



Faculdade de Medicina de Universidade de Lisboa  
Hospital de Santa Maria

Clínica Universitária de Obstetrícia e Ginecologia  
Diretor: Prof. Doutor Calhaz Jorge

# Epilepsia na gravidez: uma realidade cada vez mais segura

---

Revisão da Literatura

Trabalho Final de Mestrado em  
Medicina

Discente: Soledade Mariana Batista de Sousa Ferreira

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Mónica Centeno

Ano letivo: 2015/2016

Lisboa, Abril de 2016

## Índice

---

|   |    |
|---|----|
| Resumo .....  | 2  |
| Abstract.....   | 2  |
| Lista de Abreviaturas .....                                       | 4  |
| Introdução .....  | 5  |
| Interação entre Anticoncepcionais e Fármacos Antiepiléticos ..... | 6  |
| Suplementos de Ácido Fólico .....                                 | 7  |
| Impacto da Gravidez na Epilepsia .....                            | 8  |
| Alteração na frequência das crises.....                           | 8  |
| Crises Generalizadas vs Crises Focais .....                       | 9  |
| Impacto da epilepsia nos desfechos obstétricos.....               | 10 |
| Impacto da epilepsia nos desfechos fetais/neonatais .....         | 14 |
| Suplementos de vitamina K .....                                   | 15 |
| Opções de tratamento - FAE.....                                   | 16 |
| Antiepiléticos Clássicos.....                                     | 17 |
| 1. Fenobarbital .....   | 17 |
| 2. Fenitoína.....   | 17 |
| 3. Carbamazepina.....   | 18 |
| 4. Valproato de sódio.....  | 19 |
| Antiepiléticos de 2ª geração.....                                 | 21 |
| 5. Oxcarbazepina.....   | 21 |
| 6. Lamotrigina .....  | 22 |
| 7. Gabapentina.....   | 24 |
| 8. Topiramato.....  | 24 |
| 9. Levetiracetam.....   | 25 |
| Monoterapia VS politerapia.....                                   | 27 |
| Conclusão.....  | 29 |
| Agradecimentos .....  | 30 |
| Bibliografia .....  | 31 |

## Resumo

---

A epilepsia representa a patologia neurológica mais comum na gravidez e é definida pela presença de crises convulsivas não provocadas e recorrentes que obriga a um tratamento diário com fármacos antiepiléticos (FAE). A incidência da epilepsia é de 0,3-0,5% em diferentes populações em todo o mundo.

Os desfechos obstétricos e neonatais nas mulheres com epilepsia (MCE) são geralmente piores quando comparados com as mulheres sem epilepsia. Não se sabe ainda se é devido à epilepsia *per se* ou aos FAE. Há uma preocupação generalizada sobre os riscos teratogênicos colocados pelos FAE. Tendo em conta que mais de metade das gestações de MCE não são planeadas deve haver uma educação continuada destas mulheres para que a melhor escolha de FAE seja feita antes da gravidez. Durante a gravidez, os médicos têm a difícil tarefa de garantir o controlo das convulsões, minimizando possíveis efeitos adversos dos FAE no feto tendo ainda em conta os desfechos obstétricos e neonatais.

O objetivo desta revisão literária da informação existente até à data é fornecer uma atualização relativamente à orientação das mulheres com epilepsia, antes e durante a gravidez. E esperamos que a compreensão de como a epilepsia altera a gravidez contribua para atenuar as consequências desta doença.

## Abstract

---

Epilepsy is the most common neurological disorder in pregnancy and it is defined by the presence of unprovoked and recurrent seizures that requires daily treatment with antiepileptic drugs (AED). The incidence of epilepsy is 0.3-0.5% in different populations around the world.

Both obstetric and neonatal outcomes in women with epilepsy (WWE) are usually worse when compared to women without epilepsy. It is not known whether it is due to epilepsy or to AED. There is a widespread concern about the teratogenic risk posed by AED, given that more than half of the pregnancies in women with epilepsy are not planned the continuous education of these women is important so that the best choice of AED is made before pregnancy. During pregnancy, doctors have the difficult task of ensuring seizure control while minimizing possible adverse effects of AED in the fetus and taking into account the obstetrical and neonatal outcomes.

The purpose of this literature review is to provide an update regarding the management of women with epilepsy before and during pregnancy. And we hope that

the understanding of how epilepsy changes pregnancy contributes to the mitigation of the adverse outcomes of this disease.

## Lista de Abreviaturas

---

MCE - Mulheres com epilepsia  
MSE - Mulheres sem epilepsia  
FAE - Fármacos Antiepiléticos  
PAOC - Pílula Concecional Oral Combinada  
MCM - Malformações Congénitas Major  
SUDEP - Sudden Unexpected Death in Epilepsy  
EURAP - European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy  
NAAPR - North American AED Pregnancy Registry  
NEAD - Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs  
EUROCAT - European Surveillance of Congenital Anomalies  
RAG - Registo Australiano de Gravidez  
PB - Fenibarbital  
PHT - Fenitíona  
CBZ - Carbamazepina  
VPA - Valproato de Sódio  
OXC - Oxacarbazepina  
LTG - Lamotrigina  
GBP - Gabapentina  
TPM - Topiramato  
LEV - Levetiracetam  
ZNS - Zonisamida  
CYP450 – Citocromo P450

## Introdução

---

A epilepsia é definida pela presença de crises convulsivas não provocadas e recorrentes que obriga a um tratamento diário com fármacos antiepiléticos (FAE). A maioria das pessoas com epilepsia tem as crises bem controladas, são saudáveis e, por isso, desejam participar plenamente em todas as experiências de vida incluindo a gravidez.<sup>1</sup>

Representa a patologia neurológica mais comum na gravidez e uma das causas mais comuns de convulsões neste período, com uma incidência de aproximadamente 1 caso em cada 200 grávidas.<sup>2</sup>

Na maioria dos casos a gravidez decorre sem intercorrências. Mulheres com otimização terapêutica, bem informadas e bem acompanhadas têm gravidezes não complicadas, partos normais e crianças saudáveis. No entanto o risco obstétrico e de complicações fetais, neonatais e neurocognitivas não é desprezível. Não é claro se o risco de complicações é devido à epilepsia, devido à utilização dos FAE ou à combinação destes fatores.<sup>3,4</sup>

A gravidez é um estado em que alterações fisiológicas podem mudar o curso natural das doenças e a farmacocinética dos medicamentos, tornando a manipulação terapêutica mais complicada. Por ser necessário um tratamento contínuo com fármacos antiepiléticos para evitar convulsões, estas mulheres terão de considerar os efeitos adversos da doença não tratada ou subtratada com o risco de exposição teratogénico para o feto. Estes efeitos adversos podem também ter efeitos no parto, no período perinatal, e podem ter um impacto a longo prazo no desenvolvimento mental da criança. Torna-se por isso necessário que na mulher epilética a gravidez seja cuidadosamente planeada e vigiada para que os riscos maternos e fetais sejam minimizados.<sup>2</sup>

## Interação entre Anticoncepcionais e Fármacos Antiepiléticos

---

Antes da gravidez, um aspeto fundamental a ter em conta é a interação entre FAE com pílulas anticoncepcionais orais. A maioria dos FAE (fenitoina, fenobarbital, primidona, carbamazepina, topiramato, oxcarbazepina) induzem o citocromo P-450 do sistema enzimático hepático que aumenta a depuração de esteroide contraceutivo. A eficácia contracetiva não é afetada pelos antiepiléticos não indutores do sistema enzimático, tal como o valproato de sódio, zonisamida, benzodiazepinas, gabapentina, levetiracetam, pregabalina, tiagabina e vigabatrina.<sup>6</sup> Estudos recentes sugerem que a administração de pílula anticoncepcional oral combinada (PAOC) aumenta o metabolismo da lamotrigina, reduzindo os níveis cerca de 50%, e também tem sido associada a uma redução significativa no controlo das crises. Um aumento na dose de lamotrigina, portanto, é necessária quando se inicia uma PAOC.<sup>7</sup>

Métodos alternativos são o acetato de medroxiprogesterona, o dispositivo de libertação intra-uterino de levonorgestrel (Mirena®) ou métodos de barreira.<sup>7</sup>

A administração de altas doses de acetato de medroxiprogesterona continua a ser um método contraceutivo eficaz em mulheres que tomam FAE indutores de enzimas hepáticas, no entanto, alguns especialistas sugerem a administração a cada 10 semanas, em vez de 12.<sup>7</sup>

O dispositivo intra-uterino com levonorgestrel é uma forma altamente eficaz de contraceção pois o efeito da progesterona é local. Tem uma taxa de insucesso estimado de 1% entre estas mulheres e tem sido sugerido como a escolha contracetiva de primeira linha para mulheres com epilepsia utilizando FAE indutores de enzimas hepáticas ou lamotrigina.<sup>7</sup>

FAE indutores de enzimas hepáticas também causam uma redução nos níveis de levonorgestrel, o que torna as pilulas de progesterona impróprias. A eficácia contracetiva de implantes de levonorgestrel ou etonogestrel também não é eficaz em mulheres que tomam FAE indutores de enzimas hepáticas, recomendando-se que não se utilize esta forma de contraceção.<sup>7</sup>

Uma contraceção eficaz tem importância adicional em mulheres com epilepsia devido aos riscos associados a uma gravidez não planeada, tanto para a mulher como para o feto.<sup>8</sup>

## Suplementos de Ácido Fólico

---

A prevenção primária do defeito do tubo neural através do suplemento de ácido fólico (AF) reduz 62% do risco na população geral. A recomendação atual é que todas as mulheres devem fazer o suplemento com, pelo menos, 0,4 mg de ácido fólico por dia antes da concepção e durante a gravidez. A maioria dos especialistas concorda que é uma intervenção chave, especialmente em mulheres com epilepsia que tomam fármacos anti-epiléticos.<sup>9,10</sup>

Certos FAE (incluindo carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona) podem perturbar o metabolismo do folato no início da gravidez. O QI médio de crianças expostas ao ácido fólico e a FAE foi de 7 pontos superior comparativamente ao QI de crianças não expostas. Dado que o suplemento de ácido fólico entre 0,4 a 4 mg/dia não coloca quaisquer riscos conhecidos (apenas benefícios potenciais) e é relativamente barato, não há nenhum argumento forte para não o prescrever a estas mulheres em idade fértil.

