



Epilepsia na gravidez: Terapêutica farmacológica na mulher e implicações no desenvolvimento fetal

Joana Raquel das Neves Guerreiro

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

2023



Epilepsia na gravidez: Terapêutica farmacológica na mulher e implicações no desenvolvimento fetal

Joana Raquel das Neves Guerreiro

Dissertação para obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho efetuado sob a orientação de:
Professora Doutora Ana Isabel Azevedo Serralheiro

2023

Epilepsia na gravidez: Terapêutica farmacológica na mulher e implicações no desenvolvimento fetal

Declaração de autoria de trabalho

Declaro ser a autora deste trabalho, que é original e inédito. Autores e trabalhos consultados estão devidamente citados no texto e constam na listagem de referências bibliográficas incluída neste trabalho.

(Joana Raquel das Neves Guerreiro)

***Copyright* © 2023 Joana Guerreiro**

A Universidade do Algarve tem o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicitar este trabalho através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, de o divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objetivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.

*“Somos o que fazemos, mas somos principalmente o
que fazemos para mudar o que somos”*

Eduardo Galeno

Agradecimentos

A realização deste curso e da presente monografia só foi possível graças ao vosso apoio incondicional, obrigada.

Aos meus pais, obrigada por me darem asas e ajudarem a tornar-me na mulher que sou hoje. Prometo não desiludir.

Ao meu irmão, obrigada pela paciência, pelos conselhos e principalmente pelo ombro amigo.

Aos meus avós, sem o vosso carinho não seria o mesmo. A saudade é uma palavra exclusivamente portuguesa e guardo-a no coração todos os dias.

À Catarina, à Patrícia, à Barradas, ao Marcelo, à Anna, ao Ricardo, ao Carlos e à Gabriella. Agradeço a força que me deram, pela entajuda nos momentos complicados, pelos momentos de diversão e pela família que se tornaram, numa cidade anteriormente desconhecida.

À minha orientadora, Professora Doutora Ana Serralheiro. Agradeço-lhe pela disponibilidade e amabilidade, pela motivação e por todos os conhecimentos transmitidos ao longo desta caminhada.

Ao Rodrigo, porque afinal o amor deixou de ser apenas uma palavra, mas sim uma pessoa.

Por fim agradeço a mim, todas as noites mal dormidas, todas as lágrimas e todos os sorrisos.

Consegui.

Resumo

A epilepsia é uma doença neurológica crónica de natureza progressiva que surge em qualquer idade e sexo. É uma das doenças neurológicas mais comuns em todo o mundo afetando um elevado número de mulheres em idade fértil. A doença manifesta-se através da ocorrência de crises convulsivas com tendência recorrente, implicando muitas vezes o recurso a medicação crónica.

Os riscos maternos e fetais durante a gravidez na mulher epilética são relativamente superiores quando comparados com mulheres saudáveis. Este risco deve-se não só aos episódios convulsivos que podem ocorrer, mas também advém da terapia realizada pela mulher antes e durante a gestação.

A escolha do fármaco antiepilético adequado deve basear-se no histórico clínico da doente e considerar os diferentes fatores que podem influenciar o desenvolvimento fetal e a recorrência dos episódios epiléticos durante a gravidez. As alterações fisiológicas no decurso da gestação também irão apresentar implicações na cinética dos fármacos, sendo frequentemente necessário o ajuste das doses para garantir o controlo da doença e a segurança clínica. A suplementação alimentar com ácido fólico é aconselhada de modo a diminuir o risco associado à utilização dos fármacos antiepiléticos, bem como a análise cuidada das vantagens e desvantagens da realização de mono- e politerapia, uma vez que, o risco de teratogenicidade aumenta quando o regime politerapêutico é implementado.

O fármaco antiepilético considerado mais teratogénico é o ácido valpróico, devendo ser evitado na mulher grávida. As malformações congénitas *major* mais comuns são as cardíacas, neurológicas, fendas orais e hipospadias. Estas malformações surgem devido a mecanismos de teratogenicidade como a epoxidação e stress oxidativo provocados por fármacos antiepiléticos.

Desta forma, a presente monografia apresenta uma revisão bibliográfica acerca da classificação, diagnóstico e fisiopatologia da epilepsia e farmacoterapia da doença, com maior enfoque na mulher grávida epilética. Bem como, revisão dos mecanismos teratogénicos e malformações resultantes da exposição do feto aos fármacos antiepiléticos.

Palavras-chave: Epilepsia, Fármacos antiepiléticos, Gravidez, Malformações Fetais, Teratogenicidade.

Abstract

Epilepsy is a chronic neurological disease with a progressive nature that starts in any age and sex. It is one of the most common neurological diseases worldwide, affecting a large number of women in childbearing age. This disease manifests through the occurrence of epileptic seizures, with a recurrent tendency, often involving the need for chronic medication.

Maternal and foetal risks during pregnancy in an epileptic woman are relatively higher when compared to healthy women. This risk is due not only to the convulsive episodes but also comes from the therapy carried out by women before and during the gestation period.

The choice of the adequate antiepileptic drug should be based on the patient's clinical history also considering the different factors that can influence the foetal development and recurrence of epileptic seizures during pregnancy. Physiological changes during pregnancy will also have implications for drug kinetics, and dose adjustments are often necessary to ensure seizure control and clinical safety. The supplementation with acid folic is recommended in order to reduce the risk associated with the pharmacotherapy with antiepileptic drugs, as well as careful analysis of the benefits and risks of mono- and polytherapy must be performed, since the teratogenic risk increases when a polytherapeutic regimen is implemented.

The most teratogenic antiepileptic drug is valproic acid, and it should be avoided in the pregnant women. The most common *major* congenital malformations are the cardiac, neurological, oral clefts and hypospadias. These malformations emerge due to the teratogenic mechanisms like epoxidation and oxidative stress aggravated by the antiepileptic drugs.

Thus, the present monograph consists of a bibliographic revision about the classification, diagnosis, and physiopathology of epilepsy as well as the pharmacotherapy of the disease, with a bigger focus on the epileptic pregnant women. In addition, a revision of the mechanisms of teratogenicity and malformations resulting from foetal exposure to the antiepileptic drug will also be addressed.

Key words: Epilepsy, Antiepileptic drugs, Pregnancy, Foetal malformations, Teratogenicity.

Índice Geral

Índice de Figuras	X
Índice de Quadros/ Tabelas	XI
Lista de Abreviaturas e Siglas	XII
I- Epilepsia.....	1
1.1. Definição.....	2
1.2. Classificação	3
1.3. A Etiologia.....	7
1.4. Fisiopatologia.....	8
II- Epilepsia na mulher	11
2.1. Epidemiologia.....	11
2.2. Influência Hormonal	12
2.3. Alterações morfológicas e impacto farmacocinético.....	13
2.4. Planeamento da gravidez	15
2.5. Benefícios da suplementação antes e durante a gestação	16
III. Abordagem Terapêutica.....	17
3.1. Fenobarbital	19
3.2. Fenitoína	19
3.3. Carbamazepina e Oxcarbazepina.....	21
3.4. Ácido Valpróico.....	22
3.5. Lamotrigina.....	24
3.6. Gabapentina	25
3.7. Topiramato.....	26
3.8. Levetiracetam.....	27
3.9. Pregabalina.....	28
3.10. Lacosamida	29
3.11. Alternativas terapêuticas	31
3.11.1. Canabidiol.....	31
3.11.2. Dieta cetogénica	32
IV. Abordagem terapêutica na mulher grávida	35
4.1. Monoterapia e Politerapia	36
V. Mecanismos de teratogenicidade dos fármacos antiepiléticos.....	40
VI. Malformações fetais	48
VII. Conclusão	62
Referências bibliográficas.....	64

Índice de Figuras

Figura I.1. - Esquema simplificado do sistema de classificação das convulsões, epilepsias e síndrome epilético proposto pela ILAE.	4
Figura I.2. - Classificação das convulsões de acordo com a ILAE.	5
Figura I.3. - Diagrama do neurónio e papel dos neurotransmissores ácido gama aminobutírico e glutamato.	9
Figura I.4. - Registo em eletroencefalograma de uma convulsão de início focal intracelular através da aplicação de um agente convulsivante no córtex cerebral de um mamífero.	10
Figura III.1. - Mecanismo de ação do ácido valpróico.	23
Figura V.1. - Representação esquemática da epoxidação da carbamazepina.	42
Figura V.2. - Representação do stress oxidativo provocado pelo fenobarbital.	44
Figura V.3. - Representação esquemática do mecanismo de teratogenicidade do ácido valpróico.	46
Figura V.4. - Inibição das histonas diacetilase pelo ácido valpróico.	48
Figura VI.1. - Prevalência de malformações congénitas <i>major</i> em percentagem, representada com intervalo de confiança de 95% da ocorrência de MCM registadas para 8 fármacos antiepiléticos em monoterapia.	50
Figura VI.2. - Prevalência em percentagem de MCM (malformações congénitas <i>major</i>), representada com IC (intervalo de confiança) de 95%.	51
Figura VI.3. - Representação figurativa da fenda labial e fenda palatina na direita.	57

Índice de Quadros/ Tabelas

Quadro III.1. - As três gerações de fármacos antiepiléticos aprovados na Europa.	18
Quadro III.2. - Informação resumo sobre as características de cada fármaco antiepilético analisado anteriormente.	30
Quadro IV.1. - Apresentação das consequências de cada tipo de convulsão/epilepsia na mãe epilética e no feto.	37
Tabela VI.1. - Percentagem de malformações congénitas <i>major</i> expressas em (%) resultante das diferentes monoterapias com fármacos antiepiléticos realizadas durante a gestação.	54
Tabela VI.2. – Fármacos antiepiléticos e porção de fármaco presente no leite materno expresso em percentagem segundo a avaliação dos níveis sanguíneos do bebé.	60

Lista de Abreviaturas e Siglas

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AMPA	Ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico
ARN	Ácido Ribonucleico
ATP	Adenosina Trifosfato
AV	Ácido Valpróico
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CBD	Canabidiol
C_{max}	Concentração máxima
CRMP-2	Proteína 2 Mediadora da Resposta da Colapsina
CYP450	Citocromo P450
DA	Dopamina
DC	Dieta cetogénica
DMA	Dieta Modificada de Atkins
EEG	Eletroencefalograma
EP	Evento Paroxístico
EURAP	European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy
FAE	Fármaco Antiepilético
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GABA	Ácido Gama Aminobutírico
GAD	Ácido Glutâmico Descarboxílase
HDAC	Histona Diacetilase
IC	Intervalo de Confiança

ILAE	Liga Internacional contra a Epilepsia (do inglês, <i>International League Against Epilepsy</i>)
IM	Intramuscular
IV	Intravenosa
MCE	Mulher com Epilepsia
mg	Miligramas
MGE	Mulher Grávida Epiléptica
MHD	10-monohidroxi
MTHFR	Enzima Metileno Tetrahidrofolato Redutase
NAAPR	<i>North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NMDA	N-Metil-D-Aspartato
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDS	Mudança Paroxismal de Despolarização (do inglês, <i>Paroxysmal Depolarization Shift</i>)
pH	Potencial Hidrogeniônico
QI	Quociente de Inteligência
SCN1A	Subunidade Alfa-1 do Canal de Sódio Dependente de Voltagem
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SNC	Sistema Nervoso Central
SV2A	Proteína vesicular sináptica 2A
SW	Pico de onda (do inglês, <i>Spike-Wave</i>)
TCA	Ácido Tricarboxílico
THC	Tetrahydrocannabinol
T_{max}	Tempo máximo

UGT	5'-difosfo-glucuronosiltransferase
UKIre	<i>UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers</i>
V_d	Volume de distribuição
5-HT	5-Hidroxitriptamina
5MTHFR	5-metiltetrahidrofolato Redutase
8-oxo-dG	8-oxo-2'-desoxiguanosina

I- Epilepsia

A epilepsia é uma doença de carácter crónico e de natureza progressiva, que pode surgir em qualquer idade e sexo. É uma das doenças neurológicas crónicas mais comuns globalmente. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a epilepsia afeta cerca de 50 milhões de pessoas, sendo que aproximadamente 80% dos casos observam-se em países pouco desenvolvidos (1-3).

Caracteriza-se pela ocorrência de episódios imprevisíveis, passageiros e muitas vezes recorrentes de descargas elétricas anormais nos neurónios. Na sua forma mais grave, a doença não controlada chega a ser fatal e extremamente debilitante (4).

Embora não exista cura para esta doença, os avanços científicos e tecnológicos têm contribuído imenso no desenvolvimento de fármacos e alternativas terapêuticas para controlar a doença, tornando as pessoas epiléticas cada vez mais autónomas.

Os primeiros registos da doença foram descobertos em duas tábuas de *Akkadian*, nominadas de *Sakkiku*, encontradas na Mesopotâmia há mais de 4 mil anos (5,6). Nesta tábua, está descrita visualmente uma convulsão através da descrição de alguns sintomas visuais como torção do pescoço, tensão das mãos e pés, olhos muito abertos e sialorreia. Esta caracterização rudimentar do episódio epilético marca o primeiro registo do interesse pela doença que, pela sua manifestação muitas vezes fisicamente visível, foi inicialmente associada a uma origem espiritual, demoníaca ou até mesmo castigo divino. Hipócrates, foi o primeiro científico a explicar a base não espiritual da doença (5-7). No entanto, esta “desmistificação” não foi suficiente para terminar as crenças espirituosas, o preconceito e a discriminação que os doentes epiléticos sentem até hoje (5) .

A principal causa de morte materna deve-se a doenças cardíacas e em segundo lugar encontram-se as doenças neurológicas, com a epilepsia a assumir uma das posições dianteiras neste contexto (8). Assim, a mulher deve estar sob terapêutica com anticoncepcionais adequados à doença e aconselhada a procurar auxílio com vista a um planeamento familiar prévio. O risco de complicações durante gravidez na mulher com epilepsia (MCE) surge não só pela possibilidade de queda ou ferimento numa crise epilética, mas também pela necessidade de ajustar adequadamente a medicação no período de gestação, uma vez que, muitos dos fármacos antiepiléticos (FAEs) comumente

aplicados na clínica possuem efeitos teratogénicos, originando malformações no feto e podendo até mesmo, constituir um perigo igualmente para a mãe.

No âmbito de auxiliar e apoiar o conhecimento de todos os doentes epiléticos, familiares e profissionais de saúde surgiu a *International League Against Epilepsy* (ILAE).

A ILAE foi fundada em 1909 e continua em atividade nos dias de hoje (9). Tal só é possível graças a uma grande equipa de profissionais que garantem a continuidade da investigação científica com enfoque na epilepsia. É considerada uma organização de confiança por se encarregar, entre outras funções, da correta definição da epilepsia, caracterização dos diferentes tipos de crises epiléticas e epilepsias, divulgação de informação útil e de apoio para a população geral, profissionais de saúde e doentes epiléticos bem como partilhar as inovações científicas dos tratamentos e métodos de diagnóstico.

Ao longo das últimas décadas, a evolução científica, o avanço tecnológico, as análises de eletroencefalograma (EEG) e variadas gravações das crises convulsivas de doentes têm sido a fonte das diferentes propostas de definição e classificação da epilepsia (10).

1.1. Definição

Em 2005, a ILAE distinguiu epilepsia de convulsão. A convulsão foi definida como um episódio transitório de sinais e/ou sintomas provocados por atividade neuronal anormal excessiva ou sincronizada no cérebro (4). E epilepsia, ficou definida como um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição duradoura em gerar convulsões e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas, psicológicas e sociais dessa condição, pressupondo que para a existência de transtorno epilético teria de ocorrer no mínimo uma convulsão (4).

Esta definição é, no entanto, considerada muito precária e até mesmo imprópria. O termo “distúrbio”, foi considerado incorreto e inadequado à gravidade da patologia sendo substituído por “doença”, o que gerou alguma discordância, tanto por parte dos doentes como pelos profissionais de saúde. Principalmente porque a palavra “doença” está comumente interligada à noção de contágio ou infecciosidade, não sendo por esta razão, facilmente aceite (4,11).

Em 2017, a definição de epilepsia sofreu alteração, tornando-se obrigatória a avaliação de 3 pontos cruciais. Ou seja, um indivíduo diz-se epilético se verificar qualquer uma das seguintes condições (12,13):

- 1- Sofreu duas ou mais convulsões não provocadas (ou reflexo) num intervalo de tempo superior a 24h;
- 2- Sofreu uma convulsão e apresenta probabilidade superior a 60% em sofrer outro episódio convulsivo nos próximos 10 anos;
- 3- Diagnóstico de um síndrome epilético.

1.2. Classificação

A classificação da convulsão no doente epilético é indispensável para a realização de um diagnóstico clínico correto (13,14). É crucial a atribuição de um nome ao episódio convulsivo para a realização de estudos de diferentes terapias específicas, criação de bases de dados clínicas, dados epidemiológicos e uniformização linguística entre profissionais das diferentes áreas e o doente. A especificação criteriosa do tipo de convulsão proporciona não só conforto ao doente e família, como também contribui para uma melhor intervenção do profissional de saúde, auxiliando-o a delinear um plano de ação adequado, uma vez que as convulsões não ocorrem no consultório médico (14,15).

Para formulação de um diagnóstico correto da epilepsia, é necessária a avaliação do histórico e classificação da convulsão (16). Esta avaliação pode realizar-se através da análise de vídeos realizados pela família, exames EEG anteriores, lesões detetadas por neuroimagem e deteção de antecedentes familiares.

O sistema de classificação mais indicado é subdividido em 3 níveis: tipo de convulsão, tipo de epilepsia baseada na convulsão, presença de síndrome epilético. No entanto, as comorbilidades e etiologias devem ser consideradas em todos os níveis (13,17).

Na figura I.1. encontra-se esquematizado de modo simplista, o sistema de classificação das convulsões, epilepsias e síndromes epiléticas proposto pela ILAE para uma melhor perceção da explicação seguinte.

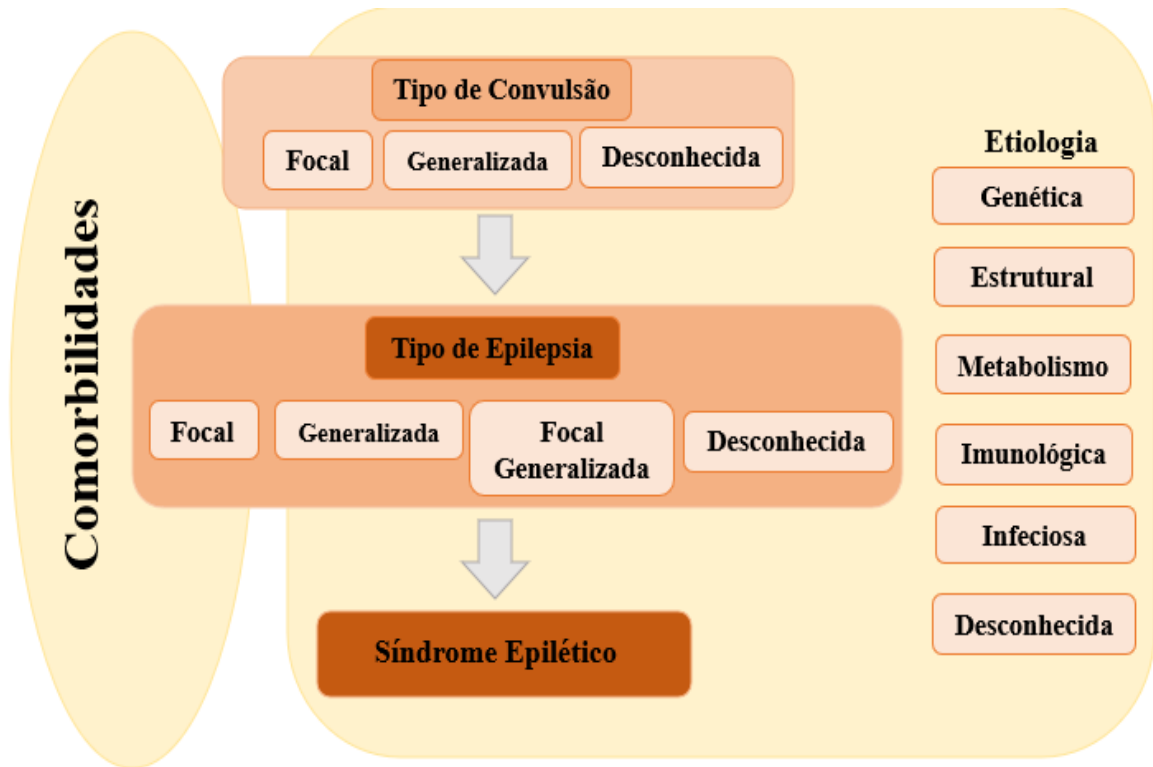


Figura I.1. - Esquema simplificado do sistema de classificação das convulsões, epilepsias e síndrome epilética proposto pela ILAE. Adaptado de (13).

O primeiro nível inicia pela confirmação do carácter epilético da convulsão. Muitos dos diagnósticos de epilepsia são incorretos devido à ocorrência de eventos designados por eventos paroxísticos (EPs). Um EP, pode ser de carácter epilético ou não epilético e classifica-se consoante a semiologia, etiologia e morbilidade do evento. Esta classificação também é aplicada nas convulsões, no entanto, as convulsões não são referidas como “eventos”. Os EP não epiléticos, também se podem dividir em psicogénicos ou orgânicos (18).

Uma vez confirmada a convulsão, esta deve ser classificada quanto ao tipo. A figura I.2 esquematiza a classificação detalhada das convulsões segundo a ILAE.

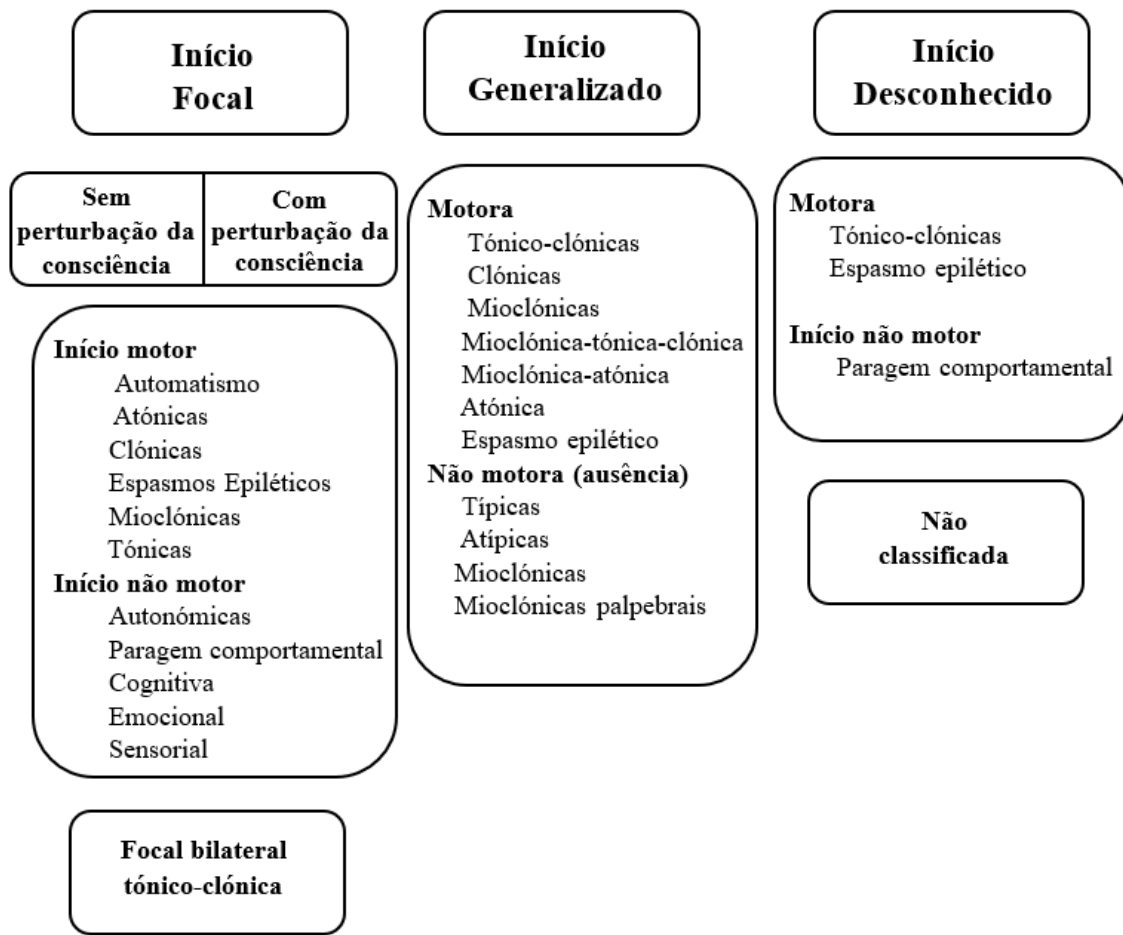


Figura I.2. - Classificação das convulsões de acordo com a ILAE. Adaptado de (19).

