

Tratamento de Gestantes com Epilepsia: Papel dos Medicamentos Antiepilépticos Clássicos e Novos

Sheila Cristina Hirama*, Bianca de Cássia Sant'Anna Dias*, Evelyn Toshie Matsudo*,
Carolina Giardini Gandolfo*, Cláudia Giardini Gandolfo*, Beatriz Cristine Guimarães Ferreira*,
Marly de Albuquerque**

Faculdade de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes (FMUMC), Brasil

RESUMO

As epilepsias constituem a doença neurológica crônica grave mais comum e têm implicações terapêuticas relacionadas ao sexo. As informações sobre os riscos do uso das drogas antiepilépticas clássicas e novas durante a gestação são muito importantes tanto para a saúde da mulher quanto para a do feto. **Objetivo:** Realizar uma revisão da literatura referente aos aspectos terapêuticos das gestantes com epilepsia. **Método:** Revisão da literatura com o uso das palavras chave: epilepsia/crises/convulsões e gestação, drogas antiepilépticas, farmacocinética, teratogênese, malformações e uso de folato/ácido fólico. **Discussão e conclusão:** As metodologias utilizadas são muito variáveis além de ocorrerem complicações decorrentes do uso das novas drogas. A contribuição do uso das DAE novas e tradicionais, sua farmacocinética e a ocorrência de epilepsia/crises na gestação podem prejudicar a evolução da gravidez e não têm sido claramente delineadas. Os autores enfatizam a necessidade de estudos para avaliar o impacto da epilepsia e seu tratamento na vida reprodutiva, a fim de otimizar seu tratamento, além da necessidade de estudos farmacocinéticos durante a gestação para obtenção de melhores resultados terapêuticos e também para a diminuição dos efeitos nocivos das drogas sobre a mãe e o feto.

Unitermos: Epilepsia, gravidez, malformações, medicamentos antiepilépticos, crises epilépticas.

SUMMARY

Treating women with epilepsy during pregnancy – The role of traditional and new antiepileptic drugs

Epilepsy is a common neurological condition with gender-related management implications. The potential risk of using antiepileptic drugs (AEDs) is a major concern for women with epilepsy who are considering pregnancy. Traditional AEDs are associated with an at least twofold risk of fetal malformation compared with the general population. The risks with the newer AEDs are still unclear and there is an urgent need for further kinetic data from pregnancy. **Objective:** A review of literature referable to management issues for women with epilepsy (WWE) was undertaken for the discussion of treatment approach. **Methods:** A literature search was conducted using the following key words/phrases: epilepsy/seizures and pregnancy, antiepileptic drugs, pharmacokinetics, teratogenesis, birth defects, malformations, and use of folate/folic acid. **Discussion:** Pregnancy outcome literature for WWE spans several decades. Methodology varies and interpretation is complicated by modern management strategies. Contributions of the use of antiepileptic drugs, their pharmacokinetics, occurrence of maternal epilepsy, and seizures during pregnancy to adverse pregnancy outcomes have not been clearly delineated. **Conclusions:** WWE face health issues for which there are no available outcome literature to guide decision-making.

Key words: Epilepsy, pregnancy, malformations, antiepileptic drugs, seizures.

* Alunas da Disciplina de Neurologia da Faculdade de Medicina da Universidade de Mogi das Cruzes (FMUMC).

** Professora Adjunta da Disciplina de Neurologia da FMUMC.

Received May 20, 2008; accepted Aug. 15, 2008.

INTRODUÇÃO

Planejar a gravidez é muito importante para a saúde física, mental e social das mulheres e suas famílias. Para aquelas que apresentam doenças crônicas, a gestação assume ainda maior importância, pois ter filhos saudáveis se torna ainda mais desafiador. A gravidez pode piorar algumas condições médicas e, mesmo com os tratamentos adequados, algumas doenças podem comprometer o desenvolvimento fetal pela exposição aos medicamentos potencialmente teratogênicos, ou em decorrência de condições intrauterinas hostis.¹

Após as migrânicas, as epilepsias constituem a condição neurológica crônica mais frequentemente observada nas gestantes e aproximadamente de 0,3 a 0,5% de todos os nascimentos são de mães que têm epilepsia.² As pacientes com epilepsia diferem da população geral não apenas pela epilepsia *per se*, mas também pelas co-morbidades, pelo uso de outros medicamentos e pela situação sócio-econômica.³ Assim, os principais objetivos das gestantes com epilepsia são: conseguir o controle total das crises e ter gestações e bebês saudáveis. Embora o risco de ocorrência de malformações maiores (fenda palatina e lábio leporino, anomalias craniofaciais, defeitos cardíacos e do tubo neural, como espinha bífida) seja duas ou três vezes maior do que em gestantes normais, mais de 90% das gestações de mulheres com epilepsia resulta em bebês saudáveis. Embora se acredite que o risco de malformações se aplique para todas as mulheres com epilepsia, atualmente tem sido sugerido que a epilepsia *per se* não tem efeito teratogênico.⁴ Portanto, com uma assistência pré-natal adequada, com a monitoração cuidadosa durante a gravidez e com a suplementação de ácido fólico geralmente ocorrem menos complicações maternas e fetais.⁵

FARMACOCINÉTICA DAS DROGAS ANTEPILEPTICAS (DAEs)

A farmacocinética de muitas DAEs clássicas sofre importantes modificações durante a gestação decorrente da combinação de múltiplos fatores tais como: modificação do pH gástrico, da taxa de esvaziamento gástrico, da mobilidade intestinal, do aumento do fluxo renal e da taxa de filtração glomerular, do peso corporal, da composição plasmática (aumento do volume plasmático), de alterações hemodinâmicas, da diminuição das proteínas plasmáticas e competição por sítios receptores, de influências hormonais e da contribuição da unidade feto-placentária para a distribuição da droga.^{6,7}

