

POTENCIAL TERATOGÊNICO DOS ANTICONVULSIVANTES ATUALMENTE USADOS POR GESTANTES

SIMONE DE CÁCIA DOS SANTOS¹

DIONE MARÇAL LIMA²

PAULA MOIANA DA COSTA³

VANESSA CRISTIANE DE SANTANA AMARAL⁴

GUILHERMINO PEREIRA NUNES JUNIOR⁵

1 Cirurgiã-dentista, Mestranda do Laboratório de Teratogênese Experimental/Programa de Pós-Graduação em Biologia do ICB/UFG.

2 Farmacêutica, Mestranda do Laboratório de Teratogênese Experimental/Programa de Pós-Graduação em Biologia do ICB/UFG e Professora da Faculdade de Farmácia UFG.

3 Mestranda do Programa de Pós-Graduação em Biologia do ICB/UFG.

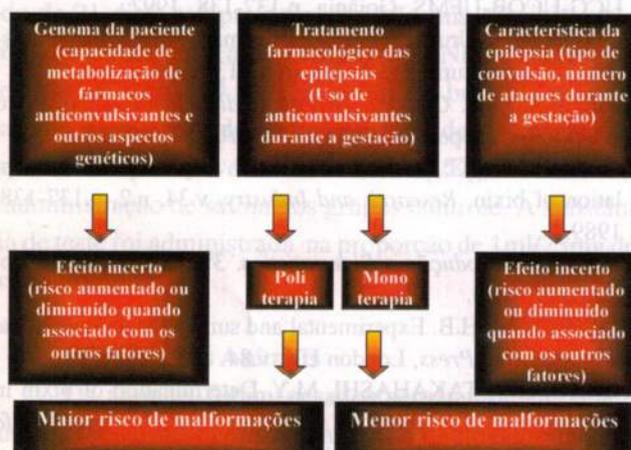
4 Farmacêutica, Mestranda do Laboratório de Teratogênese Experimental/Programa de Pós-Graduação em Biologia do ICB/UFG.

5 Professor Adjunto de Farmacologia (graduação) e de Teratogênese e Fármacos teratogênese (Mestrado) da UFG, Coordenador do Curso de Especialização em Farmacologia para Farmacêuticos/UFG e Coordenador do Laboratório de Teratogênese Experimental/UFG. Autor para correspondência e-mail: gnunes@icb1.ufg.br

INTRODUÇÃO

As epilepsias são as desordens neurológicas mais comuns durante a gestação, acometendo cerca de 0,5% das mulheres grávidas. Apesar do progresso em diagnóstico e controle das epilepsias ter permitido que cerca de 95% dessas mulheres dessem à luz a crianças saudáveis, sabe-se que a avaliação do risco e segurança da gravidez nessas mulheres é complicada por vários fatores. Anormalidades menstruais, desordens reprodutivas endócrinas, fertilidade reduzida, síndrome dos ovários policísticos, hipogonadismo hipo ou hipergonadotrófico são mais frequentes em mulheres com epilepsia do que na população em geral. Essas anormalidades são relacionadas aos efeitos das convulsões no eixo hipotálamo-hipófise-gônada e a um possível efeito colateral dos anticonvulsivantes (NULMAN *et al.*, 1999).

Figura 1 – Representação esquemática dos fatores que contribuem para o aparecimento de malformações fetais em gestantes com epilepsias.



As epilepsias por si só estão relacionadas a altas taxas de malformações primárias e secundárias quando comparadas com a população em geral (Figura 1). Apenas esse fato já justificaria a necessidade de controlar os ataques epiléticos durante a gestação. Porém, na tentativa de se controlar as convulsões epiléticas surge um paradigma: vários dos anticonvulsivantes são reconhecidos teratogênicos humanos (MALONE & D'ALTON, 1997; NULMAN *et al.*, 1999), portanto, o tratamento das epilepsias também pode provocar malformações fetais.

É grande a quantidade de crianças nascidas de mães epiléticas que foram tratadas com anticonvulsivantes, principalmente durante o primeiro trimestre, e que apresentam malformações como defeitos de tubo neural ou retardo no desenvolvimento na última fase da infância (DESSENS *et al.*, 1994; DEAN *et al.*, 1999). Parece não haver consenso na literatura quanto aos diversos tipos de malformações, nem quanto à segurança para o feto dos anticonvulsivantes mais usados (fenitoína, fenobarbital, ácido valpróico e carbamazepina). As pesquisas a respeito indicam que a incidência de malformações primárias e secundárias é influenciada por uma série de fatores, sendo alguns relativos ao tratamento farmacológico das epilepsias, como será discutido adiante, e outros relativos ao genoma do paciente ou à doença em si. Diferenças no metabolismo dos anticonvulsivantes e em outros aspectos também controlados pelo genoma de cada paciente podem torná-las geneticamente predispostas a terem um filho com malformações (MALONE & D'ALTON, 1997; NULMAN *et al.*, 1999). De qualquer modo, como há uma interação bastante complexa entre fatores genéticos e ambientais, é muito difícil atribuir as anormalidades congênitas em crianças cujas mães são epiléticas a um único fator, de modo que ainda faltam maiores estudos

