

OS POSSÍVEIS RISCOS AO DESENVOLVIMENTO FETAL PROVOCADO PELOS MEDICAMENTOS USADOS NO TRATAMENTO EM GESTANTE COM EPILEPSIA- REVISÃO DA LITERATURA

Sinvalda Duda do Nascimento, José Abel Cordeiro Manso, Adriana Odon da Silva, Clarice Rufino de Lima, Isadora Myllena Pedrôso Pereira, Renata Abilio Diniz Leite Medeiros, Olga Mary Tavares de Figueirêdo, Rizete João de Santana, Fabianni Meneses Costa, Isabela Mayara Pedrôso Pereira, Gabriela Bianca da Silva

RESUMO: Introdução: A epilepsia é um termo que engloba múltiplas anormais do comportamento cerebral, que se repetem espontaneamente. Significa repetição de crises epiléticas, que não são provocadas. Este artigo buscar aprofundar o conhecimento com relação aos fármacos usados no tratamento das crises epiléticas, principalmente em gestantes com relação a possíveis complicações morfológicas e fisiológicas para o desenvolvimento do feto. Objetivo: Conhecer os possíveis riscos ao desenvolvimento fetal provocados pelos medicamentos usados no tratamento em gestante com epilepsia. Métodos: O estudo tratou-se de uma revisão da literatura, sendo a pesquisa descritiva- exploratória. Este tipo de revisão tem como finalidade reunir, e resumir o conhecimento científico, antes produzindo sobre o tema investigado. Avalia, sintetiza e busca nas evidências disponíveis a contribuição para o desenvolvimento da temática e aprofundar o conhecimento com relação aos fármacos usados no tratamento das crises epiléticas, principalmente em gestantes com relação a possíveis complicações morfológicas e fisiológicas para o desenvolvimento do feto. Os filtros utilizados para o referido estudo foram: artigos originais, completos, íntegro e disponível para consulta, com publicação entre os anos de 2017 a 2022, o operador booleano foi AND. Discussão: Todos os autores selecionados para a pesquisa sugerem que todos os fármacos usados no tratamento da epilepsia em gestante, podem provocar algum tipo de malformação ao desenvolvimento fetal. Conclusão: Portanto, valproato usado no tratamento da epilepsia em gestantes, ele é considerado o mais prejudicial ao desenvolvimento fetal. No entanto, o lamotrigina e o levetiracetam neste caso os dois apresentaram o menor risco ao desenvolvimento fetal. É preciso salientar que as gestantes não podem parar o tratamento da epilepsia, pois isto, pode complicar ainda o seu quadro.

Palavras-chave: Epilepsia, Gestação, Tratamento

INTRODUÇÃO

A epilepsia é um termo que engloba múltiplas manifestações anormais do comportamento cerebral, sempre sob a forma de crises epiléticas (CE) que se repetem espontaneamente, sendo definida como uma afecção crônica. Mesmo a epilepsia significada repetição de duas ou mais crises epiléticas (CE), que não são provocadas por estímulos como febre, traumatismo crânio encefálico, alteração hidroeletrólítica ou doença concomitante (LIMA, 2005).

Além disso, as crises convulsivas provocadas são aquelas que acontecem na presença de estímulo definido, recorrendo apenas, se a causa aguda permanece, não caracterizando epilepsia (SILVA; CARDOSO; MACHADO, 2013). A ocorrência da CE se dá pela ativação de um grupo de neurônios simultaneamente gerando interrupção das ligações inibitórias entre os grupos de neurônios cerebrais (COSTA; CORRÊA; PARTATA, 2012)

Portanto, o diagnóstico é imprescindível para o início de uma terapia adequada, por isso é o ponto de partida para determinar, se o paciente realmente sofre de epilepsia, classificando-a e identificando uma síndrome epilética (PERDLEY, 2006).

Nesse sentido, de acordo com Berg(2020), os anticonvulsivantes são usados como terapia para as crises epiléticas (CE), proporcionando uma melhor qualidade de vida e apresentado poucos efeitos adversos.

Além disso, o tratamento é desejável uma vez que as crises epiléticas são assustadoras, e podem levar a complicações médicas como também intervir na vida social, no lazer ou no trabalho (BERG, 2020).