O modo pelo qual a gestação pode afetar a absorção da DAE, a sua ligação com as proteínas plasmáticas, a sua distribuição, o seu metabolismo e a sua eliminação deve ser levado em consideração, com vistas a otimizar o tratamento durante a gestação, onde o objetivo maior

é o controle das crises com a dose mínima efetiva e com a mínima concentração sanguínea, para evitar as lesões decorrentes das crises e os efeitos deletérios das DAEs na mãe e no feto.^{7,8}

O uso de drogas antiepilépticas (DAE) e a ocorrência de crises durante a gestação podem levar a risco de teratogenicidade e comprometimento da viabilidade fetal. Todas as gestantes correm alguns riscos de complicações durante a gestação e, para as que têm epilepsia esse risco é maior, além de que cerca de 1/3 delas podem ter um aumento na frequência de crises.⁹

O efeito da gravidez sobre as DAEs é bastante variável e a extensão dos efeitos de uma mesma DAE também pode sofrer variações interindividuais. Essas alterações estão razoavelmente bem caracterizadas para as DAEs clássicas. As mulheres com epilepsia tendem a apresentar diminuição dos níveis sanguíneos durante a gestação e voltam aos níveis pré-gestacionais no primeiro ou segundo mês após o parto. Essa diminuição parece resultar principalmente na menor quantidade de ligação da DAE com as proteínas plasmáticas e aumento de seu metabolismo e eliminação. A diminuição da ligação protéica leva a um aumento da fração livre sanguínea podendo ocorrer efeitos tóxicos na gestante e também no feto ou embrião. No final da gestação a concentração livre e ligada do fenobarbital diminui em mais de 50%,¹⁰ a concentração da primidona é pouco afetada e os dados referentes à carbamazepina são conflitantes.^{10,11} A fenitoína sofre um decréscimo de aproximadamente 40% em sua concentração total, enquanto que sua fração livre pode diminuir em até 80%.¹¹ Para o valproato, embora ocorra diminuição acentuada em sua concentração total, não parece haver grandes alterações em sua fração livre. Portanto, para as DAEs com forte ligação plasmática, como o valproato e a fenitoína, pode haver diminuição dos efeitos farmacológicos durante a gestação.

A lamotrigina é a DAE nova mais extensivamente estudada e têm sido relatadas acentuadas modificações farmacocinéticas durante a gestação com aumento de sua depuração e conseqüente diminuição de cerca de 65% de sua concentração plasmática.¹² As alterações na cinética da lamotrigina são decorrentes da indução do sistema da UDP-glucuronosil transferase, que é a sua principal via metabólica.^{13,14,15} A lamotrigina sofre glicuronização hepática em aproximadamente 90% e a diminuição dos seus níveis plasmáticos durante a gravidez é consideravelmente mais acentuada do que a que ocorre com as outras DAEs podendo levar a uma maior frequência de crises e conseqüente necessidade de mais reajustes de dose durante a gestação.^{12,16}

Muitas alterações fisiológicas durante a gravidez podem afetar a concentração sanguínea das DAEs, incluindo o aumento dos esteróides endógenos, que podem interferir diretamente na atividade enzimática hepática.¹⁷ Estudos

das DAEs clássicas mostram diminuições de 10 a 55% nas concentrações séricas totais e leves diminuições das frações livres.⁸ As vias metabólicas primárias para muitas dessas DAEs envolvem as vias do citocromo P450.

Além dos níveis plasmáticos das DAEs na mãe, o grau de exposição fetal vai depender da quantidade de droga que atravessa a placenta. Aparentemente a maioria das DAEs clássicas, como o fenobarbital, a fenitoína e a carbamazepina, atravessa livremente a placenta. Níveis um pouco mais altos, indicando acúmulo fetal também já foram descritos para o valproato.¹⁸

Infelizmente muito pouco é conhecido a respeito da farmacocinética das outras DAEs de última geração durante a gravidez.

MALFORMAÇÕES, EPILEPSIA E DAEs

As malformações podem ser classificadas em maiores e menores. As maiores são conceituadas como aquelas com grande importância clínica, cirúrgica ou cosmética já as menores não são bem definidas e não constituem risco à saúde.^{9,19,20}

Embora alguns estudos não mostrem um risco maior para o desenvolvimento de malformações em filhos de mães com epilepsia não submetidas a tratamento,^{21,22,23} o uso de determinadas DAEs durante a gravidez pode aumentar o risco para determinadas malformações, como defeitos do tubo neural, fenda labial e palatina e alterações cardíacas.^{24,25}

O risco de malformações congênitas na população geral é de 1 a 2%^{23,26} e a utilização de drogas antiepilépticas (DAE) durante a gestação pode aumentar esse risco para 4 a 9%.^{2,23}

Poucos estudos populacionais têm avaliado a ocorrência de malformações congênitas nos descendentes de pacientes com epilepsia que usaram DAE durante a gestação, além de que a maior parte dos estudos não inclui grupos controle de pacientes com epilepsia não tratada.²⁷

Mesmo que as opções para o tratamento das epilepsias tenham aumentado de modo significativo, ainda há pouca informação sobre os efeitos teratogênicos das novas drogas como a Oxcarbazepina, Gabapentina, Tiagabina, Topiramato e Levetiracetam.^{25,28} Porém, de um modo geral os perfis de tolerabilidade das novas DAE são melhores e ocorre menos indução enzimática em comparação com as DAEs clássicas.²⁹

DROGAS NOVAS

1. Lamotrigina

A lamotrigina atravessa a barreira placentária e a mãe e o feto têm concentrações sanguíneas semelhantes, embora a eliminação nas crianças seja mais lenta.