a respeito (Figura 1). O que se sabe é que as mulheres grávidas com epilepsia devem submeter-se a um programa de controle de uso de medicamentos anticonvulsivantes nos períodos pré-natal e pós-parto. Elas devem ainda fazer um programa de pré-concepção prudente, e os profissionais da área de saúde, incluindo farmacêuticos, que as estiverem acompanhando, devem preocupar-se com a escolha apropriada do medicamento e com orientações/esclarecimentos quanto ao seu uso, de modo que esse risco seja reduzido ao mínimo possível.

ANTICONVULSIVANTES E TERATOGENESE

Como relatado anteriormente, é incerto se as malformações fetais são decorrentes do uso de anticonvulsivantes durante a gestação ou do aspecto genético da epilepsia em si mesmo (Figura 1). No entanto, estudos têm revelado que o índice de malformações congênitas na prole de mães que fazem uso de fármacos anticonvulsivantes durante a gestação é de 4 a 8%, cerca de 2 a 3 vezes maior que a incidência basal (MALONE & D'ALTON, 1997), mostrando que anticonvulsivantes contribuem para o aparecimento de malformações fetais. A incidência aumenta quando a gestante é submetida a uma politerapia, resultando em 5,5% de incidência de malformações com uso de 2 fármacos anticonvulsivantes, 11% com uso de 3 fármacos anticonvulsivantes e 23% com uso de 4 fármacos anticonvulsivantes (MALONE & D'ALTON, 1997; NULMAN *et al.*, 1999), o que reforça o papel dos anticonvulsivantes na gênese de malformações (Figura 1). Porém, enfatizando, deve ser considerado, que o aumento da incidência de malformações decorre não apenas do uso dessa classe de fármacos durante a gestação, mas também da dose do anticonvulsivante e da fase em que ocorreu a exposição intra-uterina.

A análise dos tipos de malformações induzidas pelos anticonvulsivantes permite concluir que o tipo de malformação é bastante diverso. O motivo dessa diversidade reside na quantidade de fármacos utilizados, na fase gestacional de exposição, na duração do tratamento e na dose utilizada. A politerapia, por exemplo, determina predominantemente o aparecimento de espinha bífida e hipospádia, enquanto que a monoterapia induz principalmente malformações cardíacas, fissura orofacial (Figura 2) e síndrome dismórfica (MALONE & D'ALTON, 1997). Defeitos de fechamento do tubo neural (Figura 3) ocorrem quando a exposição aos anticonvulsivantes ocorre entre os dias 21º e 28º dia após a concepção (MALONE & D'ALTON, 1997), enquanto que defeitos cardíacos aparecem quando a exposição ocorre nos primeiros 42 dias após a concepção (NULMAN *et al.*, 1999).

O fenobarbital e a fenitoína, dois anticonvulsivantes muito utilizados atualmente e classificados dentro da Categoria D do FDA para uso de fármacos na gestação (Tabela 1), apresentam um perfil de anomalias semelhantes.

Tabela 1 – Classificação do FDA quanto ao uso de anticonvulsivantes durante a gestação.

Fármaco	Categoria	Explicação da categoria
Fenobarbital	D	Em detrimento da evidência de risco fetal humano, o uso deste fármaco durante a gestação deve considerar a taxa de risco/benefício tanto para mãe quanto para o feto.
Fenitoína	D	Idem
Ác. Valpróico	D	Idem
Carbamazepina	D	Idem
Gabapentina	C	Por causa da ausência de estudos controlados em humanos e da evidência de risco fetal em estudos animais, a utilização deste fármaco durante a gestação é indicada somente em casos onde os benefícios do tratamento da mãe justifiquem o potencial de risco ao feto.
Lamotrigina	C	Idem

