

Epilepsia e Gravidez: Que Conduta?

A Propósito de Um Caso Clínico

Carla Tovim Rodrigues*; Miguel Branco†, Isabel Ferreira*; Paula Estanqueiro†; Teresa Vicente*; Isabel Silva*; Ana Couceiro*; Conceição Ramos‡
*Serviços de *Obstetria/Ginecologia e †Neonatologia da Maternidade Bissaya-Barreto; ‡Serviço de Pediatria do Hospital Pediátrico de Coimbra.*

A epilepsia representa a patologia neurológica mais comum durante a gravidez. Na maioria dos casos decorre sem intercorrências mas o risco obstétrico e de complicações neonatais está aumentado. Os antiepilépticos estão associados a um risco duas a três vezes maior de malformações *major*.

Os autores apresentam o caso clínico de uma grávida com epilepsia desde os 20 anos de idade e de difícil controlo. A primeira gravidez, na qual esteve medicada com valproato de sódio, terminou às 23 semanas de gestação por diagnóstico de espinha bífida. Posteriormente foi medicada em pré-concepcional com carbamazepina e suplementos de ácido fólico. Engravidou após um bom controlo da doença, tendo esta gravidez decorrido sem complicações.

Palavras-chave: gravidez, epilepsia, vigilância pré-natal, anti-epilépticos, defeitos do tubo neural, profilaxia com ácido fólico.

ARQUIVOS DE MEDICINA, 19(1-2): 39-41

INTRODUÇÃO

A epilepsia representa a patologia neurológica mais comum durante a gravidez, com uma incidência de aproximadamente 1 caso em cada 200 grávidas (1).

Na maioria dos casos a gravidez decorre sem complicações, mas o risco obstétrico bem como as complicações neonatais estão aumentados (4 a 8%) em comparação com a população em geral (2 a 4%). Torna-se necessário que na mulher epilética a gravidez seja cuidadosamente planeada e vigiada a fim de minimizar os riscos maternos e fetais (2-4).

Os fármacos utilizados para o controlo da doença estão associados a um risco duas a três vezes maior de anomalias congénitas *major*, principalmente defeitos cardíacos e fendas labial e do palato (fenitoína, fenobarbital e pirimidona), defeitos do tubo neural (carbamazepina, valproato de sódio), anomalias do aparelho urinário, e síndromes de dismorfismo e atraso mental (5-8). A taxa de malformações com o uso do valproato (3,8%) é superior à da carbamazepina (1%). As malformações resultam da exposição aos fármacos durante o primeiro trimestre, enquanto que a exposição no último trimestre parece associar-se a atraso no desenvolvimento cognitivo (9). Um fármaco mais recente - lamotrigine - parece ser seguro na gravidez e nos

estudos efectuados tem apresentado uma taxa de malformações baixa (aproximadamente 2%). No entanto, o número de casos de grávidas utilizadoras deste fármaco ainda é muito pequeno, pelo que são necessários estudos prospectivos mais alargados para obter dados estatísticos mais consistentes (10-12). Os registos do Reino Unido que incluem 1534 grávidas até Maio de 2003 revelaram uma taxa de malformações de 2,3% para a carbamazepina, 8% para o valproato e 2,1% para a lamotrigine. Outros fármacos têm sido usados, como a oxcarbazepina, zonisamida, topiramato, tiagabina e levetiracetam mas as séries incluem um número muito baixo de casos o que impossibilita a obtenção de dados estatísticos (9,13). No entanto, 75% dos doentes epiléticos da Dinamarca utilizam estes novos fármacos e consequentemente as mulheres em idade reprodutora. Nestas a oxcarbazepina e a lamotrigine têm sido os fármacos de eleição (11).

Outros factores de risco incluem uma dose diária elevada, a politerapia e um número frequente de crises.