O metabolismo da lamotrigina aumenta durante a gestação e existem relatos que as concentrações séricas

maternas aumentam substancialmente nas duas primeiras semanas do puerpério,³⁰ além de ser bastante influenciado pelo uso concomitante de outras DAEs,³¹ além disso, ocorre um aumento na depuração da lamotrigina entre a pré-concepção e o segundo e terceiro trimestre.^{15,32}

A lamotrigina tem sido usada mais freqüentemente como DAE de primeira escolha para mulheres durante a menacme.³³ Entretanto, por ser inibidora da diidrofolato-reductase, acarreta diminuição dos níveis de ácido fólico, fato este geralmente associado à ocorrência de defeitos do tubo neural. Embora estudos experimentais tenham demonstrado a teratogenicidade da lamotrigina, os estudos realizados em humanos ainda são inconclusivos.³⁴

2. Levetiracetam

O levetiracetam pode ser usado como tratamento adjuntivo para os pacientes com crises parciais com ou sem generalização subsequente, embora na prática possa ser utilizado também para tratar pacientes com crises generalizadas. Ainda não se sabe ao certo como ele exerce seu efeito antiepiléptico, embora pareça ser por vias diferentes das outras DAEs.³⁵

A segurança do uso do levetiracetam em gestantes ainda é desconhecida, embora em modelos animais, o levetiracetam e seu metabólito mais importante, o 2-pirrolidinona ácido N-butírico (PBA) tenham levado à ocorrência de anormalidades esqueléticas, fenda palatina, atraso no crescimento fetal e aumento da mortalidade fetal.³⁶

Os dados clínicos relativos ao levetiracetam são escassos e os relatos são de séries pequenas de pacientes, tanto em mono quanto em politerapia, sem evidência de malformações, mas com baixo peso gestacional.^{35,37,38}

3. Oxcarbazepina

A oxcarbazepina atravessa a barreira placentária e as concentrações sanguíneas maternas e fetais são equivalentes.³⁹

A oxcarbazepina pode ser usada tanto em mono quanto em politerapia. O seu metabólito ativo 10-hidroxicarbazepina (MHD) é o principal responsável pelas ações desse medicamento.⁴⁰ Pouco se sabe a respeito de sua farmacocinética durante a gestação, embora tenhamos relatos de que ocorre um aumento da depuração do MHD durante a gravidez, levando a reduções em sua concentração plasmática de cerca de 36% no terceiro trimestre.⁷ Os mecanismos para tal fato ainda não são conhecidos, embora possam estar relacionados ao aumento da glicuronização do MHD e aumento de sua excreção renal; outras possibilidades são a diminuição da ingestão (devido a hiperemese) e da absorção da oxcarbazepina decorrente da baixa ligação protéica.^{40,41}

O tratamento em monoterapia com oxcarbazepina não parece estar associado com um maior risco de malformações fetais.^{42,43} Um estudo prospectivo recente em 42 gestantes com epilepsia em uso de oxcarbazepina, sendo 25 em monoterapia e 17 em politerapia, não mostrou nenhuma malformação no grupo em monoterapia e uma criança do grupo em politerapia (oxcarbazepina e fenobarbital) apresentou defeito do septo ventricular.⁴²

É interessante ressaltar que no estudo EURAP⁴⁴ a oxcarbazepina e a lamotrigina foram as drogas mais associadas ao aumento de frequência de crises na gestação, mesmo com a utilização de doses mais elevadas.³²

4. Gabapentina

A gabapentina é uma DAE solúvel em água e, desde seu lançamento, sua eficácia, tolerabilidade e segurança vêm sendo relatadas em todas as faixas etárias. Nos EUA seu uso foi liberado como terapia adjuntiva para pacientes adultos com epilepsia, para crianças com epilepsia acima dos três anos de idade e para o tratamento da neuralgia pós-herpética. Em outros países foi aprovado seu uso em monoterapia para o tratamento de pacientes com crises parciais e para o tratamento de dores neuropáticas, como a diabética. Além disso, também existem estudos da segurança, tolerabilidade e eficácia da gabapentina no tratamento dos distúrbios do humor.^{45,46}

Estudos experimentais com a gabapentina têm mostrado toxicidade para os fetos de roedores, com atraso na ossificação de ossos cranianos, vértebras e membros, além de aumento da incidência de hidronefrose. Existem poucos estudos controlados do uso da gabapentina em gestantes, e Montouris⁴⁷ avaliou 39 gestantes com epilepsia, dor ou distúrbio do humor que usaram gabapentina na gravidez e relatou que as complicações maternas e fetais ocorreram em porcentagem igual ou menor àquelas observadas na população geral.

5. Topiramato

O topiramato atravessa livremente a barreira hematoencefálica e, portanto, os níveis séricos maternos e fetais são equiparáveis no momento do parto.⁴⁸ Perucca e colaboradores⁴⁹ não relataram nenhum caso de malformação em dez gestantes tratadas em monoterapia com topiramato. O topiramato afeta diferentes alvos moleculares, inclusive os canais voltagem-dependentes de sódio e cálcio, receptores GABA, AMPA e cainato, todos modulados pela proteína quinase.⁵⁰ Tem sido relatada a ocorrência de malformações maiores e menores em neonatos expostos in útero ao topiramato, sendo que as malformações maiores ocorreram principalmente naqueles nos quais as mães estavam em uso de topiramato em regime politerapêutico.⁵¹

Os relatos referentes ao uso do topiramato na gravidez ainda são escassos e há a necessidade de estudos maiores.