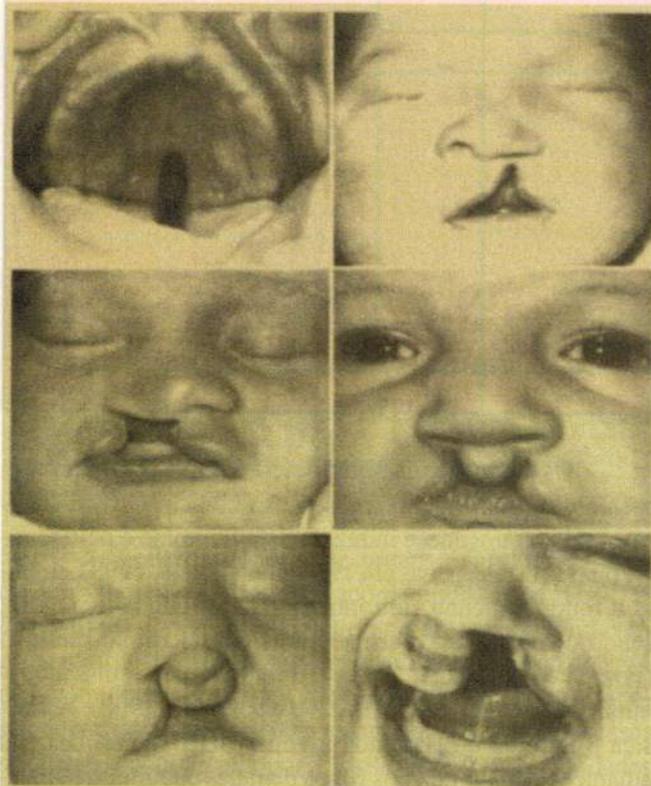
Os efeitos teratogênicos nem sempre foram prontamente reconhecidos após o seu uso clínico. O reconhecimento da teratogênese induzida pela fenitoína e pelo fenobarbital ocorreu apenas em 1964 (BRIGGS *et al.*, 1998), embora a fenitoína tenha sido introduzido na clínica em 1938, sendo o mais antigo fármaco antiepiléptico não sedativo (PORTER & MELDRUM, 1995), e o fenobarbital, um anticonvulsivante sedativo, em 1912, (BRIGGS *et al.*, 1998). A clássica Síndrome da Hidantoína Fetal (SHF), como descrita adiante, é encontrada nos filhos de mães que foram submetidas ao tratamento não apenas com a fenitoína mas com qualquer um desses dois anticonvulsivantes citados. A síndrome refere-se a hidantoína porque foi primeiramente descrita com o uso de fenitoína, uma hidantoína, mas os padrões das anomalias repetem-se com o uso de outros anticonvulsivantes durante a gestação. Porém, mulheres grávidas epiléticas tratadas em regime de monoterapia ou politerapia com fenitoína, têm um risco duas a três vezes maior de ter filhos com defeitos congênitos do que as demais mulheres da população (BRIGGS *et al.*, 1998).

Tanto a exposição à fenitoína quanto ao fenobarbital durante a gestação está associada a SHF (MALONE & D'ALTON, 1997; BRIGGS *et al.*, 1998; GOLLOP & SALZO, 1999). Os indicadores clássicos desta síndrome são basicamente três: 1) anormalidades no crescimento pré e pós-natal e habilidade mental comprometida; 2) atraso no desenvolvimento e desempenho psicomotor prejudicado e 3) traços craniofaciais dismórficos e anomalias de membros (BRIGGS *et al.*, 1998; SAGRAVES *et al.*, 1998; GOLLOP & SALZO, 1999), e de outros órgãos (BRIGGS *et al.*, 1998).

Anomalias principais como: defeitos cardíacos, fendas orofaciais (Figura 2) e defeitos urogenitais, podem ocorrer em 2 a 5% das gravidezes (MALONE & D'ALTON, 1997; SAGRAVES *et al.*, 1998) enquanto que, as anomalias secun-

dárias como hipertelorismo ocular, ptose da pálpebra, estrabismo, falanges distais hipoplásicas, pescoço curto, ausência de unhas e microcefalia são mais comuns, sendo observadas em aproximadamente 30% das crianças.

Figura 2 – Exemplo de teratogênese – (A) Fenda palatina, (B,C e D) Fenda labial (lábio leporino). As figuras E e F são formas mais graves em que as fendas são maiores e resultam em fusão com estruturas do nasais.



Além das malformações congênitas induzidas pelo fenobarbital e pela fenitoína, alterações do desenvolvimento cognitivo e intelectual pós-natal também têm sido descritas. Observou-se nesses estudos um prejuízo na leitura, na ortografia e na habilidade aritmética na escola (Briggs *et al.*, 1998). Vale a pena ressaltar que as mães desse estudo também usaram carbamazepina durante a gestação.

Além das possíveis malformações que podem ser verificadas após o uso de fenitoína ou fenobarbital na gestação, foi também descrita uma relação entre estes anticonvulsivantes e o aparecimento de doença hemorrágica do recém-nascido (ALLEN *et al.*, 1980; GRIFFITHS, 1981; MALONE & D'ALTON, 1997; SAGRAVES *et al.*, 1998). A hemorragia ocorre durante as primeiras 24 horas após o nascimento e pode ser aguda ou, até mesmo, fatal (BRIGGS *et al.*, 1998). O mecanismo exato de tal hemorragia não foi ainda elucidado. Acredita-se que a fenitoína e o fenobarbital possam agir como inibidores competitivos do transporte de vitamina K resultando, dessa forma, em uma diminuição dos fatores de coagulação II, VII, IX e X no feto ou, possa ainda ser responsável pela indução do metabolismo hepático fetal destes fatores da coagulação (MALONE & D'ALTON, 1997; BRIGGS *et al.*, 1998).

