

Epilepsy in pregnancy

Epilepsia na gravidez

Carlos Antonio Barbosa Montenegro¹Cristos Pritsivelis¹Jorge de Rezende-Filho¹

RESUMO

As epilepsias constituem uma das mais frequentes condições neurológicas encontradas na gravidez, ocorrendo entre 0,5% e 1% das gestações. O risco de morte materna está aumentado em 10 vezes nas grávidas epiléticas. Na gestante, o diagnóstico adequado é fundamental, já que deve ser afastada a possibilidade de se tratar de crise de eclâmpsia, doença exclusiva do período gravídico-puerperal. A preocupação materna quanto aos efeitos adversos (malformações) das drogas antiepilépticas no bebê pode levar à descontinuação ou redução da dose do medicamento, aumentando o risco de convulsão ou de morte súbita e inesperada na epilepsia (SUDEP). Nesta revisão foi dada atenção única e exclusiva às recomendações do Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.

Descritores:Epilepsia;
Gravidez;
Morte materna

ABSTRACT

Epilepsy is one of the most frequent neurological conditions found in pregnancy, occurring in 0.5 to 1% of pregnancies. The maternal death risk is increased 10-fold in epileptic pregnancies. In pregnant women, its adequate diagnosis is essential, since eclampsia is a differential diagnosis, which is disease exclusive to the pregnancy-puerperal period. Maternal concerns about the adverse effects (malformations) of antiepileptic drugs in the infant may lead to the discontinuation or reduction of the drug dose, increasing the risk of seizure or sudden and unexpected death in epilepsy (SUDEP). In this review exclusive attention was given to the recommendations of the Royal College of Obstetricians and Gynecologists.

Keywords:Epilepsy;
Pregnancy;
Maternal death

1. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. **Autor correspondente:** Cristos Pritsivelis. Rua das Laranjeiras 180, 22240-000, Rio de Janeiro, RJ, Brasil/cristos@me.ufrj.br. **Data de Submissão:** 18/07/2017. **Data de Aprovação:** 05/12/2017.



INTRODUÇÃO

As epilepsias constituem uma das mais frequentes condições neurológicas encontradas na gravidez, ocorrendo entre 0,5% e 1% das gestações. O risco de morte materna está aumentado em 10 vezes nas grávidas epiléticas. Antiga e útil é a subdivisão de epilepsia em dois grupos: secundária e essencial. A secundária geralmente está relacionada a foco lesional (tumores, hematomas), e, por vezes, passível de tratamento cirúrgico. A essencial ou primária, também conhecida como criptogenética, é resultante da disfunção paroxística de determinadas estruturas do sistema nervoso central, em especial do formato reticularis.^(1,2)

Em face de paciente com crises convulsivas, a conduta clínica deve ser a seguinte,^(1,2) com anamnese rigorosa, indagando a doente e seus familiares sobre os pormenores das crises: de quanto tempo datam, como se iniciam, sua exteriorização, a evolução, a duração, o término, os eventuais pródromos, os sintomas associados, o periodismo, as manifestações intercessuais. Exame neurológico apurado, procurando desvendar eventual alteração do sistema nervoso; seguir-se-á completa investigação clínica.

Exames complementares pertinentes: eletroencefalograma, tomografia computadorizada (TC), SPECT e ressonância magnética (RM) do crânio.⁽³⁾ Cabe salientar que essa investigação deverá ser feita por médico neurologista, acompanhada em paralelo pelo médico obstetra assistente. Em cerca de 25% dos casos de epilepsias, o eletroencefalograma poderá ter resultado normal nos períodos intercríticos, mesmo após a sensibilização da paciente.⁽²⁾