A convulsão pode subdividir-se em três grandes grupos, consoante o seu início: focal, generalizada ou desconhecida.

A **crise com início focal**, inicia num só hemisfério do cérebro e limita-se a uma área do córtex cerebral. No entanto, uma crise focal pode ativar locais próximos do foco ectópico. Pode ainda ser classificada segundo a perda ou não de consciência, se apresenta características motoras ou não e ainda, se apesar de ser de início focal, transitou para uma forma bilateral.

Em contraste, a **crise com início generalizado**, refere-se a convulsões com origem num ponto, mas que rapidamente, e de modo indistinguível, se distribui bilateralmente, afetando os dois hemisférios cerebrais. É também feita a distinção entre motora e não motora segundo a presença de sinais físicos na convulsão.

O termo **crise com início desconhecido**, surge para classificar a convulsão que não apresente o perfil correto para ser considerada focal ou generalizada. No entanto, um grande número de convulsões classificadas como desconhecidas são reclassificadas como focais ou generalizadas (2).

O segundo nível de classificação corresponde à definição do tipo de epilepsia. Baseia-se no tipo de convulsão para classificar a epilepsia em quatro grandes grupos: **focal (ou parcial), generalizada, generalizada-focal e desconhecida**. O diagnóstico clínico deve ser fundamentado pela análise de EEGs. No caso da epilepsia focal, o exame demonstra uma descarga unilateral e localizada, mas com aparência normal entre convulsões, enquanto o EEG de um doente com epilepsia generalizada apresenta atividade de *spike-wave* (SW) (12,13,20,21). Os doentes com epilepsia mista podem apresentar os dois tipos de EEG, sendo que nesta categoria estão inclusas as síndromes epiléticas de Dravet e Lennox Gastaut. A epilepsia do tipo desconhecida aplica-se a casos em que não se consegue definir com clareza se o doente sofre de convulsões de início focal ou generalizado (12,13,20,22).

O terceiro nível refere-se à identificação da existência de uma síndrome epilética. Existem vários parâmetros que devem ser considerados, tais como, idade de início das convulsões, tipo de convulsão, EEG, etiologia e presença de comorbilidades (17). Segundo a ILAE, a idade de início é o principal fator influenciador na distinção dos diferentes tipos de síndromes. Um síndrome epilético pode ser identificada em qualquer idade, no entanto, é na infância que surgem muitos dos diagnósticos clínicos (17,23,24). Síndromes específicas muitas vezes necessitam de tratamento específico por surgirem de uma causa específica, por exemplo, a síndrome de Dravet, depende de uma mutação no gene SCN1A que codifica a subunidade alfa-1 da proteína do canal de sódio dependente de voltagem (25).

1.3. A Etiologia

A classificação da epilepsia assume 6 categorias: genética, estrutural, metabólica imunológica, infecciosa e desconhecida.

A **etiologia genética**, define-se pela epilepsia resultante de uma alteração genética conhecida ou presumida. No entanto, poucos doentes conhecem uma causa específica genética para justificação do surgimento da doença. Isto porque, a maioria dos estudos são baseados na investigação do histórico familiar embora a tecnologia molecular esteja cada vez mais atualizada e a melhorar a deteção destas variantes. A epilepsia de carácter genético está geralmente relacionada com problemas cognitivos (22).

A **etiologia estrutural**, pode subdividir-se em origem congénita ou adquirida. A etiologia estrutural congénita, refere-se à epilepsia desencadeada por alterações estruturais cerebrais causadas por eventos de carácter congénito, como por exemplo displasia cortical e esclerose tuberosa. A etiologia estrutural adquirida, refere-se à epilepsia desencadeada por traumas como, infeções ou acidente vascular cerebral (AVC) (20,22,26,27).

A **etiologia metabólica**, surge quando o doente apresenta alguma condição que está comprovada como fator agravante para o surgimento da doença, como são exemplos, a deficiência no transporte da glucose, síndromes de deficiência de creatinina e citopatias mitocondriais (13).

Quanto à **etiologia imunológica**, existe evidência que a existência de inflamação do sistema nervoso central (SNC), culmina em crises convulsivas. São exemplos, as encefalites de Rasmussen e as encefalites anti recetor N-metil-D-aspartato (anti-NMDA) (13,27,26).

A **etiologia infecciosa**, refere-se a infeções do SNC, que desencadeiam crises convulsivas ou até mesmo epilepsia. São exemplos a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), malária e tuberculose (27,26).

A **etiologia desconhecida**, surge quando não é possível determinar uma causa específica (27,28).

1.4. Fisiopatologia

A epilepsia é uma doença muito complexa, e tal como descrito no subcapítulo anterior, pode ter diferentes etiologias e classificações, surgindo e atuando por mecanismos diferentes também (27).

Para compreender a fisiopatologia geral da epilepsia será necessário entender a origem da convulsão e como esta é despoletada (29). Qualquer pessoa não epilética pode sofrer uma convulsão provocada por um fator extrínseco como anormalidades eletrolíticas, toxinas ou até mesmo tumores. Para que exista um quadro de epilepsia, deve haver uma predisposição para ocorrência de convulsão sem nenhum fator provocante aparente, o que pode ser justificado a partir de anormalidades fisiológicas no cérebro do doente epilético. Estas anormalidades podem-se manifestar em vários níveis do SNC, como por exemplo, a nível iónico, nos recetores celulares, nas redes neuronais ou até mesmo devido à alteração de regiões específicas do cérebro (30).

De um modo geral, a convulsão resulta do desequilíbrio na homeostasia dos principais neurotransmissores, de entre os quais, o glutamato (principal neurotransmissor excitatório) e o ácido gama aminobutírico (GABA) (principal neurotransmissor inibitório).

A hiperexcitabilidade é normalmente prevenida porque a neurofisiologia mantém a estabilidade da membrana neuronal. Diferentes mecanismos que envolvem os iões de carga negativa, como os iões cloreto (Cl^-), e neurotransmissores inibitórios permitem que um único potencial de ação navegue de um neurónio para outro (30-32).

Para o funcionamento correto do neurónio é necessário um equilíbrio entre a quantidade de iões sódio (Na^+), Cl^- e potássio (K^+).

Tal como podemos observar na Figura I.3., o glutamato atua na excitação do neurónio promovendo o aporte de iões Na^+ e expulsão de iões K^+ . O GABA, por outro lado, atua na inibição da célula nervosa através da entrada na célula, juntamente com o aporte de Cl^- e expulsão de iões K^+ . As alterações na permeabilidade dos canais de iões dependentes de voltagem causam aumento da excitabilidade e diminuição da inibição neuronal (31).

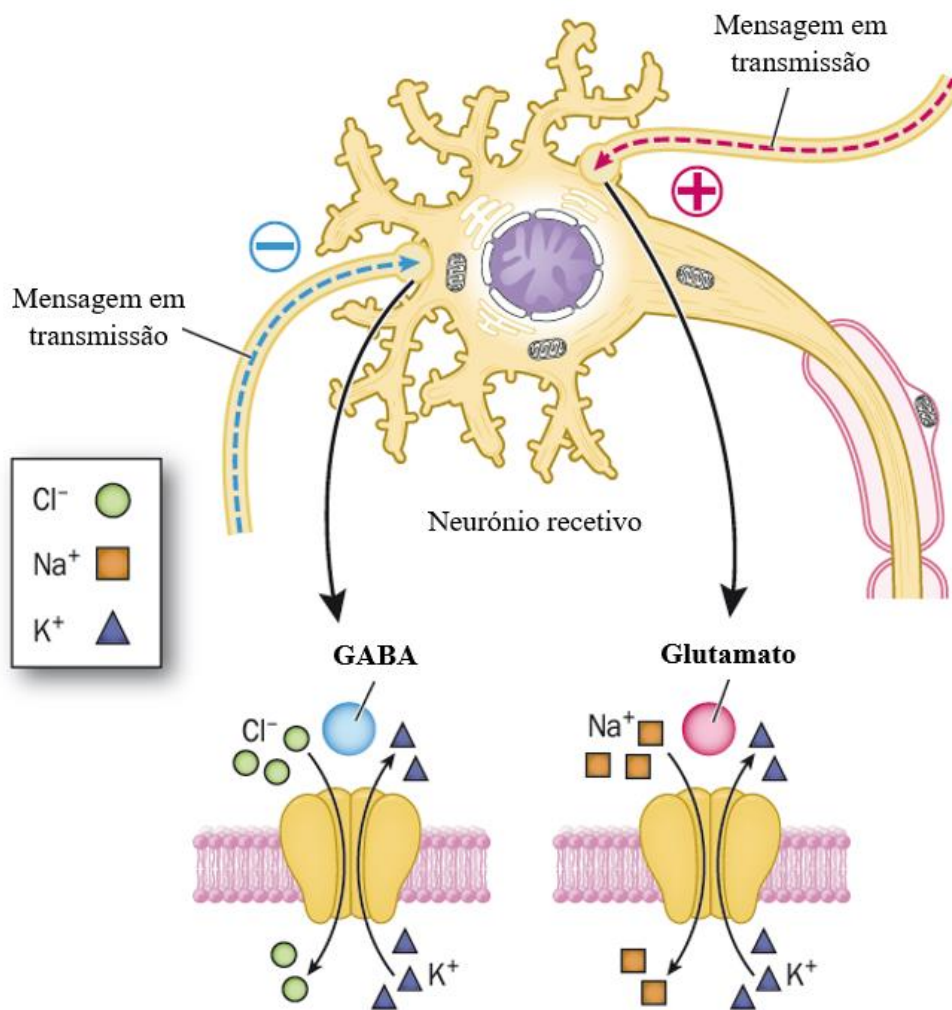


Figura I.3.- Diagrama do neurónio e papel dos neurotransmissores GABA (ácido gama aminobutírico) (círculo azul) e Glutamato (círculo rosa). Representação da troca iónica na membrana da célula nervosa, nomeadamente, Cl^- (íões cloreto) (círculo verde), Na^+ (íões sódio) (quadrado laranja) e íões potássio (triângulo azul). Adaptado de (30).

O desenvolvimento de fármacos antiepiléticos tem como base este mecanismo de transmissão iónica e atuação dos neurotransmissores. Sendo que a utilização dos FAE tem por base impedir o acontecimento do episódio epilético, havendo a distinção entre o controlo da epilepsia e a paragem do *status epilepticus* (30).

Sabemos que a convulsão resulta da desregulação brusca entre a inibição e excitação neuronal, exacerbando a fase excitatória.

Sendo o cérebro responsável pela maior parte das funções do corpo humano, ao ocorrer um desequilíbrio na excitação neuronal, o efeito daí decorrente irá evidenciar-se no órgão coordenado por essa rede neuronal. Assim, caso haja entropia na rede neuronal do córtex,

por exemplo, responsável pela visão, os sintomas da convulsão serão visuais. O mesmo acontece com as restantes redes neuronais que podem sofrer desregulação, podendo manifestar-se em alterações de carácter sensorial, gustativo ou motor.

A convulsão de início focal difere significativamente da convulsão de carácter generalizado, sendo por isso necessário distinguir cada uma na descrição da fisiopatologia da epilepsia (30).

A **convulsão de início focal** é caracterizada pela despolarização prolongada da membrana neuronal seguida de hiperpolarização, resultando em potenciais de ação de elevada potência, tal como pode ser observado no EEG representado na figura I.4 (33,34). Este evento denomina-se mudança paroxismal de despolarização (do inglês, *Paroxysmal depolarization shift* (PDS)).

A despolarização ocorre devido ao influxo de Ca^{2+} extracelular, promovendo a abertura dos canais de voltagem dependentes do ião de Na^{+} e conseqüente influxo de iões de sódio gerando potenciais de ação repetitivos. De seguida, ocorre a hiperpolarização, mediada principalmente pelos recetores GABA e influxo de Cl^{-} ou K^{+} .

Vários fatores estão associados com a transição de um potencial de ação desregulado e uma convulsão, mas para que o PDS escale para uma convulsão, tem de existir envolvimento de mais de um neurónio.

O início da convulsão de início focal pode ter origem na diminuição da inibição neuronal, ativação deficiente de GABA nos neurónios e aumento da ativação (33,34).

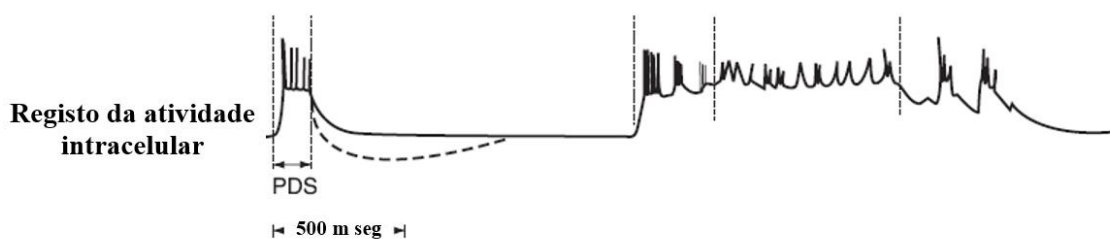


Figura I.4.- Registo em eletroencefalograma de uma convulsão de início focal intracelular através da aplicação de um agente convulsivante no córtex cerebral de um mamífero. PDS - Mudança paroxismal de despolarização (do inglês: *Paroxysmal depolarization shift*). Adaptado de (33).

A **convulsão de início generalizado**, difere da convulsão parcial por não se focar numa região do córtex cerebral específica, mas sim, no disparo elétrico recíproco que ocorre do tálamo ao córtex cerebral (30,32,34).

Neste tipo de convulsão, é possível identificar o fenômeno SW, nome atribuído à descarga de energia que ocorre neste tipo de evento. O SW equivale a correntes específicas de voltagem, geralmente de 3 Hertz, correntes de baixo limite regulados por íons Ca^{2+} . Também denominadas, correntes T (do inglês *low threshold*). Ou seja, as correntes T são as responsáveis pela amplificação das oscilações talâmicas que resultam na generalização da convulsão (30,32,34).

II- Epilepsia na mulher

A incidência e prevalência da epilepsia entre os sexos é muito semelhante, ainda assim, existem algumas diferenças fisiológicas e hormonais que influenciam a eficácia e segurança da terapêutica com FAE. Por esta razão, é necessário ter em atenção o género do doente para a definição de um tratamento farmacológico correto.

Neste capítulo serão salientados os principais efeitos hormonais na epilepsia, principalmente nas diferentes alturas da vida da mulher. Um maior enfoque será depositado na descrição das alterações fisiológicas ocorridas na mulher durante a gravidez e como é que esta mudança causa impacto na doença e no tratamento.

2.1. Epidemiologia

A epilepsia na mulher aponta para valores de prevalência correspondentes a 6,85 casos por cada 1000 mulheres (35,36), sendo que aproximadamente 33,4% das mulheres com epilepsia (MCE) manifestam crises epiléticas durante a gravidez, refletindo-se, em alguns casos, num aumento de 15,8% na frequência das convulsões (37). No entanto, dados apontam para que 74-94% das MCE livres de convulsões há pelo menos 9 meses ou 1 ano antes da gravidez podem continuar sem sofrer nenhuma crise durante a gestação (38).

Está também comprovado que as MCE apresentam o dobro do risco de malformações no feto, quando comparadas com as mulheres sem epilepsia. Este aumento de risco é dependente da dose e do tipo de medicação anticonvulsiva realizada (39).

2.2. Influência Hormonal

As hormonas esteroides sexuais, estrogénio, progesterona e testosterona, influenciam a excitabilidade cerebral através de mecanismos genómicos e não genómicos.

A progesterona e estrogénio são hormonas características da mulher. Sendo que o estrogénio existe em três formas principais, presentes em concentrações distintas nas diferentes fases da vida da mulher, sendo o estradiol predominante no período fértil, o estriol na gravidez e a estrona predominante na menopausa (36).

O estrogénio exacerba a resposta do glutamato por meio da potenciação do recetor NMDA e interfere com o mecanismo gabaérgico, aumentando a probabilidade da ocorrência de convulsão (40). Pode-se dizer, por isso, que o estrogénio apresenta um efeito pró-convulsivo, contrariamente à progesterona.

A progesterona, apresenta um efeito maioritariamente neuro-inibitório conferindo proteção contra o desencadear da convulsão (36). Esta hormona esteroide e o seu principal metabolito, alopregnanolona, são neuro-esteroides moduladores positivos dos recetores GABA_A e geram um aumento da atividade gabaérgica pós-sináptica, atuando, assim, como anticonvulsivantes (41).

Já as hormonas androgénicas, como a testosterona, exercem um efeito anticonvulsivante na sua generalidade. No entanto, o efeito surtido depende do metabolito que é formado a partir da testosterona, desencadeando uma resposta excitatória ou anticonvulsiva. Ou seja, caso a testosterona seja metabolizada formando 17 β -estradiol, o efeito sortido será pro-convulsivante. Caso sejam sintetizadas as moléculas androstenediol e dihidrotestosterona, o efeito sortido será anticonvulsivante (36,42).

Na gravidez, o estriol encontra-se em maiores concentrações por ser produzido em grandes quantidades pela placenta através de reações de aromatização do androgénio fetal e hidroxilação da estrona no fígado (43).

Embora o estradiol seja o subtipo de estrogénio com maior efeito exacerbante na excitabilidade neuronal, o estriol, também pode estar relacionado com o aumento da excitabilidade neuronal exacerbando a atividade epiléptica cerebral. Suspeita-se que esta ação do estriol, embora seja ainda pouco conhecida, esteja relacionada com a diferença de rácios na concentração plasmática de estrogénio/estradiol/estrona existente durante a gravidez (43).

2.3. Alterações morfológicas e impacto farmacocinético

A gravidez, para além de ser um dos grandes milagres da vida é também um enorme desafio para a mulher. Esta, sofre alterações endócrinas, fisiológicas e psicológicas durante 9 meses, o que terá impacto na manifestação da doença, eficácia farmacológica e segurança da terapêutica instituída.

A maioria das mulheres com epilepsia dão à luz um bebé saudável, no entanto, algumas sofrem um aumento da frequência de episódios convulsivos durante a gravidez. Isto, pode ser perigoso tanto para a mulher como para o feto. Sendo a perda fetal uma das consequências da ocorrência de convulsões prolongadas e o défice de desenvolvimento cognitivo, no caso de se observarem convulsões tónico-clónicas durante a gravidez (44).

No controlo da epilepsia, é necessário ter em mente, as alterações farmacocinéticas associadas à condição gestacional. Nomeadamente, as etapas de absorção, distribuição, metabolização e excreção.

A **absorção**, fica comprometida devido à ocorrência de vómitos e náuseas que diminuem a absorção no trato gastrointestinal e à diminuição da motilidade gástrica.

Durante a gravidez, ocorre aumento do potencial hidrogeniónico (pH) gástrico, principalmente devido ao aumento os níveis de progesterona o que promove a diminuição da secreção de ácido (45). Traduzindo-se, em termos farmacocinéticos, numa diminuição da concentração máxima (C_{max}) e tempo máximo (T_{max}) dos FAE com propriedades acídicas, devido ao aumento da fração ionizada, como é o caso do ácido valpróico (AV). Os fármacos com propriedades básicas, por ficarem maioritariamente na forma não ionizada sofrem aumento de C_{max} e T_{max} , como é o caso da fenitoína. Ou seja, ocorre

alteração na absorção do fármaco que por consequência, incita a biodisponibilidade oral alterada e potencial perda de eficácia (4,45-47).

A **distribuição**, sofre alteração devido ao aumento do volume sanguíneo e aumento do armazenamento de gordura e água corporal, culminando, no aumento do volume de distribuição (V_d).

Para além destas alterações, ocorre redução da concentração de proteínas plasmáticas, como a albumina e a glicoproteína ácida alfa-1, o que resulta na redução da ligação de fármacos com afinidade a estas proteínas, como é o caso da fenitoína e ácido valpróico. Esta alteração na distribuição, reflete-se em menores concentrações séricas do FAE.

No entanto, os efeitos da alteração do V_d serão diferentes de grávida para grávida, pois, todas as mulheres armazenam gordura em diferentes quantidades. Ou seja, uma mulher que experiencie um aumento significativo no armazenamento de tecido adiposo, e consequente alteração de rácio gordura/água, poderá revelar concentrações séricas de fármaco mais alteradas. Isto, quando comparada com uma grávida que não armazene tanto tecido adiposo (40,48).

A **metabolização** altera, principalmente devido à indução da metabolização hepática. Há modificação na atividade de proteínas do citocromo P450 (CYP) bem como nas proteínas do complexo uridina 5'-difosfo-glucuronosiltransferase (UGT), responsáveis pelas duas principais vias de metabolização farmacológica.

Por exemplo, com o aumento das reações de oxidação realizadas por proteínas CYP2D6 e CYP3A4, dá-se um aumento da *clearance* de fármacos de alta metabolização hepática e consequente diminuição da concentração sérica e diminuição de eficácia. Por outro lado, a diminuição da atividade de CYP1A2 e CYP2C19 e aumento do fluxo sanguíneo hepático, origina um menor valor de *clearance* de fármacos altamente metabolizados hepaticamente e consequente aumento das suas concentrações séricas e possível aumento de toxicidade (40,48).

Para além do CYP, as UGTs, cruciais para as reações de glucuronidação, também sofrem aumento, havendo maior atividade de isoenzimas UGT como UGT1A4 e UGT2B7 o que promove uma maior *clearance* hepática de fármacos metabolizados por esta via, como a lamotrigina, AV e carbamazepina. Como consequência, assiste-se a uma diminuição da concentração destes fármacos antiepiléticos no plasma (40,48).

Por fim, a **excreção**, é aumentada, devido ao aumento do fluxo sanguíneo renal e consequente aumento da *clearance* de fármacos maioritariamente excretados pelos rins, o que origina também menores concentrações plasmáticas de fármacos como por exemplo, a gabapentina, vigabatrina, levetiracetam e topiramato.