CASO CLÍNICO

C.M.A.A., caucasiana, enfermeira, 25 anos de idade com epilepsia diagnosticada aos 20 anos, de difícil

controlo. A primeira gravidez foi planeada e vigiada em obstetra particular até às 22 semanas de gestação, altura em que foi enviada à Unidade de Diagnóstico Pré-Natal / Medicina Fetal do Serviço de Obstetrícia da Maternidade Bissaya-Barreto por suspeita de espinha bífida oculta. Estava medicada com valproato de sódio 2g dia. Não havia sido medicada com ácido fólico nem efectuou rastreio bioquímico para defeitos do tubo neural. Efectuou ecografia no Serviço que mostrou imagens sugestivas de cabeça "lemon-shape" e mielomeningocelo lombo-sagrado. Foi efectuada amniocentese para estudo citogenético que revelou um cariótipo normal (46,XX). Perante estas malformações o casal solicitou interrupção médica da gravidez que foi aceite. O estudo anatomopatológico do feto revelou "solução de continuidade dos tecidos moles e ósseos da região lombo-sagrada com 2,5 cm de maior eixo compatível com mielomeningocelo." Foi orientada para nova consulta de Neurologia e o valproato foi substituído por carbamazepina, conseguindo-se a estabilização da doença com 1g/dia deste fármaco. Posteriormente foi a consulta de aconselhamento genético e pré-concepcional, tendo sido medicada com ácido fólico 20 mg dia. A segunda gravidez foi vigiada no nosso serviço, permanecendo medicada com 1g de carbamazepina e 20 mg de ácido fólico diários, sem qualquer agravamento da doença. Efectuou rastreio bioquímico para defeitos do tubo neural que foi negativo. As ecografias de rotina, bem como a ecocardiografia fetal não apresentaram alterações. O parto foi normal, o recém-nascido do sexo feminino pesava 3430g e apresentou um índice de APGAR de 9,10,10 sendo perfeitamente saudável. Ambos tiveram alta às 48 horas de puerpério tendo este decorrido sem complicações. Actualmente a criança tem 15 meses de vida, é saudável e apresenta um padrão de crescimento e desenvolvimento normal para a sua idade.

COMENTÁRIOS - QUE VIGILÂNCIA?

Vários *guidelines* têm sido publicados para a vigilância da grávida epiléptica. No que respeita ao tratamento farmacológico as recomendações assentam em: otimizar o tratamento antes da concepção; usar os antiepilépticos em monoterapia; escolher o mais eficaz no controlo das convulsões e usar a menor dose eficaz. A maioria dos *guidelines* também inclui recomendações no que respeita ao diagnóstico pré-natal e à monitorização dos níveis plasmáticos dos fármacos (10).

A gravidez numa mulher epiléptica deve ser cuidadosamente planeada a fim de reduzir os riscos materno-fetais. Uma consulta pré-concepcional e de aconselhamento genético é primordial, no sentido do ajuste terapêutico para uma melhor estabilização da doença com a menor dose possível de antiepiléptico. Com o objectivo de reduzir o efeito teratogénico para o feto, é fundamental otimizar a suplementação de ácido fólico que se deve iniciar antes da concepção e é crucial nos primeiros 30 dias de gestação para protecção contra

os defeitos do tubo neural. A dose óptima ainda não está estabelecida para as mulheres com epilepsia mas, as recomendações variam entre 0,4 e 5 mg/dia^{2,13}.

A vigilância pré-natal deve decorrer num Centro adequado para que seja detectada atempadamente qualquer malformação fetal major.

Os defeitos do tubo neural devem ser pesquisados através do doseamento de α -fetoproteína no soro materno durante o segundo trimestre. A associação de uma ecografia detalhada, também durante este período permite a detecção de cerca de 95% dos fetos com defeitos do tubo neural (13-17). A amniocentese para doseamento da α -fetoproteína e de acetilcolinesterase no líquido amniótico, aumenta a sensibilidade da detecção destas malformações para 99%, pelo que deve ser oferecida sempre os exames anteriores sejam equívocos (13). O estudo citogenético em amniócitos deve ser sempre efectuado quando se colhe líquido amniótico, dado a possível associação entre estas anomalias congénitas e cromossomopatias.