Quase metade de todas as gestações são involuntárias. Dado que as malformações congénitas graves causadas por deficiência de folato podem ocorrer dentro dos primeiros 25 dias de concepção (durante o qual a gravidez é muitas vezes desconhecida), a prescrição automática de AF em mulheres em idade fértil a tomar FAE para qualquer indicação é ideal.<sup>11</sup>

No entanto, considerando as potenciais interações entre altas doses (mais que 5mg/dia) de AF e alguns FAE em pacientes com epilepsia, e também a evidência emergente de estudos em animais que relatam que altos níveis de ácido fólico ao longo da gestação podem ter efeitos adversos no desenvolvimento do cérebro fetal, não se deve defender o suplemento de altas doses de ácido fólico em mulheres com epilepsia, até que haja mais informação acerca da dose segura e ideal.<sup>9</sup> Até ao momento, 4 mg/dia é a dose máxima recomendada nas MCE em idade fértil.



## Impacto da Gravidez na Epilepsia

---

Para a maioria das mulheres com epilepsia, a frequência das crises não aumenta durante a gestação.<sup>13</sup>

### **Alteração na frequência das crises**

Quando há um aumento na frequência das crises, o motivo não está claramente compreendido e é provável que seja multifatorial. A gravidez está associada a alterações fisiológicas, endócrinas e psicológicas, pelo que qualquer uma ou todas elas podem contribuir para reduzir o limiar de convulsão. As alterações fisiológicas durante a gravidez alteram a farmacocinética dos FAE, o que pode resultar em níveis mais baixos e deterioração no que diz respeito às crises.<sup>14</sup>

Três artigos utilizaram a frequência de crises de cada paciente antes de engravidar como o seu próprio controlo.<sup>1</sup>

Num estudo, que avaliou 154 gestações, a frequência das crises manteve-se inalterada em 54% (IC 95% 0,46-0,62) (incluindo 48 pacientes (31%) que permaneceram sem crises), diminuiu em 14% (IC 95% 0,10-0,21), e aumentou em 32% (IC 95% 0,25-0,40%) em comparação com a frequência de crises pré-gestacional. Neste estudo, as doses de FAE foram aumentadas quando a frequência das crises aumentou.<sup>1</sup>

Outro estudo, que avaliou 78 gestações, a frequência das crises manteve-se inalterada em 72% (IC 95% 0,61-0,81), diminuiu em 14% (IC 95% 0,08-0,24), e aumentou em 14% (IC 95% 0,08-0,24) em comparação com a linha de base pré-gestacional. As doses de FAE também foram aumentadas quando a frequência de crises aumentou.<sup>1</sup>

Outro artigo que também usou a frequência de crises pós-parto como comparador estudou 138 gravidezes, a frequência de crises permaneceu inalterada em 80% (IC 95% 0,72- 0,86), diminuiu em 3% (95% IC 0,01-0,07), e aumentou em 17% (IC de 95% 0,12-0,25). A gestão de FAE não foi indicado neste estudo.<sup>1</sup>

Infelizmente, nenhum destes estudos incluíram um grupo controlo de “não grávidas” com epilepsia, portanto, nenhum tem um grupo de comparação “gold-standard” apropriado para fornecer informações sobre a frequência das crises. Sem esta informação, é impossível determinar se as alterações na frequência das crises observadas foram relacionados ou não com a própria gravidez.<sup>1</sup>

Um aumento das crises no segundo e terceiro trimestre foi mais comum em mulheres que tomavam lamotrigina (LTG) comparativamente às expostas a carbamazepina (CBZ) ou Valproato (VPA).<sup>14</sup>

Três estudos populacionais relataram uma frequência de **estado de mal epilético** nas MCE durante a gravidez de 0% -1,3%.<sup>1</sup> O estado de mal epilético pode ocorrer durante a gravidez sem qualquer aumento precedente na frequência das crises, ocasionalmente devido à interrupção imprudente de anti convulsivantes. Embora esta condição seja rara, pode levar a um resultado fatal para a mãe ou para o feto. A ausência de hipertensão, proteinúria, e edema ajuda a distinguir esta condição de eclâmpsia.<sup>15</sup>

Dois artigos mostraram que, para MCE que estavam **sem crises 9 meses antes** da gravidez, 84% -92% permaneceram assim durante a gravidez.<sup>1</sup>

Um estudo de Vajda et al. analisou os dados do registo australiano de Fármacos Antiepiléticos na gravidez em 148 mulheres com epilepsia que **não estavam a fazer FAE** antes e durante, pelo menos, o primeiro trimestre da gravidez e concluíram que o controle das crises era menos provável de ser mantido em gestações não tratadas (56.1% versus 46.9%). Quer a terapia com FAE tenha sido abandonada devido à gravidez, ou não tenha sido utilizada por longos períodos antes da gravidez, não fez diferença estatisticamente significativa nos resultados de controlo. Depreende-se que o principal determinante do resultado sobre ocorrência de crises na gravidez não tratada não era o período de tempo antes da gravidez sobre o qual nenhum tratamento foi administrado, mas se a epilepsia estava ativa ou inativa quando engravidaram. Se a epilepsia estivesse ativa, as mulheres, experienciavam novas crises durante a gravidez. Se a epilepsia antes da gravidez se encontrava inativa, estas pareciam ter menos risco de convulsões. No entanto, as mulheres com epilepsia inativa ainda tinham um risco de cerca de 30% de recorrência das crises durante a gravidez. Este risco era maior, embora não estatisticamente significativo, do que o risco de convulsões durante a gravidez nas mulheres com epilepsia inativa pré-gravidez que continuaram a tomar a medicação antiepilética durante a gravidez.<sup>16</sup>

### **Crises Generalizadas vs Crises Focais**

Uma observação útil é que a taxa de mulheres sem epilepsia durante a gravidez parece ser maior em mulheres com epilepsias generalizadas (idiopática) (73,6%) do que naquelas com síndromes epiléticas focais (59,5%). Mulheres com crises focais tinham maior risco de ter convulsões durante a gravidez com dois picos, um por volta das 5-12

semanas e outro por volta das 24-28 semanas. No entanto, a recaída foi maior durante os três dias pós-parto.<sup>5</sup>

## Impacto da epilepsia nos desfechos obstétricos

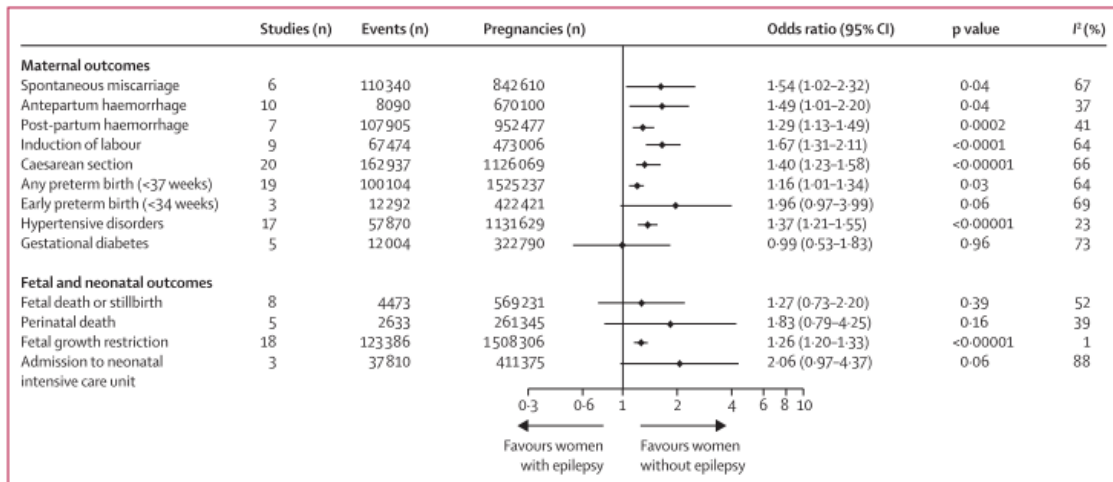
---

A quantificação dos riscos associados à gravidez em mulheres com epilepsia é essencial para o aconselhamento e prestação de cuidados adequados. Os estudos tendem a ser focados nos danos fetais provocados pela exposição *in utero* de drogas antiepiléticas ou na gravidade das crises maternas, com menos ênfase nos desfechos obstétricos.