DAEs TRADICIONAIS

O aumento de malformações congênitas é muito maior com o uso de valproato. Os descendentes de mães que usaram carbamazepina ou fenitoína parecem não ter risco maior para o desenvolvimento de malformações. Tem sido descrito que o risco de malformações é o dobro da população geral com o tratamento em monoterapia com fenobarbital⁵² ou valproato.^{3,53}

1. Carbamazepina

A carbamazepina tem diferentes indicações, podendo ser usada para o tratamento de neuralgia do trigêmeo, como estabilizadora de humor e para o tratamento dos pacientes com crises epiléticas parciais. Embora muitos relatos não mostrem aumento de ocorrência de anomalias congênitas em descendentes de mães que tenham usado carbamazepina durante a gestação^{54,55,56} Jones e colaboradores⁵⁷ relataram aumento da ocorrência de alterações dismórficas faciais, como nariz curto, fissura palpebral, pregas epicantais, hipertelorismo e hipoplasia ungueal, além de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor em 20% das crianças. Em mulheres expostas ao uso da carbamazepina em monoterapia durante a gravidez parece haver um risco duas ou três vezes maior para o desenvolvimento de anomalias congênitas maiores e para a ocorrência de prematuridade²⁷. Essas malformações podem ser devidas em grande parte ao metabólito epóxi, formado por oxidação.²⁹

O risco de ocorrência de malformações com o uso de carbamazepina em monoterapia tem sido relatado como semelhante ao da fenitoína e lamotrigina.⁵⁸

2. Fenobarbital

O fenobarbital tem sido associado com malformações cardíacas, fenda palatina e padrões específicos de malformações menores e dismorfismos.⁵⁹

3. Fenitoína

A fenitoína está associada a um maior risco de aparecimento de lábio e fenda palatina, assim como alterações dismórficas, como hipoplasia das unhas e falanges distais e anormalidades crânio-faciais.⁵⁹

Scolnik e colaboradores⁶⁰ relataram que o QI global de crianças nascidas de mães que fizeram tratamento em monoterapia com fenitoína era 10 pontos mais baixo quando comparados com controles e em crianças de gestantes que utilizaram a carbamazepina. Entretanto, existem relatos da ocorrência de déficits cognitivos em crianças nascidas de mães que utilizaram a carbamazepina em monoterapia durante a gestação e que também mostram achados faciais típicos da Síndrome da Carbamazepina.⁶¹

Em adultos, os efeitos adversos da fenitoína incluem: neuropatia periférica, deficiência de vitamina D e K e de folatos, com conseqüente anemia megaloblástica.

A hipertrofia gengival ocorre em mais de 45% dos pacientes.^{62,63} O padrão de anomalias fetais associadas ao uso da fenitoína foi descrito inicialmente em 1975 e incluía: fácies dismórfica, anomalias cardíacas, fenda labial e palatina, hipoplasia digital com unhas pequenas e diminuição do perímetro cefálico.²⁵

A depuração da fenitoína aumenta cerca de 20% durante a gravidez, o que pode se associar a um aumento na frequência de crises.⁸ Além disso, a fenitoína interfere com a vitamina K na formação da proteína precursora para os fatores de coagulação II, VII, IX e X podendo levar a hemorragias no neonato, usualmente nas primeiras 24 horas pós-parto.⁶³ Também pode alterar o metabolismo da vitamina D e inibir a absorção intestinal de cálcio na gestante, resultando em osteomalácia e, no neonato pode levar a ocorrência de hipocalcemia.⁶³

4. Valproato

O valproato tem sido associado a um risco de 1 a 2% para o desenvolvimento de defeitos do tubo neural, assim como doses superiores a 1000 mg aumentam ainda mais o risco de ocorrência de *spina* bífida e outras malformações⁶² provavelmente devido aos picos de concentração sanguínea. O fracionamento das doses (3 a 4 vezes por dia) ou o uso de preparações de liberação lenta poderiam minimizar esses riscos, embora Morrow e Craig⁵⁸ não tenham conseguido mostrar qualquer benefício com o uso das preparações de liberação lenta. Também tem sido descrita uma incidência maior de malformações cardiovasculares e urogenitais com o uso do valproato.⁵⁹

Como o valproato é um medicamento bastante efetivo para o tratamento de pacientes com crises generalizadas, os riscos e benefícios de seu uso em mulheres com epilepsia deverão ser cuidadosamente considerados. As malformações maiores após a exposição fetal às DAE clássicas são estabelecidas em aproximadamente 4 a 6% para a carbamazepina e fenitoína respectivamente e 8% para o valproato.⁶⁴

MONOTERAPIA E POLITERAPIA

A droga antiepiléptica de escolha para mulheres com epilepsia deverá ser a mais apropriada para o tipo de crise, a mais eficaz para o controle das crises com poucos efeitos adversos⁶⁵. Além disso, deverão ser avaliadas as respostas prévias ao uso de outros antiepilépticos e a história familiar para defeitos congênitos.

O risco de malformações é substancialmente maior com o uso de valproato em mono ou politerapia e esse risco parece ser dose dependente.^{3,24,66,67} Crianças de mães em regime politerapêutico parecem apresentar um risco maior para malformações congênitas e atraso no desenvolvimento neuro-psico-motor.⁶⁸ A média de malformações maiores na exposição às DAE varia de 3,1 a 9%, ou seja:

aproximadamente 2 a 3 vezes maior que na população geral. Os registros de malformação em monoterapia variam de 2,3 a 7,8%, enquanto que em politerapia, enquanto grupo, esse índice aumenta para 6,5 a 18,8%;⁶⁹ portanto o risco para a ocorrência de malformações é consistentemente maior quando consideramos estudos de gestantes com epilepsia em tratamento politerápico, quando comparadas a gestantes com epilepsia em monoterapia,^{65,69,70} especialmente com o uso associado do divalproato.^{22,23} Em monoterapia o risco de malformações é mais baixo com o uso da carbamazepina,⁷¹ embora tenha sido descrito que o uso de carbamazepina ou valproato em mono ou politerapia durante a gestação pode aumentar a ocorrência de espinha bífida nos descendentes.^{26,71,72}