Todas estas alterações originam uma necessidade acrescida na monitorização dos níveis plasmáticos do fármaco e respetiva *clearance*. Qualquer uma ou todas estas alterações podem resultar em níveis alterados do FAE e em aumento da probabilidade de ocorrência das crises convulsivas, sendo por vezes necessária a substituição do fármaco ou o ajuste da dose do fármaco atual (35,49-51).

2.4. Planeamento da gravidez

Desde uma idade jovem, a MCE deve saber que a doença não impede o desenvolvimento de uma vida social e amorosa. Não sendo a epilepsia uma contraindicação à gravidez ou a um planeamento familiar estável.

Embora existam estudos que comprovem que a epilepsia participa no papel da infertilidade, muitos dos resultados devem-se à incapacidade da MCE manter uma vida amorosa estável, principalmente devido à doença mal controlada ou a gravidez não planeada. Neste contexto, não há certezas se as complicações na gravidez se devem à epilepsia per se ou aos FAE. A mulher deve estar instruída sobre a necessidade de uma contraceção adequada à sua situação clínica e da importância de um planeamento familiar antecipado (38,52).

A correta escolha do contraceptivo deve ser feita pela análise das possíveis interações farmacológicas entre o mesmo e o FAE escolhido. Por exemplo, indutores enzimáticos (como ex. fenobarbital e carbamazepina) aumentam o metabolismo do estrogénio e da progesterona, diminuindo, assim, a eficácia do contraceptivo. Pelo que, será preferível a utilização de um contraceptivo sem estes dois compostos. Alguns métodos alternativos com melhores resultados são métodos de barreira, dispositivos de libertação intrauterina de levonorgestrel ou injeção intramuscular de acetato de medroxiprogesterona (53).

Uma contraceção eficaz e segura apresenta uma relevância adicional na MCE, devido ao risco associado a uma gravidez não planeada, tanto para a mulher como para o feto. Existe

uma grande percentagem de mulheres em idade fértil tratadas com AV, um fármaco antiepilético teratogénico pelo que, através do planeamento da gravidez, o médico consegue avaliar outras alternativas terapêuticas que sejam favoráveis para o desenvolvimento do feto e para a mulher. No entanto, menos de metade das MCE refere ter uma gravidez planeada (54).

2.5. Benefícios da suplementação antes e durante a gestação

Na gravidez, é aconselhável que a mulher realize suplementação alimentar para garantir o correto desenvolvimento do feto e aporte necessário de nutrientes para a manutenção da saúde da mãe. A suplementação com ácido fólico deve integrar o planeamento pré-concepcional e o período gestacional de qualquer mulher, prevenindo o risco de complicações (35,36,49,51).

O ácido fólico, também conhecido como vitamina B9 ou folato, é essencial para o correto desenvolvimento estrutural e funcional do cérebro do feto e embora a evidência científica não seja totalmente clara, existe evidência que a suplementação com ácido fólico durante o período pré-natal pode diminuir efeitos teratogénicos provocados por FAE no feto (54,55). Embora os resultados sobre os efeitos do ácido fólico na redução de risco de malformações congénitas major (MCM) durante a gravidez sejam inconclusivos, o ácido fólico está positivamente relacionado com o melhor desenvolvimento cognitivo e diminuição do risco de desenvolvimento de traços autísticos (51).

Segundo a ILAE, a suplementação diária de ácido fólico deve ser de pelo menos 0,4 miligramas (mg) a 5 mg durante 3 meses antes da conceção e durante a gestação (56,57). Embora alguns FAE possam interferir com o ácido fólico, não existe evidência científica que comprove que a utilização de doses superiores deste micronutriente seja vantajoso para o aumento do efeito protetor nas MCE. Por outro lado, altas concentrações de ácido fólico estão relacionadas com um risco acrescido de desenvolvimento de cancro (49,51).

Em suma, os resultados de estudos realizados podem não ser totalmente assertivos sobre os efeitos visíveis do ácido fólico no desenvolvimento fetal, no entanto, em estudos comparativos entre o desenvolvimento fetal de grávidas com epilepsia e grávidas saudáveis demonstraram que a suplementação pré-gestacional e gestacional com ácido

fólico pode estar relacionado com o aumento do quociente de inteligência (QI), diminuição de traços autísticos e melhor desenvolvimento cognitivo (49,51) .

Na ausência de evidência que a suplementação com ácido fólico pode ser prejudicial para a saúde da mulher ou do feto, conclui-se que a mulher epilética deve ser aconselhada a realizar reforço com este suplemento.

Fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos podem estar relacionados com o aumento do metabolismo de vitamina K e a diminuição da síntese de fatores de coagulação dependentes da vitamina K em particular no feto. Algumas *guidelines* aconselham a suplementação com vitamina K durante o último mês de gestação e/ou administração de vitamina K ao recém-nascido para evitar a ocorrência de hemorragias (51,58).

No entanto, em estudos coorte que comparam a frequência de hemorragias na mulher grávida epilética (MGE) e na mulher sem epilepsia, não demonstraram que a MCE apresenta uma maior predisposição à ocorrência de hemorragia durante a gestação, durante o parto e até mesmo no recém-nascido (58). Quando comparados os resultados da suplementação de vitamina K em MCE e mulheres saudáveis, os resultados mantiveram-se muito semelhantes, pelo que, considera-se que a suplementação com vitamina K durante a gestação ainda é inconclusiva sendo necessária maior investigação (51,57,58).

III. Abordagem Terapêutica

Neste capítulo, serão abordados alguns dos principais fármacos antiepiléticos utilizados no tratamento da epilepsia. Será realizada uma abordagem dos diferentes mecanismos de ação de cada fármaco, bem como dos seus efeitos adversos, vantagens e desvantagens da sua utilização na MCE.

Estão ainda, apresentadas as alternativas não farmacológicas e não cirúrgicas indicadas como complemento da terapêutica farmacológica de modo a analisar a sua segurança na MGE.

Quadro III.1. – As três gerações de fármacos antiepiléticos aprovados na Europa. Adaptado de (60).

Geração do Fármaco	Fármaco antiepilético
1ª Geração	Brometo de Potássio
	Fenobarbital
	Fenitoína
	Primidona
	Sultiame
	Carbamazepina
	Ácido Valpróico
2ª Geração	Vigabatrina
	Oxcarbazepina
	Lamotrigina
	Gabapentina
	Felbamato
	Topiramato
	Tiagabina
	Levetiracetam
	Pregabalina
	Zonisamida
	Estiripentol
3ª Geração	Acetato de Eslicarbazepina
	Lacosamida
	Retigabina
	Bivaracetam
	Perampanel
	Rufinamida
	Cenobamato

3.1. Fenobarbital

O fenobarbital é um dos fármacos antiepiléticos mais antigos no mercado, sendo utilizado clinicamente desde 1904 (61). Pertence á classe dos barbitúricos, sendo que a maior parte dos barbitúricos apresentam algum tipo de atividade anticonvulsivante. Nos dias de hoje, continua a ser muito utilizado estando indicado para o tratamento de convulsões focais e generalizadas tónico-clónicas (61,60).

Este FAE está disponível tanto em preparação parentérica como oral por apresentar uma excelente biodisponibilidade oral. É maioritariamente metabolizado a nível hepático por reações de oxidação e glucuronidação, no entanto, cerca de um quarto da dose administrada é excretada na urina na sua forma inalterada (20,61).

O **mecanismo de ação** do fenobarbital consiste na ligação do fármaco ao recetor GABA_A. A ligação resulta no aumento do efeito do neurotransmissor inibitório através da abertura mais prolongada dos canais de cloreto mediados pelo GABA. Este mecanismo permite o aumento de influxo de iões de cloreto através da membrana, causando hiperpolarização neuronal, promovendo assim, uma menor probabilidade do alastramento da atividade convulsiva. O fenobarbital, pode ainda, inibir os canais de cálcio levando à diminuição da libertação de glutamato (61,60).

Em geral, o fenobarbital apresenta **efeitos adversos** de elevada gravidade e dependentes da dose. O principal efeito adverso é a sedação, no entanto, o fenobarbital também pode provocar, diminuição da pressão arterial e *rash* cutâneo em alguns casos (61,60,62) .

O uso continuado deste FAE pode originar diminuição da densidade óssea, contratura de *Dupuytren*, fibromatose palmar e capsulite adesiva (60).

Nas crianças, o uso de fenobarbital está associado ao desenvolvimento de hiperatividade. Por norma, os efeitos adversos do fenobarbital surgem principalmente na população geriátrica, pelo que nestes casos deve-se optar por FAE mais recentes (20,60,62).

3.2. Fenitoína

A fenitoína é utilizada clinicamente desde 1938, apresenta biodisponibilidade oral, existindo na forma de preparação parentérica para administração intravenosa (IV) ou

intramuscular (IM), em formulação oral ou como pró-fármaco, a fosfenitoína. Este fármaco é eficaz no tratamento contra convulsões focais e generalizadas tônico-clônicas. Porém, não é eficaz no tratamento de convulsões generalizadas mioclônicas e com ausência, podendo até mesmo agravar estes episódios (60).

Quanto ao **mecanismo de ação**, a fenitoína é um FAE inibidor e altamente seletivo dos canais de sódio, apresentando seletividade para os neurónios com descargas anormais sem afetar os neurónios em frequência normal de descarga, especialmente na zona motora do córtex cerebral (63). Atua pela ligação aos canais de sódio inativados, prolongando o período neuronal refratário. A fenitoína também atua nos canais de cálcio, embora com muito menor seletividade quando comparado com a inibição dos canais de sódio. A atividade surge por inibição rápida dos canais de cálcio tipo T presentes nos neurónios e consequente inibição do influxo de iões de cálcio (63,66).

Para além do bloqueio dos canais iónicos, a fenitoína, regula alguns neurotransmissores, dos quais: acetilcolina, serotonina, noradrenalina, dopamina, GABA e endorfinas. Em doses mais elevadas, este FAE inibe a recaptção neuronal do GABA e promove o aumento da proliferação dos recetores GABA, resultando num aumento do influxo de iões de cloreto e hiperpolarização impedindo assim, a propagação das descargas anormais de alta frequência (20,63,65).

Quanto aos **efeitos adversos** da fenitoína, estes podem incidir em diferentes sistemas de órgãos do organismo.

Embora este fármaco não seja tão propício a provocar efeito sedativo como o fenobarbital, a fenitoína, pode causar outros efeitos adversos limitantes. Tais como, a letargia, confusão e alterações no comportamento. Em doses elevadas, este FAE pode ainda causar ataxia, descoordenação, nistagmo, disartria e diplopia (20,63).

Para além dos sistemas mais relacionados com o SNC, a fenitoína pode ainda afetar o sistema endócrino, despoletando hipotiroidismo, perda das características do sexo masculino e desmobilização do esperma (60,66,67).

A toxicidade da fenitoína pode ainda surgir sob a forma de anemia aplástica ou megaloblástica, hipocalémia e hiperglicemia, para além de outros parâmetros bioquímicos que podem ser alvo de análise (20,60,66).

3.3. Carbamazepina e Oxcarbazepina

A carbamazepina e a oxcarbazepina são FAE eficazes no tratamento de convulsões focais e generalizadas tônico-clônicas. A carbamazepina, é muitas vezes atribuída como terapêutica de primeira linha nas convulsões focais e como segunda linha na epilepsia generalizada (20,60).

Embora o mecanismo de ação e a estrutura sejam muito semelhantes, estes fármacos diferem principalmente na biodisponibilidade. A carbamazepina está disponível em preparação oral e apresenta boa biodisponibilidade, no entanto, a oxcarbazepina apresenta uma biodisponibilidade oral excelente. A carbamazepina é metabolizada no fígado pela enzima CYP3A4, pelo que, fármacos com efeito indutor ou inibitório desta enzima podem afetar os níveis séricos deste FAE e conseqüentemente a eficácia do mesmo (60).

O **mecanismo de ação** não é totalmente conhecido, no entanto é semelhante ao mecanismo da fenitoína (65).

De um modo geral, a carbamazepina atua principalmente pela inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem. Esta ligação, aumenta a fase inativa e inibe a geração de potenciais rápidos quando o neurónio está sob estímulo de despolarização, sendo o efeito superior com o aumento dos disparos neuronais. Para além da ação nos canais de sódio, a carbamazepina, diminui a excitabilidade neuronal e aumenta a inibição por alteração dos canais de potássio e cálcio ou atuando no GABA, glutamato ou qualquer outro neurotransmissor com papel na atividade convulsiva como por exemplo inibição dos recetores de NMDA e a acetilcolina (20,60,65).

A oxcarbazepina, tal como o nome indica, é similar à carbamazepina em termos de estrutura química e mecanismo de ação. Apresenta um metabolito ativo, o derivado 10-monohidroxi (MHD), capaz de bloquear os canais de sódio sensíveis a voltagem. Pode ainda, aumentar a condução do potássio e modular a atividade de canais de cálcio de grande voltagem (60,65).

Quanto aos **efeitos adversos**, os destacados como mais comuns, identificados na utilização da carbamazepina, incluem, náuseas, cefaleias, vertigens, cansaço e sedação. O efeito adverso mais comum, tanto na utilização da carbamazepina como da oxcarbazepina é a hiponatremia, no entanto, o risco de hiponatremia é superior na terapêutica com oxcarbazepina (20,60,68).

3.4. Ácido Valpróico

O ácido valpróico, presente como um sal sódico ou semi-sódico, de magnésio ou como ácido, apresenta a denominação geral de valproato. O nome valproato surgiu como termo correto para referenciar todas as formas do ácido valpróico. Incluindo o pró-fármaco valpromida (20,60).

O ácido valpróico encontra-se comercializado desde 1960 e obteve a sua aprovação pela *Food and Drug Administration* (FDA) a 28 de fevereiro de 1978 (20,69). Este FAE está disponível tanto na forma parentérica como oral, apresentando biodisponibilidade quase completa por via oral (60).

O AV é um dos maiores pilares terapêuticos na farmacoterapia anticonvulsivante, devido à sua eficácia, tolerabilidade e largo espectro de ação (20,38,60). É um fármaco que pode ser utilizado tanto em monoterapia como em politerapia para o tratamento de todas as convulsões de início generalizado e focal. O AV atua através de um efeito neuroprotetor, anti-maníaco, anti-enxaquecas e anti-proliferativo (72), sendo também utilizado no tratamento do distúrbio bipolar, enxaquecas e recentemente, é alvo de estudo no tratamento de variados tipos de cancro (20,73,74).

O **mecanismo de ação** exato do AV é desconhecido. No entanto, sabe-se que atua por quatro mecanismos diferentes: Inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem, inibição das GABA transaminases, promoção da síntese de GABA, e modulação dos canais de cálcio (20,60,69,75).

o AV ao promover a inibição dos canais de sódio dependentes de voltagem, bloqueia a entrada de íões de sódio para os neurónios, levando à diminuição da excitabilidade neuronal, prevenindo a propagação e geração de convulsões (75).

A inibição da função das enzimas GABA transaminases, responsáveis pela degradação do neurotransmissor GABA contribui para o aumento dos níveis existentes do neurotransmissor no cérebro. O aumento da sua atividade inibitória proporciona a diminuição da excitabilidade neuronal e conseqüentemente evita o surgimento da convulsão (75).

O AV estimula a síntese de GABA através do aumento da atividade e expressão do ácido glutâmico descarboxilase (GAD). O GAD é uma enzima responsável pela conversão de

glutamato em GABA. Este processo contribui para o aumento dos níveis cerebrais de GABA e conseqüentemente aumento da sua atividade inibitória. O GABA é sintetizado a partir do α -cetoglutarato pela via do ciclo do ácido tricarboxílico e metabolizado em succinato semialdeído pela GABA transaminase, tal como é possível observar na figura III.1. O succinato semialdeído é depois transformado em succinato pela succinato semialdeído desidrogenase. Suspeita-se que o AV atue na inibição tanto da transaminase do GABA como do succinato semialdeído desidrogenase, elevando as concentrações de GABA, por impedimento da sua degradação, e conseqüentemente aumento da atividade inibitória (69,75).

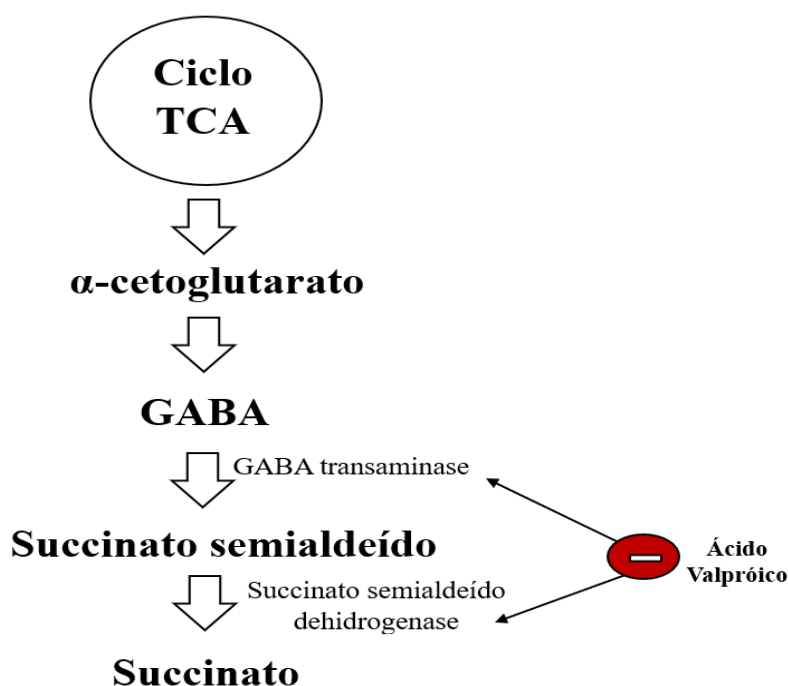


Figura III.1. - Mecanismo de ação do ácido valpróico. A figura ilustra o percurso metabólico da síntese do GABA (ácido aminobutírico). TCA- Ácido tricarboxílico. Adaptado de (75).

O AV apresenta ainda ação moduladora dos canais de cálcio tipo T e tipo L. Estes canais são cruciais na sinalização neuronal, libertação de neurotransmissores, expressão genética e sobrevivência celular. O efeito exato do AV nos canais de cálcio ainda não é totalmente conhecido, no entanto, a inibição dos canais de cálcio tipo T surge como sendo um mecanismo benéfico no tratamento das convulsões de ausência, e a estimulação dos canais tipo L tem sido sugerida como tendo impacto ao nível da neuroproteção (69,75,76).

Para além destes mecanismos mais relacionados com o controlo da epilepsia, o AV demonstrou também efeito antipsicótico e neuropsiquiátrico através do aumento dos níveis extracelulares de 5-hidroxitriptamina (5-HT) e dopamina (DA) (69).

Quanto aos **efeitos adversos**, o ácido valpróico é um FAE altamente teratogénico, e com algumas limitações que podem levar à suspensão da terapêutica com este fármaco. Alguns destes efeitos teratogénicos são defeitos no desenvolvimento cognitivo, *spina bífida* e fenda palatina (20,69,75). O efeito adverso mais frequente do AV é o aumento de peso, sendo este muitas vezes a principal razão de descontinuação da terapêutica (20,38).

Na mulher, o AV pode aumentar a probabilidade de desenvolvimento de ovário poliquístico, desregulação no ciclo menstrual e até mesmo, diminuição na fertilidade (38,75). Todos estes efeitos indesejáveis devem ser do conhecimento da mulher no momento de decisão da terapêutica mais adequada, com base no benefício-risco para a mesma (20,60,69).

Quando comparado com outros FAE clássicos, como por exemplo, o fenobarbital, o efeito adverso de sedação não se demonstra um problema. Por outro lado, o AV pode provocar alguma neurotoxicidade e queda de cabelo, embora este último não seja acentuado. Para além dos efeitos adversos mais específicos, o AV pode também provocar náuseas, irritação gástrica, tremor, vómitos e tonturas. O fármaco está contraindicado em caso de insuficiência hepática e pancreática (20,38,60,69).

A nível hepático, existe forte evidência científica que o AV provoca hepatotoxicidade por diferentes mecanismos, sendo o principal o aumento das transaminases hepáticas (69,75). A utilização deste fármaco em crianças com idade inferior a 2 anos pode levar a falha fulminante do fígado (69).

3.5. Lamotrigina

A lamotrigina é um fármaco de primeira linha no tratamento de convulsões focais e generalizadas tónico-clónicas em epilepsias de largo espetro, embora não esteja aprovado para monoterapia inicial. Por outro lado, demonstrou menor eficácia quando comparado com o ácido valpróico no tratamento da epilepsia idiopática generalizada. Este FAE,

existe apenas em preparação oral devido à sua excelente biodisponibilidade oral (20,60,77).

O **mecanismo de ação** exato da lamotrigina não é totalmente conhecido, supõe-se, no entanto, que atue maioritariamente através da inibição de correntes de sódio. Por outro lado, como é eficaz no tratamento de convulsões com ausência, pressupõe-se que este FAE apresente algum outro mecanismo de ação não conhecido (20,60).

Esta inibição dá-se através da ligação a canais de sódio inativados facultando um efeito de supressão na libertação de glutamato. Ao contrário da ação da carbamazepina e da fenitoína, a lamotrigina, apresenta influência seletiva em neurónios que sintetizam aminoácidos de efeito excitatório, dos quais: glutamato e aspartato (20,60,77).

Um estudo *in vivo*, realizado em ratos, demonstrou que a eficácia antiepilética da lamotrigina não se deve apenas ao bloqueio de canais de Na⁺. Mas sim, pelo bloqueio simultâneo de canais de Ca²⁺ do tipo R, N e Q (60,65,78).

Para além deste efeito, a lamotrigina apresentou também afinidade mais fraca para diferentes recetores, dos quais, recetores de serotonina 5-HT₃, adenosina, adrenérgicos $\alpha 1/ \alpha 2/\beta$, dopamina, GABA, entre outros (65,77).

Os principais **efeitos adversos** provocados pela lamotrigina, incluem, insónia, *rash* cutâneo, dor de cabeça, tonturas, sonolência, ataxia e cansaço. Para além destes sintomas, na população geriátrica, pode ocorrer atraso cognitivo devido ao uso continuado do fármaco. Nas crianças há aumento da labilidade emocional.

Em geral, a lamotrigina é considerada um fármaco bem tolerado, embora a insónia seja descrita como um fator limitante (20,60,77).

3.6. Gabapentina

A gabapentina é um FAE disponível apenas em preparação oral. Apresenta uma biodisponibilidade muito baixa que diminui com o aumento da dose. Esta diminuição da biodisponibilidade inversamente proporcional ao aumento de dose deve-se ao mecanismo de transporte do fármaco altamente saturável, ou seja, maiores doses impedem o transporte correto do FAE, diminuindo a sua biodisponibilidade (60,79) .

Em termos de indicações terapêuticas na epilepsia, a gabapentina é considerada de pequeno espectro. Está indicada no tratamento de convulsões focais, no entanto, com a grande desvantagem de poder exacerbar as convulsões mioclônicas (60).

O **mecanismo de ação** exato da gabapentina ainda é incerto. No entanto, a gabapentina, foi desenvolvida de modo a ser um análogo do neurotransmissor GABA, mas sabe-se que, o seu principal mecanismo de ação deve se à ligação à subunidade alfa-2-delta do canal de cálcio dependente de voltagem, o que resulta, na inibição da entrada de íons cálcio para o interior da célula e atenua a libertação de neurotransmissores quando ocorre hiperexcitabilidade (20,65).