A epilepsia nem sempre foi considerada uma doença de alto risco na gravidez. Um grande estudo retrospectivo coorte de MCE (69.385) e mulheres sem a epilepsia (MSE) (20.449.532) concluiu que as **MCE têm maior risco obstétrico**. Mulheres com epilepsia tinham mais de 10 vezes maior risco de morte (OR ajustado 11,46 (8,64-15,19) IC: 95%), cesariana (OR ajustado 1,40 (1,38-1,42), IC: 95%), pré-eclâmpsia (OR ajustado 1,59 (1,54- 1,63), IC: 95%), eclâmpsia (OR ajustado 5,18 (4,65-5,77), IC: 95%), indução de trabalho de parto (OR ajustado 1,14 (1,12-1,16), IC: 95%), hemorragia pós-parto severa (OR ajustado 1,76 (1,61- 1,93), IC: 95 %), parto prematuro (OR ajustado 1,54 (1,50-1,57), IC: 95%), ruptura prematura das membranas (OR ajustado 1,07 (1,03-1,11), IC: 95%), desenvolvimento de corioamnionite (OR ajustado 1,17 (1,11-1,23), IC: 95%) e tinham maior tempo de internamento (mais de 6 dias) em comparação com MSE.<sup>17</sup> Um estudo de base populacional na Noruega que também comparou MCE e MSE, encontrou alta incidência de pré-eclâmpsia ligeira (OR 1,3 (1,1-1,5), IC: 95%) e parto pré-termo antes da 34ª semana (OR 1,2 (1,0-1,5), IC: 95%).<sup>18</sup> Os investigadores neste estudo também descobriram que as MCE a fazer FAE tiveram um aumento do risco de pré-eclâmpsia ligeira (OR 1,8 (1,3- 2,4), IC de 95%), hipertensão gestacional (OR 1,5 (1,0-2,2), IC de 95%), hemorragia vaginal no final da gravidez (OR 1,9 (1,1-3,2), IC de 95%) e parto pré-termo antes de 34 semanas de gestação (OR 1,5 (1,1-2,0), IC 95%). Ainda não está claro se é o FAE ou a epilepsia provoca essas complicações.<sup>18</sup>

Luz Viale e colegas expõem os resultados de sua revisão sistemática e meta-análise de estudos de observação que incluiu 38 estudos com 2 837 325 gravidezes, para avaliar os riscos de complicações maternas e fetais (excluindo malformações e deficits cognitivo-comportamentais). Relativamente aos desfechos obstétricos, as mulheres com epilepsia versus sem epilepsia tinham aumento do risco de aborto espontâneo, hemorragia anteparto, hemorragia pós-parto, distúrbios hipertensivos, indução do trabalho de parto,

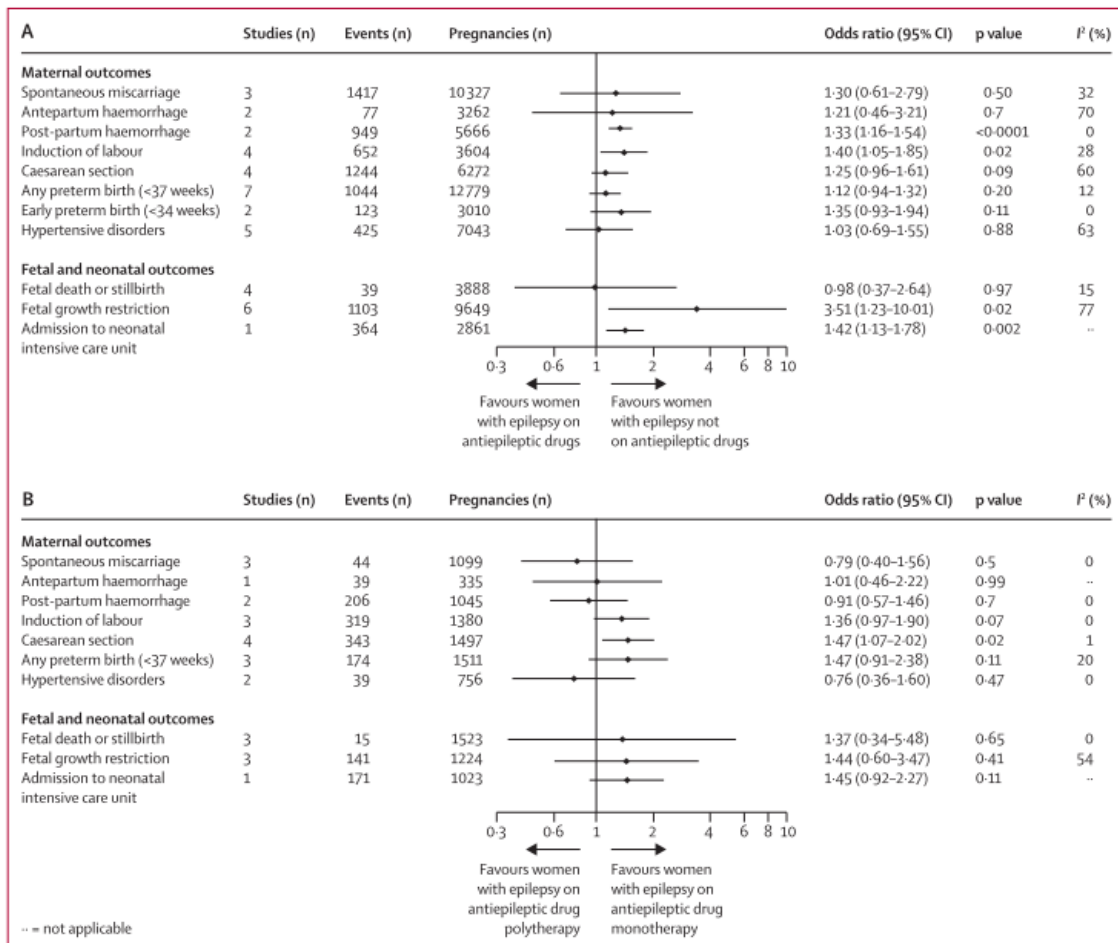
cesariana, parto prematuro antes das 37 semanas. Não se relataram diferenças entre os dois grupos relativamente a parto prematuro antes das 34 semanas ou à diabetes gestacional. Quanto **aos desfechos fetais e neonatais** apenas a restrição de crescimento fetal tinha aumento da probabilidade de ocorrer em mulheres grávidas com epilepsia. A morte fetal/perinatal e a admissão numa Unidade de Cuidados intensivos não estava aumentada.<sup>3</sup> A Tabela 1 faz associação entre o diagnóstico de epilepsia e desfechos maternos e fetais adversos.



**Tabela 1:** Associação entre o diagnóstico materno de epilepsia e os outcomes maternos e fetais adversos.<sup>3</sup>

Comparando agora MCE a tomar FAE com MCE que não faziam tratamento, as primeiras tinham maior risco de hemorragia pós-parto, indução do trabalho de parto, restrição de crescimento fetal e de admissão numa unidade de cuidados intensivos neonatal. Não foram reportadas diferenças significativas relativamente ao aumento de cesarianas, hemorragia anteparto, aborto espontâneo, parto prematuro antes das 37 semanas, distúrbios hipertensivos, morte fetal ou nado-morto.<sup>3</sup> A Tabela 2 faz a associação entre a exposição a FAE e os desfechos obstétricos.

O aumento observado em distúrbios hipertensivos em mulheres grávidas com epilepsia era consistente com as descobertas individuais de tabagismo, diabetes, doença médica subjacente e idade materna.<sup>3</sup>



**Tabela 2:** Associação entre a exposição a FAE e os outcomes obstétricos.

A – Exposição aos FAE vs sem exposição. B – Exposição a FAE em politerapia vs monoterapia.<sup>3</sup>

A incidência de **cesariana** tem vindo a aumentar em todo o mundo. Um diagnóstico de epilepsia e a exposição a drogas antiepilépticas foram significativamente associados a um risco aumentado de indução do trabalho de parto e cesariana. A causa de cesarianas entre as mulheres com epilepsia é multifatorial. Pode ser pelo aumento da restrição do crescimento fetal, distúrbios hipertensivos, percepção da epilepsia como uma doença crónica, a incerteza na sua gestão, um aumento nas taxas de hemorragia pré-parto e convulsões. Apesar de representar uma doença significativa, a epilepsia não é uma indicação para cesariana. O parto por cesariana está indicado em pacientes com crises frequentes, pacientes que têm convulsões durante o trabalho de parto, pacientes que não são capazes de cooperar durante o parto e pacientes cujas crises são provocadas pela atividade física. No estudo de Ozdemir et al, 79,20% tiveram parto por cesariana.<sup>15</sup>

Um melhor conhecimento da avaliação do risco em mulheres com epilepsia durante o parto, provavelmente irá diminuir as taxas de cesariana nestas mulheres. As diretrizes do Instituto Nacional de Saúde e Excelência Clínica no Reino Unido, a atualização da American Academy of Neurology e a Conferência de Consenso italiana recomendam o parto vaginal em mulheres com epilepsia, com exceção das mulheres com crises frequentes. Trabalho de parto induzido é mais frequente em mulheres com epilepsia, mesmo que a epilepsia não seja uma indicação para a indução. Poucos estudos têm explorado complicações para as mulheres com epilepsia durante o parto.<sup>18</sup>

**Hemorragia na gravidez** também foi relacionada tanto com lamotrigina em monoterapia (OR: 6,2 (2,0-19,3)) como para politerapia incluindo lamotrigina (OR: 8,6 (2,8-26,3)).<sup>18</sup>