Uma ecografia morfológica cuidada, também durante o segundo trimestre permite a visualização detalhada do coração fetal, estudo este que poderá ser complementado por uma ecocardiografia fetal. Esta abordagem permite a detecção de cerca de 85% das anomalias cardíacas (13,17,18).

Deve, igualmente, haver especial cuidado na visualização da face fetal para pesquisa de fenda labial e palatina (13).

Vários fármacos antiepilépticos induzem uma deficiência de vitamina K no feto, com risco de perturbações hemorrágicas no período neonatal (13). Para reverter esta situação, e como tratamento profiláctico, durante o último mês de gravidez deveria administrar-se vitamina K1 na dose 10 mg/dia per os (mas esta forma de apresentação não se encontra comercializada em Portugal) e 1mg endovenoso ou intramuscular ao recém-nascido na altura do parto, o que já é efectuado sistematicamente no nosso país (7,13).

No período pós-parto os níveis séricos de anti-epilépticos aumentam e assim se mantêm durante 8 a 10 semanas, pelo que se devem manter sob vigilância apertada (13).

O controlo do aparecimento de convulsões é um objectivo importante durante a gravidez, daí a necessidade de um ajuste terapêutico e vigilância apertada, nomeadamente com doseamentos séricos mensais de carbamazepina. Recomenda-se a utilização dos anti-epilépticos em monoterapia na menor dose eficaz para controlo das convulsões, pelo que salientamos a necessidade da vigilância por uma equipa obstétrica multidisciplinar, com o apoio da Neurologia (2,13,19).

REFERÊNCIAS

- 1 - Kilpatrick CJ, Hopper JL. O efeito exercido pela gravidez sobre a epilepsia, segundo um estudo de 37 gravidezes. Revista de Obstetrícia e Ginecologia 1994;17:373-5.

- 2 - Page B, Pennell MD. Pregnancy in woman with epilepsy: maternal and fetal outcomes. *Seminars in Neurology* 2002; 22:299-307.
- 3 - Waters CH, Belai Y, Gottps, et al. Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 1994;51:250-3.
- 4 - Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsivant drugs. *N Engl J M* 2001;344:1132-8.
- 5 - Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Archives of Disease in Childhood* 1996;75:517-20.
- 6 - Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams JA. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1991;321:674-7.
- 7 - Beghi E, Annegers J. for the Collaborative Group for the Pregnancy Registries in Epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1422-25.
- 8 - Oguni M, Osawa M. Epilepsy and pregnancy. *Epilepsia* 2004;45:37-41.
- 9 - Kaplan PW. Reproductive health effects and teratogenicity of antiepileptic drugs. *Neurology* 2004;63:13-23.
- 10 - Tomson T, Peruca E, Battino D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of trating epilepsy in pregnancy. *Epilepsia* 2004;45:1171-5.
- 11 - Sabers A, Dam M, A-Rogvi-Hansen B, et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004;109:9-13.
- 12 - Cunnington MC. The international lamotrigine pregnancy registry update for the epilepsy foundation. *Epilepsia* 2004;45:1468.
- 13 - Pennell PB. The importance of monotherapy in pregnancy. *Neurology* 2003;60(11 suppl 4):S31-8.
- 14 - Report of the Quality Standarts Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Neurology* 1998;51:944-8.
- 15 - Pschirrer E, Monga M. Seizure disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin* 2001;28:601-11.
- 16 - Richard A, Bronsteen MD, Christine H, et al. Central Nervous System Anomalies. *Clin in Perinatol* 2000; 27: 791-812.
- 17 - Malone F, Dalton M. Drugs in pregnancy: anticonvulsivants. *Semin Perinatol* 1997; 21:114-23.
- 18 - Lynn L, Simpson MD. Structural Cardiac Anomalies. . *Clin in Perinatol* 2000; 27: 839-63.
- 19 - Adab N, Tudur SC, Vinten J, Willianson P, Winterbotton J. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database Rev* 2004;CD004848.

Correspondência:

Dr.^a Carla Tovim Rodrigues
Serviço de Obstetrícia
Maternidade Bissaya-Barreto
Rua Augusta
3000 Coimbra

e-mail: carlatr1@hotmail.com