A gabapentina, apresenta uma absorção variável sendo pouco absorvida em doses elevadas. Quanto à excreção, este FAE é maioritariamente excretado na sua forma inalterada (20).

Quanto aos **efeitos adversos**, embora a gabapentina seja um fármaco bem tolerado, é teratogénico e pode estar relacionado com alguns efeitos indesejáveis. Alguns destes efeitos são dificuldade respiratória, hipoventilação, miopatias, tosse, tonturas, astenia e comportamentos suicidas ou de automutilação (20,60,80).

3.7. Topiramato

O topiramato é um FAE considerado de largo espectro, está indicado para o tratamento de convulsões tónico-clónicas de início focal ou generalizado, mas não é eficaz contra convulsões generalizadas com episódios de ausência (60). Este fármaco apresenta uma excelente biodisponibilidade oral, existindo por isso apenas em preparação oral (20,60).

O **mecanismo de ação** exato do topiramato não é totalmente conhecido. No entanto, o fármaco demonstrou atividade *in vitro* nos canais de sódio dependentes de voltagem, nos canais de cálcio e nos recetores do GABA e glutamato, promovendo igualmente a redução da atividade dos recetores ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metilisoxazol-4-propiónico (AMPA) (81).

In vitro, o topiramato bloqueou parcialmente e reversivelmente os canais de sódio com maior eficácia que a carbamazepina, sendo este, um dos fatores dominantes no controlo da convulsão (82). Para além deste efeito direto, o topiramato demonstrou ainda aumento

do controlo da temperatura, auxiliando na prevenção da convulsão induzida pela hipertermia (83).

Também *in vitro*, o topiramato reduziu correntes elevadas do tipo L ativadas pelo cálcio e tipo R em neurónios CA1 do hipocampo, o que reduziu a atividade epilética. Adicionalmente promoveu o aumento das concentrações neuronais de GABA.

O topiramato também sortiu efeito antiepilético pela inibição alostérica da atividade de recetores AMPA e de cainato, sem afetar os recetores NMDA. Diminuiu também, a fosforilação de subunidades de glutamina R1 em astrócitos corticais em cultura, contribuindo assim para a diminuição dos níveis de glutamato (65,81).

Quanto aos **efeitos adversos**, o topiramato é menos bem tolerado quando comparado com a lamotrigina, principalmente devido aos efeitos indesejáveis de atraso cognitivo, diminuição da atenção e da memória e redução da fluidez verbal.

Outros efeitos indesejáveis do topiramato são sedação, fadiga, tonturas, ataxia e até mesmo depressão, alguns dos efeitos mais comuns nos FAE (65,81). Para além destes efeitos, o topiramato também é utilizado para a perda de peso em alguns casos em que seja vantajoso, aproveitando esse efeito secundário do fármaco (20,84).

3.8. Levetiracetam

O levetiracetam encontra-se disponível para administração oral e IV apresentando uma boa biodisponibilidade. Como indicação terapêutica, o levetiracetam é aconselhado como primeira linha no tratamento e convulsões tónico-clónicas de início focal ou generalizado e é o único FAE com eficácia comprovada contra convulsões mioclónicas generalizadas (60).

O seu **mecanismo de ação** principal, consiste na ligação do fármaco à proteína vesicular sináptica 2A (SV2A), atuando por diminuição não específica da libertação de neurotransmissores excitatórios quando presente um estado de hiperativação (60).

Para além da ação na proteína SV2A, o levetiracetam demonstrou também efeito bloqueador parcial nas correntes de cálcio tipo N, inibição de correntes mediadas pelo recetor AMPA nos neurónios corticais e limitação da libertação tanto de glutamato como de GABA (65,85).

Os **efeitos indesejáveis** mais comuns do levetiracetam incluem, fadiga, dor de cabeça e sonolência. Alguns dos efeitos indesejáveis comuns incluem ataxia, tremor, tonturas, diplopia, amnesia, distúrbio de atenção, depressão, insônia e vômitos (60,86).

3.9. Pregabalina

A pregabalina está disponível apenas em preparação oral e apresenta uma biodisponibilidade elevada não dependendo da dose, ao contrário do que acontece com a gabapentina. É considerada um FAE de pequeno espectro estando indicada para o tratamento de convulsões de início focal, no entanto não apresenta grande eficácia e pode inclusive aumentar o risco de exacerbação de convulsões de início generalizado do tipo mioclônicas e de ausência (60).

Quanto ao **mecanismo de ação**, a pregabalina é um FAE estruturalmente similar ao GABA (60). No entanto, com a grande diferença que a molécula foi modificada de modo a se tornar num análogo lipofílico do neurotransmissor inibitório. Assim, o fármaco consegue realizar a difusão pelas paredes dos vasos sanguíneos cerebrais mais facilmente. Embora exista esta similaridade estrutural, a pregabalina, não se liga diretamente aos recetores GABA nem é metabolizado de modo a realizar a ligação.

Demonstrou atividade por ligação a subunidades alfa-2-delta dos canais de cálcio dependentes de voltagem, presentes nos tecidos do SNC. Esta ligação resulta na diminuição da despolarização induzida pelo cálcio e reduz a libertação de neurotransmissores excitatórios como o glutamato (60,87).

Quanto aos **efeitos adversos**, é um FAE geralmente bem tolerado. No entanto, alguns dos efeitos indesejáveis mais comuns são sonolência, tonturas, xerostomia, aumento de peso, aumento do apetite e obstipação (60,88).

3.10. Lacosamida

A lacosamida está disponível em formulação para administração parentérica e oral, apresentando uma biodisponibilidade oral excelente. A lacosamida é considerada um FAE de pequeno espectro, no entanto, não provoca risco de exacerbar outro tipo de convulsões. Está indicado para o tratamento de convulsões de início focal (60).

O mecanismo de ação da lacosamida não é totalmente conhecido. No entanto, sabe-se que previne a atividade epilética por redução lenta dos canais de sódio.

Para além do efeito nos canais de sódio, este FAE demonstrou atividade como modulador da proteína 2 mediadora da resposta da colapsina (CRMP-2). A CRMP-2 é uma proteína citosólica expressa em grande quantidade nas células do SNC responsável pelo controlo da polaridade neuronal e crescimento axonal (89).

Esta proteína atua através do estado de fosforilação regulado por diferentes cinases. Estas cinases estão ligadas à origem da atividade epilética original do lóbulo temporal do cérebro. A lacosamida inibe a polimerização da tubulina pela CRMP-2, este mecanismo torna-o um potencial fármaco anti-epileptogénico atuando contra a perda de neurónios e contra a atividade epilética (60,90,91).

Para além destes mecanismos, a lacosamida também demonstrou alguma atividade nos recetores GABA (90).

Os principais **efeitos adversos** da lacosamida são muito semelhantes a quase todos os FAE anteriores, inclui, tonturas, dor de cabeça, náuseas, vómitos e sedação quando aplicada em maiores concentrações (60,90).

De modo a facilitar a compreensão das diferentes vias de administração, mecanismo/s de ação, efeitos adversos e espectro de ação, o Quadro III.2, resume as características de cada FAE referido neste capítulo.

Quadro III.2. – Informação resumo sobre as características de cada fármaco antiepilético analisado anteriormente.

Fármaco Antiepilético	Via de administração	Mecanismo/s de ação	Efeitos Adversos	Espectro de ação
Fenobarbital	Parentérica Oral	Agonismo do GABA	Sedação Diminuição da pressão arterial	Convulsões focais e generalizadas
Fenitoína	Parentérica Oral	Inibição dos canais de Na ⁺	Sedação Hiperglicemia Letargia	Convulsões focais
Carbamazepina e Oxcarbazepina	Oral	Inibição dos canais de Na ⁺	Náuseas Cefaleias	Convulsões focais
Ácido Valpróico	Parentérica Oral	Inibição dos canais de Na ⁺ Inibição das GABA transaminase Modulação dos canais de Ca ²⁺	Aumento de peso Síndrome do ovário poliquístico	Convulsões focais e generalizadas
Lamotrigina	Oral	Inibição dos canais de Na ⁺ Modulação dos canais de Ca ²⁺	<i>Rash</i> cutâneo Tonturas	Convulsões focais e generalizadas
Gabapentina	Oral	Modulação dos canais de Ca ²⁺	Sonolência Ataxia	Convulsões focais
Topiramato	Oral	Inibição dos canais de Na ⁺ Modulação dos canais de Ca ²⁺	Perda de peso Ansiedade Tremores	Convulsões focais e generalizadas
Levetiracetam	Parentérica Oral	Ligação a SV2A	Fatiga Agitação	Convulsões focais e generalizadas
Pregabalina	Oral	Inibição dos canais de Na ⁺ Modulação dos canais de Ca ²⁺	Aumento de peso sonolência	Convulsões focais
Lacosamida	Parentérica Oral	Inibição dos canais de Na ⁺	Náusea Vômitos	Convulsões focais

Na⁺- ião de sódio, Ca²⁺- ião de cálcio, SV2A- proteína vesicular sináptica 2A

3.11. Alternativas terapêuticas

As alternativas não farmacológicas e não cirúrgicas estão indicadas como complemento da terapêutica farmacológica em doentes com epilepsia farmacorresistente e/ou refratária.

Têm sido alvo de estudo a utilização de óleo de canabidiol (CBD), a influência da microbiota intestinal no controlo da epilepsia interligada com uma dieta cetogénica, a estimulação profunda do cérebro, a estimulação do nervo vago e a simulação magnética transcranial para controlo da epilepsia

Neste capítulo não serão abordadas as diferentes abordagens cirúrgicas possíveis para o tratamento da doença, mas sim a segurança e vantagem da utilização das alternativas terapêuticas não farmacológicas na mulher grávida.

3.11.1. Canabidiol

A *Cannabis* sativa, tem sido alvo de diversos estudos na área da saúde devido às suas propriedades medicinais. Nesta planta, é possível extrair dois fito-canabinóides principais: o tetrahydrocannabinol (THC), composto psicoativo principal e o canabidiol (CBD).

O CBD, demonstrou resultados no tratamento da dor aguda e crónica, ansiedade, osteoartrites, dores de cabeça, insónia, anorexia, cancro e tratamento da epilepsia refratária ou resistente. Quando comparado com o THC, o CBD revela um melhor perfil de segurança por despoletar menos efeitos secundários e por ser menos psicogénico, sendo geralmente mais bem tolerado (92,93).

O Epidiolex[®] é um medicamento derivado da planta *Cannabis* autorizado pela FDA para tratamento da epilepsia. Em 25 de junho de 2018, a FDA aprovou o Epidiolex[®], um óleo de CBD cuja indicação terapêutica contempla o tratamento de convulsões associadas a formas de epilepsia mais complexas, como o síndrome de Lennox-Gastaut e o síndrome de Dravet (92). Mais tarde, em julho de 2020, a FDA aprovou a utilização do óleo de CBD no tratamento de convulsões associadas a esclerose tuberosa (92,94).

O Sativex[®] é também um medicamento derivado da planta canábis constituído por THC e CBD na proporção de 50:50. Pode ser aconselhado no auxílio do tratamento da epilepsia (93).

Embora não seja totalmente conhecido o mecanismo de ação do CBD na epilepsia, é conhecido que o CBD apresenta como alvos o glutamato e o GABA. Assim, pensa-se que este atue através da redução de excitabilidade neuronal por auxílio na regulação da libertação de glutamato, mas, principalmente pela interação com o neurotransmissor GABA exacerbando a resposta inibitória (92,95).

Com o aumento da procura e do consumo de produtos derivados da *Cannabis*, tornou-se crucial estudar o perfil de segurança desta planta na mulher grávida. No entanto, os canabinóides conseguem atravessar a barreira hematoencefálica e placenta bem como ser transferidos através do leite materno, o que pode estar associado a um risco acrescido de efeitos teratogénicos (92,96,97), embora seja necessário a realização de mais estudos que comprovem a teratogenicidade do CBD. O consumo de canabinóides está associado a nascimentos prematuros, nados mortos e alterações no desenvolvimento cerebral do feto (92).

Não obstante a evidência científica sobre a segurança da utilização de canabidiol na gravidez não seja totalmente clara, várias mulheres em período de gestação têm vindo a explorar a alternativa do CBD no tratamento de sintomas comuns como náuseas, insónia, dor e ansiedade, mas continua a ser uma opção terapêutica pouco utilizada na MGE (92).

3.11.2. Dieta cetogénica

Evidências científicas demonstram que o metabolismo da glicose se encontra comprometido em áreas do cérebro com características epiletogénicas, e que os défices energéticos podem desencadear a disrupção de gradientes iónicos com a consequente despolarização neuronal e geração de crises convulsivas. A dieta cetogénica (DC) consiste numa dieta rica em lípidos e baixa em proteínas e hidratos de carbono. Associado a uma restrição nas calorias e fluídos ingeridos, a dieta assemelha o estado de *fasting* e inanição, de modo a aumentar a produção de corpos cetónicos, como o acetoacetato e o β -hidroxibutirato, que irão constituir fontes adicionais de energia para o cérebro. Assim, há um aumento da utilização de gordura pelo metabolismo para geração de energia,

através do metabolismo dos lípidos no fígado induzindo a formação de corpos cetónicos e cetose urinária (98,99).

Existem três tipos diferentes de DC (20):

- **DC clássica**, constituída pela dieta normal, suplementada com triglicéridos de cadeia longa, o que constitui um rácio de gordura por proteína e hidratos de carbono de 4:1;
- **Dieta modificada de Atkins (DMA)**, esta dieta, consiste no aumento da ingestão de lípidos e baixo aporte de hidratos de carbono, sem controlo das calorias e proteínas com rácio de 0,9:1;
- **DC de triglicéridos de cadeia média**, com rácio triglicéridos por proteína e hidratos de carbono de 1.2:1. Esta dieta é normalmente realizada pelos doentes que não tolerem as restrições da DC clássica. (100-102).

A DC pode ser eficaz em epilepsias refratárias, sendo mais eficaz em epilepsias de carácter generalizado. No entanto, o maior benefício foi identificado no síndrome de Dravet e espasmos infantis (100).

O mecanismo de ação da DC não é totalmente conhecido, no entanto, existe evidência científica que comprova que a DC aumenta a produção de energia no cérebro e, por consequência, o tecido cerebral torna-se mais resistente ao stress oxidativo característico da convulsão, ou seja, o aumento no metabolismo neuronal provocado pela DC compensa o défice gerado durante o episódio epilético e falhas transitórias na inibição gabaérgica (20,103). A função mitocondrial pode estar também envolvida neste efeito, uma vez que, há alteração na reserva de energia culminando em estabilização sináptica e diminuição da excitabilidade neuronal com consequentemente diminuição dos episódios convulsivos (101).

Em alguns estudos, a suplementação com corpos cetónicos, demonstrou também atividade inibitória direta no transporte vesicular do glutamato e relação com alguns neurotransmissores e canais de potássio sensíveis a adenosina trifosfato (ATP) (101).

A DC deve ser adequada a cada doente e associada à quantidade correta de determinadas vitaminas e minerais. Vários estudos demonstram que a utilização desta dieta em associação com a farmacoterapia provoca um sinergismo no controlo da epilepsia

refratária. No entanto, devido às fortes restrições alimentares necessárias para a sua implementação, a DC acaba por cair muito em desuso pelos doentes epiléticos (102,104).

Embora os resultados desta dieta já sejam conhecidos há algum tempo, existem poucos estudos realizados sobre os efeitos da DC em mulheres epiléticas grávidas (99,104).

Em 2017, Louw E. *et al*, estudaram dois casos de mulheres grávidas com epilepsia que realizaram a DC para controlo da doença (99).

No primeiro caso, foi realizada a dieta como monoterapia, uma vez que, a farmacoterapia não era bem tolerada devido a efeitos adversos. A MCE sofria de episódios convulsivos muito frequentes, cerca de 3 a 5 episódios por dia e, ao longo do tempo notou que ao ingerir hidratos de carbono em maior quantidade, a duração da convulsão aumentava. Durante a gravidez, iniciou a DC adequada ao seu perfil juntamente com suplementação de ferro e vitaminas A, D e E. Com a DC, a mulher de 27 anos diminuiu significativamente os episódios convulsivos conseguindo alcançar uma ausência de crises até dois dias por semana, resultados não antes conseguidos com a farmacoterapia. Todo o processo de gestação ocorreu sem qualquer problema resultando num bebé saudável e sem complicações a nível físico e com bom desenvolvimento neuronal (99).

No segundo caso, foi estudada a eficácia da DC como terapia adjuvante. Uma mulher de 32 anos, com quadro de epilepsia complexo desde os 14 anos. Aos 14 anos, a doente desenvolveu episódios convulsivos de carácter parcial, sendo medicada com AV. No entanto, este FAE provocou aumento acentuado do peso da doente sendo necessário alterar a medicação. O AV foi então substituído pela carbamazepina, terapêutica que se manteve durante alguns anos mesmo sendo comum o surgimento de 8 episódios convulsivos por mês. Para tentar melhorar o quadro clínico da MCE, foi iniciada a DMA. Durante a realização de DMA as convulsões cessaram, no entanto, durante o planeamento de gravidez, a carbamazepina foi substituída por levetiracetam, que, por sua vez, por não ser bem tolerado, foi substituído pela lamotrigina. Neste caso, a DC foi mantida durante o período de gestação sendo ajustados os níveis nutricionais necessários, bem como suplementação com ácido fólico, cálcio e vitamina D. O parto foi realizado sem complicações, às 40 semanas e o bebé nasceu com deformações auriculares (99).

Embora a DC seja um tratamento promissor para o controlo da epilepsia, esta dieta acarreta alguns efeitos adversos como distúrbios gastrointestinais, dos quais são exemplo vómitos e diarreia, assim como hipercolesterolemia e cálculos renais (20).

Em suma, conseguimos analisar estes dois casos e assumir que existe algum potencial na utilização da DC na MGE, no entanto, os estudos realizados são parcos e a literatura disponível ainda não é totalmente esclarecedora (20,98,99,102,104,105).

IV. Abordagem terapêutica na mulher grávida

Na escolha da farmacoterapia mais aconselhada na mulher grávida, não existe evidência científica suficiente que compare os diferentes fármacos utilizados no controlo da convulsão por uma MGE e uma ME não grávida (49,55,106).

No aconselhamento farmacológico da MGE, há, no entanto, algumas precauções gerais que devem ser salientadas. Uma das quais, a importância de tanto o médico especialista, como a doente, possuírem conhecimento sobre o risco-benefício do início ou continuação de FAE durante o período de gestação, devendo ser avaliada a necessidade de monitorização dos níveis séricos do FAE escolhido não só para controlo da eficácia, mas também para garantir a segurança do tratamento (20,48,107,108).

No entanto, é importante controlar a convulsão caso esta aconteça. Uma vez que, a crise convulsiva apresenta riscos associados para o bebé e até mesmo para a mãe. No bebé podem ocorrer malformações graves, como por exemplo, perturbações no desenvolvimento cognitivo ou até mesmo morte fetal e na mãe, o risco apresenta-se principalmente associado a uma provável queda durante a crise convulsiva (20,49,50,54,55,57).

Assim, é necessário o controlo da epilepsia durante o período de gestação. Tendo em mente que existem diferentes tipos de convulsão assim como diferentes tipos de epilepsia, a abordagem terapêutica terá necessariamente que ser ajustada às características individuais de cada mulher com vista a alcançar o objetivo terapêutico pretendido. As convulsões de início focal são geralmente mais difíceis de controlar quando comparadas com as convulsões de início generalizado (47% a 58,7% de recorrência) (55) e, as mulheres epiléticas que durante a gestação realizem politerapia apresentam maior risco de recorrência de convulsões quando comparadas com MGE que realizem monoterapia durante este período (55,60,107-110).

4.1. Monoterapia e Politerapia

O principal objetivo na realização de farmacoterapia antiepiléptica durante a gravidez, é o nascimento de um bebê saudável após uma gestação livre de episódios convulsivos. Preferencialmente deve-se optar pela menor quantidade de fármacos administrados durante o período de gestação, desde que seja garantido o controlo adequado da doença (111). O planeamento da gravidez facilita o controlo da epilepsia, tornando-se mais fácil a introdução de um regime monoterapêutico que evite o AV (38).

A politerapia é muitas vezes considerada quando o primeiro FAE prescrito não se revela suficientemente eficaz. A combinação de fármacos pode ser realizada por associação de agentes com mecanismos de ação semelhantes ou mecanismos de ação diferentes. No entanto, é necessário realçar que a utilização de FAEs com mecanismos de ação diferentes não se encontra amplamente fundamentada na literatura científica como sendo mais benéfica quando comparada com a associação de fármacos com mecanismos de ação semelhantes (110).

No âmbito da exploração dos resultados de malformações e mortes fetais ocorridas durante a gravidez na MCE, Tomson T. *et al*, compararam o desenvolvimento da gestação de diferentes grávidas com epilepsia expostas a um regime monoterapêutico com cada um dos 6 FAEs de aplicação mais comum na clínica: a carbamazepina, a lamotrigina, o AV, o levetiracetam, o fenobarbital e a oxcarbazepina. Através da análise dos resultados obtidos pela *European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (EURAP), Tomson T *et al.*, concluíram que quando comparada a utilização destes fármacos em politerapia ao invés de monoterapia não ocorreram diferenças no surgimento de aborto espontâneo, mas sim, um risco acrescido de morte fetal, principalmente antes das 24 semanas de gestação (112). De acordo com os dados, a percentagem de nados-mortos atingiu um valor de aproximadamente 12,1% para as mulheres em regime politerapêutico, comparativamente a 8,2%, nos casos de monoterapia (112).

Segundo as evidências bibliográficas, a lamotrigina ou o levetiracetam, são os FAE preferidos como primeira linha num regime de monoterapia na mulher epiléptica que planeie engravidar (38,107).

No entanto, a utilização de politerapia não significa obrigatoriamente elevado risco de malformações. Depende do tipo de FAE utilizado, sendo que qualquer combinação de

fármacos em que conste o AV e/ou o topiramato, há risco substancial de malformações fetais devido ao elevado risco teratogénico associado aos mesmos (38,107,108,110-112).

Assim, por balanço do benefício-risco da utilização de monoterapia ou politerapia no tratamento da epilepsia, torna-se possível selecionar a farmacoterapia mais segura e adequada para a mãe e para o feto, segundo o tipo de convulsão da mulher grávida. Os diferentes tipos de episódios convulsivos acarretam diferentes riscos para a grávida e para o feto. Os efeitos de cada episódio convulsivo encontram-se sistematizados no Quadro IV.1., sendo resumido tanto o risco materno como o fetal.

Quadro IV.1. - Apresentação das consequências de cada tipo de convulsão/epilepsia na mãe epilética e no feto. Adaptado de (113).

Tipo de convulsão/epilepsia	Efeito na mãe	Efeito no feto
Tónico-clónica	Perda inesperada de consciência com queda associada.	Possíveis períodos de hipoxia e elevado risco de morte fetal inesperada.
Com Ausência	Perda de consciência psicológica temporária com pouco ou nenhum efeito físico. Risco acrescido de desenvolvimento de convulsão tónico-clónica.	Nenhum risco diretamente associado.
Convulsão focal	Alteração da consciência aumentada com sintomas físicos. Pode originar fraturas ósseas, dentais ou cranianas.	Possíveis períodos variáveis de hipoxia e elevado risco de morte fetal inesperada.

