

Perfil de pacientes em idade reprodutiva tratadas por epilepsia

Profile of patients in reproductive age treated by epilepsy

Camylla Santos de Souza¹, Lívia Liberata Barbosa Bandeira², João Victor Fernandes de Paiva³,
Patrícia Fraga Paiva⁴, Chan Tiel Yuen⁵, João David de Souza Neto⁶

RESUMO

Objetivo: Descrever o perfil de pacientes em idade reprodutiva internadas por epilepsia nas regiões brasileiras em 5 anos, elucidando os riscos promovidos por ela durante a gravidez e abordando o gerenciamento do quadro. **Métodos:** Pesquisa e análise de dados disponibilizados pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), acerca das internações em mulheres em idade reprodutiva (10 a 49 anos) por epilepsia, avaliando a ocorrência, de acordo com faixa etária, etnia e região do Brasil, no período de janeiro de 2012 a dezembro de 2016. **Resultados:** No total, foram notificadas 42.204 internações de mulheres em idade reprodutiva associadas à epilepsia, estando a maior parte delas (22,66%) na faixa de 20 a 29 anos e na de 40 a 49 anos (22,59%). O Sudeste correspondeu a 43,01% do total de casos (18.152), seguido pela Região Sul, com 9.456 registros (22,4%), e pelo Nordeste (8.245; 19,53%). A etnia mais atingida foi a de brancas (15.804; 37,44% dos atendimentos) e pardas (12.200; 28,9%). **Conclusão:** O planejamento da gravidez em mulheres epiléticas contribui para redução dos riscos tanto maternos quanto fetais, pois permite ao prescritor e à gestante pesar quais os benefícios e os malefícios de cada terapia anticonvulsivante disponível. Vale lembrar que uma abordagem individualizada da paciente epilética grávida por equipe multidisciplinar se faz necessária para melhorar os desfechos e prevenir internações por crises convulsivas.

Descritores: Epilepsia/epidemiologia; Epilepsia/tratamento farmacológico; Hospitalização; Gravidez não planejada; Anticonvulsivantes/efeitos adversos; Anticonvulsivantes/uso terapêutico; Gravidez.

ABSTRACT

Objective: To describe the profile of female patients in childbearing age hospitalized due to epilepsy in the Brazilian regions in 5 years, elucidating the risks it causes during pregnancy, and addressing the management of the condition. **Methods:** Research and analysis of data provided by the Informatics Department of the Unified Health System (DATASUS), concerning hospitalizations of women of childbearing age (10-49 years) due to epilepsy, evaluating the occurrence according to age, ethnicity and the region in Brazil, from January 2012 to December 2016. **Results:** A total of 42,204 admissions of women of childbearing age due to epilepsy were reported, with most of them in the age group from 20 to 29 years old (22,66%), and in the 40-49 age group (22,59%). The Southeast Region accounted for 43.01% of the total number of cases (18,152), followed by the South Region, with 9,456 records (22.4%), and the Northeast (8,245 - 19.53%). The most affected ethnic group was the white one (15,804; 37,44% of the admissions) and brown one (12,200; 28,9%). **Conclusion:** Pregnancy planning in epileptic women contributes to both maternal and fetal risk reduction, since it allows the prescriber and the pregnant woman to weigh the benefits and harms of each available anticonvulsant therapy. It is worth remembering that an individualized, multidisciplinary approach of the epileptic pregnant patient is necessary to improve the outcomes, and to prevent hospitalizations due to seizures.

Keywords: Epilepsy/epidemiology; Epilepsy/drug therapy; Hospitalization; Pregnancy, unplanned; Anticonvulsants/adverse effects; Anticonvulsants/therapeutic use; Pregnancy.

¹ Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil.

² Universidade Severino Sombra, Vassouras, RJ, Brasil.

³ Faculdade de Enfermagem e de Medicina Nova Esperança, João Pessoa, PB, Brasil.