O risco de malformação com a monoterapia com a lamotrigina é baixo (1,8% a 3,0%) quando comparado ao do valproato ou ao do fenobarbital.⁽²⁾ As taxas de hemorragia neonatal estão aumentadas nos fetos expostos *in utero* a drogas antiepilépticas (fenitoína, carbamazepina, valproato, fenobarbital). A exposição ao valproato de sódio e potencialmente a outras drogas antiepilépticas também apresenta efeitos adversos no neurodesenvolvimento neonatal. A preocupação materna quanto aos efeitos adversos das drogas antiepilépticas no bebê pode levar à descontinuação ou redução da dose do medicamento, aumentando o risco de convulsão ou de morte súbita e inesperada na epilepsia (SUDEP).⁽¹⁾

RECOMENDAÇÕES DO ROYAL COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNAECOLOGISTS (RCOG, 2016)⁽¹⁾

Diagnóstico da epilepsia

O diagnóstico da epilepsia deve ser feito habitualmente pelo neurologista. Mulheres com história de epilepsia que não são consideradas de alto-risco para desenvolver convulsão não provocada devem ser consideradas de baixo-risco. Mulheres que permanecem livres de convulsão por, no mínimo, 10 anos (com os últimos 5 anos sem drogas antiepilépticas) e aquelas com a síndrome epilética na infância e que alcançaram a vida adulta sem convulsão e tratamento, não são mais consideradas epiléticas.

As manifestações da epilepsia são muito variadas. A classificação da síndrome epilética é necessária para escolher a droga antiepiléptica apropriada, determinar o prognóstico na gravidez e identificar e prevenir os fatores que agravam a convulsão. Os mais comuns tipos de epilepsia na gravidez são:

- Convulsões tônico-clônicas generalizadas (antigo grande mal);
- Ausência;
- Epilepsia mioclônica juvenil, e
- Convulsões focais (antigo pequeno mal).

As convulsões tônico-clônicas consistem na perda da consciência, seguida por rigidez muscular e movimentos rítmicos em todo o corpo. A ausência é caracterizada pela perda da consciência que geralmente é breve e sem movimentos musculares. A epilepsia mioclônica juvenil surge normalmente na adolescência e consiste em movimentos involuntários nas extremidades e possivelmente no resto do corpo, em geral sem perda da consciência, podendo se associar com convulsões tônico-clônicas. Já as convulsões focais são ocasionadas por alterações em áreas específicas do cérebro, com movimentos localizados e sem perda da consciência.

Convulsões tônico-clônicas incontroladas são os maiores fatores de risco para SUDEP

Modalidades de imagem como a RM e a TC são consideradas seguras na gravidez para avaliar mulheres com convulsões. O risco de uma única exposição é mínimo.



Caso haja dúvida se a convulsão é decorrente da epilepsia ou da eclâmpsia, o sulfato de magnésio, que é a droga de escolha para a convulsão eclâmpica, deve ser administrado até que o diagnóstico definitivo seja feito. Diagnósticos diferenciais para a convulsão na gravidez incluem a trombose do seio venoso cerebral, leucoencefalopatia reversível posterior, lesões intracranianas ocupando espaço, hipoglicemia. Esses diagnósticos podem ser realizados com adequada avaliação de métodos de imagem já citados, dados clínicos e laboratoriais.

Aconselhamento pré-concepcional

Mulheres com epilepsia que estejam planejando engravidar devem ter um clínico competente para conduzir a doença. Mulheres com epilepsia devem ser aconselhadas que a maioria delas têm bebês normais e saudáveis e o risco de malformações congênitas é baixo se elas não forem expostas no período periconcepcional. As mulheres devem ser informadas que o risco de malformação congênita é dependente do tipo, número e dose da droga antiepiléptica. Em mulheres com epilepsia na gravidez não expostas às drogas anti-epilépticas, a incidência de malformações congênitas maiores é similar à da população geral.