A teratogênese induzida pela carbamazepina (CBZ), um anticonvulsivante classificado na Categoria D do FDA para uso de fármacos na gestação (Tabela 1), apresenta um perfil diferente daquele induzido pela fenitoína e fenobarbital, talvez por se tratar de um anticonvulsivante tricíclico. A CBZ tem sido utilizada clinicamente desde 1962, sozinha ou combinada com outros anticonvulsivantes, sendo uma das drogas mais usadas no tratamento da epilepsia (LOTT, 1998; MYLLYNNEN *et al.*, 1998), inclusive durante a gestação.

A teratogênese induzida pela CBZ está relacionada à produção de metabólitos tóxicos, os quais são também teratogênicos (PIENIMAKI *et al.*, 1997). As vias de metabolização da CBZ são complexas, envolvendo pelo menos quatro vias (a oxidação, a hidrólise dos 6 anéis aromáticos, a N-glicuronidação do carbamoil e a substituição dos anéis aromáticos por grupos com enxofre) e a produção de mais de 30 metabólitos. A via mais importante é a da oxidação do CBZ em CBZ-epóxido (CBZ-E), representando cerca de 40% da metabolização total, sendo realizada pelas enzimas mrossomais hepáticas CYP3A4 e CYP2C8. O CBZ-E é quase completamente hidrolisada a 10,11-trans-dihidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina (10,11D), e é considerado o responsável pelos efeitos secundários da CBZ, incluindo a teratogenicidade. As outras vias correspondem a 25%, 15% e 5%, respectivamente, da metabolização total (PIENIMAKI *et al.*, 1997; MYLLYNNEN *et al.*, 1998).

Como a CBZ atravessa a placenta em altas doses (50-80% do nível encontrado no soro materno), há vários estudos relatando sua teratogenicidade (BRIGGS *et al.*, 1998). Num estudo da Michigan MEDICAID, 172 crianças foram expostas á CBZ durante o 1º trimestre de gestação. Foram observados 7,6% de defeitos primários, incluindo 4 defeitos cardiovasculares e 1 espinha bífida (BRIGGS *et al.*, 1998). Outros estudos, utilizando a CBZ em monoterapia pela mãe também durante o 1º trimestre de gestação, relataram o aparecimento de múltiplas anomalias, como olhos rígidos e próximos, nariz achatado com uma única nasofaringe, polidactilia, defeito do septo atrial, ducto arterioso aberto, ausência da tireóide e de bexiga e colapso da fontanela (HICKS, 1979). Defeitos individuais observados nestes e em outros casos incluem meningomiocle, talipos, atresia anal, genitália ambígua, doença cardíaca congênita, hipertelorismo, hipoplasia do nariz, fenda labial, deslocamento congênito do quadril, hérnia inguinal, hipoplasia das unhas, e torcicolo. Além disso, foram observados diminuição no tamanho da circunferência da cabeça, sete milímetros menor do que o controle, e padrões faciais dismórficos, combinados com retardo físico e mental. Em estudos prospectivos e retrospectivos combinados, os pesquisadores concluíram que a exposição á carbamazepina está associada a um padrão de malformações congênitas, incluindo principalmente defeitos craniofaciais secundários, hipoplasia das unhas e atraso no desenvolvimento (BRIGGS *et al.*, 1998).

Há um análogo da CBZ, a oxicarbamazepina (OCBZ), que é metabolizado mais rapidamente e não leva à produção de metabólitos epóxidos tóxicos e teratogênicos. A maior parte OCBZ é conjugado com ácido glicurônico, que forma um metabólito inativo menos tóxico. Apesar da OCBZ apresentar uma metabolização mais rápida, ela ainda preserva uma atividade anticonvulsivante similar à da carba-

mazepina. Como a OCBZ não tem o metabólito epóxido tóxico, ela tem sido reivindicada como mais tolerável, sendo recomendada para pacientes que recebem politerapia. Não há evidências de uma possível teratogenicidade, mutagenicidade ou carcinogenicidade da OCBZ, mas sua segurança em comparação com a CBZ ainda deve ser verificada (PIENIMAKI *et al.*, 1997).