Relativamente à **hemorragia pós-parto** observamos que mulheres com epilepsia a tomar FAE tinham um risco de hemorragia pós-parto aumentado (OR:1,5 (1,3-1,8)), sendo que os partos vaginais tinham um risco mais elevado. Este aumento do risco de hemorragia foi associada com o uso de valproato e lamotrigina durante a gravidez. Observou-se também que as mulheres com epilepsia e uso FAE tiveram um aumento do risco de atonia uterina, que provavelmente é um fator que contribui para o sangramento excessivo.<sup>18</sup>

A partir do registo de morte materna no Reino Unido, descobriu-se que a **mortalidade materna** é 10 vezes maior em mulheres com epilepsia comparativamente à população geral, que está acima da taxa de mortalidade padrão usual para a epilepsia durante toda a vida (2 a 3 vezes superior). As histórias destas mortes sugeriram que a ocorrência de crises foi muitas vezes associada à descontinuação da terapia antiepiléptica ou a baixa adesão. Esta questão acerca do aumento do risco de mortalidade em mulheres com epilepsia durante a gravidez foi recentemente explorada. Das 2.291.493 gravidezes, a epilepsia foi responsável por mortes de 14 adolescentes, entre os quais SUDEP (Sudden Unexpected Death in Epilepsy) foi diagnosticada em 11 (79%). Das restantes três mortes, uma ocorreu durante o banho, outra devido a lesão cerebral isquémica, e a última foi devido ao trauma de tórax com sépsis secundária após uma convulsão. Nove mortes ocorreram durante a gravidez e cinco pós-parto. Nove mortes ocorreram em mulheres tratadas com LTG, sete das quais em monoterapia. A partir destes dados estima-se que a taxa de mortalidade nas mulheres com epilepsia durante ou pouco depois do parto é de 1: 1000, que é dez vezes mais elevada do que em mulheres sem epilepsia.<sup>19</sup>

Com base nestes achados, as mulheres com epilepsia, e aquelas tratadas com medicamentos antiepiléticos, devem ser informadas de que um pequeno, mas significativo aumento do risco de complicações obstétricas pode ocorrer. O acompanhamento regular de mulheres grávidas com epilepsia no período pré-natal é essencial para a detecção precoce de distúrbios hipertensivos e restrição de crescimento fetal.<sup>3</sup>

### Impacto da epilepsia nos desfechos fetais/neonatais

O impacto relativo dos diferentes tipos de crises é difícil de determinar, porém as convulsões generalizadas são as mais temidas. É aceito que as crises focais têm efeito mínimo sobre o feto comparativamente às crises tônico-clônicas. No entanto, em crises focais onde a consciência e capacidade de resposta são afetadas, pode ocorrer trauma e o desenvolvimento do feto pode ser afetado. Para além da possibilidade de trauma, este tipo de crises também pode causar alterações nos eletrólitos, na pressão sanguínea e oxigenação, os quais podem prejudicar o feto cujo cérebro imaturo é muito sensível a este tipo de variações.

Um estudo com 106 grávidas em terapia com FAE que experienciaram mais de uma convulsão tônico-clônica durante a gravidez, relatou uma associação significativa, com um risco cinco vezes superior de **parto prematuro e baixo peso para a idade gestacional**. Há ainda indicações de que as crises na gravidez podem ter um impacto sobre o neuro desenvolvimento das crianças.<sup>19</sup>

Ao investigar 240 crianças com idade superior a seis anos, das quais 80 crianças tinham mães com epilepsia que não usaram qualquer FAE durante a gravidez, encontraram três fatores que foram independentemente preditivos de um **baixo QI**: além da terapia com VPA e QI materno inferior, descobriram que cinco ou mais ataques tônico-clônico generalizados durante a gravidez era um fator independente para baixo QI.<sup>19</sup>

Outro estudo encontrou uma clara associação com a ocorrência de convulsões durante a gravidez e um baixo peso para a idade gestacional e também que as convulsões durante a gravidez estavam mais propensas a ser associadas ao parto prematuro e baixo peso ao nascer.<sup>19</sup>

Não fazer qualquer tratamento durante a gravidez parece desvantajoso do ponto de vista do controle de crises e também não reduz o risco de malformação fetal: quando comparados dois grupos de mulheres com epilepsia, um deles a fazer FAE (excluindo

valproato e topiramato) e outro sem tratamento não foram registadas diferenças significativas em termos de teratogénese.<sup>16</sup>

As convulsões maternas podem em último caso provocar morte fetal, presumivelmente devido à hipoxia e acidose que as acompanha. O efeito no fluxo sanguíneo placentário de convulsões maternas não está estabelecido, mas as mudanças no ritmo cardíaco fetal sugestivos de hipoxia foram descritos, quer seja por redução do fluxo sanguíneo placentário ou devido a alterações metabólicas na mãe. É mais seguro permitir que o feto recupere da hipoxia e hipercapnia decorrentes das convulsões maternas no útero. Se a bradicardia e/ou desacelerações tardias persistirem para além de 10-15 minutos, apesar de todos os esforços de ressuscitação, então deve considerar-se cesariana de emergência. Um aumento da incidência de morte neonatal foi relatado em mães epiléticas e pode estar relacionado com vários fatores, incluindo malformações congénitas, hemorragia neonatal iatrogénica, convulsões, problemas socioeconómicos e parto prematuro.<sup>20</sup>

Os restantes desfechos fetais, neonatais, desfechos cognitivos e de neurodesenvolvimento em MCE a tomar FAE são descritos a seguir, mais detalhadamente, para cada um dos fármacos.

## Suplementos de vitamina K

---

Vários fármacos antiepiléticos induzem uma deficiência da vitamina K no feto, com risco de perturbações hemorrágicas no período neonatal. Para reverter esta situação e como tratamento profilático, durante o último mês de gravidez deveria administrar-se vitamina K na dose 10mg/dia per os (esta forma de administração não se encontra comercializada em Portugal) e 1mg endovenoso ou intramuscular ao recém-nascido na altura do parto, o que já é feito sistematicamente no nosso país.<sup>2,12</sup>

As doenças hemorrágicas do recém-nascido ocorrem mais frequentemente em crianças cujas mães fizeram uso de FAE indutores de enzimas hepáticas. Tal fato é decorrente da deficiência de vitamina K em recém-nascidos e, embora a patogénese ainda não seja clara, tem sido sugerido que esses FAE atravessam a barreira placentária e induzam as enzimas do fígado fetal a promover a degradação dessa vitamina.<sup>10,13</sup>

No entanto a evidência é insuficiente para determinar se o suplemento de vitamina K pré-natal em mulheres com epilepsia reduz complicações hemorrágicas neonatais.<sup>10</sup>



## Opções de tratamento – Fármacos Antiepiléticos

---

Há vários aspetos a considerar ao escolher um FAE para uma mulher em idade fértil: teratogenicidade, desfechos neonatais (por exemplo, o peso ao nascer, perímetro crânio-encefálico, índice de Apgar, necessidade de unidade de cuidados intensivos neonatal), desfechos obstétricos (por exemplo, parto prematuro e as taxas de cesariana), bem como de impacto no desenvolvimento neurológico a longo prazo (QI, habilidades verbais e não verbais, memória, comportamento e qualquer predisposição para desordens do espectro do autismo). Por último, mas não menos importante, o controle das crises é essencial e deve ser uma prioridade, atendendo aos efeitos prejudiciais das convulsões na gravidez, conforme descrito acima.

A organogénese ocorre entre as primeiras 4-10 semanas de gestação (pós-conceção), as anomalias estruturais feitas durante este período serão irreversíveis. O encerramento do tubo neural ocorre entre a terceira e a quarta semanas de gestação (período de tempo em que a gravidez é confirmada) enquanto as estruturas do coração e rosto se formam entre as primeiras 5-10 semanas pós-conceção, tornando as malformações do sistema nervoso central mais difíceis de evitar, quando comparadas com defeitos do septo ventricular, lábio leporino ou fenda maxilar. A exposição a FAE no último trimestre parece associar-se a atraso no desenvolvimento cognitivo.<sup>22</sup>

Ao avaliar o risco para Malformações Congénitas Major (MCM) para uma gravidez em particular, além dos FAE utilizados, um fator importante a ter em conta é a genética: demonstrou-se que uma história parental de MCM aumenta o risco mais de quatro vezes (OR: 4,4; 95% CI: 2,06-9,23) e uma história de malformações fetais numa gravidez anterior, com o mesmo FAE eleva o risco mais de 15 vezes.<sup>23</sup>

O objetivo é sintetizar informações importantes sobre teratogenicidade, desfechos neonatais e obstétricos, no desenvolvimento neurológico e qualquer associação com distúrbios do espectro autista, assim como a farmacocinética durante a gravidez e tentar caracterizar o controlo das crises. Este último é um dos aspetos mais difíceis de analisar, não só por falta de estudos randomizados, mas também pela variedade de tipos de crises e síndromes epiléticas com gravidades variáveis, que só por si afetam a escolha de FAE.