O risco de malformações congênitas maiores é dependente do tipo, número e dose das drogas antiepilépticas. Entre as drogas antiepilépticas, a monoterapia com a lamotrigina ou com a carbamazepina, em doses baixas, é o esquema que apresenta os menores riscos de malformações congênitas maiores. As mais comuns malformações congênitas maiores associadas às drogas antiepilépticas são os defeitos do tubo neural (DTN), cardíacas, tracto urinário, esqueléticas e fenda palatina.⁽¹⁾ O valproato de sódio está associado aos DTN, fenda facial e hipospádia; o fenobarbital e a fenitoína com as malformações cardíacas; a fenitoína e a carbamazepina com a fenda palatina.

Mulheres com epilepsia devem ser informadas acerca de possíveis efeitos adversos no neurodesenvolvimento do neonato após sua exposição *in utero* ao valproato de sódio. Baseada em evidência limitada, a exposição *in utero* à carbamazepina e à lamotrigina não parece afetar o neurodesenvolvimento do recém-nascido. Há pouca evidência para a fenitoína.

Todas as mulheres com epilepsia devem ser avisadas para tomar ácido fólico antes da gravidez e continuar até, no

mínimo, o fim do primeiro trimestre, afim de reduzir a incidência de malformações congênitas maiores. A dosagem de ácido fólico recomendada pelo RCOG é de 5mg por dia. A FEBRASGO, assim como outras sociedades médicas, recomenda a dosagem de 4mg por dia. A dose efetiva mais baixa da mais apropriada droga antiepiléptica deve ser utilizada.

A exposição ao valproato de sódio e a outra politerapia com droga antiepiléptica deve ser minimizada pela mudança da medicação antes da gravidez. Mulheres com epilepsia devem ser informadas de que 2/3 não terão convulsão na gravidez. Mulheres grávidas que experimentaram convulsões um ano antes da gravidez necessitam de monitoração rigorosa da sua epilepsia.

Conduta anteparto

Grávidas com doença epilética devem ter acesso à assistência pré-natal regular e a uma equipe especializada em epilepsia. O ultrassom morfológico (segundo trimestre) pode identificar os defeitos cardíacos maiores e os DTN. O médico deve saber dos riscos obstétricos pequenos, mas significantes das mulheres com doença epilética e daquelas expostas às drogas antiepilépticas. Os principais riscos na gravidez são: abortamento, hemorragia anteparto, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, parto pré-termo.⁽³⁾

Ultrassons seriados devem ser solicitados para avaliar o crescimento fetal e diagnosticar os bebês pequenos para a idade gestacional (PIG). Não há indicação para a monitoração fetal anteparto de rotina com a cardiocardiografia em mulheres com doença epilética tomando drogas antiepilépticas. A todos os bebês nascidos de mulheres com doença epilética tomando drogas antiepilépticas enzima-indutoras deve ser oferecido 1 mg intramuscular de vitamina K para prevenir a doença hemorrágica do recém-nascido. Eis as principais drogas antiepilépticas enzima-indutoras: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina. Mulheres com doença epilética devem ser informadas que a maioria terá parto normal. O diagnóstico de epilepsia *per se* não é indicação para a cesárea planejada ou a indução do parto.

Cuidados intraparto

Mulheres grávidas com doença epilética devem ser aconselhadas de que o risco de convulsão no parto é pequeno. A analgesia adequada deve ser providenciada



para minimizar os fatores de risco para convulsões, tais como, insônia, estresse e desidratação. Benzodiazepínicos de longa ação como clobazam devem ser considerados se houver risco muito elevado de convulsões no período periparto. Drogas antiepilépticas devem ser continuadas durante o parto. Se elas não puderem ser toleradas por via oral, uma alternativa parenteral deve ser administrada. Convulsões no parto devem ser terminadas tão cedo quanto possível para evitar hipóxia e acidose materna e fetal. Benzodiazepínicos são as drogas de escolha. A monitoração fetal contínua está recomendada em mulheres com alto-risco de convulsão no parto, e após uma convulsão intraparto.