Em síntese, recomenda-se a monoterapia para o tratamento de gestantes com epilepsia, além de que a conversão para monoterapia deverá ser planejada e realizada antes da concepção.⁶⁹

FOLATOS E NEUROPROTEÇÃO

O folato é uma coenzima hidrossolúvel encontrada naturalmente nos alimentos, especialmente nos vegetais de folhas verdes, grãos, frutas e alguns alimentos prontos e cereais são enriquecidos com folatos. Mesmo assim, muitas mulheres não consomem doses suficientes em suas dietas. O folato ajuda na produção e manutenção de novas células sanguíneas e ajuda no desenvolvimento normal do sistema nervoso central, sendo especialmente importante durante períodos de rápida divisão celular e crescimento, como o que ocorre no primeiro trimestre da gestação.

Os defeitos do tubo neural são malformações raras, que ocorrem em 6 a cada 10.000 gestações. *Spina* bífida e anencefalia são as alterações mais frequentemente relatadas. Os tipos de defeitos do tubo neural associados ao uso de DAE são a meningomielocoele e a anencefalia, ambos resultantes do fechamento anormal do tubo neural entre a terceira e quarta semana de gestação.⁷³

Desde 1990 a deficiência de folato vem sendo relacionada aos defeitos do tubo neural,^{74,75,76} entretanto ainda não se sabe se o gene envolvido no metabolismo do ácido fólico também está envolvido na diminuição dos níveis séricos desse ácido, ou seja: o mecanismo exato da sua atuação na formação do tubo neural ainda é desconhecido, mas vale lembrar que ele está diretamente relacionado à síntese de purina e pirimidinas e, conseqüentemente, do DNA e RNA que atuam na divisão celular e síntese protéica.

O fechamento do tubo neural ocorre aproximadamente no 26º dia da gestação, geralmente antes que a mulher saiba que está grávida. Os defeitos cardíacos e do tubo neural ocorrem nos primeiros 28 dias após a concepção, portanto a suplementação de folato deverá ser iniciada antes da concepção e continuar até seu final. Se a suplementação

for iniciada após 30 dias da concepção, não haverá proteção contra os defeitos de fechamento do tubo neural. Cerca de 40 a 50% das gestações das mulheres com epilepsia não são planejadas sendo razoável a recomendação do uso rotineiro de folato para qualquer mulher em idade fértil com risco de engravidar. A suplementação de ácido fólico pode aumentar o metabolismo da fenitoína e a conseqüente diminuição de seus níveis sanguíneos pode levar ao aparecimento de crises epilépticas.⁷⁷

A dose adequada de folato parece depender de muitos fatores, quais sejam: uso ou não de DAE, tipo de DAE, idade da mãe e uso concomitante de outros medicamentos. As orientações usuais derivam de estudos nos quais foi demonstrada alguma neuroproteção.^{78,79} De modo geral tem sido recomendado o uso de 5 mg/dia em pacientes com epilepsia como profilaxia, pelo menos três meses antes da concepção até 10 a 12 semanas após o parto.⁷⁹

VITAMINA K

As doenças hemorrágicas do recém-nascido ocorrem mais freqüentemente em crianças cujas mães fizeram uso de DAE indutoras enzimáticas microsossomais hepáticas.⁸⁰ Tal fato é decorrente da deficiência de vitamina K em neonatos e, embora a patogênese ainda não seja clara, tem sido sugerido que essas DAE atravessam a barreira placentária e induzem as enzimas microsossomais de fígado fetal a promover a degradação dessa vitamina.

Há pouco ou nenhum risco relacionado à administração oral pré-natal para mulheres com epilepsia. A vitamina K poderá ser administrada via oral numa dose de 10 a 20 mg/dia no último mês da gestação e os neonatos deverão receber 1 mg intramuscular no nascimento.^{59,68}

COMPLICAÇÕES GESTACIONAIS

Mulheres com epilepsia têm um risco maior de abortamentos espontâneos, o que pode estar associado ao uso de DAE.^{20,81} O risco de complicações na gestação e no parto (sangramento vaginal, parto prematuro, placenta prévia, descolamento prematuro de placenta, pré-eclâmpsia, partos cirúrgicos e contrações uterinas fracas) tem sido relatado com freqüência maior em mulheres com epilepsia.⁸² Além disso, embora não se saiba se há uma relação causal, a freqüência de cesarianas é pelo menos o dobro nas mulheres com epilepsia.^{26,83}

ECLÂMPSIA E EPILEPSIA

O substrato patológico mais comumente associado à epilepsia do lobo temporal refratária é a esclerose hipocampal, definida por um padrão característico de perda neuronal, gliose e reorganização sináptica. A eclâmpsia é conceituada como a ocorrência de crises e/ou coma durante a gravidez ou puerpério em pacientes com pré-eclâmpsia⁸³ em gestantes sem história prévia de

epilepsia ou de outras causas possíveis para a ocorrência das crises.

Embora a eclâmpsia raramente se associe à morbidade neurológica permanente e a epilepsia não tenha sido reconhecida como uma complicação possível a longo prazo,^{84,85} recentemente foram descritos os casos de duas mulheres com epilepsia do lobo temporal refratária, nas quais as crises ocorreram subseqüentemente à eclâmpsia.⁸⁶

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Há registros regionais e nacionais de gestantes em uso de DAE na Europa (European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy – EURAP), Estados Unidos (North American Registry for Epilepsy and Pregnancy – NAREP), Austrália, Índia e Inglaterra. Muitos são operantes há pouco tempo e têm número insuficiente de casos para a análise estatística.⁸⁷ Todos eles realizam estudos prospectivos e coletam informações relativas a todas as DAE, porém diferem na escolha dos grupos de estudo. Apesar disso coletam informações importantes, como idade materna, raça, história gestacional prévia, tipo e freqüência de crises e exposição a outros medicamentos.