Um estudo retrospectivo aprofundado descobriu que, em todas as monoterapias, as convulsões pioraram significativamente quando as concentrações sanguíneas de FAE diminuam <65% da concentração de base.<sup>24</sup>

## Antiepiléticos Clássicos

---

### 1. Fenobarbital

O Fenobarbital (PB) é um dos FAE de primeira geração mais antigos, com efeitos colaterais significativos e raramente utilizado como tratamento de primeira linha em adultos nos EUA, mas é ainda usado extensivamente noutras partes do mundo, especialmente na epilepsia generalizada, devido à sua eficácia e baixo custo. Ambos os estudos NAAPR e EURAP mostram uma taxa elevada de MCM 6-7% que é dependente da dose, com doses superiores a 150 mg/dia, resultando num aumento significativo do risco quando comparado com doses inferiores a 150 mg/dia (OR: 3,2; IC 95%: 1,11-9,45).

Há um número esmagadoramente maior de malformações cardíacas e fissuras orais comparativamente a defeitos urogenitais ou do tubo neural.<sup>26</sup>

Existem poucos dados sobre desfechos neonatais ou do neuro-desenvolvimento, mas um estudo da Dinamarca a partir de 1995 mostrou que a exposição PB durante o desenvolvimento precoce pode ter efeitos deletérios a longo prazo sobre o desempenho cognitivo, especialmente nos scores de inteligência verbal recomendando-se que o PB seja evitado durante a gravidez, se possível, para reduzir o risco de maus desfechos cognitivos. Não há relatos de transtornos do espectro do autismo em crianças com exposição a PB *in utero*.<sup>27</sup>

A ligação do fenobarbital às proteínas plasmáticas é de 50% e a sua metabolização hepática é feita pelo CYP2C19 e 2E1. A clearance renal aumenta até 60% durante a gravidez levando a uma diminuição da concentração de fenobarbital livre de 50%. Com base nestes desfechos, os níveis devem ser monitorizados e a dose ajustada em conformidade durante a gravidez.<sup>28</sup>

Dados de NAAPR sugerem que menos de 20% das MCE a tomar PB têm convulsões durante a gravidez, a EURAP dá valores de aproximadamente 30%, tornando o PB um FAE eficaz. Dada a sua utilização limitada no momento, não existem estudos recentes disponíveis para avaliar a sua eficácia em comparação com FAE mais recentes.<sup>39</sup>

### 2. Fenitoína

A Fenitoína (PHT) é um fármaco de amplo espectro de primeira geração, mas raramente é a escolha em mulheres grávidas. Dados sobre a sua utilização durante a gravidez são, portanto, limitados.

A síndrome de hidantoína fetal é conhecida há várias décadas com base nas observações feitas inicialmente em animais e mais tarde, nos seres humanos de anomalias nas mão/falanges e dismorfismo facial. A maioria destas são anomalias menores, mas aumentam as preocupações relativamente à deficiência intelectual. Quando comparado com outros antiepiléticos de primeira geração, especialmente VS, a PHT tem um perfil favorável de MCM. Outros registos relatam uma taxa de MCM que varia de 2,4 a 7%.<sup>26,29</sup> Os dados mostram um maior risco de malformação cardíaca, malformações urogenitais e fissuras orais, sem registo de defeitos do tubo neural.<sup>30</sup>

Os desfechos neonatais foram favoráveis no estudo de coorte NEAD, sem aumento da taxa de restrição de crescimento para a idade gestacional e uma taxa de microcefalia baixa comparativamente a outros FAE estudados (8% no momento do nascimento) que normaliza aos 2 anos, um perfil comparável ao de LTG.<sup>4</sup>

O mesmo estudo NEAD mostra que aos 6 anos de idade o QI foi semelhante entre crianças expostas a PHT, CBZ e LTG. Além disso, não houve diferença entre as habilidades verbais e não-verbais. Não há estudos publicados que associem exposição a PHT com transtorno do espectro do autismo.

Os níveis totais de fármaco livre podem diminuir até 60% com uma concentração de PHT livre diminuindo em menor extensão, cerca de 16-40% no terceiro trimestre.<sup>28</sup> A monitorização da PHT durante a gravidez é necessária, as concentrações livres são mais úteis para os ajustes da dose.

Em termos de eficácia, a PHT parece ser semelhante à CBZ, modestamente melhor quando comparada com LTG e LEV, segundo dados do NAAPR (n = 416), com 25-30% de MCE tendo pelo menos uma convulsão durante a gravidez.<sup>31</sup>

### **3. Carbamazepina**

A carbamazepina é um FAE mais velho e uma escolha para MCE em idade fértil por ser económico e pela grande disponibilidade internacionalmente.

A taxa para MCM em crianças nascidas de mulheres a tomar CBZ inscritos no NAAPR foi de 3% (IC 95%: 2.1-4.2), com um RR de 1,5 (IC 95%: 0,9-2,5) quando comparado com LTG, e 2,7 (IC 95%: 1-7%) quando comparado com o grupo não exposto.<sup>31</sup> Com base na dose utilizada no momento da concepção, um estudo da EURAP avaliou o risco para baixas, médias e altas doses de CBZ e mostrou um aumento dependente da dose nas taxas de MCM relatadas no 1º ano de 3,4% com a dose de CBZ < 400 mg / dia,

5,3% com CBZ 400-1000 mg / dia, 8,7% se dose de CBZ > 1000 mg / dia, conduzindo a um RR quando comparado com um grupo exposto a LTG < 300 mg / dia de 1,6 (IC 95%: 0,56-4,53), 2,5 (95% CI: 1,45-4,48) e 4,6, respetivamente.<sup>33</sup>

A avaliação dos desfechos neonatais na coorte NEAD demonstrou um ligeiro aumento do risco de baixo peso ao nascer (12,9%), mas o peso ficou corrigido aos 3 anos de idade. Da mesma forma, CBZ também foi associada com maiores taxas de microcefalia ao nascimento (19%) e aos 12 meses de idade (24%), mas quase normalizada para 4% aos 36 meses. O estudo não foi desenhado tendo em conta as doses de CBZ. Outro estudo constatou que filhos de MCE em monoterapia CBZ tinham um risco aumentado de mortalidade perinatal 1,92 (IC 95%: 1,02-3,60), um ligeiro aumento da taxa de prematuridade e baixo peso ao nascer. Recém-nascidos a termo tiveram um aumento de mais de duas vezes do risco de necessitar de tratamento respiratório em comparação com não expostos.<sup>34</sup>

Relativamente ao neuro-desenvolvimento a CBZ é favorável entre vários estudos. Relatórios do estudo NEAD indicaram um possível prejuízo em habilidades verbais dependente da dose aos 3 anos de idade, mas os investigadores não foram capazes de encontrar nada aos 6 anos de idade.<sup>4</sup> Uma meta-análise recente de uma revisão Cochrane também não revelou nenhuma diferença significativa no desenvolvimento e QIs em crianças expostas à CBZ, quando comparado com crianças não expostas ou expostas a LTG.<sup>27</sup> Não houve um aumento significativo no transtorno do espectro do autismo.<sup>35</sup>

70-80% da CBZ está ligada às proteínas plasmáticas e é metabolizada pelo citocromo P450 3A4 a CBZ 10,11-epóxido (CBZ-EPO), um anticonvulsivo ativo com potencial para efeitos teratogénicos estruturais e do desenvolvimento neurológico. Os resultados mais recentes sobre as variações de CBZ durante a gravidez vêm de um estudo prospetivo de coorte pequeno que analisou cuidadosamente a clearance e a frequência das crises analisando CBZ, CBZ livre, CBZ-EPO e CBZ-EPO livre. Este estudo mostrou um aumento significativo da fração CBZ livre, mas nenhuma mudança significativa na depuração de CBZ ou de CBZ-EPO livre ou total durante a gravidez, sem nenhuma relação com a frequência das crises. Assim, há ainda um outro elemento em favor da CBZ: não precisa de monitorização do nível de fármaco e o ajuste da dose pode não ser necessário.<sup>36</sup>

#### **4. Valproato de sódio**

O valproato de sódio (VPA) é um FAE de amplo espectro, frequentemente prescrito para a epilepsia, bem como para o transtorno bipolar e enxaqueca. Vários estudos

de investigação em diferentes partes do mundo têm consistentemente fornecido informações que confirmam uma associação com um aumento da taxa de MCM e piores resultados de desenvolvimento quando comparado com outros antiepiléticos. Dado que o VPA é um tratamento eficaz e um dos mais eficazes para tipos de crises generalizadas e não classificadas ou mistas, é ainda prescrito por vezes para as mulheres com epilepsia em idade fértil. As recomendações ditam que este é prescrito unicamente depois de outros FAE falharem na epilepsia e no transtorno bipolar, e é agora Categoria X para o tratamento de enxaquecas durante a gravidez.<sup>37</sup>

As taxas de MCM para gravidezes expostas a VPA são as maiores entre todos os FAE para todos os estudos. Taxas MCM entre 9-10% em ambos os estudos da NAAPR e EURAP, em comparação com LTG, a RR era 5.1 (IC 95%: 3,0-8,5). Existe um risco dose-dependente relatado inicialmente pela EURAP, com taxas de MCM de 5,6% para VPA<700 mg, 10,4% para VPA 700-1500 mg e 24,2% para VPA>1500 mg e taxas ligeiramente mais baixas relatadas recentemente a partir dos registos de Reino Unido / Irlanda com 5,0% para VPA <600 mg, 6,1% para VPA 600-1000 mg e 10,4% para VPA> 1000 mg.<sup>29,31,33</sup>