⁴ Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde de Juiz de Fora, Juiz de Fora MG, Brasil.

⁵ Universidade Severino Sombra, Vassouras, RJ, Brasil.

⁶ Hospital de Messejana Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza, (CE), Brasil.

Data de submissão: 20/11/2018. **Data de aceite:** 27/11/2018.

Conflito de interesse: não há.

Fontes de auxílio à pesquisa: não há.

Autor correspondente: Camylla Santos de Souza. Rua Alexandre Baraúna, 949 – Rodolfo Teófilo – CEP: 60430-160 – Fortaleza, CE, Brasil
Fone: (85) 99953-0407 – E-mail: camylladesouza@outlook.com

INTRODUÇÃO

A epilepsia afeta milhões de pessoas em todo o mundo, sendo as mulheres em idade reprodutiva cerca de 25% a 40% deste universo.^(1,2) Neste contexto, torna-se imperativo considerar os potenciais riscos a que tais pacientes podem estar expostas durante a gravidez, como convulsões, complicações obstétricas e teratogenicidade de drogas antiepilépticas (DAE), no momento do planejamento da concepção e durante o pré-natal.^(3,4)

Ensaio de controle aleatório desenvolvidos com essa população, principalmente quando os enfoques abordados são o monitoramento de drogas e a teratogenicidade para o feto, são de difícil condução, representando desafios únicos por não alcançarem os níveis mais rigorosos de evidência. No entanto, estima-se que cerca de 65% das gestações em mulheres com epilepsia não sejam planejadas, podendo ser reconhecidas após o primeiro trimestre, período mais vulnerável para o desenvolvimento fetal.⁽⁵⁾

Uma das possíveis causas desta alta taxa de gravidez não planejada é a interação entre anticoncepção hormonal e as DAE, que podem diminuir a eficácia do contraceptivo. Assim, durante a organogênese embrionária, o feto estaria mais exposto às baixas concentrações séricas de ácido fólico, bem como aos riscos habituais que as crises convulsivas e o tratamento farmacológico acarretam.⁽³⁾

Diante disso, visando promover um melhor manejo do quadro destas pacientes no sistema de saúde brasileiro, diminuindo os riscos a que estarão expostos os fetos durante a gravidez, urge, primeiro, conhecer as estatísticas de mulheres em idade reprodutiva internadas por epilepsia nas regiões brasileiras, tomando como base os dados disponíveis dos últimos 5 anos.

O objetivo deste estudo foi descrever o perfil de pacientes em idade reprodutiva internadas por epilepsia nas regiões brasileiras em 5 anos, elucidando os riscos promovidos por ela durante a gravidez e abordando o gerenciamento do quadro.

MÉTODOS

Trata-se de estudo quantitativo, populacional ou epidemiológico, descritivo, observacional e transversal.

A pesquisa e a análise dos dados foram feitas por meio do banco de informações de saúde (TABNET), disponibilizadas pelo Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), na seção Epidemiológicas e Morbidade, considerando-se os dados gerais, por local de internação, a partir de 2008, no Brasil, por região e Unidade Federativa.

Para produção do conteúdo estatístico, foi considerado o número de internações, utilizando-se as seguintes variáveis: epilepsia (categoria G40 do CID-10); sexo feminino; etnia branca, negra, parda, amarela, indígena e sem registro; faixa etária de 10 a 14 anos, de 15 a 19, de 20 a 29, de 30 a 39 e de 40 a 49; período de janeiro de 2012 a dezembro de 2016; em todas as cinco regiões brasileiras.

Realizaram-se consulta bibliográfica e seleção de artigos na base de dados PubMed®, utilizando-se os descritores “epilepsy and pregnancy”, selecionando-se publicações de 2010 a 2017.

RESULTADOS

Foram documentadas, no Brasil, 42.204 internações em mulheres em idade reprodutiva nos 5 anos estudados, sendo 43,01% somente no Sudeste (18.152 casos). O Sul foi responsável pelo segundo maior número de internações (9.456; 22,4%), seguido do Nordeste (8.245; 19,53%), Centro-Oeste (3.815; 9,03%) e Norte (2.536; 6,0%).