Recomendações gerais para o tratamento de mulheres com epilepsia (modif. Crawford, 2005⁸⁸)

- Todas as mulheres com epilepsia em idade fértil deverão receber informações antes da concepção, com vistas ao melhor controle de crises e à prevenção das complicações materno-fetais e de malformações.
- Se houver necessidade de modificação das DAE, estas deverão ser feitas antes da concepção.
- A avaliação por ultrassom deverá ser realizada entre a 18 e 22^a. semana de gestação.
- Os principais mecanismos teratogênicos são a susceptibilidade genética, os níveis séricos de vitamina B12 e ácido fólico e a formação de epóxi.
- As principais repercussões clínicas são a diminuição dos níveis séricos totais e das frações livres das DAE, a ocorrência de toxicidade no pós-parto e a falha no controle das crises.
- O risco de malformação fetal é maior em mulheres com epilepsia sob tratamento com as DAE quando comparadas com a população geral (3% com carbamazepina ou lamotrigina, 7% com valproato e 15% com duas ou mais drogas).
- A maioria das malformações maiores ocorre em estágios iniciais da gestação, geralmente antes que a mulher saiba estar grávida.
- As mulheres com epilepsia que planejam engravidar deverão usar 5 mg de ácido fólico antes e durante a gestação e a vitamina K deverá ser administrada no último mês da gravidez nas mulheres que utilizam drogas indutoras enzimáticas.

- O uso de fenitoína, valproato, carbamazepina, lamotrigina e fenobarbital tem sido associado a um aumento do risco para o desenvolvimento de malformações maiores ou anomalias morfológicas menores.
- Embora o valproato seja a DAE mais freqüentemente relacionada à ocorrência de malformações maiores, os riscos e benefícios de seu uso deverão ser cuidadosamente considerados e discutidos com a paciente.
- Ainda não é totalmente conhecido se a vigabatrina, gabapentina, levetiracetam, topiramato, oxcarbazepina, pregabalina e tiagabina estão associadas ao risco de malformações fetais em humanos. A gabapentina, pregabalina e tiagabina não estão associadas com anormalidades fetais em estudos experimentais.
- Todas as gestações que ocorrem em mulheres com epilepsia deverão ser registradas, independentemente de estarem se submetendo ou não a tratamentos com DAE e de que drogas estejam fazendo uso.

CONCLUSÕES

Apesar de que mais de 90% das gestações de mães com epilepsia resultem em bebês normais, que a freqüência de crises não se altere e estudos sugeriram que a epilepsia *per se* não é teratogênica, é importante lembrar que é uma gestação de alto risco e, portanto, deve ser feito acompanhamento periódico no pré-natal, além da complementação de ácido fólico, vitamina K e da monitoração das crises. Além disso, a cooperação estreita entre o neurologista e o obstetra é fundamental.

Prescrever DAE para mulheres em fase reprodutiva deverá incluir a constante consideração da possibilidade de gravidez, seja ela planejada ou não, o incentivo à aderência, além de que os médicos deverão ser sensíveis com a ansiedade das pacientes e deverão estar preparados para tratar não apenas as crises, mas também os aspectos emocionais a elas relacionados.

Deve-se sempre considerar o risco-benefício da necessidade do tratamento com as DAEs para o controle das crises, mesmo com o risco da ocorrência de malformações fetais, além da utilização de monoterapia com dose mínima efetiva e mínima concentração sangüínea.

A contribuição do uso das DAE novas e tradicionais, sua farmacocinética e a ocorrência de epilepsia/crises na gestação podem prejudicar a evolução da gravidez e não têm sido claramente delineadas, por isso enfatizamos a necessidade de estudos para avaliar o impacto da epilepsia e seu tratamento na vida reprodutiva, a fim de otimizar seu tratamento, além da necessidade de estudos farmacocinéticos durante a gestação para a obtenção de melhores resultados terapêuticos e também para a diminuição dos efeitos nocivos das drogas sobre a mãe e o feto.