Independentemente do número exato, o VPA é o FAE mais teratogénico, com um risco não desprezível e várias vezes maior de MCM, quando comparado com os controlos não expostos e expostos a LTG e CBZ.<sup>4</sup> Embora nenhum dos registos de gravidez tenha poder estatístico suficiente para comparar malformações específicas entre todos os FAE, o VPA está consistentemente associado a um maior risco de defeitos do tubo neural, hipospádia, defeitos cardíacos e fendas orais. Em comparação com nenhuma exposição a FAE durante o primeiro trimestre, o VPA em monoterapia foi associado a riscos significativamente aumentados para espinha bífida de 12.7 (IC 95%: 7,7-20,7); defeito do septo atrial de 2.5 (IC 95%: 1,4-4,4); fenda palatina de 5.2 (IC 95%: 2,8-9,9); hipospádia de 4.8 (IC 95%: 2,9-8,1); polidactilia, 2.2 (IC 95%: 1,0-4,5) e craniossinostose, 6.8 (IC 95%: 1,8-18,8) numa análise baseada em dados EUROCAT.<sup>21</sup>

Os desfechos neonatais também são desfavoráveis para o VPA com uma alta taxa de baixo peso à nascença (14,5%) e microcefalia (11%) (menos que a CBZ, mas maior do que LTG e PHT) no estudo NEAD. Estas taxas normalizaram aos 3 anos de idade.<sup>22</sup>

Vários estudos sugerem preocupação com o desenvolvimento neurológico e deficiências cognitivas a longo prazo. No estudo NEAD, crianças expostas a VPA tinham scores insuficientes tanto em termos de habilidades verbais como não-verbais. A memória e funções executivas também foram inferiores quando comparados com a LTG. Nas

últimas meta-análises da Cochrane, a exposição VPA foi associada a quocientes de desenvolvimento e de inteligência significativamente mais baixos (oito a nove pontos inferiores) em comparação com o controlo de crianças não expostas, bem como as crianças expostas ao LTG e PHT.<sup>27</sup> Além disso, doses mais elevadas estão associadas a piores desfechos cognitivos.

Além disso, uma associação com transtorno do espectro do autismo foi relatada após a exposição *in utero* em vários estudos, com estimativas de prevalência que variam de 3 a 15%. Um deles utilizou dados de saúde eletrónicos com 508 crianças expostas a VPA e relatou um risco absoluto para o transtorno do espectro do autismo de 4,42% (IC 95%: 2,59-7,46).<sup>38</sup>

A proporção de MCE que teve convulsões durante a gravidez segundo a recente análise do Registo Australiano de Gravidez é de 27% para qualquer crise e 16,8% para crises tónico-clónicas generalizadas para MCE a tomar VPA. A análise EURAP atualizada relata uma taxa de 22-32% a ter convulsões, com apenas 11,5% a experienciarem convulsões generalizadas. O VPA tem também a menor taxa de convulsões durante o parto, de 1,4%, em comparação com LTG com 2,6%.<sup>31,32,39</sup>

O VPA está claramente associado a riscos teratogénicos e deve ser evitado quando possível no tratamento de mulheres em idade reprodutiva, por outro lado também é claro que nalguns casos de epilepsia as alternativas são poucas e geralmente menos eficazes, nesses casos é apropriada a sua prescrição. As opções de tratamento devem ser discutidas entre a paciente e o médico, e o último deve certificar-se que a mulher percebe os benefícios e os riscos.<sup>37</sup>

## Antiepiléticos de 2ª geração

---

### 5. Oxcarbazepina

A oxcarbazepina (OXC) é um derivado da CBZ. Os dados até agora mostram uma baixa taxa MCM para OXC (2,5%), sem diferenças significativas dos grupos de controlo não expostos. Os desfechos neonatais são também relativamente favoráveis. Não há dados sobre o neuro desenvolvimento geral das crianças que foram expostos a OXC *in utero*.<sup>38</sup>

A OXC é um pró-fármaco, que é rapidamente reduzido ao seu metabólito ativo 10-hidroxicarbazepina (MHD) que é então eliminado principalmente por glucoronidação. A ligação do MHD é de cerca de 40% às proteínas plasmáticas. Vários estudos confirmaram que há um declínio de 30-40% em concentrações de soro ao longo da

gravidez, provavelmente devido ao aumento da glucuronidação do estrogénio, e um aumento dos níveis de MHD 7-8 dias após o parto. Assim, OXC precisa de monitorização dos níveis plasmáticos e ajuste de dose.<sup>14</sup>

Relatórios de NAAPR salientaram um problema, a sua eficácia no controle das crises durante a gravidez pode ser sub-ótima, com 43% (78/182) das MCE em monoterapia a experienciar convulsões durante a gravidez.<sup>31</sup> A interpretação desta informação é limitada, por falta de conhecimento sobre o tipo de epilepsia e frequência das crises pré-gravidez. O aumento das convulsões durante a gravidez nesse grupo deve estar relacionado com alterações farmacocinéticas significativas durante a gravidez, provavelmente devido ao aumento da glucuronidação do estrogénio e ao aumento da excreção renal durante a gravidez.

## **6. Lamotrigina**

A lamotrigina (LTG) é um dos tratamentos preferidos para MCE durante os seus anos reprodutivos. É o único fármaco mais recente com dados convincentes, com um grande número de MCE inscritas nos registos de gravidez, bem como a sua inclusão no estudo NEAD, o maior estudo prospetivo de desfechos cognitivos após a exposição fetal de várias monoterapias de FAE (CBZ, LTG, PHT e VPA).

A análise do NAAPR por Hernández-Díaz et al. em 2012 revelou que a LTG já era o FAE mais comum no registo, com uma taxa de MCM de 2,0% (IC 95%: 1,4-2,8) e um RR de 1,8 (IC 95%: 0,7-4,6) em comparação com um grupo de referência não exposto, tornando-o um dos mais seguros entre os FAE comumente prescritos.<sup>31</sup> Um estudo mais recente utilizando o Registo de Gravidez Australiano, com um número menor de mulheres grávidas expostas a LTG, dá uma taxa MCM mais elevada de 4,6%, mas um RR semelhante de 1.4 (95% CI: 0,51-3,80) em comparação com gravidezes não expostas.<sup>32</sup> Uma observação útil foi relatada pelo grupo de estudo EURAP, demonstrando que, mesmo com a LTG, existe um aumento do risco com o aumento da dose no momento da conceção, e o risco de teratogénese duplica com doses > 300 mg / dia, embora com ICs sobrepostos.<sup>29</sup> Observações atualizadas do Registo de Gravidez do Reino Unido / Irlanda mostram uma tendência dose-dependente semelhante, mas com uma diferença menor de 1,3% de aumento da taxa de MCM para doses >400 mg / dia vs <200 mg / dia e não estatisticamente significativa.<sup>26</sup> Entre as MCM observadas em fetos expostos a LTG, há mais casos de malformação congénita cardíaca e hipospádia e menos de defeitos do tubo neural, fenda palatina e lábio leporino. Estudos mais antigos que relatavam uma alta

incidência de fendas orais não foram confirmados pelos dados mais recentes, cuidadosamente filtrados para a monoterapia, sugerindo que esses resultados refletiam possivelmente uma contaminação com dados de politerapia.<sup>49</sup>

Em relação aos desfechos neonatais, o estudo NEAD não encontrou aumento da taxa de baixo peso ao nascer, embora tenha mostrado um ligeiro aumento nas taxas de microcefalia (9%). Esta foi inferior ao observado para CZB e VPA, e estava atenuada aos 24 meses e normalizado por volta dos 36 meses. Além disso, não teve impacto nos desfechos cognitivos, avaliados aos 3 anos de idade.<sup>22</sup>

O estudo NEAD também levantou a preocupação de que as habilidades verbais eram piores do que as habilidades não-verbais em crianças expostas a LTG. A relação entre a dose e o neuro-desenvolvimento da criança não foi encontrada.

Relativamente ao transtorno do espectro do autismo foi relatado, num único estudo, um aumento de 1,8% relativamente à população geral para 3.3 no grupo exposto após a exposição *in utero*, no entanto estes resultados não foram significativos (os números eram pequenos)<sup>35</sup>

A LTG tem uma farmacocinética complicada e necessita de acompanhamento regular dos níveis do fármaco e ajuste da dose durante a gravidez. Encontra-se ligado às proteínas 55% e sofre metabolismo hepático pelo UGT1A4 e provavelmente outras enzimas UGT. Supõe-se que o aumento dos níveis de estrogénios durante a gravidez pode induzir o sistema enzimático UGT e, conseqüentemente, aumentar o metabolismo da LTG levando à diminuição das concentrações. A maioria das mulheres experienciam um aumento significativo da depuração e uma diminuição nas concentrações séricas, o que requer ajuste da dose frequentemente. A monitorização dos níveis totais de LTG foi suficiente, sem a necessidade de medições dos níveis de LTG livres.<sup>28,30</sup>

Há estudos que realçam a preocupação que embora a LTG esteja associada a um dos perfis teratogénicos mais benignos, pode estar associada a um risco relativamente elevado de crises mais nocivas se as correções de monitorização terapêutica e/ou de dosagem não forem feitas durante a gravidez.<sup>31</sup>No NAAPR, aproximadamente 30% das mulheres a tomar LTG ou LEV em monoterapia teve convulsões durante a gravidez.



## 7. Gabapentina

A gabapentina (GBP) é estruturalmente semelhante ao neurotransmissor ácido gama-aminobutírico (GABA) e é utilizada para o tratamento de convulsões com um início focal em adultos e crianças.