Assim sendo, de acordo com French(2004), a farmacologia é usada no tratamento das CE são baseadas em informações do paciente como: o tipo das crises, idade do paciente, tolerância a medicação, sua eficácia e segurança.

Nesse aspecto, segundo Souza et al., (2019), a incidência de epilepsia em gestante é de 0,3 a 0,4%, baseado em estudos sobre a doença, onde se estima que 1/4 das mulheres em idade fértil apresenta o quadro de CE. Como já observado, dentre os portadores de epilepsia há um grande contingente de mulheres em idade fértil, portanto, a coexistência entre o evento gravídico e a epilepsia não é uma condição rara

Contudo, o problema é que durante o período de gestação, as drogas anticonvulsivantes (DAC) apresentam riscos terapêuticos tanto para a mulher, como para o feto.

Implicam em malformações congênitas, defeitos morfológicos irreversíveis, transtornos comportamentais do neonatal ou em fases mais avançadas da vida (SOUZA et al., 2019).

Assim sendo, a doença também pode aumentar a incidência de malformações congênitas em decorrências das próprias crises convulsivas da gestante (SOUZA et al., 2019). Os estudos recentes indicaram que há maior risco de malformações ligadas a exposição a carbamazepina, fenitoina, ácido valpróico, fenobarbital (FERREIRA, 2016).

Nesse sentido, o uso de medicamentos na gestação sempre representa um desafio, pois pode implicar em danos tanto para a gestante quanto para o feto, e esse risco é potencialmente aumentado no primeiro trimestre gestacional. O primeiro trimestre da gestação é um período crítico para a exposição aos medicamentos, devido à formação de basicamente todas as estruturas anatômicas e fisiológicas do feto, o que pode provocar malformações e aborto (MAIA; TREVISOL; GALATO, 2014).

Desde modo, o obstetra deve estar atento a transferência placentária de droga e à exposição do feto a agentes teratogênicos ou tóxicos, que podem comprometer o seu desenvolvimento ou mesmo a sua vida futura. O transporte através da placenta envolve o movimento de moléculas entre três compartimentos: sangue materno, citoplasma do sincitiotrofoblasto e sangue fetal (CAVALLI; BARALDI; CUNHA, 2006).

Isso se deve ao fato de os fármacos utilizados para o controle da doença estão associados a um risco duas a três vezes maior de anomalias congênitas, principalmente defeitos cardíacos e fendas labial e do palato (fenitoina, fenobarbital e primidona), defeito do tubo neural (carbamazepina, valproato de sódio), anomalias do aparelho urinário, e síndrome de dimorfismo e atraso mental (ALMEIDA et al., 2021).

Nesse sentido, este artigo buscar aprofundar o conhecimento com relação aos fármacos usados no tratamento das crises epiléticas, principalmente em gestantes com relação a possíveis complicações morfológicas e fisiológicas para o desenvolvimento do feto.

O objetivo do presente estudo foi conhecer os possíveis riscos ao desenvolvimento fetal provocados pelos medicamentos usados no tratamento em gestante com epilepsia.

MÉTODOS

O estudo tratou-se de uma revisão da integrativa, sendo a pesquisa descritiva-exploratória. Esse tipo de revisão tem como finalidade reunir, e resumir o conhecimento

científico, antes produzido sobre o tema investigado. Avalia, sintetiza e busca nas evidências disponíveis a contribuição para o desenvolvimento da temática (GALVÃO et al., 2010).