No geral, houve aumento do número de internações de 2012 a 2016, com ligeira queda em 2014. O ano que apresentou o maior índice do período foi 2016, de 8.669; 2013 foi o segundo maior, de 8.472; 2015, o terceiro, de 8.471; 2014, o quarto, de 8.392; e, por último, 2012, com 8.200 casos. Considerando-se a evolução dos atendimentos em cada região, todas apresentaram diferenças entre si, podendo ser divididas em três grupos. O primeiro, formado pela Região Sul, apresentou crescimento constante; o segundo, formado pelas Regiões Norte e Nordeste, tiveram queda das estatísticas apenas em um ano, no caso, em 2015 e 2014, respectivamente; já o terceiro, formado pelas Regiões Sudeste e Centro-Oeste, registrou redução dos valores em 2 ou mais anos: enquanto no último, os números caíram de 2014 a 2016, no primeiro, a queda se deu em 2014 e 2015 (Figura 1).

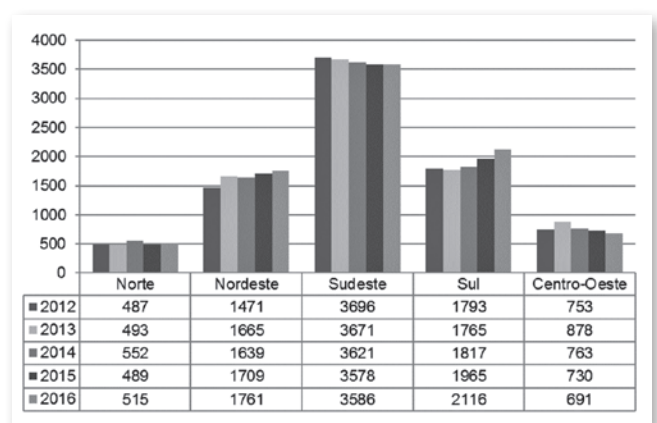


Figura 1. Evolução do número de internações de mulheres em idade reprodutiva por epilepsia, por região brasileira, nos anos de 2012 a 2016.

Considerando-se as faixas etárias reprodutivas, o número de internações aumenta dos 10 até os 29 anos, seguido de leve queda entre os 30 e 39 e de novo crescimento dos 40 a 49. O pico de internações ocorre de 20 a 29 anos, com 9.566 (22,66%), seguido dos 40 aos 49, com 9.535 (22,59%); dos 30 aos 39, com 9.222 (21,85%); dos 10 aos 14, com 7.590 (17,98%); e dos 15 aos 19 anos, com 6.291 (14,9%). Por região, no Norte e no Nordeste, o maior número de mulheres atendidas pertencia, em primeiro lugar, à faixa etária de 20 a 29 anos (698 e 1.944, nesta ordem) e, em segundo, à de 10 a 14 anos (505 e 1.760). Já nas demais regiões, as faixas etárias com mais internações foram dos 40 a 49 anos e dos 30 a 39 anos, sendo, respectivamente, 4.441 e 4.119 no Sudeste, 2.256 e 2.077 no Sul, e 949 e 888 no Centro-Oeste. Apresentaram mais atendimentos na faixa de 40 a 49 anos os anos de 2012 e 2014, com 1.836 e 2.002 cada, enquanto a idade de 20 a 29 foi mais prevalente nos anos de 2013 (1.919), 2015 (2.044) e 2016 (1.938).