Os dados sobre as taxas MCM até agora são promissores, mas os números são bastante baixos. Reunindo os dados a partir de todos estes estudos (NAAPR, EURAP, Registos da Noruega, RU /Irlanda e da Austrália) a taxa de MCM é de 1,2%.

Um estudo sugere uma tendência de parto prematuro e baixo peso ao nascer, mas as conclusões são confundidas com o uso de politerapia com outros antiepiléticos e psicotrópicos. Não existem ainda dados disponíveis sobre o impacto da exposição *in utero* a GBP no neuro-desenvolvimento a longo prazo ou autismo.<sup>41</sup>

A GBP tem boa biodisponibilidade oral, mas apenas até determinadas doses pois a saturação ocorre a doses mais elevadas. Não se liga às proteínas séricas, não é metabolizada pelo fígado e é eliminada por excreção renal. Apesar do aumento da filtração glomerular durante a gravidez, era de esperar uma queda na concentração plasmática GBP, mas os poucos casos relatados não sugerem grandes variações. São necessários mais dados sobre as concentrações no soro ao longo da gravidez para caracterizar com precisão a farmacocinética da GBP.<sup>42</sup>

Há pouca informação disponível sobre a sua eficácia no controle de crises durante a gravidez, mas dados da NAAPR sugerem que uma percentagem relativamente alta (45%) da MCE a tomar GBP em monoterapia tem convulsões durante a gravidez.<sup>31</sup>

## 8. Topiramato

O topiramato (TPM) é um FAE de segunda geração, com indicação para o tratamento da epilepsia e enxaqueca e, mais recentemente, da obesidade mórbida. O seu uso por MCE em idade fértil tem vindo a aumentar consideravelmente na última década e, portanto, mais dados estão agora disponíveis relativamente à sua eficácia no controle de crises e ao impacto em fetos expostos *in utero*.

A taxa de MCM tem sido consistentemente maior comparativamente a outros antiepiléticos mais recentes na maioria dos estudos: os dados NAAPR revelam uma taxa MCM de 4,2% (15/359; OR: 3,8 (1,4-10,6); IC 95%:), a EURAP de 6,8 % (5/73), a análise dos dados do Registo de Gravidez Australiano revelou uma menor taxa de 2,4% (1/42;

OR: 0,73 (0,09-6,07) IC 95%). Estes dois últimos estudos tinham números relativamente baixos.<sup>30</sup>

O NAAPR de 2012 revelou um maior número de fissuras orais, consistente com publicações anteriores e dados de estudos com animais. Havia alguns casos de hipospádia e malformações cardíacas, mas não há relatos de defeitos do tubo neural.<sup>31</sup>

Desfechos neonatais adversos são outra preocupação com o uso de TPM durante a gravidez. Dados recentes do NAAPR sugerem um risco aumentado da taxa de baixo peso ao nascer de 17,9% em comparação com LTG (RR: 2,4; IC 95%: 1,8-3,3). Outro estudo de 2014, da Noruega, revela também que o TPM está associada com um risco considerável de microcefalia e baixo peso ao nascer.<sup>43,44</sup>

Em relação ao neuro desenvolvimento, até agora, apenas um estudo investigou as habilidades das crianças expostas a TPM *in utero* e relatou uma diferença significativa entre as crianças expostas em comparação com as de controlo. Este foi um estudo pequeno e são necessários mais dados antes de se poder chegar a alguma conclusão.<sup>45</sup>

TPM tem uma boa biodisponibilidade, apenas 15% está ligado a proteínas do plasma, 20-30% é metabolizado e o restante é eliminado inalterado através dos rins. Dado o aumento do fluxo sanguíneo renal durante a gravidez, e o subsequente aumento da clearance de TPM, as concentrações séricas de TPM podem cair até 40% durante a gravidez. Assim, a monitorização do nível sérico deve ser considerada e a dose pode precisar de ajustes durante a gravidez e após o parto.<sup>42</sup>

A partir dos dados da NAAPR publicados em 2012 revelando que 33% (100/359) MCE a tomar TPM tiveram convulsões durante a gravidez, do Registo de Gravidez Australiano que revela taxas de 54,8% das mulheres com crises sendo 33,3% crises convulsivas, conclui-se que mulheres em TPM não têm o controlo ideal das crises durante a gravidez.<sup>31,32,44</sup>

## 9. Levetiracetam

Levetiracetam é um FAE recente com poucos efeitos secundários e farmacocinética simples, adequado tanto para epilepsias parciais como generalizadas. Tornou-se um dos FAE de escolha para MCE em idade fértil, especialmente para aquelas com síndromes de epilepsia idiopática generalizada, uma vez que a alternativa, VPA, tem demonstrado repetidamente, ter efeitos prejudiciais sobre o feto. Chaudry et al. fizeram uma revisão da literatura que incluiu oito estudos. Mostraram que o risco de malformação congénita em geral para crianças de MCE a tomar LEV é de 2.2% (IC 95%: 1,53-3,22),

mas quando se limitam a MCM (excluindo marcas de nascimento, deformidades posicionais e anomalias menores), a taxa foi de apenas 1,7% (IC 95%: 1,14-2,63), não significativamente diferente de filhos de MCE que não tomam FAE e da população em geral (1-3%).<sup>46</sup>

Em relação aos desfechos de desenvolvimento, os dados do mesmo registo do Reino Unido / Irlanda sugerem que a exposição *in utero* a LEV não tem efeitos adversos sobre o desenvolvimento neurológico - testado em crianças aos 24 meses e aos 3-4 anos de idade. Não há nenhum estudo na literatura que sugira uma correlação entre os distúrbios do espectro do autismo.<sup>47</sup>

Os estudos farmacocinéticos têm mostrado a necessidade de monitorizar os níveis de LEV durante a gravidez e após o parto devido às amplas mudanças de clearance. Tem uma biodisponibilidade completa por via oral, sem ligação às proteínas plasmáticas e não tem metabolismo hepático, cerca de 30% é metabolizada por hidrólise e o resto é principalmente eliminada por excreção renal de forma inalterada. Foram observadas mudanças significativas na clearance durante a gravidez com um aumento do dobro do valor de base das mulheres não-grávidas. Isto resulta de um declínio na concentração no soro de 40-60% em comparação com os níveis de base antes da gravidez sendo necessário aumentar a dose cerca de 40% até ao final da gravidez para manter a concentração de base. No entanto, a dose tem de ser reajustada após o parto dado o rápido aumento das concentrações séricas durante a primeira semana.<sup>42</sup>

Há também dados recentes acerca da eficácia para controlar convulsões durante a gravidez com uma taxa de crises de 30-40% nos diferentes estudos: 30% (NAAPR), 31,7% (Registo de Gravidez Australiano) e 38,2% (Registo de Gravidez e Epilepsia do Reino Unido / Irlanda). Devido às alterações farmacocinéticas significativas durante a gravidez para a LEV, o agravamento das crises pode estar relacionado com quedas dos níveis de LEV. Reisinger et al. demonstrou que, se o nível de fármaco cair cerca de 35% da linha de base pré-concepcional, há um agravamento significativo das convulsões durante o segundo trimestre, mesmo quando as crises estão controladas no ano anterior.<sup>24</sup> Concluindo, tem um perfil de farmacocinética que se aproxima das características ideais esperadas de um FAE. A sua principal via metabólica não é dependente do sistema CYP450 hepático. Apresenta um baixo risco de interações e tem uma margem de segurança superior comparativamente a outros FAE. Fornece ainda um controlo na frequência das crises mesmo em pacientes difíceis que tomaram vários fármacos previamente.<sup>48</sup>

## Monoterapia vs politerapia

---

A Revisão da literatura em 2009 levou à publicação das alterações dos parâmetros de prática clínica em Neurologia, recomendando evitar a politerapia nos FAE durante a gravidez. Desde então, vários estudos parecem indicar que, em vez da politerapia por si só, é a inclusão de certos FAE (o VPA, em particular) que levaram a piores resultados relativamente às MCM.

Os dados do Registo Australiano de Gravidez publicado em 2010 sugerem que o risco fetal de politerapia em relação à monoterapia depende do grau de exposição ao VPA. Em 2011, os dados do NAAPR revelaram que a LTG com o VPA tem uma taxa mais elevada de MCM comparativamente com a LTG sozinha, mas também mostrou que a taxa era muito semelhante com esquemas de LTG + CBZ. Dados mais recentes do Registo de Gravidez Australiano incrimina o TPM como outro agente que, quando usado em politerapia, aumenta o risco de MCM. Apesar de certas combinações em politerapia revelarem taxas elevadas de MCM, existe ainda muito pouca informação disponível acerca de outros riscos obstétricos, neonatais e alterações no neuro desenvolvimento. Um estudo retrospectivo com grande número de crianças expostas a FAE, principalmente CBZ ou PHT, mostrou que crianças expostas a politerapia tiveram um aumento do risco de mau desempenho escolar.

No geral, a politerapia parece conferir um maior risco de atrasos do desenvolvimento neurológico. Este risco aumentado inclui exposição a politerapia durante os três trimestres.