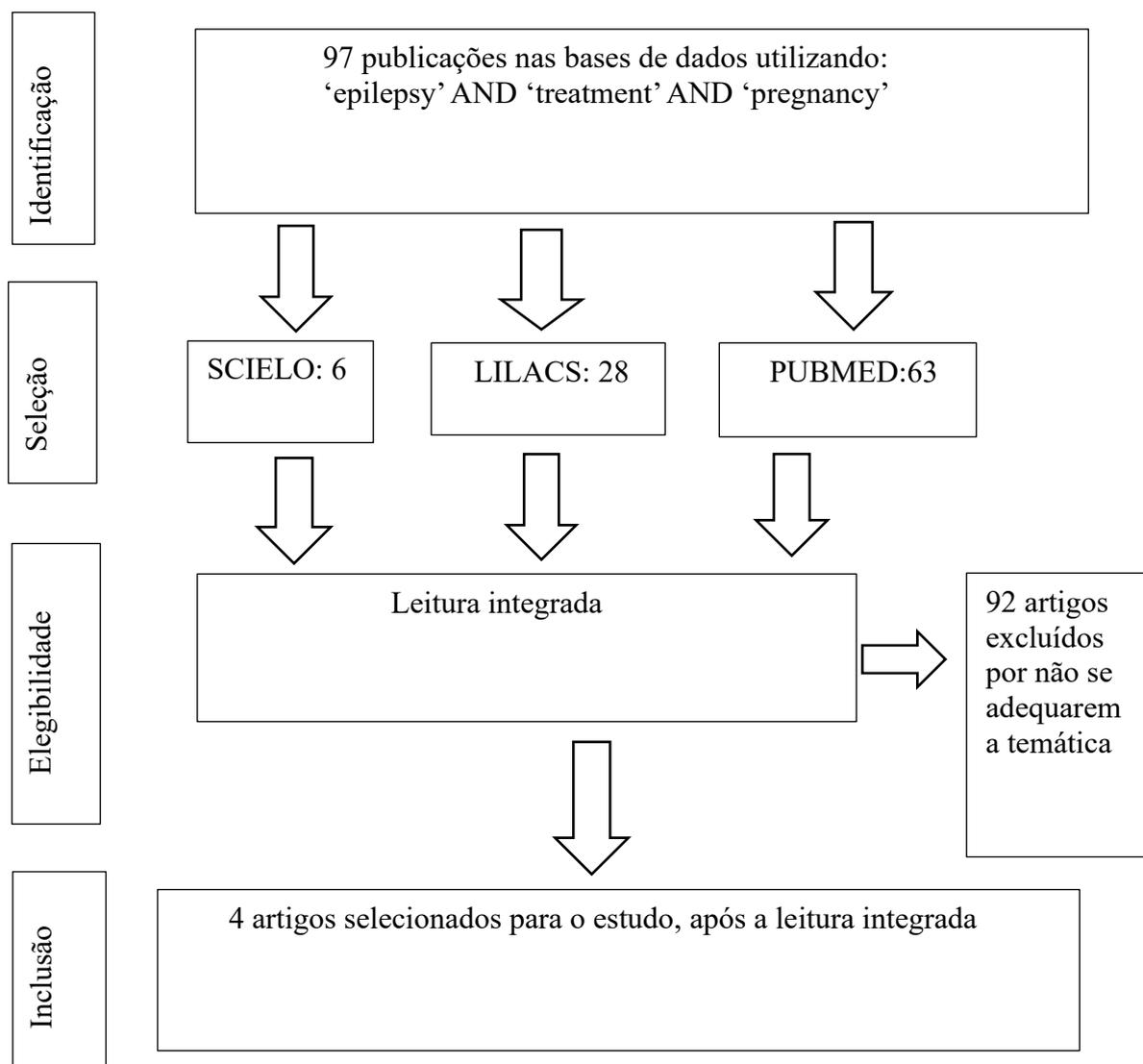
Para o desenvolvimento deste estudo, foram seguidas seis etapas: 1- identificação do tema e da pergunta norteadora; 2- estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão dos estudos e coleta de dados; 3- categorização das informações extraídas dos estudos incluídos; 4- Análise crítica dos estudos incluídos; 5- Discussão dos resultados; 6- Apresentação da revisão integrativa (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008).