A respeito da etnia, 37,44% dos atendimentos (15.804) se deram com mulheres brancas, seguido de 12.200 com pardas (28,9%), 1.376 com negras (3,26%), 281 com amarelas (0,66%) e 59 indígenas (0,13%), sendo que 12.484 (29,58%) não tiveram esta informação registrada. O Norte e o Nordeste notificaram 51,8% (1.316) e 49,22% (4.059) das internações para mulheres pardas, enquanto o Sudeste e o Sul, 43,6% (7.915) e 73,32% (6.934) para mulheres brancas. Já no Centro-Oeste, 57,19% das pacientes (2.182) não tiveram essa informação registrada. De 2012 a 2016, o padrão de internações se manteve estável, seguindo a ordem de frequência dos valores nacionais por etnia. O atendimento de mulheres pardas e amarelas aumentou em todos os anos analisados, em contraste com o de negras, que sofreu queda em todos os anos, exceto 2015, quando aumentou sutilmente; por sua vez, brancas e indígenas apresentaram um ano apenas com redução do número de internações: 2015 para as primeiras e 2014 para as últimas.

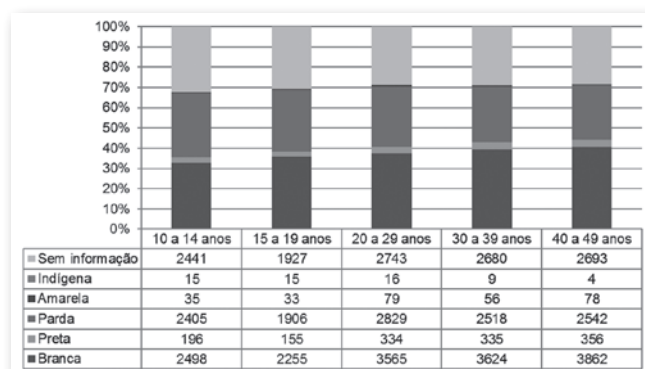


Figura 2. Incidência de internações de mulheres por epilepsia, segundo a etnia e idade reprodutiva.

Vale ressaltar que a ausência de registro desta informação para as mulheres diminuiu ao longo dos 5 anos em questão. Já com relação à idade, mulheres brancas e negras apresentaram maior número de internações na faixa dos 40 a 49 anos, enquanto as demais, dos 20 aos 29 anos (Figura 2).

DISCUSSÃO

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns na gravidez, afetando cerca de 0,3% a 0,4% das gestantes. Enquanto alguns estudos apontam que, aproximadamente, um quarto das mulheres com epilepsia estão em idade fértil,⁽⁶⁾ no Brasil, esta realidade é mais abrangente, representando 40,5% das internações femininas relacionadas à enfermidade, bem como 16,9% das de ambos os sexos, o que permite, desde modo, inferir a importância do conhecimento desta epidemiologia na realidade brasileira.

A vigilância clínica de uma mulher com epilepsia deve começar antes da gestação, cujo planejamento previne que a maioria das pacientes sofra com convulsões durante o período gestacional. O manejo adequado da epilepsia durante a gravidez depende, principalmente, do acesso da gestante a um serviço de saúde e ao pré-natal, possibilitando aplicar medidas que minimizem a ocorrência de anomalias congênitas e protejam a saúde materna, como a partir do monitoramento frequente de concentrações séricas, da suplementação do ácido fólico e, especialmente, da substituição das DAE potencialmente danosas por aquelas que oferecem menor risco teratogênico ao conceito, com ajustes de menor dose efetiva.⁽⁷⁾

Entretanto, tendo como base que cerca de 50% das gestações não são planejadas, é importante garantir contracepção eficaz, haja vista que parte delas acontece devido à interação dos antiepilépticos com os anticoncepcionais orais.⁽⁸⁾ A maioria dos fármacos (fenitoína, fenobarbital, primidona, carbamazepina, topiramato e oxcarbazepina) induz o citocromo P-450 do sistema enzimático hepático e, conseqüentemente, aumenta a depuração de esteroide contraceptivo. Por sua vez, outros antiepilépticos, não indutores do P-450, tal como o valproato de sódio, zonisamida, benzodiazepinas, gabapentina, levetiracetam, pregabalina, tiagabina e vigabatrina, não estão associados à diminuição da eficácia dos anticoncepcionais.⁽⁹⁾