Uma convulsão de duração maior do que 5 minutos não é usual e representa um alto-risco de progressão para o *status epilepticus*, uma emergência médica que ameaça a vida e que ocorre em cerca de 1% das gestações em mulheres com doença epilética. O decúbito lateral deve ser estabelecido assim como a manutenção das vias aéreas e da oxigenação durante todo o tempo.⁽⁴⁾ O tratamento do *status epilepticus* é feito preferencialmente com o lorazepam intravenoso na dose de 0,1 mg/kg (usualmente 4 mg em bolus e depois de 10-20 minutos em infusão contínua). A administração lenta de 5-10 mg de diazepam intravenoso é uma alternativa.⁽⁴⁾

Em caso de não resposta aos benzodiazepínicos, o tratamento é com fenitoína (10 a 20mg/kg IV) ou fenobarbital (20mg/kg IV). Nos casos ainda refratários deve ser pedido auxílio à equipe de anestesiologistas. Pode ser usado midazolam 0,2mg/h em infusão venosa contínua. Alternativas são anestésicos administrados por especialistas.⁽⁴⁾

O alívio da dor deve ser priorizado na mulher com doença epilética (anestesia regional). A petidina para a analgesia do parto deve ser utilizada com cuidado na mulher com doença epilética. A diamorfina tem preferência sobre a petidina. Se a anestesia geral for necessária, a ketamina deve ser evitada. Não há nenhuma contraindicação para o uso de qualquer indutor do parto em mulheres com doença epilética em uso de drogas antiepilépticas.

Conduta pós-parto

Embora em mulheres com doença epilética o risco de convulsão no pós-parto seja pequeno, ele é maior do que na gravidez. Mulheres com doença epilética devem ser

avisadas a continuar com as drogas antiepilépticas no pós-parto. Se a dose da droga antiepiléptica foi aumentada na gravidez, ela deverá ser revista dentro de 10 dias do parto para evitar a toxicidade pós-parto. Neonatos de mães com doença epilética em uso de drogas antiepilépticas devem ser monitorados para efeitos adversos associados com a exposição *in utero* às drogas antiepilépticas.

Bebês nascidos de mães tomando drogas antiepilépticas podem ter efeitos adversos tais como letargia, dificuldades na amamentação, sedação excessiva, e sintomas da síndrome de abstinência com choro inconsolável. Mulheres com doença epilética em uso de drogas antiepilépticas na gravidez devem ser encorajadas a amamentar. De acordo com as evidências correntes, as mulheres devem ser informadas que o risco de prognóstico adverso não está aumentado em crianças expostas a drogas antiepilépticas através do leite materno.

Contracepção

O dispositivo intrauterino de cobre (DIU), DIU com levonorgestrel e a injeção de acetato de medroxiprogesterona são métodos efetivos de contracepção que não são afetados pelas drogas antiepilépticas enzima-indutoras. Mulheres em uso de drogas antiepilépticas enzima-indutoras devem ser aconselhadas sobre os riscos de falha com contraceptivos orais (pílulas combinadas e de progesterona), adesivo transdérmico, anel vaginal e implante de progesterona. Todos os métodos contraceptivos podem ser oferecidos a mulheres tomando drogas antiepilépticas não enzima-indutoras (valproato de sódio). Mulheres em uso de monoterapia com lamotrigina e contraceptivos contendo estrogênio devem ser informadas do potencial aumento de convulsões devido à queda dos níveis da lamotrigina.

REFERÊNCIAS

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Epilepsy in pregnancy. London: RCOG; 2016. (RCOG Green-top Guideline no. 68).
2. Novis SP, Novis R. Neuropatias. In Montenegro CAB, Rezende Filho J. Rezende obstetrícia. 13a ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2017. p: 586-596.
3. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Obstetric Practice. Committee Opinion No 723: Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol. 2017;130(4):e210-216.
4. Montenegro CAB, Pritsivelis C, Braga A, Osthoff L, Rezende Filho J. Estado de Mal Epilético. In: Emergências em obstetrícia e ginecologia. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016. p. 188-190.