O ácido valpróico é um fármacos anticonvulsivante também classificado na Categoria D do FDA para uso de fármacos na gestação (Tabela 1), é usado no tratamento de todos os tipos de epilepsias que incluem desde ausências a convulsões tônico-clônicas (MALONE & D'ALTON, 1997). Ele é rapidamente absorvido e cerca de 90% do fármaco circula ligado à albumina (NULMAN *et al.*, 1999). Durante a gravidez, observa-se uma diminuição da concentração do fármaco na mãe (NAU *et al.*, 1982) o que pode diminuir a eficácia terapêutica e consequentemente provocar convulsões. Acredita-se que esta alteração seja decorrente do aumento do *clearance* hepático, haja visto que o ácido valpróico é eliminado por metabolismo hepático (LOTT, 1998), e do aumento do volume aparente de distribuição (NAU *et al.*, 1982). Para evitar tal reação indesejável o ajustamento da dose na grávida deve ser feito. Este ajustamento deverá ser baseado em observações clínicas e monitoramento terapêutico do fármaco (NULMAN *et al.*, 1999).

Por ser uma droga que pode provocar teratogênese (ALONSO-APERTE *et al.*, 1999) sendo encontrado em nossa revisão retardo do crescimento intra-uterino (BRIGGS *et al.*, 1998), defeitos do tubo neural (Figura 3), fendas orofaciais (Figura 2) e defeitos gênito urinários crônicos (MALONE & D'ALTON, 1997), e sabendo-se que esta teratogênese é dose dependente (MALONE & D'ALTON, 1997) - a dose total diária é de 300 a 3000 mg/dia (BRIGGS *et al.*, 1998) - esta pode ser dividida em várias administrações diárias para diminuir o pico plasmático (MALONE & D'ALTON, 1997), tentando-se assim diminuir os riscos de se induzir teratogênese. Um outro artifício que tem sido sugerido para diminuir os efeitos prejudiciais do ácido valpróico na gravidez é a suplementação alimentar com altas doses de vitaminas (BAGGOT *et al.*, 1999).

Figura 3 – Exemplo de teratogênese – Anencefalia (craniorraquise) onde ocorre uma falha na neurulação (transformação da placa neural em tubo neural durante a quarta semana embrionária) ao nível do neuroporo cranial.



Apesar deste medicamento ser encontrado no leite materno, o aleitamento é compatível com o seu uso crônico (MALONE & D'ALTON, 1997).

A busca incessante por novos medicamentos que controlem de maneira mais efetiva as crises convulsivas levou a descoberta dos mais recentes fármacos anticonvulsivantes: vigabatrina, lamotrigina, felbamato e gabapentina. Estes fármacos são utilizados como adjuvantes no controle de crises parciais em pacientes epiléticos (BRIGGS *et al.*, 1998), em pacientes que não obtiveram um controle adequado de suas crises com os anticonvulsivantes tradicionais, ou ainda, em pacientes intolerantes à terapia convencional.

De uma maneira geral, estes novos anticonvulsivantes apresentam baixos níveis de ligação protéica (felbamato) ou não se ligam às proteínas plasmáticas (gabapentina, vigabatrina) (NULMAN *et al.*, 1999). Além disso, apresentam um baixo peso molecular, o que favorece ainda mais a transferência dos mesmos para o feto através da placenta.

A avaliação da teratogenicidade destes fármacos é muito complexa, uma vez que os dados disponíveis até o momento são insuficientes para determinar o potencial de risco dos mesmos.

Existem relatos na literatura do aparecimento de malformações na prole de camundongos e ratos expostos a gabapentina durante a gestação. Estes animais apresentaram anomalias no trato urinário, como também, atraso na ossificação dos ossos do crânio, vértebras, membros superiores e inferiores. Vale ressaltar que, nestes estudos com animais foram utilizadas doses de uma a quatro vezes superiores à dose máxima recomendada para humanos (BRIGGS *et al.*, 1998).

Diferentemente da gabapentina, a lamotrigina, classificados na Categoria C do FDA para uso de fármacos na gestação (Tabela 1) não demonstrou ser teratogênica em estudos reprodutivos com camundongos, ratos e coelhos empregando-se doses superiores às recomendadas para o uso em humanos. Entretanto, em dose 0,6 vezes superior à dose recomendada para humanos, observou-se uma incidência aumentada de morte intra-uterina em ratos (BRIGGS *et al.*, 1998).

O estudo em animais destes novos anticonvulsivantes tem propiciado uma maior compreensão dos efeitos adversos e da teratogenicidade dos mesmos. Contudo, é importante ressaltar que, a existência de diferenças farmacocinéticas entre os animais e o homem, assim como as diferenças inerentes de cada espécie animal que contribuem para os resultados destes experimentos, os animais de laboratório podem apresentar uma resposta aumentada, diminuída ou nenhuma resposta com a administração destes fármacos, dificultando a extrapolação dos resultados para os seres humanos.