Uma análise recente de dados EURAP revela que 2,6% das MCE tiveram outro FAE adicionado à monoterapia inicial para um melhor controlo das crises. Esta medida foi tomada mais frequentemente quando as grávidas experienciavam convulsões durante o primeiro trimestre. A necessidade de ser adicionado outro FAE foi mais comum nas mulheres a tomar LTG.<sup>39</sup>

Por um lado a monoterapia é claramente preferível para reduzir as malformações, por uma questão de compliance, prevenção de interações medicamentosas, simplicidade e reconhecimento de efeitos adversos, por outro lado estudos recentes começaram a desafiar o dogma de que a monoterapia é sempre melhor do que a politerapia, assim, é necessário um melhor entendimento sobre determinadas combinações de drogas para ser capaz de tomar a melhor decisão clínica. Uma coisa parece ser certa: excluir o VPA da combinação permitirá obter melhores resultados em

termos de MCM. Como uma fração significativa das MCE precisa de mais do que um FAE para controlar as suas crises, é preciso reunir mais dados de diferentes combinações para fornecer diretrizes baseadas em evidências.<sup>48</sup>

É ainda possível que a politerapia possa ser um marcador da frequência e gravidade dos ataques de epilepsia, e assim, representar uma medida indireta do risco de teratogenicidade.<sup>48</sup>

## Conclusão

---

As MCE devem ter conhecimento do impacto das crises durante a gravidez, devem saber que a não existência de crises nos 9 meses anteriores aumenta as hipóteses de permanecerem assim durante a gravidez e dos possíveis riscos da exposição a FAE quer nos desfechos neonatais e obstétricos quer nos efeitos a longo prazo no desenvolvimento neurológico da criança.

Nas mulheres com epilepsia, a gravidez é de facto mais segura, se o planeamento do período pré-concepcional for adequado. Antes da conceção, todos os esforços devem ser feitos para controlar as crises (especialmente convulsões generalizadas), evitar valproato de sódio e fenobarbital, se possível, ou utilizar a menor dose eficaz, apontar para monoterapia e fazer o suplemento de ácido fólico de acordo com as recomendações.

A orientação clínica de MCE a fazer FAE durante a gravidez é um desafio. O objetivo do tratamento é o controlo ideal das crises com a mínima exposição fetal aos FAE e um esforço para reduzir o risco de efeitos teratogénicos. As alterações fisiológicas durante a gravidez alteram a farmacocinética dos FAE, o que pode resultar em níveis mais baixos e aumento do número de crises, mas a monitorização terapêutica e o ajuste de dose durante a gravidez e pós-parto pode atenuar esta situação.

As informações sobre teratogenicidade é robusta para os FAE mais velhos, mas ainda é incompleta para os mais recentes. Relativamente aos desfechos neonatais já temos alguma informação mas ainda é necessário uma investigação mais detalhada dos desfechos obstétricos.

É fundamental monitorizar estas mulheres durante a gravidez, e apesar da complexidade no seu cuidado, é importante ressaltar que a maioria das MCE têm gravidezes saudáveis.

## Agradecimentos

---

Gostaria de expressar o meu agradecimento à Dr.<sup>a</sup> Mónica Centeno por ter aceite ser a minha orientadora de tese. Deu-me a liberdade na escolha do tema, e foi uma ajuda preciosa na orientação do trabalho.

Agradeço à Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa pela aprendizagem e pelo culminar de 6 anos de esforço e dedicação à aprendizagem de medicina.

Aos amigos que fiz para a vida nesta que é a nossa segunda casa, que fizeram com que este longo curso passasse num abrir e fechar de olhos.

Ao David, pelo amor, carinho, transmissão de confiança e por me manter sã quando mais preciso.

À Cristina, por ler este trabalho de cima a baixo e me ajudar a expressar da melhor forma.

Aos meus pais que contribuíram com apoio incondicional, especialmente à minha mãe, pela paciência, incentivo e dedicação que sempre me dedicou e por acreditar sempre no meu empenho pessoal. A ela dedico este trabalho.

## Bibliografia

---

1. Harden CL, Hopp J, Ting TY, et al. Practice parameter update: Management issues for women with epilepsy - Focus on pregnancy (an evidence-based review): Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology A. *Neurology*. 2009;73(2):126-132.
2. Rodrigues CT, Branco M, Ferreira I, et al. Epilepsia e Gravidez : Que Conduta ? A Propósito de Um Caso Clínico. *Arq Med*. 2005;19(11):39-41.
3. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2015;6736(15):1-8.
4. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, et al. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee. *Neurology*. 2009;73(2):133-141.
5. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013;54(9):1621-1627.
6. McAuley JW, Patankar C, Lang C, Prasad M. Evaluating the concerns of pregnant women with epilepsy: a focus group approach. *Epilepsy Behav*. 2012;24(2):246-248.
7. National Institute for Health and Clinical Excellence, Excellence NI for H and C. The Epilepsies: The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. *Chapter 4 Guid*. 2012:57-83.
8. Artama M, Isojarvi JI, Raitanen J, Auvinen A. Birth rate among patients with epilepsy: a nationwide population-based cohort study in Finland. *Am J Epidemiol*. 2004;159(11):1057-1063.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=15155290](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15155290).
9. Asadi-Pooya AA. High dose folic acid supplementation in women with epilepsy: Are we sure it is safe? *Seizure*. 2015;27:51-53.
10. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, et al. Management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding. *Epilepsia*. 2009;50(5):1247-1255.
11. Sharma A, Cavitt J, Privitera M, Moseley BD. Improving the prescription of folate to women receiving antiepileptic drugs. *Epilepsy Res*. 2015;112:27-30.
12. Chong DJ, Lerman AM. Practice Update: Review of Anticonvulsant Therapy. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(4):39. doi:10.1007/s11910-016-0640-y.
13. Woodall AL, Glantz JC. Epilepsy in pregnancy: A review. *Perinatology*. 2007;9(2):70-77.
14. Putta S, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. *Futur Neurol*.



2015;10:161-176.

15. Ozdemir O, Sari ME, Kurt A, Sakar VS, Atalay CR. Pregnancy outcome of 149 pregnancies in women with epilepsy: Experience from a tertiary care hospital. *Interv Med Appl Sci.* 2015;7(3):108-113.
16. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. The outcomes of pregnancy in women with untreated epilepsy. *Seizure.* 2015;24:77-81.
17. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *JAMA Neurol.* 2015;02115:1-8.
18. Borthen I. Obstetrical complications in women with epilepsy. *Seizure.* 2015;28:32-34.
19. Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure.* 2015;28:35-38.
20. Sarma AK, Khandker N, Kurczewski L, Brophy GM. Medical management of epileptic seizures: challenges and solutions. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016;12:467-485.
21. Jentink J, Loane M, Dolk H, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med* 2010;362(23):2185-93
22. Pennell PB, Klein AM, Browning N, et al. Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy Behav.* 2012;24(4):449-456.
23. Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia.* 2013;54(1):181-186.
24. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;29(1):13-18.
25. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology.* 2015;85(10):866-872. .
26. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol.* 2012;11(9):803-813.
27. Bromley R, Weston J, Adab N, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane database Syst Rev.* 2014;10(10):CD010236.
28. Pennell PB. Pregnancy , Epilepsy , and Women's Issues. *Continuum (Minneapolis)* 2013;19(3):697-714
29. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: An analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol.* 2011;10(7):609-617.
30. Vajda FJE, Graham J, Roten A, Lander CM, O'Brien TJ, Eadie M. Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - The Australian experience. *J Clin Neurosci.*

2012;19(1):57-59. doi:10.1016/j.jocn.2011.08.003.

31. Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012;78(21):1692-1699.
32. Vajda FJE, O'Brien T, Lander C, Graham J, Eadie M. The efficacy of the newer antiepileptic drugs in controlling seizures in pregnancy. *Epilepsia*. 2014;55(8):1229-1234.
33. Campbell E, Kennedy F, Russell A, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85:1029-1034.
34. Artama M, Gissler M, Malm H, Ritvanen A. Effects of maternal epilepsy and antiepileptic drug use during pregnancy on perinatal health in offspring: Nationwide, retrospective cohort study in Finland. *Drug Saf*. 2013;36(5):359-369.
35. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(6):637-643.
36. Johnson EL, Stowe ZN, Ritchie JC, et al. Carbamazepine clearance and seizure stability during pregnancy. *Epilepsy Behav*. 2014;33:49-53.
37. Tomson T, Marson A, Boon P, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015;56(7):1006-1019.
38. Christensen J. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders. 2014;309(16).
39. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013;54(9):1621-1627.
41. H. F, A. G, N. B, et al. Pregnancy outcomes following gabapentin use: results of a prospective comparative cohort study. *Neurology*. 2013;80(17):1565-1570.
42. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*. 2013;54(3):405-414.
43. Veiby G, Daltveit AK, Engelsen BA, Gilhus NE. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *J Neurol*. 2014;261(3):579-588.
44. Hernández-Díaz S, Mittendorf R, Smith CR, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB. Association between topiramate and zonisamide use during pregnancy and low birth weight. *Obstet Gynecol*. 2014;123(1):21-28. .
45. Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Preliminary findings of the developmental effects of in utero exposure to topiramate. *Reprod Toxicol*. 2012;34(3):308-311.
46. Chaudhry SA, Jong G, Koren G. The fetal safety of Levetiracetam: A systematic review. *Reprod Toxicol*. 2014;46:40-45.
47. Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, et al. In utero exposure to levetiracetam vs valproate :Development and language at 3 years of age. *Neurology*.

2014;82(3):213-221.

48. Vajda, F., Treatment options for Pregnant Women with Epilepsy. *Pharmacother*, 2008; 9(11), pp.1859–1868.
49. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol* 2012; 11(9):803-13