As repercussões da gravidez sobre a epilepsia são contraditórias, variando desde a piora clínica dos sintomas até a diminuição da frequência destes.⁽¹⁰⁾ Em estudos recentes, mulheres sem registro de intercorrências epiléticas nos 9 meses anteriores à fecundação apresentaram 84% a 92% de probabilidade de permane-

rem livres de crises, tornando a ocorrência de sintomas epiléticos até o mês anterior ao início da gravidez no principal preditor de sua recidiva durante o curso gravídico.⁽⁶⁾ A literatura associa o aumento das crises durante a gestação a fatores como hiperventilação, estresse, hipocalcemia e hiponatremia, bem como relaciona sua redução a uma maior adesão ao tratamento pelas gestantes. Vale ressaltar que a hemodiluição fisiológica da gravidez pode levar a uma concentração sanguínea insuficiente da medicação anticonvulsivante, o que pode vir a contribuir com uma maior incidência de crises.⁽⁵⁾

Considerando que, na gravidez, alterações fisiológicas podem mudar tanto o curso natural das doenças como a farmacocinética dos medicamentos, prescritores e gestantes portadoras de epilepsia devem, durante o manejo terapêutico, pesar os efeitos adversos da doença não tratada ou subtratada com o risco de exposição teratogênica para o feto, sabendo-se que suas consequências podem ser vistas tanto no parto como no período perinatal e a longo prazo, durante o desenvolvimento mental da criança.⁽⁹⁾ Se, por um lado, suspensões abruptas da medicação anticonvulsivante podem cursar com morte súbita materna,⁽⁷⁾ por outro, a incidência de malformações nos filhos de mães expostas aos antiepiléticos varia de 4% a 9% (em comparação, na população geral, esta porcentagem cai para 1% a 3%). As mais comumente relacionadas ao uso desses medicamentos são: fenda labial e palatina, malformações cardíacas, defeitos do tubo neural, anomalias do esqueleto e hipospádias. Um dos antiepiléticos em que foi notada esta associação é o valproato de sódio, sendo registradas taxas mais elevadas de atraso do neurodesenvolvimento e autismo, quanto maior for a dose ingerida pela gestante (ao contrário deste, a lamotrigina demonstrou-se um anticonvulsivante mais seguro, com taxa de malformações congênitas semelhante a da população geral).⁽⁸⁾

Acerca da influência da própria epilepsia no desenvolvimento de malformações fetais, ainda há contradições. Apesar de estudos realizados no passado confirmarem que esta associação, por si só, já representava um maior risco,⁽²⁾ o Ministério da Saúde afirma que a epilepsia tem efeito prejudicial mínimo na gravidez. Entretanto, alguns autores argumentam que, ainda que 90% dos filhos de mães epiléticas nasçam saudáveis, há mais probabilidade de ocorrência de malformações em fetos de gestantes com epilepsia, não sendo a presença exclusiva da enfermidade teratogênica.⁽¹¹⁾

Crises tônico-clônicas generalizadas representam maior risco para o feto, devido a, no momento da convulsão, aumentar a necessidade materna de oxigênio – reduzindo a perfusão útero-placentária e podendo gerar hipóxia fetal – bem como pela possibilidade de trau-

matismo materno, o qual pode desencadear a contratilidade uterina ou o descolamento placentário. Outras condições do feto, como alterações da frequência cardíaca fetal durante a convulsão, baixo peso ao nascer e quociente de inteligência (QI) verbal reduzido, já foram associadas a quadros epiléticos apresentados pela mãe durante a gravidez. Por outro lado, ao contrário das crises tônico-clônicas, não existe evidência comprovada de que as crises focais, de ausência ou mioclônicas exerçam a mesma influência.⁽⁷⁾