MECANISMO DE TERATOGENICIDADE DOS ANTICONVULSIVANTES

Apesar das tentativas para explicar o mecanismo de

ação do surgimento das malformações, não existe ainda nenhuma proposta definitiva para explicar o mecanismo de teratogenicidade dos anticonvulsivantes. O entendimento de tais mecanismos poderia contribuir para o desenvolvimento de tratamentos para evitar o aparecimento de malformações. As hipóteses dos mecanismos de teratogenicidade dos anticonvulsivantes revisadas neste estudo foram:

1. A *Formação de metabólitos óxidos intermediários embriotóxicos* induzidos medicamentos anticonvulsivantes, e.g. a fenitoína, que podem ligar-se a proteínas e ácidos nucleicos, interfeririam com a síntese de DNA e RNA. Estes óxidos ativos intermediários, por outro lado, podem também ser metabolizados a hidrodionas não reativas pela ação da enzima epóxido hidrolase (enzima carreadora de radicais livres) (NULMAN *et al.*, 1999) que poderia proteger os fetos contra o desenvolvimento de malformações. A quantidade e a atividade dessa enzima protetora no feto parece então ser crucial para determinar o aparecimento de malformações fetais. O papel da enzima epóxido hidrolase no mecanismo da teratogenicidade induzida por anticonvulsivantes foi constatada quando encontrou-se que fetos com baixos níveis ou pouca atividade dessas enzimas apresentavam risco aumentado de desenvolvimento de malformações (NULMAN *et al.*, 1999). Adicionalmente, a supressão aumentada da epóxido hidrolase em fetos submetidos a politerapia anticonvulsivante aumenta a incidência de malformações (NULMAN *et al.*, 1999) o que reforça a importância dessa enzima no mecanismo da teratogenicidade de anticonvulsivantes. Dosagens da epóxido hidrolase de aminócitos fetais, infelizmente, ainda não disponível comercialmente, mas poderia servir como teste pré-natal para detectar fetos com maior risco de malformações congênicas.
2. A *Deficiência de folato* seria outra hipótese para explicar o mecanismo envolvido na teratogenicidade dos fármacos anticonvulsivantes. Fármacos anticonvulsivantes podem diminuir os níveis de folato no soro por induzir o metabolismo hepático e também por diminuir a absorção do folato (BRIGGS *et al.*, 1998). Já foi relatada uma redução de até 90% nos níveis séricos de folato em pacientes tratadas com fenitoína, carbamazepina e fenobarbital (NULMAN *et al.*, 1999).

CONSELHOS ÚTEIS À PACIENTE EPILÉPTICA QUE PRETENDE ENGRAVIDAR OU QUE ESTEJA GESTANTE

Parece não haver consenso no que diz respeito ao aumento ou diminuição no índice de convulsões na gestação. Segundo NULMAN *et al.* (1999) há um aumento no risco de convulsões, o qual pode ser explicado pelos altos níveis de estrógenos, um pró-convulsivante, ou pela retenção sódica de água durante a gestação. Porém, em uma revisão mais ampliada sobre o assunto, SAGRAVES *et al.* (1998) relataram que 50% das epiléticas não alteram a atividade convulsiva durante a gestação, 40% aumentam e apenas 10% diminuem. Uma possível explicação para essa diminuição

da atividade convulsiva durante a gestação é o aumento dos níveis de progesterona, um hormônio que também apresenta seus níveis elevados durante a gestação que apresenta propriedades anticonvulsivantes (MORREL, 1999). Nesse sentido, o controle das convulsões com o uso de anticonvulsivantes passa a ser imprescindível para as pacientes que aumentam ou mantêm a atividade convulsiva durante a gestação pois, como visto anteriormente, as convulsões apresentam um potencial teratogênico.

Portanto, pacientes epiléticas grávidas ou que pretendem engravidar e que necessitam de usar anticonvulsivantes durante a gestação necessitam de ser aconselhadas quanto ao uso desses medicamentos. É importante que os esclarecimentos sobre o risco do uso desses medicamentos comece no período pré-natal e estendam-se até o pós-parto, enfatizando a importância do uso do medicamento quando este se fizer necessário (MALONE & D'ALTON, 1997; NULMAN *et al.*, 1999). Alguns dos aconselhamentos pré-natais necessários são apresentados na tabela 2 e são comentados a seguir.

Tabela 2 – Conselhos pré-concepcionais para pacientes epiléticas em uso de anticonvulsivantes.

