

TRATAMENTO DE COMORBIDADES MATERNAS COM FÁRMACOS QUE ACARRETAM RISCO PARA A GESTANTE E O FETO: MANEJO DA EPILEPSIA

Dayane de Oliveira Mendes¹
João Luiz Lopes e Anacleto¹
Laura Mendes Monteiro¹
José Viana Coelho¹
Bruna Chaves Amorim²
lauramds Monteiro@gmail.com

ÁREA DO CONHECIMENTO: Ciências da Saúde

PALAVRAS-CHAVE: gravidez de risco; medicamentos; teratogenicidade; antiepiléticos.

INTRODUÇÃO

O uso crônico de medicamentos durante a gestação é motivo de preocupação e de cautela. De acordo com Katsung (2006), a maioria dos fármacos administrados às mulheres grávidas atravessa a barreira placentária e expõe o feto a seus efeitos farmacológicos e teratogênicos pelo fato da gestação determinar diversas alterações fisiológicas. Dentre elas, destacam-se o aumento da volemia e do fluxo plasmático renal, além da relativa diminuição de proteínas plasmáticas, que modificam várias características farmacocinéticas, tais como a ligação fármaco-proteína, velocidade de distribuição e depuração renal do fármaco administrado (KNUPPEL E DRUKKER, 1995). Portanto deve-se considerar, que quando uma grávida ingere qualquer medicamento dois organismos serão afetados, sendo que um deles (o feto) ainda não tem a mesma capacidade de metabolizar substâncias que a mãe, estando, dessa maneira, mais sujeito a efeitos negativos não esperados (CARMO E NITRINI, 2004). Em razão disso, o princípio que norteia a escolha da terapêutica a ser utilizada para gestantes é baseado nos riscos-benefícios para o feto e a mãe, priorizando sempre o consumo mínimo de medicamentos em especial no período crítico da gestação que sucede da terceira à décima sexta semana gestacional (EMERSON, 1992). No entanto, durante a gestação podem ocorrer doenças agudas ou crônicas que requerem controle farmacológico para suas manifestações. Nesse caso, a ausência do fármaco diante ao quadro clínico gera problemas na saúde da gestante e seu uso promove possíveis alterações no desenvolvimento do feto (KATSUNG, 2006). Os fármacos para tratamento de epilepsia se situam nesta condição, pelo seu potencial efeito teratogênico e sua relevância terapêutica no tratamento da futura mãe. Partindo do pressuposto que não há como abster gestantes da utilização de medicamentos e, conseqüentemente, da exposição de seus filhos aos riscos inerentes a uma terapia medicamentosa, o presente estudo tem como objetivo abordar implicações para o tratamento farmacológico, suas conseqüências e proposta de manejo para tal comorbidade.

¹Acadêmicos do 7º período do curso de Farmácia, Faculdade Vértice – UNIVÉRTIX - Matipó.

²Farmacêutica Generalista, Mestre em Ciências Naturais e da Saúde, Especialista em Docência do Ensino Superior, Professora e Coordenadora do Curso de Bacharelado em Farmácia da Faculdade Vértice – UNIVÉRTIX - Matipó.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica, onde foram utilizados livros, periódicos e artigos, relacionados com o assunto, pesquisados nas plataformas de busca PubMed, Google Acadêmico e Scielo. Os descritores utilizados foram: gravidez de risco, medicamentos, teratogenicidade, antiepiléticos.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A morbidade materno-fetal associada às crises epiléticas aumenta proporcionalmente com a sua gravidade e frequência, dependendo também do tipo de crise (AGUILAR *et al.*, 2016). Suas potenciais consequências incluem alterações da frequência cardíaca fetal durante a convulsão, recém-nascido leves para a idade gestacional e filhos com quociente de inteligência verbal reduzido (HARDEN, 2014). Somado a isso, a interrupção abrupta do anticonvulsivante pode ocasionar morte súbita materna (HARDEN, 2014). O propósito do acompanhamento destas grávidas é a prevenção das crises e, para tal, implica-se a terapia de medicação crônica. No entanto, a passagem transplacentária em quantidades clinicamente importantes foi documentada para vários antiepiléticos e a teratogenicidade é um dos seus possíveis efeitos (HARDEN *et al.*, 2009a). O risco de malformações congênitas está bem documentado para os antiepiléticos mais antigos. A *síndrome fetal da hidantoína* ocorre em 5% a 10% das crianças nascidas de mães tratadas com a fenitoina, entre os padrões característicos das anomalias estão à restrição de crescimento intrauterino, microcefalia e deficiência mental (KATSUNG, 2006). O ácido valpróico por sua vez, tem sido o fármaco de escolha para tratamento de diferentes tipos de epilepsia, no entanto, seu uso durante o período gestacional tem gerado um padrão de anomalias congênitas que consiste em defeitos craniofaciais, cardíacos, retardos do desenvolvimento cognitivo e possíveis defeitos no tubo neural (KATSUNG, 2006). Ainda não é totalmente conhecido se fármacos relativamente novos como a vigabatrina, gabapentina, levetiracetam, topiramato, oxcarbazepina, pregabalina e tiagabina estão associadas ao risco de malformações fetais em humanos, embora a gabapentina, pregabalina e tiagabina não tenham sido associadas com anormalidades fetais em estudos experimentais (HIRAMA *et al.*, 2008). Além de o risco ser maior para terapia que incluam a fenitoina ou o ácido valpróico (classe D da *Food and Drug Administration*), as complicações aumentam em casos de politerapia e de acordo com a dosagem farmacológica (VAJDA *et al.*, 2014). O tratamento das grávidas com tal comorbidade abrange a medicação crônica para prevenção das crises, a terapêutica aguda e a suplementação com ácido fólico e vitamina K, tendo como objetivo a profilaxia das crises, tentando simultaneamente minimizar o risco das malformações congênitas (AGUILAR *et al.*, 2016). Para isso é de grande importância escolher um regime terapêutico concomitantemente eficaz e o menos teratogênico possível e que esse ajuste seja efetuado na pré-concepção (HARDEN *et al.*, 2009a). Na gravidez, deve manter-se a medicação estabelecida pré-concepcionalmente, que só deve ser alterada caso a frequência das crises aumente (THOMAS, 2011). O ajuste medicamentoso não deve ser realizado apenas com o intuito de reduzir a teratogenicidade, pois: I. Pode precipitar uma descontrole da doença; II. Durante a mudança de antiepiléticos o feto estará exposto ao efeito de dois fármacos; III A vantagem do ajuste medicamentoso quando a gravidez é diagnosticada é pequena,