A pesquisa foi realizada em março de 2022, a realização da triagem dos artigos fora realizada através de leitura e análise com relação aos títulos e resumos de todos os artigos selecionados na base de dados Scielo (Scientific Electronic Library Online), PubMed (National Center for Biotechnology information) e a Capes. A busca pelos artigos foi realizada por meio dos Descritores de Ciência da Saúde (DeCS), no idioma português e o inglês; Epilepsia ‘Epilepsy’, Gestação ‘Gestation’, e Tratamento ‘Treatment’ e foi usado o operador booleano AND. A realização da apuração dos referidos artigos envolveu a exclusão de estudos repetitivos, incompletos, que não estava alinhado de acordo com objetivo principal da pesquisa. A inclusão foram os artigos originais, completos, íntegro e disponível para consulta, com publicação entre os anos de 2017 a 2022. Na busca foram encontrados 97 artigos, ao final realizou-se a leitura na íntegra dos 4 artigos selecionados para o estudo da pesquisa, onde foi elaborada uma planilha para visualização e análise deles.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após busca na base de dados foram identificaram-se e selecionados 97 artigos para leitura na íntegra. A partir dos critérios de inclusão e exclusão, apenas 4 artigos foram incluídos para a discussão acerca do tema, pois se refere ao tratamento farmacológico da gestante com o quadro de epilepsia. Como mostra no fluxograma a seguir (figura 1).

Figura 1- Fluxograma de seleção para estudo



A mostra final foi constituída por 4 artigos, publicados no período de 2017 a 2022, para representa este resultado foi elaborado um quadro (2), que enfatiza as informações com relação ao estudo selecionado.

Quadro 2- Síntese dos estudos avaliados com relação ao tratamento das gestantes com epilepsia

Ordem	Título	Ano	Autores	Objetivo	Conclusão
1	Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy	2017	Neda Razaz; Torbjon Tomson; Anna-Karin Wilkstrom; Sven Cnattingius	To investigate association between epilepsy and pregnancy and risks of pregnancy and perinatal outcomes as well as whether use of AEDs influenced risks	Epilepsy pregnancy is associated with risks of adverse pregnancy and perinatal outcomes. However, AED use during pregnancy is generally not associated with adverse outcomes.
2	Metabolome-wide association study of anti-epileptic drug treatment during pregnancy	2019	douglas I. Walker; Kayla Perry-Walker; Richard H. Finnell; Kurt D. Pennell; Viling Tran; Ryan C. May; Thomas F. McElrath; Kimford J. Meador; Page B. Pennell; Dean P. Jones	Of this study were to determine whether high-resolution metabolomics is able to link the metabolite profile of PWWE receiving lamotrigine or levetiracetam for seizure control to associated pharmacodynamic (PD) biological responses.	Management of PWWE requires the treating physician to balance the risks of poor pregnancy outcomes due to maternal seizures and the risks to the developing fetus from AED exposure. Metabolic changes.

3	Management of epilepsy in pregnancy: a report from the international league against epilepsy task force on women and pregnancy	2019	Torbjorn Tomson; dina Battino; rebecca Bromley; silvia Kochen; Kimford Meador; Page Pennell; sanjeev V. Thomas	reviews data on maternal and foetal risks associated with seizures as well as teratogenic risks associated with antiepileptic drugs exposure, including effects on intrauterine growth, major congenital malformations, and developmental and behavioural outcomes.	The challenge in the management of epilepsy during pregnancy is to balance the foetal and maternal risks associated with exposure to AEDs in utero. Addressing issues related to pregnancy should begin well before conception in order to maximize pregnancy outcomes.
4	epilepsy in puerperal-pregnancy period	2021	Isabelle Melo da Camara; Dalmir Melo da Camara; Maria eduarda Bellotti Leão; Jorge de Rezende Filho	Contributing to a more comprehensive and adequate support for this most vulnerable group of patients under the care of the gynecologist-obstetrician and neurologist.	In the puerperium, the pharmacokinetic changes of antiepileptics that occur during pregnancy gradually return to the pregnancy state. Therefore, neurological follow-up must be maintained so that, gradually, the doses can be reduced.

Razaz et al., (2017) em seu artigo publicado em 2017 teve como objetivo pesquisa a ligação entre gestantes com epilepsia como problemas na gravidez e resultados perinatais, como também se o uso de medicamentos influenciou esses riscos para o desenvolvimento fetal.

Além disso, em seus resultados Razaz et al., (2017) pode observar que filhos de gestantes com epilepsia que fizeram uso de medicamentos durante toda a gestação apresentaram maior frequência de malformação congênitas (6,7% vs 4,7%), angústia (6,0% vs 4,5%) e ser PIG (9,5% vs 6,9%) em nascimento, em comparação com as gestantes com epilepsia que não fizeram uso de medicamentos durante toda a gestação.