1. Discutir os riscos de anomalias com o uso de anticonvulsivantes.
2. Discutir métodos e limitações de diagnóstico pré-natal das anomalias.
3. Discutir o prognóstico desfavorável para a mãe e/ou feto em decorrência das convulsões recorrentes durante a gestação.
4. Discutir o adiamento da gestação até o controle das convulsões.
5. Considerar a descontinuação do fármaco por três meses, se a paciente não apresentar convulsões por dois anos.
6. Se não puder suspender o fármaco tentar, pelo menos, a monoterapia.
7. Usar os níveis plasmáticos da droga e o EEG para confirmar a menor dose possível que possa controlar as convulsões.
8. Adequar sono e dieta e suspender qualquer tipo de droga (tabaco, álcool e cafeína).
9. Fazer suplementação de folato, 4 mg/dia a partir do terceiro mês antes da concepção.

As evidências de que os baixos níveis de ácido fólico no soro sanguíneo materno, como relatado anteriormente, sejam um indicativo de maior risco de anomalias que podem ser desenvolvidas pelo feto, levaram ao estabelecimento de um tratamento profilático para evitar malformações fetais. Alguns estudos sugerem que deve ser administrado 4-5mg/dia de ácido fólico, começando três meses antes da gestação até a 12ª semana, quando já ocorreu a formação completa do embrião.

A ineficácia de alguns anticonvulsivantes durante a gestação pode estar relacionada aos vômitos que acometem as pacientes, principalmente nos primeiros meses. Quando o vômito provocar a eliminação do medicamento juntamente com ele, e essa for a causa da ineficácia do

anticonvulsivante, as pacientes devem ser instruídas para que tomem o medicamento logo após o vômito. Para detectar se a ineficácia do medicamento está relacionada ao vômito, basta observar e/ou perguntar à paciente se ela vomitou logo após a ingestão do medicamento. Caso positivo, um segundo comprimido deve ser ingerido para que não ocorra uma diminuição da concentração plasmática do fármaco.

Com relação à diminuição dos níveis dos fatores de coagulação dependentes da vitamina K citados anteriormente, que podem levar a hemorragia neonatal nas primeiras 24 horas de vida, a administração de vitamina K, 10-20 mg/dia na mãe durante o período perinatal poderá prevenir essa complicação pós-parto (MALONE & D'ALTON, 1997).

Para que se evite gravidez indesejada, as doses dos contraceptivos devem ser aumentadas. Isso acontece muito provavelmente por causa da indução enzimática comum com o uso crônico de anticonvulsivantes (NULMAN *et al.*, 1999). O aumento da quantidade de enzimas microsossomais aumenta a metabolização dos hormônios presentes no contraceptivo oral que resulta em diminuição da propriedade contraceptiva da preparação. O uso de contraceptivos injetáveis à base de medroxiprogesterona também contorna o problema da redução da eficácia dos contraceptivos orais (Ruggiero, 1998).

Como os anticonvulsivantes provocam sonolência e letargia, as jovens mães devem ser lembradas para fazer o aleitamento recostada e para não dar banhos na criança sem o acompanhamento de outra pessoa para evitar qualquer tipo de acidente (NULMAN *et al.*, 1999).

CONCLUSÃO

O uso de anticonvulsivantes durante a gestação ainda é uma questão polêmica. Se a paciente não for tratada e ela apresentar convulsões, o embrião/feto corre o risco de apresentar malformações. Se a paciente é tratada com os anticonvulsivantes disponíveis, o embrião/feto também está sujeito a ter malformações. As malformações a que eles estão sujeitos são de ordem física e mental.

Ainda não existe uma forma clinicamente viável para contornar esse problema. Os estudos ainda estão procurando entender os mecanismos responsáveis pela indução das malformações. Acreditamos que futuramente, após o completo entendimento desses mecanismos, soluções clínicas reais estarão disponíveis para tentar impedir o aparecimento de malformações em embriões/fetos de mães que necessitam de usar anticonvulsivantes durante a gestação. Algumas linhas de pesquisa apontam para o desenvolvimento de fármacos que sejam menos tóxicos para o embrião/feto. Os estudos realizados até o momento levaram ao desenvolvimento de apenas um fármaco que apresenta atividade anticonvulsivante mas que é metabolizado diretamente a um produto conjugado menos tóxicos, a oxicarbazepina, que não atravessa a barreira placentária. Porém, a disponibilidade desse fármaco para o público ainda é limitada. Os novos anticonvulsivantes vigabatrina, gabapentina e felbamato, aparentemente são menos teratogêni-

cos, mas faltam estudos em humanos para comprovar essa aparente segurança para o uso durante a gestação.