REFERÊNCIAS

1. Teal SB, Ginosar DM. Contraception for women with chronic medical conditions. *Obstet Gynecol Clin N Am.* 2007;34:113-26.
2. Samren EB, van Dujin CM, Christiaens GC, et al. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Ann Neurol.* 1999;46:739-46.
3. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, et al. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005;64:1874-8.
4. Fried S, Kozer E, Nulman I, et al. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy: a meta-analysis. *Drug Saf* 2004;27:197-202.
5. Cramer JA, Gordon J, Schachter S, Devinsky O. Women with epilepsy: hormonal issues from menarche through menopause. *Epilepsy & Behavior.* 2007;11:160-78.
6. Perucca E. Drug metabolism in pregnancy, infancy and childhood. *Pharmacol Ther.* 1987;34:129-43.
7. Tomson T. Gender aspects of pharmacokinetics of new and old AEDs: pregnancy and breast-feeding. *Ther Drug Monit.* 2005;27:718-21.
8. Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. *Neurology.* 2003;61(Suppl. 2):S35-S42.
9. Yerby M. Pregnancy and epilepsy. *Epilepsia.* 1991;32(Suppl. 6):S51-9.
10. Yerby M, Friel PN, Mc Cormick K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. *Neurology.* 1992;42(Suppl. 5):12-6.
11. Tomson T, Lindbom V, Ekqvist B, et al. Epilepsy and pregnancy: a prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentration of carbamazepine and phenytoin. *Epilepsia.* 1994;35:122-30.
12. De Haan GJ, Edelbrock P, Segers J, et al. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. *Neurology.* 2004;63:571-3.
13. Garnett WR. Lamotrigine: pharmacokinetics. *J Child Neurol.* 1997;12(Suppl. 1):S10-S15.
14. Pennell PB, Newport DJ, Stowe ZN, et al. The impact of pregnancy and childbirth on the metabolism of lamotrigine. *Neurology.* 2004;62:292-5.
15. Öhman I, Beck O, Vitols S, et al. Plasma concentrations of lamotrigine and its 2-N-glucuronide metabolite during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia.* 2008;49(6):1075-80.
16. Liston HL, Markowitz JS, DeVane CL. Drug glucuronidation in clinical psychopharmacology. *J Clin Psychopharmacol.* 2001; 21:500-15.
17. Tanaka E. Gender-related differences in pharmacokinetics and their clinical significance. *J Clin Pharmacol Ther.* 1999;24:339-46.
18. Nau H, Kuhnz W, Egger HJ, et al. Anticonvulsants during pregnancy and lactation. Transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1982;7L:508-43.
19. Yerby M. Pregnancy and teratogenesis. In: Trimble MR, editor. *Women and epilepsy.* John Wiley and Sons; 1991. p. 163-91.
20. Yerby M, Cawthon M. Fetal death, malformations and infant mortality in infants of mothers with epilepsy. *Epilepsia.* 1996;37(Suppl. 5):98.
21. Canger R, Battino D, Canevini M, et al. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. *Epilepsia.* 1999;40:1231-6.
22. Kaneko S, Battino D, Andermann E, et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 1999;33:145-58.
23. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med.* 2001;344:1132-8.
24. Lindhout D, Omtzigt JGC. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia.* 1994;35(Suppl. 4):S19-S28.
25. Barrett C, Richens A. Epilepsy and pregnancy: report of an Epilepsy Research Foundation Workshop. *Epilepsy Res.* 2003;52:147-87.
26. Olafsson E, Hallgrísson JT, Hauser WA, et al. Pregnancies of women with epilepsy: a population-based study in Iceland. *Epilepsia.* 1998; 39:887-92.