Todavia, a carbamazepina e a lamotrigina foram utilizados por 77% das gestantes

com o quadro de epilepsia, enquanto o ácido valpróico e o topiramato conhecidos por riscos de malformação congênita no feto foram usados por apenas 19,2% e 45 das gestantes com epilepsia (RAZAZ et al.,2017).

Portanto, Razaz et al., (2017) concluir que gestante com epilepsia tem riscos maior de complicações perinatais. No entanto, o uso de medicamentos para tratamento da epilepsia por gestantes normalmente não está correlacionado a resultados adversos.

Nesse sentido, Walker em seu artigo publicado em 2019 teve como objetivo definir se medicamentos como lamotrigina ou levetiracetam influenciam para controle de convulsões em gestantes com epilepsia e os problemas ocasionado ao feto devido ao seu uso.

Isto é, em seus resultados Walker et al., (2019) demonstrou que as características com relação ao uso de medicamentos para epilepsia pelas gestantes, apesar de detectados no plasma das mesmas, os resultados propõem mudanças nas vias potencialmente significativas para o desenvolvimento estrutural e cerebral fetal.

Isso se deve ao fato de segundo Walker et al., (2019) que outras pesquisas verificaram que as alterações provocadas pelos medicamentos para epilepsia são relativas ao controle de convulsões nas gestantes, neuro desenvolvimentos fetais relacionados ao risco de TEA.

Desse modo, Walker et al., (2019) concluir que o médico é responsável pelo uso dos medicamentos pelas gestantes com epilepsia devido a convulsões maternas e os riscos para o desenvolvimento fetal como malformações congênitas.

Assim sendo, Tomson et al., (2019) em seu artigo publicado em 2019 teve como objetivo de pesquisa dados sobre o uso de medicamentos usados por gestantes com o quadro de epilepsia, adicionados a efeitos com relação ao crescimento intrauterino, malformações congênitas, como também a resultados associados ao comportamento e a desenvolvimento.

Bem como, em seus resultados Tomson et al., (2019) pode observar que o medicamento valproato causa risco com relação à cognição infantil e distúrbios do neuro desenvolvimento (por exemplo TEA). A carbamazepina não parece causa neuro comportamental importante. Com relação aos dados atuais sobre o medicamento lamotrigina propõem QI semelhante para crianças controle. Já com relação a levetiracetam, topiramato e outros medicamentos usados no controle da epilepsia, os dados encontrados são muito reduzidos com relação a cognição infantil posterior.

A saber, segundo Walker et al., (2019) valproato está correlacionado ao maior risco de malformações congênitas, já com relação ao fenobarbital e topiramato com

risco médio enquanto o lamotrigina e levetiracetam apresentado o menor risco. A ameaça de malformação congênita está associada com a dose administrada do valproato e possivelmente a outros medicamentos usados no tratamento da epilepsia, principalmente pelas gestantes como carbamazepina, fenobarbital e lamotrigina.

Com isso, Walker et al., (2019) concluir que o problema está com relação ao manejo com as gestantes que apresentam o quadro de epilepsia. Com isso, é harmonizar os riscos fetais e maternos associados às convulsões. O valproato está relacionado com o maior risco de malformações congênitas, também a resultados cognitivos e comportamentais adversos, e deve, ser evitado sempre que possível.

Enquanto, a lamotrigina e o levetiracetam estão relacionados ao menor causa de malformações congênitas, mas os resultados sobre o neuro desenvolvimento do levetiracetam são fundamentados em uma pequena amostra e as comprovações com relação a este medicamento são raros, com também para outros medicamentos de última geração usados no tratamento da epilepsia (WALKER et al., 2019).

Assim sendo, Camara et al., (2021) em seu artigo publicado em 2021 tem como objetivo o estudo sobre gestante com epilepsia em uso de medicamento para evitar as crises convulsivas e os riscos que estes medicamentos podem provocar ao desenvolvimento do feto.