- Farmacoterapia da convulsão generalizada tónico-clónica;

Segundo as guidelines de *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), o AV demonstrou-se como o melhor FAE no tratamento deste tipo de epilepsia, apresentando vantagens terapêuticas em relação a alguns dos FAE mais utilizados, como

a lacosamida, carbamazepina e topiramato. Por esta razão, é considerado o fármaco de primeira linha no tratamento da epilepsia caracterizada por convulsões generalizadas tônico-clônicas (20,55,109).

No entanto, o AV, por ser um fármaco altamente teratogénico, não deve ser aconselhado a mulheres em idade fértil capazes de ter filhos. Apenas pode ser considerado um fármaco para o tratamento de epilepsias que resistam a outros FAE, desde que sejam seguidas as precauções necessárias durante o tratamento. Ou seja, desde que a mulher epilética em causa esteja devidamente informada sobre os riscos associados ao tratamento com AV e utilize contraceção adequada para a sua situação clínica, o AV pode constituir uma opção terapêutica eficaz (55).

Assim, os FAE utilizados em regime de monoterapia mais adequados para a mulher fértil que planeie ter filhos, seriam a lamotrigina ou o levetiracetam (55).

Em regime de politerapia, a evidência científica não é tão clara, no entanto, a lamotrigina, o perampanel e o topiramato utilizados em associação com diferentes FAE demonstraram uma melhor resposta em cerca de 50% quando comparado com a utilização do AV, o FAE de 1ª linha neste tipo de crises, e placebo (55).

As diferentes farmacoterapias descritas são aplicadas na grávida segundo a segurança dos FAE. Por exemplo, caso a primeira linha do tratamento da convulsão seja o AV, um FAE extremamente teratogénico, a grávida deve passar para a segunda linha de tratamento.

- Farmacoterapia da convulsão focal com ou sem evolução tónico-clónica;

Segundo evidência científica, a lamotrigina e o levetiracetam continuam a ser os FAE mais utilizados para tratamento da epilepsia. No entanto, a evidência também demonstra que estes fármacos, a longo prazo (6 a 12 meses) deixam de ser os mais eficazes (55,109). É de notar que, esta perda de eficácia não está comprovada em grávidas devido à falta de estudos realizados neste grupo populacional.

Por outro lado, por apresentarem efeitos adversos mais toleráveis e boa eficácia clínica, a lamotrigina e o levetiracetam são considerados fármacos de primeira linha em monoterapia da convulsão generalizada tónico-clónica. Caso estes dois FAE não sejam

eficazes, a primeira linha poderá ser substituída por carbamazepina ou oxcarbazepina ou zonisamida (31,55).

A lacosamida é o FAE com menos evidência na eficácia contra este tipo de convulsões, pelo que, é considerado como terceira linha de tratamento (114).

- Farmacoterapia da convulsão com ausência;

No tratamento da convulsão com ausência, a NICE, destaca a etossuximida como terapêutica de primeira linha (39,55).

Como segunda linha, ou como fármaco de associação com a etossuximida, surge o AV. Mesmo com todos os riscos associados a este medicamento, o AV deve ser considerado em mulheres jovens e em mulheres não capazes de ter filhos, uma vez que, as convulsões com ausência são autolimitadas ou seja, normalmente ocorre diminuição da frequência dos episódios convulsivos sem que seja necessário tratamento. Sendo por isso o tratamento descontinuado muitas vezes. Caso as convulsões persistam deve ser alterado o AV por outro FAE (39,55).

Para além da escolha correta do FAE a utilizar no tratamento deste tipo de convulsões, o clínico responsável, deve ter noção dos medicamentos que podem exacerbar este tipo de quadro clínico de entre os quais se enumeram a carbamazepina, a gabapentina, a oxcarbazepina, o fenobarbital, a fenitoína, a pregabalina, a tiagabina e a vigabatrina (55).

- Farmacoterapia do *status epilepticus*;

O tratamento do *status epilepticus* consiste na paragem da convulsão *in situ*. O primeiro passo para controlar a convulsão será contabilizar o tempo de ocorrência e assegurar a integridade funcional das vias aéreas. Uma convulsão não deve prolongar-se por mais do que 5 minutos e, no caso de uma mulher grávida, é necessário acionar os meios de emergência devido aos riscos que este tipo de convulsão pode acarretar (30,40,55,109).

De um modo geral, a paragem da convulsão é alcançada através da administração de uma medicação de emergência definida para o doente epilético. O midazolam sublingual e o diazepam via retal, são as benzodiazepinas de primeira linha. Caso a via intravenosa esteja

disponível, é possível igualmente recorrer ao lorazepam. Caso a convulsão não cesse com a primeira dose de benzodiazepina deve ser administrado levetiracetam, fenitoína ou AV por via intravenosa, sendo o levetiracetam o fármaco mais aconselhado como segunda linha devido à menor probabilidade de efeitos adversos (40,55,109).

Existe pouca evidência sobre os riscos associados à utilização das benzodiazepinas durante o *status epilepticus*, no entanto, até ao presente não existem indícios de grande risco para mãe nem para o bebé (40).

V. Mecanismos de teratogenicidade dos fármacos antiepiléticos

Os mecanismos de teratogenicidade dos FAE não são totalmente conhecidos e diferem de fármaco para fármaco. No entanto, tem sido possível formular mecanismos de teratogenicidade mais prováveis para alguns fármacos mais estudados, como o AV, carbamazepina, topiramato, fenobarbital e fenitoína.

Embora as hipóteses de epoxidação, stress oxidativo, alteração do mecanismo de ácido fólico e interferência na ação da histona diacetilase sejam promissoras, é necessário realizar mais estudos que incluam FAE de nova geração.

- Epoxidação

As reações de biotransformação de alguns FAE segundo a via de epoxidação, representam um dos mecanismos responsáveis pela teratogenicidade destes fármacos. Nas reações de epoxidação são formados compostos intermediários denominados de epóxidos. Os epóxidos são gerados durante o metabolismo de compostos aromáticos quando ocorre uma reação catalítica com oxigénio, originando um anel de éter com a molécula mãe.

A molécula resultante destas reações apresenta uma estrutura triangular, pelo que, torna-se uma molécula de elevada tensão e energia. Sendo considerada por isso, mais reativa e potencialmente mutagénica (153,154).

A família de enzimas mais responsável pela metabolização de fármacos é a superfamília CYP450, sendo um dos mecanismos de metabolização utilizados, a epoxidação dos fármacos. Assim, uma das maiores causas de efeitos adversos dos FAE provém da inibição ou indução das CYPs.

Num cenário de politerapia com FAE, a atividade de CYP pode estar alterada devido a um dos fármacos administrados, o que origina modificações no metabolismo e *clearance* do segundo fármaco administrado.

Por exemplo, considerando a associação de felbamato e fenitoína. O primeiro fármaco inibe a CYP2C19, sendo a fenitoína metabolizada pela mesma isoenzima, ocorre aumento das concentrações de fenitoína no plasma. Este aumento na concentração da fenitoína pode eventualmente exceder o limite de toxicidade, tornando-se potencialmente tóxico. Como consequência, pode provocar efeitos adversos na MCE e no feto em desenvolvimento (153,155)

Os CYPs catalisam a reação mediada por uma monoaminoxigenase, o que resulta na inserção de um átomo de oxigénio no substrato (156). No caso de FAE cuja metabolização resulte em intermediários de epóxido tóxicos, se estes não forem rapidamente eliminados podem interagir e ligar a macromoléculas fetais, resultando em malformações. No entanto, estes metabolitos tóxicos, em circunstâncias normais, são metabolizados pela enzima epóxido hidrolase. Esta enzima é responsável por transformar a molécula no composto inativo *trans*-dihidrodiol que sofre conjugação e posteriormente, eliminação. Caso haja uma deficiência nesta enzima, os FAE aromáticos deixam de ser corretamente eliminados ocorrendo elevado risco de efeitos teratogénicos (153,156)

A carbamazepina, é um FAE indutor de CYP aumentando a metabolização e *clearance* de outros FAE. O mecanismo de teratogenicidade da carbamazepina pensa-se que tem por base a formação de um epóxido intermediário. A carbamazepina é metabolizada num epóxido intermediário (carbamazepina-10,11-epóxido) pelos CYPs. Uma vez que os epóxidos são moléculas altamente reativas, estas podem interagir com biomoléculas celulares do feto como por exemplo na molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN). Esta ligação ao ADN pode resultar em ruturas na estrutura de dupla hélice (153,154,157,158). A representação da molécula intermediária, carbamazepina-10,11-epóxido e do mecanismo teratogénico encontra-se na figura V.1.

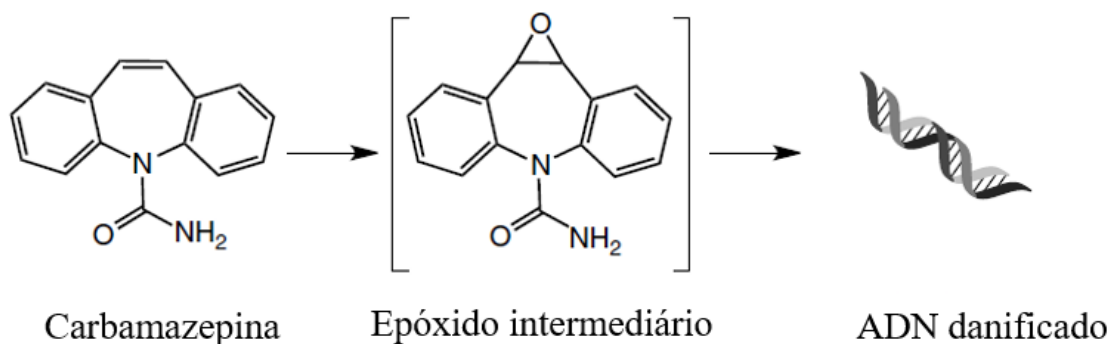


Figura V.1. – Representação esquemática da epoxidação da carbamazepina. Formação do epóxido intermediário, carbamazepina-10,11-epóxido, e representação do ADN (ácido desoxirribonucleico) danificado por supostas ruturas na dupla hélice da molécula provocadas pelo metabolito formado. Adaptado de (153).

Este mecanismo de teratogenicidade foi demonstrado num estudo realizado em ratos expostos ao composto intermediário carbamazepina-10,11-epóxido, resultando num número aumentado de malformações fetais quando comparados a ratos não expostos ao composto (158).

Kacirova I. *et al.* (159), realizou um estudo em que se comprova a presença, em quantidades significativas, de carbamazepina-10,11 epóxido no soro materno e do cordão umbilical à nascença. Concluiu-se que a concentração de carbamazepina e do seu intermediário, tanto no cordão umbilical como no soro da mãe, aumentam quando realizada politerapia com AV ou indutores enzimáticos como o fenobarbital e a primidona. Isto porque, o AV é um inibidor enzimático, impedindo a eliminação do metabolito da carbamazepina, originando acumulação do mesmo e conseqüentemente toxicidade. Já os indutores enzimáticos induzem o excesso de formação do metabolito originando acumulação do mesmo e conseqüente toxicidade (159,160).

O mecanismo teratogénico da fenitoína é semelhante ao da carbamazepina. A fenitoína, ao ser metabolizada por CYP2C9 e CYP2C19 origina um intermediário epóxido, denominado de óxido de areno. Este intermediário liga-se ao ADN em regiões críticas, resultando em mutações e malformações do feto (122,123).

- Stress Oxidativo

O stress oxidativo é um mecanismo de teratogenicidade de alguns FAE, dos quais são exemplo a fenitoína, o AV e o fenobarbital (118,153,162,163) .

As espécies reativas de oxigénio, causadoras de stress oxidativo, são radicais gerados durante a multiplicação celular normal e apresentam um papel importante na homeostase e sinalização celular. Estas espécies podem interferir com o ADN, proteínas e lípidos, danificando-os (153,164).

Os CYPS, por realizarem reações de catalisação, contribuem para a formação destas espécies reativas. Uma vez que, o tratamento com FAE induz condições propícias ao desenvolvimento de stress oxidativo na mulher durante a gravidez e estes agentes são metabolizados pelo CYP, há aumento da formação de espécies reativas de oxigénio que podem interagir com o embrião (153,164).

A formação destas espécies durante o desenvolvimento do embrião impacta negativamente o funcionamento celular correto por alteração de proteínas importantes e ácidos nucleicos envolvidos na proliferação, diferenciação e apoptose celular, o que origina interrupção do desenvolvimento embrionário e fetal a longo prazo (153,164,165).

A fenitoína, para além do mecanismo de teratogenicidade relacionado com a epoxidação, demonstrou resultados *in vivo* e *in vitro* envolvendo o stress oxidativo como mecanismo de teratogenicidade (165-168).

Este fármaco, é co-oxidado num radical intermediário que pode resultar em stress oxidativo, peroxidação de lípidos, e/ou ligação covalente a ácidos nucleicos essenciais, podendo ocorrer assim, oxidação do ADN e rutura da cadeia de dupla hélice da molécula, provocando alterações genéticas teratogénicas no embrião em desenvolvimento (153,168).

O mecanismo teratogénico do fenobarbital está relacionado com a regulação positiva do CYP450 da família 2B (125). Esta sobre-regulação produz stress oxidativo pela origem de radicais superóxido o que leva à produção de radicais hidroxilo contribuindo para a formação de 8-oxo-2'-desoxiguanosina (8-oxo-dG), tal como demonstrado na Figura V.2. (118,125,153).

Estes radicais são normalmente destoxificados por mecanismos antioxidantes, no entanto a administração do FAE origina uma produção aumentada destas espécies, sendo difícil de realizar a destoxificação. Assim, o 8-oxo-dG, por ser um produto formado como resultado da oxidação da molécula de ADN, consegue interagir com a molécula e causar transversão entre os nucleóticos guanina e citosina por timina e adenina no genoma (125,153). Esta transversão em células em desenvolvimento pode levar a proteínas mutadas e consequentes efeitos teratogénicos no embrião em desenvolvimento (118,125,153).

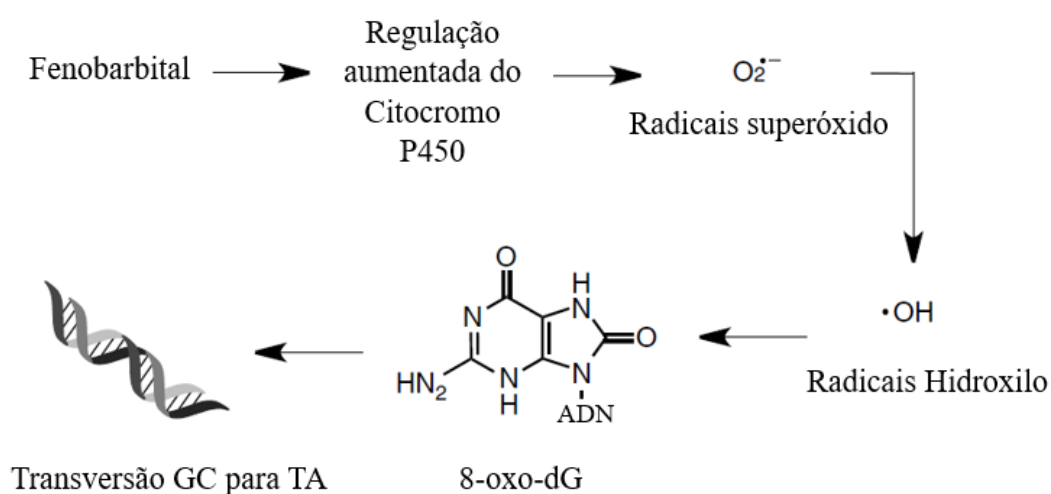


Figura V.2. – Representação do stress oxidativo provocado pelo fenobarbital. Metabolismo do fármaco pela atividade aumentada do citocromo P450, acumulação de radicais superóxido e hidroxilo, posterior formação de 8-oxo-dG (8-oxo-2'-desoxiguanosina) e transversão de guanina (G) e citosina (C) por timina (T) e adenina (A) no genoma. Adaptado de (153).

Um dos mecanismos de teratogenicidade do AV pode estar relacionado com a alteração da atividade do citocromo P 450. Estudos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que a inibição da atividade de CYP produz aumento do stress oxidativo no embrião (162,169,170), havendo aumento da formação de espécies reativas de oxigénio em células estaminais com a consequente inibição da diferenciação de cardiomiócitos, relacionando-se por isso ao surgimento de cardiopatias (117,118,153,162).

- Metabolismo alterado do ácido fólico

O ácido fólico é conhecido por promover o crescimento celular e maturação dos glóbulos vermelhos e é igualmente necessário para a síntese e metilação do ADN, bem como regulação da expressão genética (20,51,153,162,171).

A manutenção do nível adequado de ácido fólico diminui a probabilidade de desenvolvimento de defeitos no tubo neuronal, cardíacos e fendas orais (149,153,162). O mecanismo de teratogenicidade de alguns FAE está frequentemente relacionado com sua capacidade em alterar o metabolismo do ácido fólico, induzindo assim uma deficiência deste micronutriente com o conseqüente desenvolvimento de defeitos congénitos (125,153,162).

O ácido fólico corresponde à forma inativada da vitamina B9, sendo vital para a síntese de purinas e pirimidinas fundamentais para a formação do ácido ribonucleico (ARN) e ADN. Juntamente com a vitamina B12, o ácido fólico é um importante cofator indutivo da re-metilação da metionina, pela metionina sintetase, a partir da homocisteína. A metionina é o precursor para a metilação da molécula de ADN, e é responsável pelo controlo da regulação da expressão genética e formação de proteínas cruciais para o desenvolvimento e crescimento fetal (162).

Evidência científica demonstra que uma deficiência nos níveis de ácido fólico durante a gravidez pode causar aumento do stress oxidativo, uma condição de hiperhomocisteinémia e influencia uma expressão anormal dos genes (162).

Durante a gravidez existe um aumento das necessidades de ácido fólico, havendo normalmente um decréscimo acentuado destes valores. No entanto, este decréscimo pode ser acentuado por alguns FAE como o AV.

Um dos mecanismos de ação do AV consiste na inibição de enzimas chave para o correto metabolismo do ácido fólico. Embora a evidência científica não seja totalmente clara, pensa-se que este fármaco atue por inibição da enzima metileno tetrahydrofolato redutase (MTHFR), que fornece o substrato 5-metiltetrahydrofolato (5MTHF) necessário para a produção de metionina. Isto leva a que o fármaco, indiretamente, altere o metabolismo do ácido fólico por aumento dos níveis de tetrahydrofolato. A representação deste mecanismo teratogénico encontra-se na figura V.3. (118,162,171).

No entanto, outros estudos comprovam que o AV pode não ter como alvo principal a enzima MTHFR, mas sim atuar por antagonismo competitivo com o ácido glutâmico que sequencialmente se liga ao ácido pteróico formando dihidrofolato e diminuindo assim a síntese endógena de ácido fólico (153,172).

Este mecanismo de teratogenicidade é também atribuível na carbamazepina e na fenitoína, pois aparentam provocar uma acentuada diminuição dos níveis de ácido fólico.

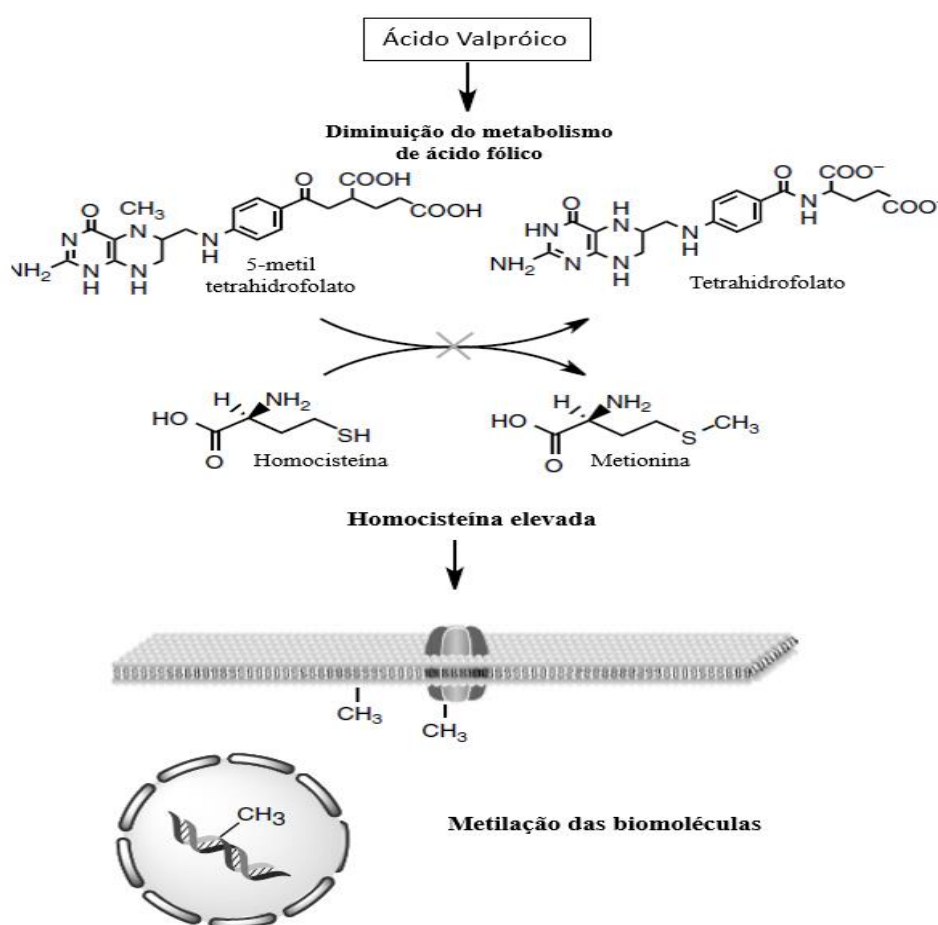


Figura V.3.- Representação esquemática do mecanismo de teratogenicidade do ácido valpróico. Normalmente a homocisteína é convertida em metionina durante o metabolismo do ácido fólico, no entanto, com a diminuição de ácido fólico aumenta a acumulação de homocisteína. A homocisteína é responsável pela metilação do ADN (ácido desoxirribonucleico), histonas e lípidos. Pelo, que a metilação destas moléculas causa alterações da expressão genética e consequentemente malformações fetais. Adaptado de (153).

Uma das malformações prováveis, resultantes da diminuição do ácido fólico, é o desenvolvimento de espectro de autismo. Alguns FAE por diminuírem a concentração de ácido fólico podem ser considerados responsáveis indiretos pelo desenvolvimento deste

espectro, estando comprovado que os níveis de ácido fólico influenciam o desenvolvimento desta malformação (173).

- Inibição da histona diacetilase

A expressão genética é altamente controlada pela acetilação e deacetilação das histonas. Estas proteínas apresentam carga positiva devido ao elevado número de aminoácidos lisina e arginina presentes. Esta carga positiva possibilita a interação entre as histonas e os grupos fosfato do ADN de modo a criar uma estrutura condensada. No entanto, de modo que os mecanismos de transcrição consigam atuar, tem de haver uma diminuição desta carga positiva, geralmente com moléculas negativas via acetilação. Após a transcrição genética, é desencadeado um processo de deacetilação, realizada pela histona diacetilase (HDAC), de modo que as proteínas consigam voltar a formar a estrutura condensada com a molécula de ADN (118,153,174).

Devido à importância das HDACs, alterações nesta enzima podem resultar na interrupção do funcionamento normal das células. A inibição de HDAC origina proliferação das células de crescimento e induz diferenciação terminal e/ou apoptose celular provocando danos no feto (153,162,175,176).