27. Matalon S, Schechtman S, Goldweig G, et al. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol.* 2002;16:9-17.
28. Sabers A, Gram L. Newer anticonvulsants: comparative review of drug interactions and adverse effects. *Drugs.* 2000;60:23-33.
29. Meischenguiser R, D'Giano CH, Ferraro S. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. *Epilepsy & Behavior.* 2004;5:163-7.
30. Ohman I, Vitols S, Tomson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. *Epilepsia.* 2000;41:709-13.
31. Hachad H, Hagueneau-Majlessi I, Levy RH. New antiepileptic drugs: review on drug interactions. *Ther Drug Monit.* 2002;24:91-103.
32. Tran TA, Leppik IE, Blesi K, et al. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002; 59:251-5.
33. Karceski S, Morrell M, Carpenter D. The expert consensus guideline series: treatment of epilepsy. *Epilepsy Beh.* 2001;2(Suppl.): A1-A50.
34. Prakash, Prabhu LV, Nasar MA, Rai R, Madhyastha S, Singh G. Lamotrigine in pregnancy: safety profile and the risk of malformations. *Singapore Med J.* 2007;48(10):880-3.
35. Hunt S, Craig J, Russell A, et al. Levetiracetam in pregnancy: Preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology.* 2006;67:1876-9.
36. Isoherranen N, Spiegelstein O, Bialer M, et al. Developmental outcome of levetiracetam, its major metabolite in humans, 2-pyrrolidinone N-butiric acid, and its enantiomer @-alpha-ethyl-oxo-pyrrolidine acetamide in a mouse model of teratogenicity. *Epilepsia.* 2003;44:1280-8.
37. Long L. Levetiracetam monotherapy during pregnancy: a case series. *Epilepsy Behav.* 2003;4:447-8.
38. Ten Berg K, Samren EB, van Oppen AC, et al. Levetiracetam use and pregnancy outcome. *Reprod Toxicol.* 2005;20:175-8.
39. Myllynen P, Pienimäki P, Jouppila P, et al. Placental passage of oxcarbazepine and its metabolites in vivo. *Epilepsia.* 2001;42:1482-5.
40. Tecoma ES. Oxcarbazepine. *Epilepsia.* 1999;40:S37-S46.
41. Christensen J, Sabers A, Sidenius P. Oxcarbazepine concentrations during pregnancy: a retrospective study in patients with epilepsy. *Neurology.* 2006;67:1497-9.
42. Rabinowicz A, Meischenguiser R, Ferraro SM et al. Single center, 7-year experience of oxcarbazepine exposure during pregnancy. *Epilepsia* 2002;43(Suppl. 7):208-9.
43. Eisenschenk S. treatment with oxcarbazepine during pregnancy. *The Neurologist.* 2006;12(5):249-54.
44. EURAP Study Group. Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology.* 2006;66:354-60.
45. Backonja M, Beydoun A, Edwards K, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1998;280:1831-6.
46. Botts R, Raskind J. Gabapentin and lamotrigine in bipolar disorder. *Am J Health-Syst Pharm.* 1999;56:1939-44.
47. Montouris G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. *Epilepsy & Behav.* 2003;4:310-7.
48. Vila Cerén C, Guasch DX, Torrent FR, et al. Topiramato y embarazo. Recién nacido con anomalías óseas. *An Pediatr (Barc).* 2005;63(4):363-5.
49. Perucca E, Greasy G, Khan A, Neto W. Pregnancy outcomes in women treated with topiramate. *Epilepsia.* 2003;44:35.
50. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, et al. An overview of the preclinical aspects of topiramate: Pharmacology, pharmacokinetics, and mechanism of action. *Epilepsia.* 2000;41(Suppl. 1):S3-9.
51. Hunt S, Russell A, Smithson WH, et al. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology.* 2008;71(4):272-6.
52. Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: A 6-year experience. *Arch Neurol.* 2004;61:673-8.
53. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, et al. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology.* 2005; 64:961-5.
54. Bertollini R, Mastraiacovo P, Segni G. Maternal epilepsy and birth defects: a case-control study in the Italian Multicentric Registry of Birth Defects (IPIMC). *Eur J Epidemiol.* 1985;1:67-72.
55. Czeizel AE, Bod M, Halasz P. Evaluation of anticonvulsant drugs during pregnancy in a population-based Hungarian study. *Eur J Epidemiol.* 1992a;8:122-7.
56. Van der Pol MC, Hadders-Algra M, Huisjes MJ, et al. Antiepileptic medication in pregnancy. Late effects on the children's central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol.* 1991;164:121-8.
57. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, et al. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med.* 1989;320:1661-6.
58. Morrow J, Craig J. Epilepsy, pregnancy and the advent of pregnancy registers. *Prog Neurol Psychiatry.* 2004;24-8.
59. Bettz T, Crawford P. Women and epilepsy. London, UK: Martin Dunitz; 1998. p. 27-8.
60. Scolnik D, Nulman I, Rovet J, et al. Neurodevelopment of children exposed in-utero to phenytoin and carbamazepine monotherapy. *JAMA.* 1994;271:767-70.
61. Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Childhood.* 1996;75:517-20.
62. Vajda FJ, O'Brien TJ, Hitchcock A, et al. Australian pregnancy register of women on antiepileptic drugs: 5-year results. *Epilepsia.* 2004;45(Suppl. 7):234.
63. Brewer JB, Waltman P. Epilepsy and pregnancy: Maternal and fetal effects of phenytoin. *Crit Care Nurse.* 2003;23:93-8.
64. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders. *Epilepsia.* 2003;44(Suppl 4):14-9.
65. Pennell PB. Using current evidence in selecting antiepileptic drugs for use during pregnancy. *Epilepsy Currents.* 2005;5:45-51.
66. Lindhout D, Omtzigt JGC, Cornel MC. Spectrum of neural tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology.* 1992;42(Suppl. 5):S111-S118.
67. Vajda FJ, Eadie MJ. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand.* 2005;112(3):137-43.
68. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy. *Epilepsia.* 1998;39(11):1226-31.
69. Pennell PB. The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology.* 2003;60(Suppl. 4):S31-S38.
70. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Collaborative EURAP Study Group. EURAP: an international registry of antiepileptic drugs and pregnancy. *Epilepsia.* 2004;45:1463-4.
71. Morrow J, Russell A, Guthrie E, et al. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK epilepsy and pregnancy register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:193-8.
72. Koren G, Pastuszak A, Ito S. Drugs in pregnancy. *New Engl J Med.* 1998;338:1128-37.
73. Yerby MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. *Epilepsia* 2003;44 (Suppl 3):33-40.
74. Hernandez-Diaz S, Werler MM, Walker AM, et al. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2000;343:1608-14.
75. MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects; results of the Medical Research Council vitamin study. *Lancet.* 1991;338:132-7.
76. Czeizel AE, Didas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptual multivitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992b; 327:1832-5.

77. Seligmann H, Poasman I, Weller B, et al. Phenytoin-folic acid interaction: a lesson to be learned. *Clin Neuropharmacol.* 1999;22:268-72.
78. Morrell MJ. Reproductive and metabolic disorders in women with epilepsy. *Epilepsia* 2003;44(Suppl.4):11-20.
79. Wilson RD, Johnson JA, Wyatt P, et al. Pre-conceptional Vitamin/Folic Acid Supplementation 2007: The Use of Folic Acid in Combination With a Multivitamin Supplement for the Prevention of Neural Tube Defects and Other Congenital Anomalies. *J Obstet Gynaecol Can.* 2007;29(12):1003-13.
80. Clarkson P, James A. Parenteral vitamin K: the effective prophylaxis against haemorrhagic disease for all newborn infants. *N Z Med J.* 1990;103:95-6.
81. Nakane Y, Okuma T, Takahashi R, et al. Multi-institutional study on the teratogenicity and fetal toxicity of antiepileptic drugs: a report of a collaborative study group in Japan. *Epilepsia.* 1980;231:663-80.
82. Hiilesmaa VK. Pregnancy and birth in WWE. *Neurology.* 1992;42:8-11.
83. Oguni M, Osawa M. Epilepsy and pregnancy. *Epilepsia.* 2004;45 (Suppl. 8):37-41.
84. Kaplan PW. Neurological issues in eclampsia. *Rev Neurol (Paris).* 1999;155:335-41.
85. Mattar F, Sibai BM. Eclampsia VIII. Risk factors for maternal morbidity. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182:307-12.
86. Lawn N, Laich E, Ho S, et al. Eclampsia, hippocampal sclerosis, and temporal lobe epilepsy. Accident or association? *Neurology.* 2004;62:1352-6.
87. Beghi E, Annegers JF. The Collaborative Group for the Pregnancy Registries in Epilepsy. *Pregnancy Registries in Epilepsy. Epilepsia.* 2001;42:1422-5.
88. Crawford P. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46(Suppl. 9):117-24.

Endereço para correspondência:

Marly de Albuquerque
Rua Carmela Dutra, 367
CEP 08780-350, Mogi das Cruzes, SP, Brasil
E-mail: marly_albuquerque@uol.com.br