visto que, já decorreram várias semanas gestacionais, tendo sido ultrapassado o período de maior suscetibilidade teratogênica (HARDEN, *et al.*, 2009b).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Todas as mulheres com epilepsia em idade fértil deverão receber informações antes da concepção, com vistas ao melhor controle de crises e à prevenção das complicações materno-fetais e de malformações. Se houver necessidade de modificação dos antiepiléticos, estas deverão ser feitas antes da concepção, visto que a vantagem do ajuste medicamentoso quando a gravidez é diagnosticada é pequena. Embora não haja estudos que comprovem sua segurança, a gabapentina, pregabalina e tiagabina são os fármacos mais empregados na terapêutica. O tratamento das grávidas com tal comorbidade abrange a medicação crônica para prevenção das crises, a terapêutica aguda e a suplementação com ácido fólico e vitamina K.

REFERÊNCIAS

AGUILAR, S. ALVES, M. J. SERRANO, F. Gravidez e epilepsia. **Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa**, Coimbra, v. 10, n. 2, p. 120-129, jun. 2016. Disponível em: http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S164658302016000200006&lng=pt&nrm=iso. Acesso em: 15.maio. 2019.

CARMO, T. A. NITRINI, S. M. O. O. Prescrições de medicamentos para gestantes: um estudo farmacoepidemiológico. **Caderno Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 20, n. 4, jul-ago, 2004.

EMERSON, F. Alergias na gravidez. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**. Obst.; n. 20, v. 2, p.139-46. 1992.

HARDEN, C. L. *et al.* American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. **Neurology Epilepsia**. v. 50, n. 5, p. 1237-1246. 2009a.

HARDEN, C. L. Pregnancy and Epilepsy. **Continuum** (Minneapolis, Minn). n. 20, v.1, p. 60-79. 2014.

HARDEN, C. L. *et al.* American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy: focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. **Neurology Epilepsia**. v. 73, n. 2, p. 142-149. 2009b.

HIRAMA, S. C. *et al.* Tratamento de gestantes com epilepsia: papel dos medicamentos antiepiléticos clássicos e novos. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, Porto Alegre, v.14, n.4, p.184-192, Dez. 2008. Disponível em:

[http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167626492008000400008&script=sci_abstract
&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S167626492008000400008&script=sci_abstract&lng=pt). Acesso em: 20.maio. 2019.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia básica & clínica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006.

KNUPPEL, R. A., DRUKKER, J. E. **Alto risco em obstetrícia**: um enfoque multidisciplinar. 2. ed. Porto Alegre: Artes Médicas; 1995.

MOORE, K. L. *et al.* **Embriologia básica**. 9. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2016

THOMAS, S. V. Managing epilepsy in pregnancy. **Neurology India**. n. 59, p.59-65. 2011.

VAJDA, F. J., BRIEN, T. J., GRAHAM, J., LANDER, C. M., EADIE, M. J. Prediction of the hazard of foetal malformation in pregnant women with epilepsy. **Epilepsy Research**. n.108, v. 6, p.1013-1017, ago. 2014.