, J.C. (editors). *Neurobiology Of Mood Disorders*. Baltimore: Williams & Wilkins, pp. 38-59, 1984.
- SHARMA, V.; MAZMANIAN, D. - Sleep loss and postpartum psychosis. *Bipolar Disord* 5 (2): 98-105, 2003.
- SHARMA, V.; MAZMANIAN, D.; SMITH, A.; TOKMAKELIAN, S. - The role of gonadal hormones in the course of bipolar disorder in the postpartum period: a prospective study. Pôster apresentado na Sexta Conferência Internacional sobre Transtorno Bipolar, Pittsburg, EUA, junho de 2005.

- STAHL, M.M.; NEIDERUD, J. *et al.* - Thrombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid. *J Pediatr* 130 (6): 1001-1003, 1997.
- STEWART, D.E.; KLOMPENHOUWER, J.L. *et al.* - Prophylactic lithium in puerperal psychosis: The experience of three centers. *Br J Psychiatry* 158: 393-397, 1991.
- SZADOCZYK, E.; PAPP, Z. *et al.* - The prevalence of major depressive and bipolar disorders in Hungary. Results from a national epidemiologic survey. *J Affect Disord* 50 (2-3): 153-162, 1998.
- TONDO, L.; BALDESSARINI, R.J. *et al.* - Lithium maintenance treatment of depression and mania in bipolar I and bipolar II disorders. *Am J Psychiatry* 155 (5): 638-645, 1998.
- TUCCI, A.M. - Fatores associados ao uso abusivo de substâncias psicoativas: história de abuso e negligência na infância, história familiar e comorbidades psiquiátricas. Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, 2005.
- TUNNESSEN JR., W.W.; HERTZ, C.G. - Toxic effects of lithium in newborn infants: a commentary. *J Pediatr* 81 (4): 804-807, 1972.
- VIDEBECH, P.; GOULIAEV, G. - First admission with puerperal psychosis: 7-14 YEARS OF FOLLOW-UP. *ACTA PSYCHIATR SCAND* 91(3):167-73, 1995.
- VIGUERA, A.C.; COHEN, L.S. - The course and management of bipolar disorder during pregnancy. *Psychopharmacol Bull* 34 (3): 339-346, 1998.
- VIGUERA, A.C.; COHEN, L.S. *et al.* - Reproductive decisions by women with bipolar disorder after prepregnancy psychiatric consultation. *Am J Psychiatry* 159 (12): 2102-2104, 2002.
- VIGUERA, A.C.; NONACS, R. *et al.* - Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 157 (2): 179-184, 2000.
- VIGUERA, A.C.; NEWPORT, J.; RITCHIE, J.; STOWE, Z.N.; WHITFIELD, T.; MOGLIELNICKI, J. *et al.* - *Lithium and lactation*. Pôster apresentado na Sexta Conferência Internacional sobre Transtorno Bipolar, Pittsburg, EUA, junho de 2005.
- VINTEN, J.; ADAB, N. *et al.* - Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology* 64 (6): 949-954, 2005.
- WADHWA, P.D.; SANDMAN, C.A. *et al.* - Placental CRH modulates maternal pituitary adrenal function in human pregnancy. *Ann N Y Acad Sci* 814: 276-281, 1997.
- WAKNINE, Y. - Paroxetine exposure in early pregnancy linked to risk of defects. Disponível em: <http://www.medscape.com/viewarticle/518718?src=search>. Acessado: 8/12/2005. 1.
- WEHR, T.A.; SACK, D.A.; ROSENTHAL, N.E. - Sleep reduction as a final common pathway in the genesis of mania. *Am J Psychiatry* 144: 201-204, 1987.
- WEHR, T.A.; SACK, D.A.; ROSENTHAL, N.E. *et al.* - Rapid cycling affective disorder: contributing factors and treatment responses in 51 patients. *Am J Psychiatry* 145: 179-184, 1988.
- WEHR, T.A. - *Effects of sleep and wakefulness in depression and mania*. In: Montplaisir, J.; Godbout, R. (editors). *Sleep and Biological Rhythms*. Londres: Oxford University Press, pp. 42-86, 1990.
- Weinstein, M.R.; Goldfield, M. - Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry* 132 (5): 529-531, 1975.
- WEISSMAN, M.M.; BRUCE, M.L. *et al.* - Affective disorders. *Psychiatric disorders in America: the epidemiologic catchment area study*. R.D. In: Robins L.N. (editor). Nova York: Free Press, pp. 53-80, 1991.
- WISNER, K.L.; PEINDL, K.; HANUSA, B.H. - Symptomatology of affective and psychotic illness related to childbearing. *J Affect Disord* 30: 77-87, 1994.
- WILKIE, G.; SHAPIRO, C.M. - Sleep deprivation and the postnatal blues. *J Psychosomat Res* 36: 309-316, 1992.
- Wisner, K.L.; Hanusa, B.H. *et al.* - Prevention of postpartum episodes in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 56: 592-596, 2004.
- YERBY, M.S. - Quality of life, epilepsy advances, and the evolving evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology* 55 (suppl.): 521-531, 2000.
- YONKERS, K.A.; WISNER, K.L. *et al.* - Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 161 (4): 608-620, 2004.