A saber, de acordo com os resultados de Camara et al., (2021) o valproato é o medicamento mais associado a causa de malformações congênitas, como também está associado a atraso cognitivo e risco de TEA futuros, o mais indicado é a substituição do mesmo pelas gestantes com epilepsia. Nas primeiras seis semanas de gestação é a época mais favorável a malformações congênitas, a escolha pelos medicamentos levetiracetam e lamotrigina, devido a seus riscos de malformações serem inferiores ao valproato e, até em alguns casos, serem similar aos da população geral.

Então, em sua conclusão Camara et al., (2021) as gestantes devem se optar por medicamentos como o diazepam e midazolam seria os de primeira escolha e a fenitoina seria o de segunda escolha.

CONCLUSÃO

O objetivo do presente estudo foi realiza uma pesquisa descritiva- exploratória. Para pode conhecer os possíveis riscos ao desenvolvimento fetal provocados pelos medicamentos usados no tratamento em gestante com epilepsia.

Portanto, foi possível perceber através desta pesquisa que o fármaco valproato usado no tratamento da epilepsia em gestantes, ele é considerado o mais prejudicial ao desenvolvimento fetal.

No entanto, o lamotrigina e o levetiracetam que também são usados pelas gestantes com o quadro de epilepsia, neste caso os dois apresentaram o menor risco ao desenvolvimento fetal. É preciso salientar que as gestantes não podem parar o tratamento da epilepsia, pois isto, pode complicar ainda o seu quadro.

REFERÊNCIAS

Almeida N. M. et al. EPILEPSIA NA GRAVIDEZ: UMA ANÁLISE QUALITATIVA DO USO DE LEVETIRACETAM DURANTE A GESTAÇÃO. **Cadernos Camilliani e-ISSN: 2594-9640**, v. 16, n. 3, p. 1363-1377, 2021.

Beghi E. The epidemiology of epilepsy. **Neuroepidemiology**, v. 54, n. 2, p. 185-191, 2020.

Cavalli R.de C., Baraldi C. de O., Cunha S. P. da. Transferência placentária de drogas. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 28, p. 557-564, 2006.

DA CAMARA¹, Isabelle Melo et al. Epilepsia no período gravídico-puerperal. **ESCUA**, v. 49, n. 3, p. 173-6, 2021

Da Costa Á.R., De C. C. P., Partata A. Epilepsia e os fármacos mais utilizados no seu tratamento. **Revista Científica do ITPAC**, v. 5, n. 3, 2012.

Da S. C. Ribeiro Á., Cardoso I. S. Z. O., Machado, N. R. Considerações sobre epilepsia. **Boletim Científico de Pediatria-Vol.**, v. 2, n. 3, 2013.

De S. C. S. et al. Perfil de pacientes em idade reprodutiva tratadas por epilepsia. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 17, n. 2, p. 76-80, 2019

French J. A. et al. Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: treatment of refractory epilepsy: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. **Neurology**, v. 62, n. 8, p. 1261-1273, 2004

Ferreira S. M.B. de S. **Epilepsia na gravidez: uma realidade cada vez mais segura: revisão da literatura**. 2016. Tese de Doutorado.

Lima, J. M. L. Epilepsia abordagem clínica. **Revista Portuguesa de medicina Geral e Familiar**, v. 21, n. 3, p. 291-8, 2005.

Lunardi M. T., Schuelter T.F., Galato D. Uso de medicamentos no primeiro trimestre de gravidez: avaliação da segurança dos medicamentos e uso de ácido fólico e sulfato ferroso. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 36, p. 541- 547, 2014

5-Pedley T. A., Bazil C. W., Morrell M. J. Epilepsia. In: M.D., Lewis P. Rowland. Merritt Tratado de Neurologia. 10. ed., Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. Cap. 140, p.705-722.

Razaz, N. et al. Association between pregnancy and perinatal outcomes among women with epilepsy. **JAMA neurology**, v. 74, n. 8, p. 983-991, 2017.

Tomson, T. et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. **Epileptic Disorders**, v. 21, n. 6, p. 497-517, 2019.

WALKER, Douglas I. et al. Metabolome-wide association study of anti-epileptic drug treatment during pregnancy. *Toxicology and applied pharmacology*, v. 363, p. 122-130, 2019.