

## **Impactos no Desenvolvimento de Crianças com Mães Epilépticas Submetidas ao Tratamento com Antiepilépticos: uma Revisão Literária**

### **Developmental Impacts of antiepileptic treatment in Children with Epileptic Mothers: a Literature Review**

DOI:10.34119/bjhrv4n3-218

Recebimento dos originais: 05/05/2021

Aceitação para publicação: 08/06/2021

#### **Maria Luisa Lima Pena**

Acadêmica de Medicina

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM  
Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES. CEP: 29045-402  
E-mail:marialuisalimapena@gmail.com

#### **Carolina Bravim Ferrazo Vetorazi**

Acadêmica de Medicina

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM  
Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES. CEP: 29045-402  
E-mail:carol.vetorazi@gmail.com

#### **Ester Rossi Tavares**

Acadêmica de Medicina

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM  
Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES. CEP: 29045-402  
E-mail:esterrtavares17@gmail.com

#### **Heloisa Sandre Said**

Acadêmica de Medicina

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM  
Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES. CEP: 29045-402  
E-mail:heloisasandresaid@gmail.com

#### **Isadora Bermudes Modenese**

Acadêmica de Medicina

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM  
Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES. CEP: 29045-402  
E-mail:isadora.modenese@gmail.com

#### **Júlia Almeida Stelzer**

Acadêmica de Medicina

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM  
Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES. CEP: 29045-402  
E-mail:julia.stelzer@hotmail.com

**Rayssa Souza Teixeira**

Acadêmica de Medicina

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM  
Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES. CEP: 29045-402  
E-mail:rayssateixeira94@gmail.com

**Sarah Mezdri Pinheiro**

Acadêmica de Medicina

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM  
Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES. CEP: 29045-402  
E-mail:mezadrisarah@gmail.com

**Yaritzta Suhett Caiado**

Acadêmica de Medicina

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM  
Avenida Nossa Senhora da Penha, 2190, Santa Lúcia. Vitória – ES. CEP: 29045-402  
E-mail:yscaiado@gmail.com

**RESUMO**

**Introdução:** A epilepsia é a condição neurológica com impacto no desfecho da gravidez mais comum, afetando de 3 a 4 por 1000 gravidezes. A exposição pré-natal aos medicamentos antiepilépticos influenciam nos diferentes domínios do desenvolvimento, com efeitos específicos no desenvolvimento motor, linguagem, comportamento e interação social. Além disso, apresentam risco aumentado de malformações e baixo peso ao nascer. **Objetivo:** Compreender os impactos no desenvolvimento de crianças com mães epiléticas submetidas ao tratamento da epilepsia. **Método:** Foram selecionados os descritores "Epilepsy", "Pregnancy" e "Child Development". Realizou-se um levantamento bibliográfico na base de descritores MeSH e, posteriormente, na base de dados PubMed. Com isso, foram encontrados 95 artigos e para limitar a busca, foram selecionados os artigos dos últimos 10 anos e textos completos gratuitos, além de excluídos por título e leitura rápida de resumos. Para a composição deste artigo, foram utilizados 15 artigos. **Discussão:** Dentre as gestantes com epilepsia, a maioria necessita de tratamento farmacológico durante a gravidez. Diante disso, apesar da terapêutica ser benéfica tanto para a mãe quanto para o bebê, crianças expostas a drogas antiepiléticas (AEDs) requerem atenção, uma vez que possuem risco aumentado de nascer com malformações graves, já que alguns desses medicamentos são potencialmente prejudiciais ao desenvolvimento fetal, principalmente no primeiro trimestre da gestação. Estudos demonstraram que a exposição fetal ao Valproato de Sódio (VPA) estava associada com alterações específicas no desenvolvimento motor, comportamento, interação social, QI reduzido, piora nas habilidades verbais e de memória, e piora das funções não verbais e executivas, quando comparadas com outros medicamentos antiepiléticos comumente usados (Carbamazepina e Lamotrigina). Vale ressaltar, que mesmo com o aumento de opções para o tratamento de epilepsia, ainda são poucas as informações sobre os efeitos teratogênicos das novas drogas, porém, de um modo geral, há uma maior tolerabilidade desse novo grupo de fármacos. **Conclusão:** Mulheres em idade fértil com epilepsia e seus parceiros devem receber cuidados adequados e acompanhamento com aconselhamento peri-concepcional, uma vez que, para gestações planejadas, é aconselhada a suplementação de ácido fólico pré-concepção e ajuste da medicação caso necessário para

minimizar o risco de malformações durante a gravidez. Além disso, crianças expostas a antiepiléticos na gestação devem ser monitoradas ao longo da primeira infância para permitir a intervenção precoce, diagnóstico e suporte, caso seja necessário. Conclui-se, portanto, que faz-se necessária uma avaliação individualizada de riscos e benefícios para cada gestante, prezando pela saúde do feto e pelo controle das crises epiléticas da mulher. Por fim, é importante ressaltar que mais estudos a longo prazo devem ser realizados com as novas drogas antiepiléticas, com o intuito de observar os seus efeitos no desenvolvimento fetal.