Um dos mecanismos de teratogenicidade do AV consiste na inibição das HDACs, impedindo a remoção hidrolítica dos grupos acetil da molécula de ADN. Como resultado, o mecanismo de transcrição não é corretamente regulado, uma vez que a cromatina ao não se encontrar na forma condensada, fica exposta a vários fatores de transcrição levando a um prolongamento da expressão genética. Este efeito pode levar a consequências graves no desenvolvimento do feto, como são exemplo a transcrição de genes potencialmente lesivos, o aumento da regulação da apoptose e a redução da morfogénese e proliferação celular (153,162). Este mecanismo de teratogenicidade do AV encontra-se representado na figura V.4, tendo sido igualmente identificado para o topiramato e o metabolito do levetiracetam, 2-pirrolidona-N-ácido butírico (174).

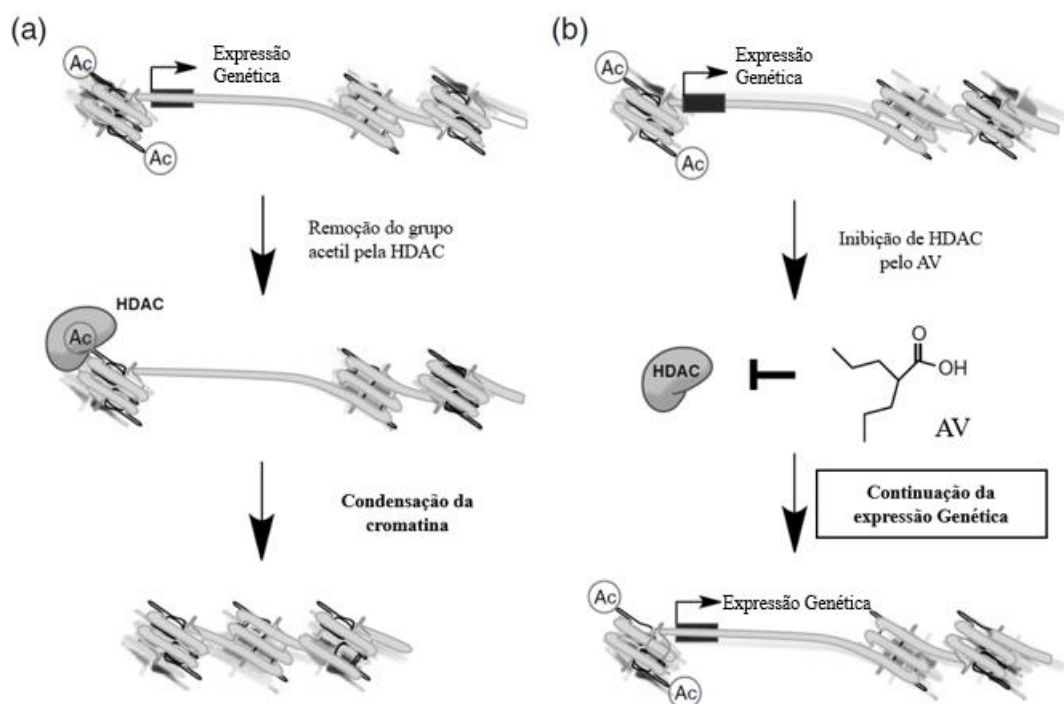


Figura V.4. – Inibição da HDAC (histonas diacetilase) pelo AV (ácido valpróico). (a) Representação da acetilação das histonas e consequente “relaxamento” da cromatina, permitindo a expressão dos genes dessa região. Após a expressão desses genes está representada a remoção do grupo acetil das histonas, permitindo a re-condensação da cromatina. (b) Mecanismo de teratogenicidade do AV. O fármaco atua como inibidor das HDACs, potenciando o mecanismo de teratogenicidade que resulta na expressão genética prolongada, culminando em possíveis efeitos debilitantes para o feto. Adaptado de (153).

VI. Malformações fetais

A escolha do/s fármaco/s utilizado/s no tratamento da epilepsia depende sempre das especificidades do quadro clínico em causa. Em todos os doentes epiléticos é avaliado o benefício-risco na escolha da terapêutica, no entanto, numa MCE e com intenção de engravidar, este binómio deve ser avaliado com um cuidado adicional.

Como já foi referido anteriormente, a epilepsia não constitui uma contraindicação à gravidez, mas muitos dos FAE são teratogénicos sendo por isso, importante a implementação de uma terapêutica, em mono- ou em politerapia, com fármacos que confirmam um maior benefício e menor risco, tanto para a mulher como para o feto em desenvolvimento.

A convulsão na gravidez compreende um risco acrescido, não só pelo perigo de queda, mas também pelos efeitos induzidos no embrião em desenvolvimento, como por exemplo

hipoxemia e asfixia. As convulsões focais sem evolução a sintomas físicos podem ser consideradas menos prejudiciais para o feto, no entanto, comprovou-se que estas podem desencadear desaceleração do batimento cardíaco do feto por períodos até 2,5 minutos (115).

A utilização dos FAE durante a gravidez tem como finalidade evitar a recorrência de episódios convulsivos durante o período gestacional. A atividade epilética pode aumentar significativamente durante o parto, devido ao aumento do stress físico e emocional, privação de sono, hipoglicémia e até descontrolo do horário da medicação habitual. Isto, pode levar a falhas terapêuticas e aumento da probabilidade de surgimento de episódio convulsivo na MCE grávida. A recorrência das convulsões surge com menos probabilidade durante a gestação se a terapêutica estiver adequada às mudanças fisiológicas da mulher (116).

De um modo geral, é possível ordenar os FAE do menos seguro para o mais seguro na gravidez. A ordenação deve ser efetuada com base no risco de MCM associado à utilização do FAE, em regime de monoterapia, bem como dose segura e eficaz do FAE e surgimento de MCM.

Na figura VI.1., encontra-se representado graficamente os resultados de estudos realizados em grávidas em regime monoterapêutico com oito FAE diferentes, sendo estes, o levetiracetam, a lamotrigina, a oxcarbazepina, o topiramato, a carbamazepina, a fenitoína, o fenobarbital e o ácido valpróico. Através da análise de registos fornecidos pela EURAP, *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* (NAAPR), *UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers* (UKIre), podemos concluir que, de um modo geral, o topiramato e o ácido valpróico são os fármacos que provocaram mais MCM (117).

Quando comparado com outros estudos realizados, podemos assumir que a ordem é muito semelhante, embora, alguns autores considerem a carbamazepina como um fármaco altamente teratogénico e o topiramato com o mesmo grau de teratogenicidade que a fenitoína e o fenobarbital (108,111,118).

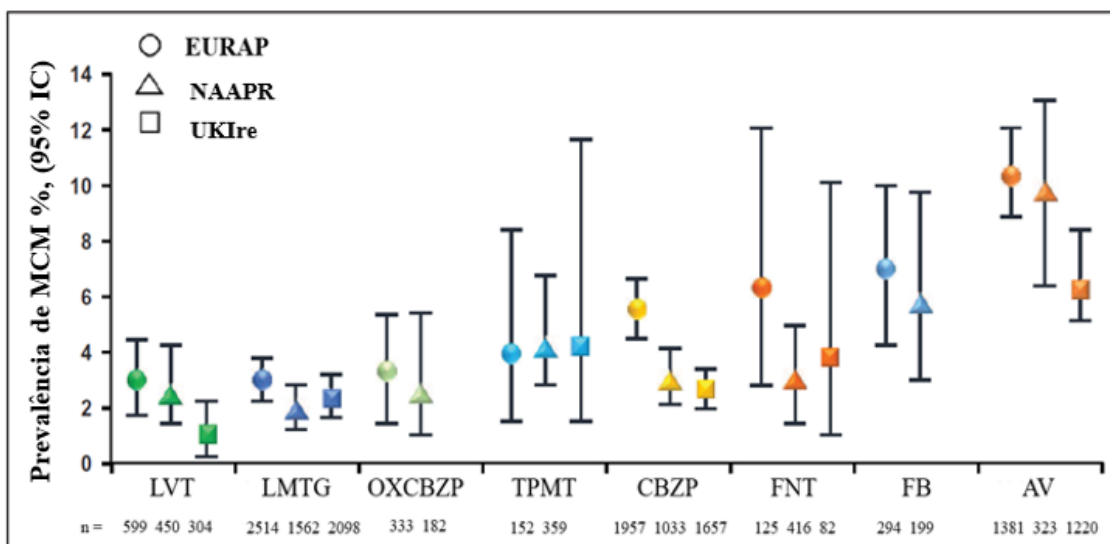


Figura VI.1. - Prevalência de MCM (malformações congênitas *major*) em percentagem, representada com (IC) intervalo de confiança de 95%, da ocorrência de MCM registadas para 8 fármacos antiepiléticos em monoterapia. A representação dos dados surge da análise de 3 registos realizados por: EURAP- *European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (120), NAAPR- *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* e UKIre- *UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers* (122). AV- Ácido Valpróico, CBZP- Carbamazepina, FNT- Fenitoína, FB- Fenobarbital, LMTG- Lamotrigina, LVT- Levetiracetam, OXCZBP- Oxcarbazepina, TPMT-Topiramato. Adaptado de (117).

Durante a gestação a MCE deve ser monitorizada através de análises para a determinação das concentrações plasmáticas dos fármacos instituídos, de modo a evitar riscos acrescidos na utilização de um ou mais FAEs (119).

Em virtude das alterações fisiológicas à qual a mulher se encontra sujeita durante o período gestacional, afigura-se importante que o fármaco utilizado não apresente valores de *clearance* insuficientes ou desadequados, controlando de forma mais apertada a sua toxicidade. Adicionalmente, o desenvolvimento fetal intrauterino deverá ser regularmente acompanhado e as eventuais complicações obstétricas que possam ocorrer devem ser avaliadas por um especialista. O recém-nascido deve também ser vigiado para identificação de algum tipo de malformação que possa ser detetada à nascença (57,108).

A EURAP notou que existem quatro FAE cujo desenvolvimento das MCM dependem da dose administrada. Estes fármacos são o AV, o fenobarbital, a carbamazepina e a lamotrigina. A prevalência dos casos de MCM dependentes da dose de fármaco, encontra-se representado na figura VI.2. Estes quatro fármacos dependem da dose administrada na mulher grávida para surtirem efeitos de teratogenicidade: dependendo da dose, o efeito

surtido será mais grave. Vários estudos comprovam esta ligação entre os fármacos e a dose, sendo o AV o fármaco com a maior prevalência de efeitos teratogênicos no estudo realizado pela EURAP (120) e em diversos estudos conduzidos no mesmo âmbito (121-124). A lamotrigina demonstrou ser o FAE, entre os quatro avaliados, com menor prevalência de efeitos teratogênicos mediante a administração de doses menores ou iguais a 325 miligramas (mg)/dia (id) (117).

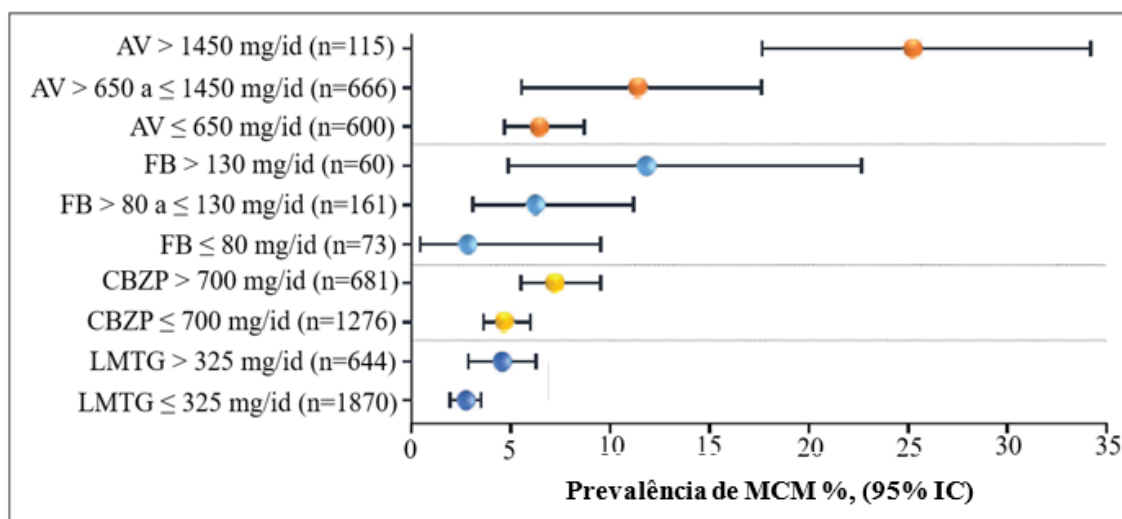


Figura VI.2. - Prevalência em percentagem de MCM (malformações congênitas *major*), representada com IC (intervalo de confiança) de 95%. Comparação da dependência da dose nos diferentes fármacos antiepiléticos. AV- Ácido Valpróico, CBZP- Carbamazepina, FB- Fenobarbital, LMTG- Lamotrigina. Adaptado de (117).

Ao longo deste trabalho, tem sido salientado várias vezes a existência de risco teratogênico associado à utilização de FAE. No entanto, neste capítulo será feita a distinção entre os diferentes tipos de MCM que podem ocorrer da utilização de FAE durante a gestação.

A teratologia é o estudo do desenvolvimento pré-natal resultante da exposição a um teratogêno que pode provocar anormalidades funcionais e estruturais no feto. A teratogenicidade de um agente, pode ser determinada a partir de um conjunto de fatores: natureza física do agente, a dose e via de administração utilizada, a que altura do período gestacional ocorreu a exposição ao teratogêno, que pode ser por exemplo o FAE, e qual a suscetibilidade biológica da mãe e do feto para o desenvolvimento da malformação (125,126).

A FDA, criou um sistema de classificação de categorias A, B, C, D e X em que os fármacos são agrupados quanto à evidência do potencial risco da sua utilização durante a gravidez (125,127) .

- Na **categoria A**, podem ser inseridos os fármacos com estudos adequados e bem controlados em que não tenha sido identificado nenhum risco para o feto durante o primeiro trimestre da gravidez e durante o restante período de gestação.
- Na **categoria B**, são inseridos os fármacos que possuam estudos realizados em animais em que não tenha sido identificado riscos para o feto, mas que não exista nenhum estudo adequado e corretamente controlado realizado em mulheres grávidas.
- Na **categoria C**, podem ser incluídos os fármacos que apresentem estudos realizados em reprodução animal com evidência de efeitos adversos para o feto, mas que não exista estudos adequados e bem controlados realizados em humanos, mas o potencial benefício da utilização na gravidez pode ser maior mesmo com os riscos fetais associados.
- Na **categoria D**, podem ser incluídos os fármacos que apresentem evidência de efeitos teratogênicos em fetos humanos, mas que o potencial benefício do seu uso pode ultrapassar os riscos, nomeadamente em situações de doença grave
- Na última **categoria, X**, podem ser inseridos todos os fármacos que contenham estudos realizados em animais e humanos em que foi possível identificar anormalidades fetais e/ou exista evidência específica de risco fetal humano baseado em reações adversas de informação proveniente de experiências, de investigação, ou marketing e que o risco da utilização do fármaco seja claramente superior ao benefício para a mulher grávida.

Os FAE estão inseridos nas categorias C e D, encontrando-se na categoria C os FAE de nova geração, excetuando o topiramato, que se encontra na categoria D assim como os FAE de 1ª geração. O topiramato encontra-se na categoria D devido ao risco acrescido de fenda palatina no feto. Esta alteração de categoria foi realizada em 2010 (125,128).

Cada fármaco está associado a uma malformação particular, de uma forma geral, podemos assumir que as malformações mais comuns são: a fenda palatina, defeitos do tubo neuronal, anormalidades estruturais, cardiopatia congénita e defeitos no trato urinário. Para além das malformações mais frequentes, existe ainda evidência de atraso

no desenvolvimento cognitivo, espectro de autismo e cancro devido à utilização de alguns FAE durante a gravidez (38,50,129,130).

A suscetibilidade ao desenvolvimento de uma malformação está relacionada com diferentes fatores, dos quais os genes herdados, podem ser exemplo (125). Os genes herdados podem interferir com o teratógeno e dependendo dos genes obtidos podem resultar alterações no desenvolvimento genético e vias metabólicas, originando defeitos no desenvolvimento fetal. A suscetibilidade é ainda afetada pela altura da gestação em que a exposição ao agente teratógeno acontece, sendo mais propício afetar diferentes sistemas, em diferentes alturas da gestação, resultando, em diferentes tipos de consequências (125).

O período mais crítico durante a gestação corresponde às primeiras 4 a 8 semanas em que ocorre a organogénese. Mais detalhadamente, o desenvolvimento do SNC surge nas primeiras 3 a 5 semanas, sendo por isso um período crítico no desenvolvimento de malformações relacionadas com o SNC. Da semana 7 a 9 ocorre o desenvolvimento do trato urogenital do feto, sendo um período crítico para o surgimento de malformações nos órgãos envolventes neste trato. No período que medeia os 20 a 24 dias após conceção, o embrião é suscetível ao desenvolvimento de alguma cardiopatia (125).

A exposição teratógena pode nem sempre resultar em malformações *major*, podendo ocorrer malformações *minor*, que não necessitem de intervenção cirúrgica e que consistem maioritariamente em alterações estéticas.

Na utilização de FAE durante a gravidez a mulher metaboliza os fármacos administrados, esta metabolização é efetuada por algumas enzimas responsáveis pela formação de metabolitos de modo a destoxificar o fármaco para o feto (35,38).

A malformação fetal pode não resultar apenas da utilização de FAE na gravidez, pode também estar associado a carência de vitaminas, como por exemplo o ácido fólico (35,38).

Na tabela VI.1., encontram-se representadas as diferentes percentagens de MCM identificadas resultantes da análise de 21 estudos sobre os efeitos da monoterapia com os FAE na gravidez. Através da observação da tabela, é possível verificar que as MCM mais comuns são as cardíacas em todos os fármacos analisados. A fenitoína demonstrou valores mais baixos comparativamente aos outros FAE, sendo o AV o FAE que

apresentou um risco geral mais elevado para os diferentes tipos de MCM, com valores acentuados nos defeitos no tubo neural.

Tabela VI.1. – Percentagem de MCM (malformações congénitas *major*) expressas em (%) resultante das diferentes monoterapias com fármacos antiepiléticos realizadas durante a gestação. Os valores foram obtidos através de diferentes estudos sendo (n=) o número de mulheres grávidas com epilepsia que participaram nos estudos em questão e que realizavam monoterapia com o fármaco antiepilético. Adaptado de (131).

Monoterapia realizada durante a gestação	Percentagem de MCM registadas (%)			
	Malformações cardíacas	Defeitos no tubo neural	Fendas orais	Hipospadias
Carbamazepina (n=4983)	41	16	18	20
Lamotrigina (n=3291)	21	4	5	12
Barbitúricos (n=765)	27	2	8	2
Fenitoína (n=1002)	4	0	2	5
Ácido Valpróico (n=2721)	47	50	25	38

- **Efeito dos FAE no desenvolvimento neurológico**

Evidência científica expõe diversos resultados relativamente ao efeito da exposição *in utero* de FAE no desenvolvimento fetal. Um destes efeitos comprovados é a alteração no desenvolvimento neurológico e conseqüentemente, no comportamento neurológico no feto e na criança.

No estudo realizado pelo *The Kerala Registry of Epilepsy and Pregnancy* (132), foi possível concluir que, as crianças expostas a FAE *in utero* apresentam valores de

desenvolvimento cognitivo menores quando comparados com crianças controle saudáveis não expostas a FAE durante a gestação.

Entre as crianças expostas aos FAE, é possível avaliar que, os valores de menor desenvolvimento cognitivo foram obtidos por crianças expostas *in utero* a AV. No entanto, outros fármacos como a fenitoína, carbamazepina e fenobarbital também apresentaram valores de influência no decréscimo de capacidade cognitiva na ordem de 37, 29 e 26%, respectivamente (118,132).

Outro estudo realizado por Meador JK *et al.* (133), em que foram incluídas 305 grávidas tratadas em monoterapia com os FAE, carbamazepina, lamotrigina, fenitoína e AV, deram à luz 311 nados vivos. Com o intuito da avaliação do desenvolvimento cognitivo das crianças expostas *in utero* aos FAE referidos, foi realizado pelo menos um teste de conhecimentos nas idades dos 2 aos 6 anos, expressando os valores em pontos de QI. Semelhante a resultados obtidos de outros testes cognitivos realizados a crianças expostas a FAE *in utero*, o AV demonstrou ser o FAE com maior impacto negativo no desenvolvimento cognitivo das crianças (108, 117, 134-136). As crianças expostas a AV *in utero*, aos 6 anos, apresentaram valores de 7 a 10 pontos de QI, resultados inferiores quando comparados aos obtidos por crianças expostas, também *in utero*, a carbamazepina, fenitoína ou lamotrigina. As crianças expostas a AV apresentaram dificuldade na expressão verbal e habilidades de memória relativamente a crianças expostas a carbamazepina, fenitoína e lamotrigina. Quando comparadas apenas com crianças expostas a lamotrigina, as crianças expostas a AV demonstraram ainda dificuldades não verbais e funcionais (133).

Para além do efeito no desenvolvimento cognitivo, a exposição pré-natal a AV pode estar relacionada com surgimento de espectros de autismo (137-139). Um estudo realizado por Christensen J *et al.* (137) verificou que o risco de surgimento de espectro de autismo em crianças descendentes de mulheres que realizavam AV durante o período de gestação aumentou substancialmente quando comparado com mulheres grávidas que não foram submetidas a essa terapêutica (137).

- **Malformações cardíacas**

A malformação cardíaca é um dos efeitos teratogénicos mais comuns causado pelos FAE, seguindo-se a fenda palatina e hipospadia (140).

As MCM cardíacas surgem com maior probabilidade nas crianças expostas *in utero* a carbamazepina, lamotrigina, barbitúricos como o fenobarbital, e fenitoína. Este aumento da predisposição de formação de MCM cardíacas nestes fármacos surge, provavelmente, devido ao bloqueio dos canais de Ca^{2+} , Na^+ e K^+ no mecanismo de ação dos próprios FAE. No entanto, o real mecanismo de teratogenicidade que leva a malformações específicas cardíacas, continua desconhecido (38,124).

A exposição ao fenobarbital e ao AV *in utero*, demonstrou aumentar substancialmente a predisposição de desenvolvimento de MCM cardíacas. É de notar ainda, que o impacto teratogénico destes dois FAE estão associados à dose, ou seja, com o aumento da dose o efeito teratogénico surge com maior probabilidade, o que não acontece com outros FAE por exemplo de últimas gerações (38,140).

Especificamente, algumas destas malformações cardíacas podem consistir em defeitos no septo ventricular, auricular ou surgimento de bradicardias (141,142).

Um estudo realizado em ratos em tempo de gestação expostos a diferentes concentrações de fenobarbital, demonstrou malformações cardíacas como “cavalgamento” da aorta, ventrículo direito de saída dupla e transposição das artérias. Permitiu ainda concluir que o aumento da dose é proporcional ao aumento da incidência de mortes fetais (143).

A exposição do feto à fenitoína também está comprovada como motivo de MCM cardíacas, dado que evidências científicas sugerem que este efeito teratogénico surge do efeito adverso do fármaco no coração do feto (142,144). A fenitoína está relacionada com o bloqueio de canais iónicos dependentes de voltagem podendo desenvolver episódios de arritmias (20,167,169).