Enquanto não surgem alternativas mais seguras, o mais indicado no momento é prestar uma orientação adequada às pacientes que necessitam de usar anticonvulsivantes durante a gestação. Uma orientação adequada, inclusive prestada pelo farmacêutico, é a administração de suplementos vitamínicos como de ácido fólico e vitamina K, que parecem contribuir para a diminuição do risco de se ter um filho com malformações. Estas são as medidas mais eficazes empregadas atualmente mas sabemos que muito ainda deve ser desenvolvido para que a gestante que usa anticonvulsivantes durante a gestação possa sentir-se confiante e segura quando resolver ter um filho.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, R.W.JR.; OGDEN, B.; BENTLEY, F.L.; JUNG, A.L. Fetal hydantoin syndrome, neuroblastoma, and hemorrhagic disease in neonate. **JAMA**, v.244, p.1464-1465, 1980.
- ALONSO-APERTE, E.; UBEDA, N.; ACHAN, M.; PEREZ-MIGUELSANZ, J.; VARELA-MOREIRAS, G. Impaired methionine synthesis and hypomethylation in rats exposed to valproate during gestation. **Neurology**, v.52, p. 750-756, 1999.
- BAGGOT, P.J.; KALAMARIDES, J.A.; SHOEMAKER, J.D. Valproate-induced biochemical abnormalities in pregnancy corrected by vitamins: A case report. **Epilepsia** v. 40 n. 4, p. 512-515, 1999.
- BRIGGS, G.G.; FREEMAN, R.K.; YAFFE, S.J. **Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk**. 5th ed. U.S.A. : Lippincott Williams e Wilkins, 1998. 1220p.
- DEAN, J.C.; MOORE, S.J.; OSBORNE, A.; HOWE, J.; TURNPENNY, P.D. Fetal anticonvulsant syndrome and mutation in maternal MTHFR gene. **Clin. Genet.**, v.56, n.3, p.216-220, 1999.
- DESSENS, A.B.; BOER, K.; KOPPE, J.G.; VAN DE PALL, N.E.; COHEN-KETTENIS, P.T. Studies on long-lasting consequences of prenatal exposure to anticonvulsant drugs. **Acta Paediatr. Suppl.**; v.404, p.54-64, 1994.
- GOLLOP, T.R.; SALZO, I. A case of prenatal diagnosis of fetal hydantoin syndrome by ultrasound. **Genetics and Molecular Biology**, v.22, n.2, p.147-150, 1999.
- GRIFFITHS, A.D. Neonatal haemorrhage associated with maternal anticonvulsant therapy. **Lancet**, v.2, p.1296-1297, 1981.
- HICKS, E.P. Carbamazepine in two pregnancies. **Clin. Exp. Neurol.**, v.16, p.269-275, 1979.
- LOTT, R.S. Seizure disorders. In: YOUNG, L.Y.; KODA-KIMBLE, M.A. **Applied Therapeutics: The clinical use of drugs**. 6th ed. U.S.A. : Applied Therapeutics Inc., 1998. p.52.1-52.32.
- MALONE, F.D.; D'ALTON, M.E. Drugs in pregnancy: anticonvulsants. **Seminars in Perinatology**, v.21, n.2, p.114-123, 1997.
- MORRELL, M.J. Epilepsy in women: the science of why it is special. **Neurology**, v.53, n.4, p. S-42-48, 1999.
- MYLLYNNEN, P.; PIENIMAKI, P.; RAUNIO, H.; VAHAKANGAS, K. Microsomal metabolism of carbamazepine and oxcarbazepine in liver and placenta. **Hum. Exp. Toxicol.**, v.17, n.12, p.668-676, 1998.
- NAU, H.; KULMZ, W.; EGGER, H.J.; RATING, D.; HELGEH. Anticonvulsants during pregnancy and lactation: transplacen-

tal, maternal and neonatal pharmacokinetics. **Clin. Pharmacokinet.**, v.7, p.508-543, 1982.

NULMAN, I.; LASLO, D.; KOREN, G. Treatment of epilepsy during pregnancy. **Drugs**, v.57, n.4, p.535-544, 1999.

PIENIMAKI, P.; LAMPELA, E.; HAKKOLA, J.; ARVELA, P.; RAUNIO, H.; VAHAKANGAS, K. Pharmacokinetics of ox-carbazepine and carbamazepine in human placenta. **Epilepsia**, v.38, n.3, p.309-316, 1997.

PORTER, R.J.; MELDRUM, B.S. Drogas antiepilépticas. In:

KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica & Clínica**. 6 ed. Rio de Janeiro : Guanabara Koogan, 1995. p.276-290.

RUGGIERO, R. Contraception. In: YOUNG, L.Y.; KODA-KIMBLE, M.A. **Applied Therapeutics: The clinical use of drugs**. 6th ed. U.S.A. : Applied Therapeutics Inc., 1998. p.43.1-43.23.

SAGRAVES, R.; LETASSY, N.A.; BARTON, T.L. Obstetrics. In: YOUNG, L.Y.; KODA-KIMBLE, M.A. **Applied Therapeutics: The clinical use of drugs**. 6th ed. U.S.A. : Applied Therapeutics Inc., 1998. p.44.1- 44.34.