Portanto, visando obter o máximo efeito preventivo da ocorrência de convulsões com o mínimo potencial de afecção fetal, o que se preconiza, atualmente, é realizar o ajuste terapêutico da dose de um anticonvulsivante seguro para mãe e feto (em monoterapia, principalmente), associando ao uso de vitamina K (para reduzir a vulnerabilidade às hemorragias intracranianas induzíveis pela medicação) e de ácido fólico (na tentativa de se prevenir malformações neurológicas causadas por antiepiléticos). Além disso, vale ressaltar que o apoio e a intervenção precoce na ocorrência de crises convulsivas durante gravidez é essencial para minimizar possíveis efeitos hipoxêmicos para o feto.⁽¹¹⁾

CONCLUSÃO

No Brasil, de 2012 a 2016, a taxa de internações de mulheres em idade reprodutiva por epilepsia mostrou-se quase o dobro da que é apontada na literatura, com destaque para a Região Sudeste e para as faixas etárias de 20 a 29 anos e de 40 a 49 anos.

Apesar de a gravidez demandar um controle farmacológico mais intensivo da epilepsia, o tratamento não é inócuo. O grande número de gestações não planejadas ainda é um desafio para o correto manejo da enfermidade, podendo vir a implicar possíveis malformações congênitas pela exposição fetal, durante a organogênese, a altas concentrações de drogas antiepiléticas – mais comumente, o ácido valproico, a fenitoína e o fenobarbital, e menos, levetiracetam e lamotrigina.

Assim, ressalta-se a importância do planejamento pré-concepção, bem como a otimização de uma terapia anticonvulsivante segura para mãe e bebê, associada a um aconselhamento individualizado da gestante por equipe multidisciplinar, para prevenir intercorrências durante a gravidez e o parto, reduzir internações e gerar filhos saudáveis.

REFERÊNCIAS

1. Kinney MO, Craig JJ. Pregnancy and epilepsy; meeting the challenges over the last 25 years: The rise of the pregnancy registries. *Seizure*. 2017;44:162-8.
2. Chen YH, Chiou HY, Lin HC, Lin HL. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Arch Neurol*. 2009;66(8):979-84. Comment in: *Epilepsy Curr*. 2001;10(2):40-1.

3. Harden CL, Pennell PB, Koppel BS, Hovinga CA, Gidal B, Meador KJ, Hopp J, Ting TY, Hauser WA, Thurman D, Kaplan PW, Robinson JN, French JA, Wiebe S, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Shafer PO, Le Guen C; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): vitamin K, folic acid, blood levels, and breastfeeding: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73(2):142-9.
4. Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Hauser WA, Wiebe S, Gronseth GS, Thurman D, Meador KJ, Koppel BS, Kaplan PW, Robinson JN, Gidal B, Hovinga CA, Wilner AN, Vazquez B, Holmes L, Krumholz A, Finnell R, Le Guen C; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): obstetrical complications and change in seizure frequency: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology*. 2009;73(2):126-32.
5. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology*. 2017; 88(8):728-33.
6. Aguilar S, Alves MJ, Serrano F. Gravidez e epilepsia. *Acta Obstet Ginecol Port*. 2016;10(2):120-9.
7. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, Perucca E, Vajda F; EURAP Study Group. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):609-17.
8. Marques DG. Epilepsia e gravidez: revisão da casuística da consulta de medicina materno-fetal [tese]. Lisboa: Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa; 2016.
9. Ferreira SM. Epilepsia na gravidez: uma realidade cada vez mais segura: revisão da literatura [tese]. Lisboa: Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa; 2016.
10. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo Demográfico 2010. Características da população e dos domicílios: resultados do universo. Rio de Janeiro: IBGE, 2011. [citado 2018 Set 15]. Disponível em: https://www2.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2010/caracteristicas_da_populacao/default_caracteristicas_da_populacao.shtm
11. Aquino PT, Souto BG. Problemas gestacionais de alto risco comuns na atenção primária. *Rev Med Minas Gerais*. 2015;25(4):568-76.