- **Fenda oral**

Tal como referido anteriormente, as fendas orais são a segunda MCM resultante da exposição de FAE *in utero*. As fendas orais podem apresentar diferentes formas, sendo as mais comuns a fenda palatina e fenda orofacial representada na figura VI.3. (125).

O surgimento desta MCM apresenta-se mais associado à exposição fetal de fenobarbital, AV e topiramato (38).

Dados obtidos pelo NAAPR demonstraram que, crianças expostas a topiramato durante o primeiro mês de gestação apresentaram maior prevalência de fendas orais (1,4%) quando comparados com crianças expostas a outros FAE durante este período da gestação (0,38-0,55%) (125). Em 2010, o NAAPR referiu ainda que, em 289 casos de malformações fetais associadas a MCE em farmacoterapia com topiramato durante a gestação, foram relatados 11 casos de MCM. Destes 11 casos, 4 correspondem a fendas orais, sendo dois dos casos fenda palatina isolada e outros dois, fenda palatina e labial (125).

No entanto, esta malformação pode surgir da utilização de outros FAE durante a gestação, como a lamotrigina, o fenobarbital e a primidona (20,145).

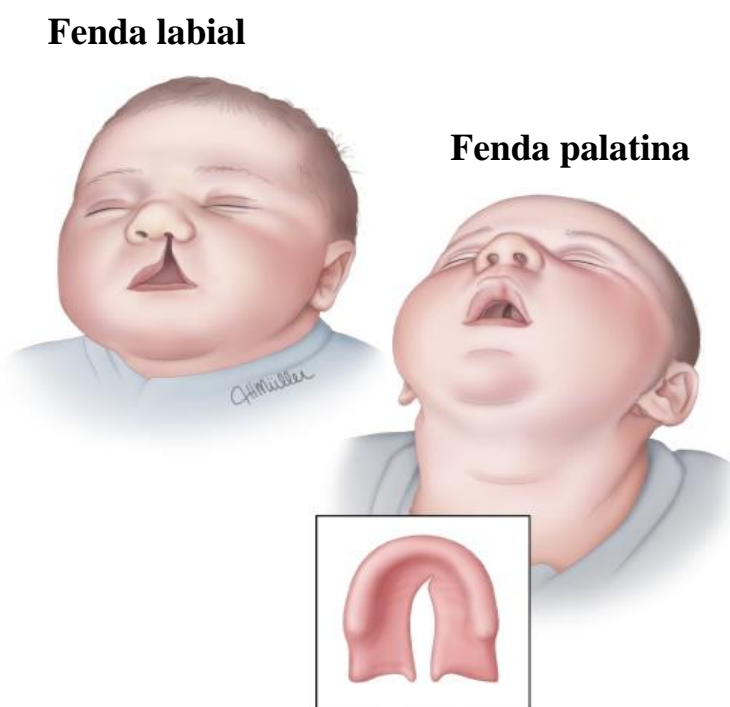


Figura VI.3. - Representação figurativa da fenda labial (na esquerda) e fenda palatina na direita. Adaptado de (146).

- **Hipospadias**

A hipospadia é uma malformação do trato ginecológico e urológico do sexo masculino, esta malformação é relativamente recorrente, ocorrendo aproximadamente em 0,2 a 4,1 casos em cada 1000 nados-vivos (147).

A hipospadia surge quando a uretra embriológica falha no correto posicionamento e fusão com o restante sistema ginecológico, resultando numa posição anormal da uretra e conseqüentemente deformação do pênis. A fusão da uretra, deve completar-se entre a sétima e décima quarta semana de gestação, sendo por isso, neste período que surge a MCM. A hipospadia pode ser operada possibilitando recuperar a funcionalidade e aspeto normal do pênis do bebé, no entanto, existem diferentes graus de gravidade. Ou seja, a hipospadia perineal é mais complexa de reverter por ter a curvatura muito acentuada (147).

É possível estabelecer uma ligação entre a exposição a FAE *in utero* e probabilidade de formação de hipospadias. Uma vez que, foram registados alguns casos em fetos expostos a AV, carbamazepina e topiramato (125,148).

- **Cancro**

Durante e antes da gravidez, a MCE é aconselhada a aumentar os níveis de ácido fólico, de modo a diminuir o risco de MCM dos FAE e/ou pela diminuição natural que pode ocorrer durante a gestação (49). O ácido fólico é importante para a correta reparação de danos nos ácidos nucleicos, representando um papel importante na formação correta do ADN (20,38,51,149).

No entanto, existe evidência que suporta a existência de risco acrescido de desenvolvimento de cancro devido à utilização de suplementação com ácido fólico através de mecanismos alterados de metilação do ADN (150).

Altos níveis de ácido fólico podem acelerar a progressão de lesões neoplásicas no ADN devido ao stress oxidativo. No entanto, baixos níveis de ácido fólico também podem estar relacionados com a síntese incorreta de ADN e conseqüentemente aumentar o risco de cancro (151,152).

Num estudo coorte realizado por Vegrim H. *et al.*, foram seguidas mais de 3 milhões de crianças, sendo possível identificar um aumento no desenvolvimento de cancro em crianças descendentes de MCE que realizaram aumento de ácido fólico para mais de 1mg por dia (129). Este aumento surge quando comparadas com mulheres não epiléticas que também realizaram este aumento na suplementação de ácido fólico (129,150).

No entanto, como todas as MCE presentes no estudo estiveram expostas a FAE durante a gestação, não é possível descartar totalmente a hipótese de que a utilização de FAE não seja um fator de risco acrescido para o desenvolvimento de cancro na criança. (129).

- **Risco na amamentação**

De modo geral, a amamentação é encorajada pela maioria dos profissionais de saúde (20,49,55,109). No entanto, associado à amamentação surgem consequências como alteração nas horas de sono diárias, stress físico e emocional que podem causar desregulação no controlo das convulsões da mulher (20,49,57).

Todos os FAE são mesuráveis no leite materno, sendo os valores de concentração variáveis entre os fármacos. A concentração de fármaco detetada no leite é sempre inferior à detetada no cordão umbilical e no plasma sanguíneo do bebé, por consequência do mecanismo de eliminação pouco desenvolvido do bebé (117,178).

Para análise da segurança e benefício da amamentação no cuidado pós-parto da MCE, devem ser avaliadas as concentrações de fármaco transferidas da mãe para o feto através do leite materno. Esta quantidade de fármaco transferido pode diferir com o peito utilizado para realizar a amamentação e quantidade de gordura e proteínas presentes no leite materno (20). Isto porque, a quantidade de FAE que é excretado através do leite materno é proporcional à afinidade do fármaco às proteínas do leite materno (20).

A tabela VI.2., demonstra a percentagem de fármaco que é transferido através do leite materno.

Tabela VI.2. – Fármacos antiepiléticos e porção de fármaco presente no leite materno expresso em percentagem segundo a avaliação dos níveis sanguíneos do bebé. Adaptado de (20).

Fármaco Antiepilético	Proporção de fármaco presente no leite materno (%)
Ácido valpróico	3
Fenitoína	18-45
Carbamazepina	36
Fenobarbital	36
Lamotrigina	61
Gabapentina	70-130
Primidona	72
Etossuximida	86
Topiramato	86
Levetiracetam	105

Esta diferença entre a quantidade de fármaco transferida para o bebé através do leite materno é justificada através da afinidade do fármaco pelas proteínas plasmáticas.

A baixa afinidade pelas proteínas plasmáticas resulta na transferência facilitada do FAE para o leite materno, o que, associado aos mecanismos de eliminação imaturos do bebé, pode causar sedação por acumulação de fármaco. Esta acumulação, por sua vez, originará alguma toxicidade devido à transposição do limite de segurança de concentração de fármaco no bebé. Um dos efeitos mais prováveis será a sedação, ocorrendo com maior probabilidade com barbitúricos como o fenobarbital (20,67).

Quanto aos FAE com elevada afinidade às proteínas plasmáticas, como é o caso da fenitoína, carbamazepina e AV, não existe evidência que saliente a presença de quantidades clinicamente significativas transferidas pelo leite materno (20,57,179).

Durante a gestação, o feto da MCE está exposto à medicação da mãe, pelo que, existem autores que consideram importante considerar os efeitos da privação repentina do fármaco. Ou seja, quando é retirado o cordão umbilical, o bebé deixa de receber qualquer dose do medicamento proveniente da mãe a não ser que seja realizada amamentação.

Existem vários FAE que não causam habituação devido às pequenas quantidades que são transferidas entre a mãe e o filho, no entanto, caso a terapia da mãe seja realizada com fenobarbital e a transferência de fármaco seja superior, podem surgir alguns sintomas de descontinuação da medicação após o nascimento. Sendo por esta razão aconselhado por alguns autores, a utilização da amamentação de modo que seja feito o desmame do fármaco na criança, reduzindo assim os efeitos de privação. O fenobarbital deve ser utilizado com precaução durante a amamentação (20,67,180).

No caso da terapêutica da MCE com carbamazepina em monoterapia, foram detetados alguns casos de disfunção hepática no bebé, causados pela amamentação durante a terapêutica (181). Um bebé de 3 semanas foi admitido no hospital por icterícia resistente durante o período de amamentação, sendo que quando cessada a amamentação o bebé melhorou substancialmente. A mãe realizava terapêutica com carbamazepina durante o período de amamentação (181). Similar a este caso, surgiram outros recém-nascidos com enzimas hepáticas alteradas demonstrando efeitos de hepatotoxicidade resultantes da exposição à carbamazepina. Deste modo, deve ser considerada a monitorização das enzimas hepáticas do recém-nascido durante a amamentação e terapia com este FAE (67,180,182,183).

De modo geral, não foram detetadas nenhuma malformações a longo e a curto prazo resultantes da amamentação durante a terapêutica com FAE. Assim, a amamentação deve continuar a ser encorajada. No entanto, é igualmente importante alertar a mãe epilética para identificação de alguns efeitos adversos mais comuns em casos de toxicidade, como por exemplo, confusão, sedação, irritabilidade, crescimento desapropriado à idade do bebé e dificuldade na alimentação (20,56,67).

VII. Conclusão

Sendo a Epilepsia uma doença neurológica crônica comum que afeta um elevado número de mulheres em idade fértil, é fundamental que os profissionais de saúde estejam corretamente instruídos acerca do risco materno-fetal inerente. Nomeadamente o risco de agravamento da situação clínica da mulher, por potencial falha no efeito terapêutico dos FAE e conseqüentemente agravamento das crises epiléticas, bem como o potencial teratogénico dos diferentes FAE.

Durante a gravidez, a mulher sofre alterações fisiológicas e endócrinas que alteram o efeito de diferentes fármacos bem como a recorrência das crises epiléticas. Neste período, existe alteração dos níveis de estrogénio, que, por surtir efeito pró-convulsivo, implica muitas vezes agravamento da doença por aumento da frequência das crises convulsivas. Para além disto, ocorrem ainda inúmeras alterações corporais como aumento do armazenamento de gordura e retenção de líquidos com implicações farmacocinéticas variáveis, condicionando necessariamente o ajuste não só do FAE indicado, mas também da dose respetiva.

Todos estes fatores devem ser considerados pelo médico especialista, no planeamento familiar da mulher epilética. No entanto, deve ainda ter em mente, a importância da realização de suplementação com ácido fólico na dose correta durante o período de gestação, uma vez que a suplementação com ácido fólico pode diminuir o risco de MCM, mais especificamente o atraso no desenvolvimento neurológico.

Quanto aos estudos realizados em mulheres epiléticas grávidas, é necessário um investimento científico. Pois, ao longo dos anos têm surgido novos FAE, no entanto, ainda existe pouca evidência científica sobre os benefícios da utilização destes fármacos de nova geração quando analisadas questões relacionadas com a teratogenicidade fetal e eficácia clínica na mulher grávida, comparando aos fármacos de primeira geração. Neste contexto, é por isso necessário um avanço na pesquisa científica, para garantir que as mulheres epiléticas se sintam cada vez mais seguras em todas as etapas da sua vida, dado que a doença apresenta uma natureza crónica.

Dentro dos fármacos mais estudados, é possível concluir que o AV continua a ser considerado o FAE mais perigoso para a terapia na mulher em idade fértil, devido a todos

os possíveis mecanismos de teratogenicidade que este suscita, bem como efeitos adversos na mulher, como por exemplo síndrome do ovário poliquístico.

Quanto ao FAE mais seguro e mais indicado na gravidez, a evidência científica não é tão clara, uma vez que, todos os fármacos acarretam um determinado risco que deve ser balanceado com o benefício, o que depende principalmente do histórico clínico da mulher epilética e do tipo de crises epiléticas decorrentes.

O farmacêutico pode representar o seu papel na consciencialização da mulher epilética em idade fértil sobre a necessidade da realização do planeamento familiar com o médico especialista. A adoção de medidas como a terapêutica com FAE de menor potencial teratogénico antes da conceção, a suplementação com ácido fólico e a análise frequente do quadro clínico da mulher bem como do desenvolvimento fetal, pode contribuir para uma diminuição substancial do risco de MCM bem como do agravamento do quadro clínico da mulher.

Referências bibliográficas

1. Alva-Díaz C, Navarro-Flores A, Rivera-Torrejón O, Huerta-Rosario A, Molina RA, Velásquez-Rimachi V, *et al.* Prevalence and incidence of epilepsy in Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis of population-based studies. *Epilepsia*. 2021; 62(4):984–996.
2. Cascino GD *et al.* *Epilepsy*, Second Edition. John Wiley & Sons, 2021.
3. World Health Organization. Epilepsy Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy> (Acesso em: abril de 2023).
4. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, *et al.* ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4):475–82.
5. Kaculini CM, Tate-Looney AJ, Seifi A. The History of Epilepsy: From Ancient Mystery to Modern Misconception. *Cureus*. 2021; 13(3): e13953
6. Valeta T. *The Epilepsy Book: A Companion for Patients*. Cham: Springer International Publishing; 2017. p. 1–5.
7. Wolf P. History of epilepsy: nosological concepts and classification. *Epileptic Disord*. 2014;16(3):261–9.
8. Knight M, Bunch K, Tuffnell D, Patel R, Shakespeare J, Kotnis R, *et al.* Saving Lives, Improving Mothers' Care Maternal, Newborn and Infant Clinical Outcome Review Programme [Internet]. 2021. Disponível em: www.hqip.org.uk/national-programmes. (Acesso em: maio de 2023).
9. Shorvon SD. The first 100 years of the ILAE (1909-2009): Its landmarks, achievements, and challenges. *Epilepsia Open*. 2019; 4(2):237–246.
10. Pack AM. Epilepsy Overview and Revised Classification of Seizures and Epilepsies. *Continuum (Minneapolis)*. 2019. 25(2):306-32.
11. Noble AJ, Robinson A, Marson AG. A disease, disorder, illness, or condition: How to label epilepsy? *Acta Neurol Scand*. Blackwell Publishing Ltd. 2017; 136(5):536-540.
12. Harris L, Angus-Leppan H. Epilepsy: diagnosis, classification, and management. *Medicine (Abingdon)*. 2020; 48(8):522–528.

13. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, *et al.* ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 512–521.
14. Bosak M, Słowik A, Kacorzyk R, Turaj W. Implementation of the new ILAE classification of epilepsies into clinical practice — A cohort study. *Epilepsy and Behavior* 2019; 96:28–32
15. Fisher RS. The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. Vol. 17, *Curr Neurol and Neurosci Rep*. *Curr Med Group LLC*.
16. Leibetseder A, Eisermann M, LaFrance WC, Nobili L, von Oertzen TJ. How to distinguish seizures from non-epileptic manifestations. *Epileptic Disorders*. 2020; 22(6):716–738.
17. Wirrell E, Tinuper P, Perucca E, Moshé SL. Introduction to the epilepsy syndrome papers. *Epilepsia*. *John Wiley and Sons Inc*; 2022. 63(6):1330-1332.
18. Lüders H, Vaca GFB, Akamatsu N, Amina S, Arzimanoglou A, Baumgartner C, *et al.* Classification of paroxysmal events and the four-dimensional epilepsy classification system. *Epileptic Disord*. 2019;21(1):1–29.
19. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, *et al.* Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4):522–530.
20. Shorvon SD, Guerrini R, Cook M, Lhatoo SD. Oxford textbook of epilepsy and epileptic seizures. *Oxf*. Oxford University Press; 2013.
21. Guerrini R, Marini C, Barba C. Generalized epilepsies. *Handb Clin Neurol*. 2019. 161:3-15.
22. Falco-Walter J. Epilepsy-Definition, Classification, Pathophysiology, and Epidemiology. *Semin Neurol*. 2020; 40(6):617–623.
23. Zuberi SM, Wirrell E, Yozawitz E, Wilmshurst JM, Specchio N, Riney K, *et al.* ILAE classification and definition of epilepsy syndromes with onset in neonates and infants: Position statement by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; 63(6):1349–1397.
24. Specchio N, Wirrell EC, Scheffer IE, Nabbout R, Riney K, Samia P, *et al.* International League Against Epilepsy classification and definition of epilepsy syndromes with onset in childhood: Position paper by the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. 2022; 63(6):1398–1442.

25. Wang JY, Tang B, Sheng WX, Hua LD, Zeng Y, Fan CX, *et al.* Clinical and Functional Features of Epilepsy-Associated In-Frame Deletion Variants in SCN1A. *Front Mol Neurosci.* 2022. 15:828846.
26. Feyissa AM, Hasan TF, Meschia JF. Stroke-related epilepsy. *Eur J Neurol.* Blackwell Publishing Ltd; 2019. 26(1):18-e3
27. Wirrell EC. Classification of Seizures and the Epilepsies. In: *Epilepsy Wiley*; 2021. p. 11–22.
28. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, Preux PM, Blümcke I, Sander JW, *et al.* Infections, inflammation, and epilepsy. *Acta Neuropathol.* Springer Verlag; 2016. 131(2):211-234.
29. Balestrini S, Arzimanoglou A, Blümcke I, Scheffer IE, Wiebe S, Zelano J, *et al.* The aetiologies of epilepsy. *Epileptic Disord.* 2021; 23(1):1–16.
30. Lawal M, Omobayo H, Lawal K. Epilepsy: pathophysiology, clinical manifestations, and treatment options. *Br J Neuro. Nurs.* 2018; 14(2):58–72.
31. Huff JS, Fountain NB. Pathophysiology and Definitions of Seizures and Status Epilepticus. *Emerg Med Clin of North Am.* 2011; 29(1):1–13.
32. Anil Kumar, Sandeep Sharma. Simple Partial Seizure [Internet]. Nih.gov. StatPearls Publishing; 2019. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500005/>. (Acesso em: junho de 2023).
33. Brunton LL, Hilal-Dandan R, Knollmann BC. Goodman & Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics. 13th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018.
34. Hotka M, Kubista H. The paroxysmal depolarization shift in epilepsy research. *Int J Biochem Cell Biol.* 2019; 107:77–81.
35. Kramer MA, Cash SS. Epilepsy as a Disorder of Cortical Network Organization. *Neuroscientist.* 2012; 18(4):360–72.
36. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *The Lancet Neurol.* Lancet Publishing Group; 2019. 18(5):481-491.
37. Hopping L, Kyriakopoulos P, Bui E. Sex and gender differences in epilepsy. *Int Rev Neurobiol.* 2022. 164:235-276.

38. Jeon JY, Bae JG, Kim KT, Cho YW. Pregnancy and epilepsy: A Korean tertiary epilepsy center review. *J Korean Med Sci.* 2020; 35(19):e119.
39. Błaszczyk B, Miziak B, Pluta R, Czuczwar SJ. Epilepsy in Pregnancy—Management Principles and Focus on Valproate. *Int J Mol Sci.* MDPI; 2022. 23(3):1369.
40. Nucera B, Brigo F, Trinkka E, Kalss G. Treatment and care of women with epilepsy before, during, and after pregnancy: a practical guide. Vol. 15, *Ther Adv Neurol Disord.* SAGE Publications Ltd; 2022.
41. Roberti R, Rocca M, Iannone LF, Gasparini S, Pascarella A, Neri S, *et al.* Status epilepticus in pregnancy: a literature review and a protocol proposal. Vol. 22, *Expert Rev Neurother.* Taylor and Francis Ltd.; 2022. 22(4):301-312.
42. Motta E, Golba A, Ostrowska Z, Steposz A, Huc M, Kotas-Rusnak J, *et al.* Progesterone therapy in women with epilepsy. *Pharmacol Rep.* 2013; 65(1):89–98.
43. Taubøll E, Sveberg L, Svalheim S. Interactions between hormones and epilepsy. *Seizure.* W.B. Saunders Ltd; 2015. 28:3-11.
44. Scharfman HE, Maclusky NJ. The Influence of Gonadal Hormones on Neuronal Excitability, Seizures, and Epilepsy in the Female NIH Public Access. *Epilepsia.* 2006. 47(9):1423-40.
45. Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, ter Horst PGJ, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* 2020; 59(4):427–445.
46. Spoletini I, Vitale C, Malorni W, Rosano GMC. Sex differences in drug effects: Interaction with sex hormones in adult life. *Handb Exp Pharmacol.* 2012; (214):91–105.
47. Pariente G, Leibson T, Carls A, Adams-Webber T, Ito S, Koren G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics: A Systematic Review. *PLoS Med.* 2016; 13(11): e1002160.
48. Costantine MM. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.* 2014; 5:65.
49. Arfman IJ, Wammes-van der Heijden EA, ter Horst PGJ, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet.* Adis; 2020. 59(4):427-445.

50. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, *et al.* Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord.* 2019; 21(6):497–517.
51. Craig JJ, Scott S, Leach JP. Epilepsy and pregnancy: identifying risks. *Pract Neurol. NLM (Medline)*; 2022. 22(2):98-106.
52. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, *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: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia.* 2009; 50(5):1247–55
53. Dupont S, Vercueil L. Epilepsy and pregnancy: What should the neurologists do? *Rev Neurol (Paris).* 2021. 177(3):168–179.
54. King A, Gerard EE. Contraception, fecundity, and pregnancy in women with epilepsy: An update on recent literature. *Curr Opin Neurol.* Lippincott Williams and Wilkins; 2022. 35(2):161-168.
55. Ershadi F, Mousavi Mirzaei SM, Tabrizi N, Roshanravan B, Sahebnasagh A, Avan R. Evaluation of family planning methods in married women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2022. 129:108618.
56. Epilepsies in children, young people and adults NICE guideline [Internet]. 2022. Disponível em: www.nice.org.uk/guidance/ng217. (Acesso em: junho de 2023).
57. Reynolds EH. Antiepileptic drugs, folate and one carbon metabolism revisited. *Epilepsy Behav.* 2020. 112:107336.
58. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum (Minneap Minn).* Lippincott Williams and Wilkins; 2022. 28(1):34-54.
59. Sveberg L, Vik K, Henriksen T, Taubøll E. Women with epilepsy and postpartum bleeding - Is there a role for vitamin K supplementation? *Seizure.* 2015; 28:85–7.
60. Reimers A, Brodtkorb E. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: A guide for clinicians. *Expert Rev Neurother.* 2012. 12(6):707-17.

61. Pacifici GM. Clinical Pharmacology of Phenobarbital in Neonates: Effects, Metabolism and Pharmacokinetics. *Curr Pediatr Rev.* 2016. 12(1):48-54.
62. Abou-Khalil BW. Antiepileptic Drugs. Continuum (Minneapolis, Minn). 2016. 22(1 Epilepsy): 132-56.
63. Johannessen SI *et al.* Therapeutic drug monitoring of antiepileptic drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2004. 16(3):227-238.
64. Lewis CB, Adams N. Phenobarbital. StatPearls [Internet], 2023.
65. Patocka J, Wu Q, Nepovimova E, Kuca K. Phenytoin – An anti-seizure drug: Overview of its chemistry, pharmacology, and toxicology. *Food Chem Toxicol.* 2020. 142:111393.
66. Keppel Hesselink JM. Phenytoin: a step by step insight into its multiple mechanisms of action—80 years of mechanistic studies in neuropharmacology. *J Neurol.* 2017. 264(9):2043–2047.
67. Sills GJ, Rogawski MA. Mechanisms of action of currently used antiseizure drugs. Neuropharmacology. Elsevier Ltd; 2020. 168:107966.
68. Awasthi A, Agrawal N, Chakraborty PP, Maiti A. Phenytoin toxicity. *BMJ Case Rep.* 2022; 15(11): e253250.
69. Kaplan YC, Demir O. Use of Phenytoin, Phenobarbital Carbamazepine, Levetiracetam Lamotrigine and Valproate in Pregnancy and Breastfeeding: Risk of Major Malformations, Dose-dependency, Monotherapy vs Polytherapy, Pharmacokinetics and Clinical Implications. *Curr Neuropharmacol.* 2021; 19(11):1805–1824.
70. Berghuis B, van der Palen J, de Haan GJ, Lindhout D, Koeleman BPC, Sander JW. Carbamazepine- and oxcarbazepine-induced hyponatremia in people with epilepsy. *Epilepsia.* 2017; 58(7):1227–1233.
71. Romoli M, Mazzocchetti P, D'Alonzo R, Siliquini S, Rinaldi VE, Verrotti A, *et al.* Valproic Acid and Epilepsy: From Molecular Mechanisms to Clinical Evidences. *Curr Neuropharmacol.* 2018; 17(10):926–946.
72. Heers H, Stanislaw J, Harrelson J, Lee MW. Valproic acid as an adjunctive therapeutic agent for the treatment of breast cancer. *Eur J Pharmacol.* 2018; 835:61–74.

73. Lipska K, Gumieniczek A, Filip AA. Anticonvulsant valproic acid and other short-chain fatty acids as novel anticancer therapeutics: Possibilities and challenges. *Acta Pharm.* 2020; 70(3):291–301.
74. Činčárová L, Zdráhal Z, Fajkus J. New perspectives of valproic acid in clinical practice. *Expert Opin Investig Drugs.* 2013. 22(12):1535-47.
75. Rahman M, Nguyen H. Valproic Acid (Divalproex Sodium) [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/>. (Acesso em: junho de 2023).
76. Bolaños JP, Medina JoséM. Effect of valproate on the metabolism of the central nervous system. *Life Sci.* 1997; 60(22):1933–42.
77. Betchel NT, Saadabadi A. Lamotrigine [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470442/>. (Acesso em: junho de 2023).
78. Dibué-Adjei M, Kamp MA, Alpdogan S, Tevoufouet EE, Neiss WF, Hescheler J, *et al.* Ca_v 2.3 (R-Type) Calcium Channels are Critical for Mediating Anticonvulsive and Neuroprotective Properties of Lamotrigine in Vivo. *Cell Physiol Biochem.* 2017; 44(3):935–947.
79. Gidal BE, DeCerce J, Bockbrader HN, Gonzalez J, Kruger S, Pitterle ME, *et al.* Gabapentin bioavailability: effect of dose and frequency of administration in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res.* 1998; 31(2):91–9.
80. Quintero GC. Review about gabapentin misuse, interactions, contraindications, and side effects. *J Exp Pharmacol.* Dove Medical Press Ltd.; 2017. 9:13-21
81. Bai YF, Zeng C, Jia M, Xiao B. Molecular mechanisms of topiramate and its clinical value in epilepsy. *Seizure.* W.B. Saunders Ltd; 2022. 98:51-56.
82. Sun G chun, Werkman TR, Battefeld A, Clare JJ, Wadman WJ. Carbamazepine and Topiramate Modulation of Transient and Persistent Sodium Currents Studied in HEK293 Cells Expressing the Na_v 1.3 alpha-subunit. *Epilepsia.* 2007; 48(4):774–82.
83. Hayashi K, Ueshima S, Ouchida M, Mashimo T, Nishiki T, Sendo T, *et al.* Therapy for hyperthermia-induced seizures in Scn1a mutant rats. *Epilepsia.* 2011. 52(5):1010–7.
84. Antel J, Hebebrand J. Weight-Reducing Side Effects of the Antiepileptic Agents Topiramate and Zonisamide. *Handb Exp Pharmacol.* 2012. (209):433-66.

85. Carunchio I, Pieri M, Ciotti MT, Albo F, Zona C. Modulation of AMPA Receptors in Cultured Cortical Neurons Induced by the Antiepileptic Drug Levetiracetam. *Epilepsia*. 2007. 48(4):654–62.
86. Howard P, Remi J, Remi C, Charlesworth S, Whalley H, Bhatia R, *et al*. Levetiracetam. *Journal of Pain and Symptom Management*. 2018. 56(4):645–9.
87. Cross AL, Viswanath O, Sherman A I. Pregabalin [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470341/>. (Acesso em: junho de 2023).
88. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf*. 2014. 5(1):38–56
89. Khanna R, Wilson SM, Brittain JM, Weimer J, Sultana R, Butterfield A, *et al*. Opening Pandora’s jar: a primer on the putative roles of CRMP2 in a panoply of neurodegenerative, sensory, and motor neuron, and central disorders. *Future Neurol*. 2012. 7(6):749–771.
90. Li J, Sun M, Wang X. The adverse-effect profile of lacosamide. *Expert Opin Drug Saf*. 2020. 19(2):131–138.
91. Wang X, Yu Y, Ma R, Shao N, Meng H. Lacosamide modulates collapsin response mediator protein 2 and inhibits mossy fiber sprouting after kainic acid-induced status epilepticus. *Neuroreport*. 2018. 29(16):1384–1390.
92. Sarrafpour S, Urits I, Powell J, Nguyen D, Callan J, Orhurhu V, *et al*. Considerations and Implications of Cannabidiol Use During Pregnancy. *Curr Pain Headache Rep*. Springer; 2020. 24(7):38.
93. Steven A. King MD. Cannabinoids and Pain [Internet]. 2008. Disponível em: <https://www.psychiatrytimes.com/view/cannabinoids-and-pain>. (Acesso em: junho de 2023).
94. Office of the Commissioner. FDA Regulation of Cannabis and Cannabis-Derived Products: Q&A [Internet]. *U.S. Food and Drug Administration*. 2019. Disponível em: <https://www.fda.gov/news-events/public-health-focus/fda-regulation-cannabis-and-cannabis-derived-products-including-cannabidiol-cbd>. (Acesso em: junho de 2023)
95. Pretzsch CM, Freyberg J, Voinescu B, Lythgoe D, Horder J, Mendez MA, *et al*. Effects of cannabidiol on brain excitation and inhibition systems; a randomised placebo-controlled single dose trial during magnetic resonance spectroscopy in adults with and without autism spectrum disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2019. 44(8):1398–1405.

96. Scheyer AF, Melis M, Trezza V, Manzoni OJJ. Consequences of Perinatal Cannabis Exposure. *Trends Neurosci.* 2019. 42(12):871–884.
97. Bertrand KA, Hanan NJ, Honerkamp-Smith G, Best BM, Chambers CD. Marijuana Use by Breastfeeding Mothers and Cannabinoid Concentrations in Breast Milk. *Pediatrics.* 2018. 142(3): e20181076.
98. De Caro C, Iannone LF, Citraro R, Striano P, De Sarro G, Constanti A, *et al.* Can we ‘seize’ the gut microbiota to treat epilepsy? *Neurosci Biobehav Rev.* 2019. 107:750-764.
99. Van der Louw EJTM, Williams TJ, Henry-Barron BJ, Olieman JF, Duvekot JJ, Vermeulen MJ, *et al.* Ketogenic diet therapy for epilepsy during pregnancy: A case series. *Seizure.* 2017. 45:198–201.
100. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, Ballaban-Gil KR, Christina Bergqvist AG, Blackford R, *et al.* Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: Recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia.* 2009. 50(2):304–17.
101. Han FY, Conboy-Schmidt L, Rybachuk G, Volk HA, Zanghi B, Pan Y, *et al.* Dietary medium chain triglycerides for management of epilepsy: New data from human, dog, and rodent studies. *Epilepsia.* 2021. 62(8):1790-1806.
102. Rho JM. How does the ketogenic diet induce anti-seizure effects? *Neurosci Lett.* 2017. 637:4–10.
103. Bough K. Energy metabolism as part of the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Epilepsia.* 2008. 49:91–3.
104. D’Andrea Meira I, Romão TT, Do Prado HJP, Krüger LT, Pires MEP, Da Conceição PO. Ketogenic diet and epilepsy: What we know so far. *Front Neurosci.* 2019. 13:5
105. Schoeler NE, Cross JH. Ketogenic dietary therapies in adults with epilepsy: a practical guide. *Pract Neurol.* 2016. 16(3):208–14
106. Epilepsy medicines and risk to the unborn baby Planning a pregnancy EPILEPSY MEDICINES AND PREGNANCY [Internet]. 2021. Disponível em: <https://www.gov.uk/guidance/valproate-use-by-women-and-girls>. (Acesso em julho de 2023).
107. Meador KJ, Pennell PB, May RC, Gerard E, Kalayjian L, Velez-Ruiz N, *et al.* Changes in antiepileptic drug-prescribing patterns in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2018. 84:10–14.

108. Pennell PB. Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts. *Neurotherapeutics*. 2016. 13(4):811–820.
109. Jackson MJ. Concise guidance: Diagnosis and Management of the Epilepsies in Adults. *Clin Med*. 2014. 14(4):422–427.
110. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Antiepileptic drug polytherapy in pregnant women with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2018. 138(2):115–121.
111. Voinescu P, Pennell P. Delivery of a Personalized Treatment Approach to Women with Epilepsy. *Semin Neurol*. 2017. 37(06):611–623.
112. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig JJ, Lindhout D, Perucca E, *et al*. Antiepileptic drugs and intrauterine death. *Neurology*. 2015. 85(7):580–8.
113. Epilepsy in Pregnancy Green-top Guideline No. 68. 2016.
114. Cross SA, Curran MP. Lacosamide. *Drugs*. 2009. 69(4):449–59
115. Sahoo S, Klein P. Maternal Complex Partial Seizure Associated With Fetal Distress. *Arch Neurol*. 2005. 62(8):1304-5.
116. Thomas S. Managing epilepsy in pregnancy. *Neurol India*. 2011. 59(1):59-65.
117. Tomson T, Battino D, Perucca E. Teratogenicity of antiepileptic drugs. *Curr Opin Neurol*. 2019. 32(2):246-252.
118. Nie Q, Su B, Wei J. Neurological teratogenic effects of antiepileptic drugs during pregnancy. *Exp Ther Med*. 2016. 12(4):2400–2404.
119. Gedzelman E, Meador KJ. Antiepileptic drugs in women with epilepsy during pregnancy. *Ther Adv Drug Saf*. 2012. 3(2):71–87.
120. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, *et al*. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018. 17(6):530–538.
121. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, Mittendorf R, Hauser WA, Yerby M, *et al*. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*. 2012. 78(21):1692–9.

122. Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, *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(9):1029–34.
123. Vajda FJ, O'Brien TJ, Graham JE, Lander CM, Eadie MJ. Dose dependence of fetal malformations associated with valproate. *Neurology*. 2013. 81(11):999–1003.
124. Thomas S V., Jose M, Divakaran S, Sankara Sarma P. Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India. *Epilepsia*. 2017. 58(2):274–281.
125. Montouris G. Teratogenicity and antiepileptic drugs. In: Women with Epilepsy: A Practical Management Handbook. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2014. 15(1):19-27.
126. FINNELL R. Teratology: General considerations and principles. *J Allergy Clin Immunol*. 1999. 103(2): S337–42.
127. Wilmer E, Chai S, Kroumpouzou G. Drug safety: Pregnancy rating classifications and controversies. *Clin Dermatol*. 2016. 34(3):401–9.
128. Margulis A V., Mitchell AA, Gilboa SM, Werler MM, Mittleman MA, Glynn RJ, *et al.* Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *Am J Obstet Gynecol*. 2012. 207(5): 405.e1-7.
129. Vegrim HM, Dreier JW, Alvestad S, Gilhus NE, Gissler M, Igland J, *et al.* Cancer Risk in Children of Mothers with Epilepsy and High-Dose Folic Acid Use during Pregnancy. *JAMA Neurol*. 2022. 79(11):1130–1138.
130. Blotière PO, Raguideau F, Weill A, Elefant E, Perthus I, Goulet V, *et al.* Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology*. 2019. 93(2): e167–e180.
131. Tomson T, Battino D. Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Lancet Neurol*. 2012. 11(9):803-13.
132. Thomas S V, Indrani L, Devi GC, Jacob S, Beegum J, Jacob PP, *et al.* Pregnancy in women with epilepsy: preliminary results of Kerala registry of epilepsy and pregnancy. *Neurol India*. 2001. 49(1):60–6.
133. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, *et al.* Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years

(NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol.* 2013. 12(3):244–52.

134. Gopinath N, Muneer AK, Unnikrishnan S, Varma RP, Thomas S V. Children (10–12 years age) of women with epilepsy have lower intelligence, attention and memory: Observations from a prospective cohort case control study. *Epilepsy Res.* 2015. 117:58–62.

135. Huber-Mollema Y, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R. Well-being of mothers with epilepsy with school-aged children. *Epilepsy & Behavior.* 2020. 105:106966.

136. Veroniki AA, Rios P, Cogo E, Straus SE, Finkelstein Y, Kealey R, *et al.* Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2017. 7(7): e017248.

137. Christensen J, Grønberg TK, Merete M, Sørensen J, Schendel D, Parner ET, *et al.* Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *JAMA.* 2013. 309(16):1696-703.

138. Nicolini C, Fahnestock M. The valproic acid-induced rodent model of autism. *Exp Neurol.* 2018. 299(Pt A):217-227.

139. Bjørk MH, Zoega H, Leinonen MK, Cohen JM, Dreier JW, Furu K, *et al.* Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication with Risk of Autism and Intellectual Disability. *JAMA Neurol.* 2022. 79(7):772–681.

140. Thomas S V., Jeemon P, Pillai R, Jose M, Lalithakumari AM, Murali S, *et al.* Malformation risk of new anti-epileptic drugs in women with epilepsy; observational data from the Kerala registry of epilepsy and pregnancy (KREP). *Seizure.* 2021. 93:127–312.

141. Vajda F, O'Brien T, Graham J, Hitchcock A, Perucca P, Lander C, *et al.* Fetal malformations in successive pregnancies in Australian women with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2022. 134:108848.

142. Danielsson BR, Danielsson C, Nilsson MF. Embryonic cardiac arrhythmia and generation of reactive oxygen species: Common teratogenic mechanism for IKr blocking drugs. *Reprod Toxicol.* 2007. 24(1):42–56.

143. Okuda H, Nagao T. Cardiovascular malformations induced by prenatal exposure to phenobarbital in rats. *Congenit Anom (Kyoto).* 2006. 46(2):97–104.

144. Azarbayjani F, Danielsson BR. Pharmacologically induced embryonic dysrhythmia and episodes of hypoxia followed by reoxygenation: A common teratogenic mechanism for antiepileptic drugs? *Teratology*. 1998. 57(3):117–26.
145. Arpino C, Brescianini S, Robert E, Castilla EE, Cocchi G, Cornel MC, *et al*. Teratogenic Effects of Antiepileptic Drugs: Use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia*. 2000. 41(11):1436–43.
146. Banerjee M, Singh Dhakar A. EPIDEMIOLOGY-CLINICAL PROFILE OF CLEFT LIP AND PALATE AMONG CHILDREN IN INDIA AND ITS SURGICAL CONSIDERATION [Internet]. An Online International Journal. 2013. Disponível em: <http://www.cibtech.org/cjs.htm>. (Acesso em: julho de 2023).
147. Sparks TN. Hypospadias. *Am J Obstet Gynecol*. 2021. 225(5): B18–B20.
148. Lindhout D, Omtzigt JGC. Teratogenic Effects of Antiepileptic Drugs: Implications for the Management of Epilepsy in Women of Childbearing Age. *Epilepsia*. 1994. 4: S19-28.
149. Morrell MJ. Folic Acid and Epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2002. 2(2):31–34.
150. Ebbing M. Cancer Incidence and Mortality After Treatment With Folic Acid and Vitamin B12. *JAMA*. 2009. 302(19):2119-26.
151. Koseki K, Maekawa Y, Bito T, Yabuta Y, Watanabe F. High-dose folic acid supplementation results in significant accumulation of unmetabolized homocysteine, leading to severe oxidative stress in *Caenorhabditis elegans*. *Redox Biol*. 2020. 37:101724.
152. Pieroth R, Paver S, Day S, Lammersfeld C. Folate and Its Impact on Cancer Risk. *Curr Nutr Rep*. 2018. 7(3):70–84.
153. Harden CL, Thomas S V., Tomson T. *Epilepsy in women*. John Wiley & Sons; 2013. 216 p.
154. Guengerich FP. Cytochrome P450 and Chemical Toxicology. *Chem Res Toxicol*. 2008. 21(1):70–83.
155. Fuerst RH, Graves NM, Leppik IE, Brundage RC, Holmes GB, Rempel RP. Felbamate Increases Phenytoin but Decreases Carbamazepine Concentrations. *Epilepsia*. 1988. 29(4):488–91.
156. Lindhout D, Höppener RJE, Meinardi H. Teratogenicity of Antiepileptic Drug Combinations with Special Emphasis on Epoxidation (of Carbamazepine). *Epilepsia*. 1984. 25(1):77–83.

157. Klotz U. The Role of Pharmacogenetics in the Metabolism of Antiepileptic Drugs. *Clin Pharmacokinet.* 2007. 46(4):271–9.
158. Bennett GD, Amore BM, Finnell RH, Wlodarczyk B, Kalhorn TF, Skiles GL, *et al.* Teratogenicity of carbamazepine-10, 11-epoxide and oxcarbazepine in the SWV mouse. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996. 279(3):1237–42.
159. Kacirova I, Grundmann M, Brozmanova H. Concentrations of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in maternal and umbilical cord blood at birth: Influence of co-administration of valproic acid or enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy Res.* 2016. 122:84–90.
160. Pal R, Singh K, Khan SA, Chawla P, Kumar B, Akhtar MJ. Reactive metabolites of the anticonvulsant drugs and approaches to minimize the adverse drug reaction. *Eur J Med Chem.* 2021. 226:113890.
161. Lum JT, Wells PG. Pharmacological studies on the potentiation of phenytoin teratogenicity by acetaminophen. *Teratology.* 1986. 33(1):53–72.
162. Lloyd KA. A scientific review: Mechanisms of valproate-mediated teratogenesis. *Bioscience Horizons.* 2013.
163. Kubow S, Wells PG. In vitro bioactivation of phenytoin to a reactive free radical intermediate by prostaglandin synthetase, horseradish peroxidase, and thyroid peroxidase. *Mol Pharmacol.* 1989. 35(4):504–11.
164. Geronzi U, Lotti F, Grosso S. Oxidative stress in epilepsy. *Expert Rev Neurother.* Taylor and Francis Ltd; 2018. 18(5):427-434.
165. Swain N, Moharana AK, Jena SR, Samanta L. Impact of Oxidative Stress on Embryogenesis and Fetal Development. *Adv Exp Med Biol.* 2022. 1391:221-241.
166. Cardoso-Vera JD, Gómez-Oliván LM, Islas-Flores H, García-Medina S, Orozco-Hernández JM, Heredia-García G, *et al.* Acute exposure to environmentally relevant concentrations of phenytoin damages early development and induces oxidative stress in zebrafish embryos. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol.* 2022. 253:109265.
167. Winn LM, Kim PM, Nickoloff JA. Oxidative Stress-Induced Homologous Recombination as a Novel Mechanism for Phenytoin-Initiated Toxicity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003. 306(2):523–7.

168. Kubow S, Wells PG. In vitro bioactivation of phenytoin to a reactive free radical intermediate by prostaglandin synthetase, horseradish peroxidase, and thyroid peroxidase. *Mol Pharmacol*. 1989. 35(4):504–11.
169. Na L, Wartenberg M, Nau H, Hescheler J, Sauer H. Anticonvulsant valproic acid inhibits cardiomyocyte differentiation of embryonic stem cells by increasing intracellular levels of reactive oxygen species. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2003. 67(3):174–80.
170. Tung EWY, Winn LM. Valproic Acid Increases Formation of Reactive Oxygen Species and Induces Apoptosis in Postimplantation Embryos: A Role for Oxidative Stress in Valproic Acid-Induced Neural Tube Defects. *Mol Pharmacol*. 2011. 80(6):979–87.
171. Bui E, Klein A. Women with Epilepsy: a Practical Management Handbook. Cambridge, United Kingdom: Cambridge University Press. 2014.
172. Hsieh CL, Wang HE, Tsai WJ, Peng CC, Peng RY. Multiple point action mechanism of valproic acid-teratogenicity alleviated by folic acid, vitamin C, And N-acetylcysteine in chicken embryo model. *Toxicology*. 2012. 291(1–3):32–42.
173. Castro K, Klein L da S, Baronio D, Gottfried C, Riesgo R, Perry IS. Folic acid and autism: What do we know? *Nutr Neurosci*. 2016. 19(7):310–7.
174. Eyal S, Yagen B, Sobol E, Altschuler Y, Shmuel M, Bialer M. The Activity of Antiepileptic Drugs as Histone Deacetylase Inhibitors. *Epilepsia*. 2004. 45(7):737–44.
175. Li G, Reinberg D. Chromatin higher-order structures and gene regulation. *Curr Opin Genet Dev*. 2011. 21(2):175–86.
176. Sankar R. Teratogenicity of antiepileptic drugs: role of drug metabolism and pharmacogenomics. *Acta Neurol Scand*. 2007. 116(1):65–71.
177. Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, Brown C, May RC, Gerard EE, *et al*. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers With Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2020. 77(4):441–450.
178. Bank AM, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JC, Pennell PB. Placental passage of antiepileptic drugs at delivery and neonatal outcomes. *Epilepsia*. 2017. 58(5): e82–e86.
179. Birnbaum AK, Meador KJ, Karanam A, Brown C, May RC, Gerard EE, *et al*. Antiepileptic Drug Exposure in Infants of Breastfeeding Mothers with Epilepsy. *JAMA Neurol*. 2020. 77(4):441–450.

180. The Transfer of Drugs and Other Chemicals Into Human Milk. *Pediatrics*. 2001. 108(3):776–89.
181. Frey B, Schubiger G, Musy JP. Transient cholestatic hepatitis in a neonate associated with carbamazepine exposure during pregnancy and breast-feeding. *Eur J Pediatr*. 1990. 150(2):136–8.
182. Frey B, Braegger CP, Ghelfi D. Neonatal cholestatic hepatitis from carbamazepine exposure during pregnancy and breast feeding. *Ann Pharmacother*. 2002. 36(4):644–7.
183. Merlob P, Mor N, Litwin A. Transient Hepatic Dysfunction in an Infant of an Epileptic Mother Treated with Carbamazepine during Pregnancy and Breastfeeding. *Ann Pharmacother*. 1992. 26(12):1563–5.