**Palavras-chave:** Epilepsia, gravidez, desenvolvimento infantil.

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** Epilepsy is the most common neurological condition impacting pregnancy outcome, affecting 3 to 4 per 1000 pregnancies. Prenatal exposure to antiepileptic drugs influence different domains of development, with specific effects on motor development, language, behavior and social interaction. In addition, they are at increased risk for malformations and low birth weight. **Objective:** To understand the impacts on the development of children with epileptic mothers undergoing treatment for epilepsy. **Method:** The descriptors "Epilepsy", "Pregnancy", and "Child Development" were selected. A bibliographic search was carried out in the MeSH descriptor base and, subsequently, in the PubMed database. With this, 95 articles were found, and to limit the search, articles from the last 10 years and free full texts were selected, as well as excluded by title and quick reading of abstracts. For the composition of this article, 15 articles were used. **Discussion:** Among pregnant women with epilepsy, most need pharmacological treatment during pregnancy. Therefore, although the therapy is beneficial for both mother and baby, children exposed to antiepileptic drugs (AEDs) require attention, since they have an increased risk of being born with severe malformations, since some of these drugs are potentially harmful to fetal development, especially in the first trimester of pregnancy. Studies have shown that fetal exposure to sodium valproate (VPA) was associated with specific changes in motor development, behavior, social interaction, reduced IQ, worsened verbal and memory skills, and worsened nonverbal and executive functions, when compared to other commonly used antiepileptic drugs (Carbamazepine and Lamotrigine). It is worth noting that even with the increase in options for the treatment of epilepsy, there is still little information on the teratogenic effects of new drugs, but in general, there is a greater tolerability of this new group of drugs. **Conclusion:** Women of childbearing age with epilepsy and their partners should receive adequate care and follow-up with peri-conception counseling, since, for planned pregnancies, pre-conception folic acid supplementation and adjustment of medication if necessary to minimize the risk of malformations during pregnancy is advised. In addition, children exposed to antiepileptics in pregnancy should be monitored throughout early childhood to allow for early intervention, diagnosis, and support if needed. Therefore, we conclude that an individualized assessment of the risks and benefits for each pregnant woman is necessary, valuing the health of the fetus and the control of the woman's epileptic seizures. Finally, it is important to emphasize that further long-term studies should be carried out with the new antiepileptic drugs, in order to observe their effects on fetal development.

**Keywords:** Epilepsy, pregnancy, child development.

## 1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é a condição neurológica com impacto no desfecho da gravidez mais comum, afetando de 3 a 4 por 1000 gravidezes<sup>1</sup>. Embora os medicamentos antiepilépticos (AEDs) estão entre os teratógenos mais comumente prescritos para mulheres em idade fértil<sup>4</sup>, eles não podem ser interrompidos naquelas que planejam a gravidez devido ao risco de convulsões descontroladas, que podem ser prejudiciais para a mãe e para o desenvolvimento da criança<sup>1</sup>.

A exposição pré-natal aos medicamentos antiepilépticos influenciam nos diferentes domínios do desenvolvimento, com efeitos específicos no desenvolvimento motor, linguagem, comportamento, interação social e alterações do espectro autista. Além disso, apresentam risco aumentado de malformações e baixo peso ao nascer<sup>2</sup>.

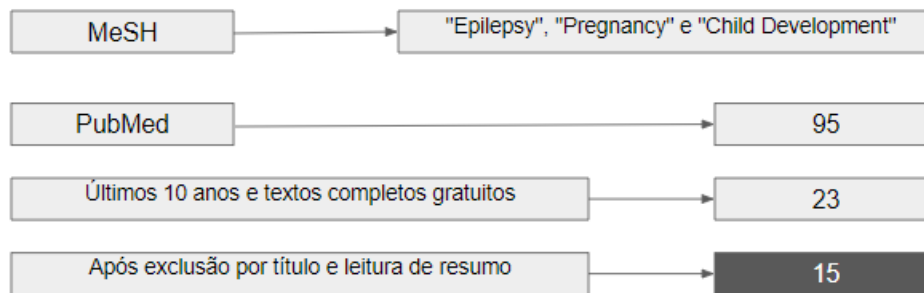
O conhecimento da teratogenicidade dos medicamentos antiepilépticos aumentou na última década, incluindo a preocupação de que o Valproato de Sódio (VPA) esteja associado a desfechos prejudiciais neurocognitivos e comportamentais do bebê. Como esta droga está associada a malformações e efeitos deletérios, não é mais prescrita rotineiramente para mulheres com potencial para engravidar, o que resultou no aumento do uso de novos medicamentos, como Lamotrigina (LTG), Levetiracetam (LEV) e Carbamazepina (CBZ)<sup>8</sup>.

A CBZ e a LTG em monoterapia parecem não afetar a cognição das crianças expostas, mas são potentes causadores de defeitos congênitos. Para a maioria dos medicamentos antiepilépticos, não há dados suficientes sobre o resultado a longo prazo<sup>11</sup>. Portanto, o objetivo do estudo foi compreender os impactos no desenvolvimento de crianças com mães epiléticas submetidas ao tratamento da epilepsia.

## 2 MÉTODO

Para a confecção deste artigo, foram selecionados os descritores "Epilepsy", "Pregnancy" e "Child Development", conectados pelo operador booleano AND. Realizou-se um levantamento bibliográfico na base de descritores MeSH e, posteriormente, na base de dados PubMed. Com isso, foram encontrados 95 artigos e para limitar a busca, foram selecionados os artigos dos últimos 10 anos e textos completos gratuitos, obtendo 23 resultados. Dentre estes, foram excluídos 8 por título e leitura rápida de resumos. Para a composição deste artigo, foram utilizados 15 artigos restantes.

Figura 1: Imagem confeccionada pelos autores.



### 3 DISCUSSÃO

Dentre as gestantes com epilepsia, a maioria necessita de tratamento farmacológico durante a gravidez. Diante disso, apesar da terapêutica ser benéfica tanto para a mãe quanto para o bebê, crianças expostas a AEDs requerem atenção, uma vez que possuem risco aumentado de nascer com malformações graves, já que alguns desses medicamentos são potencialmente prejudiciais ao desenvolvimento fetal, principalmente no primeiro trimestre da gestação<sup>[11]</sup>.

Os AEDs afetam potencialmente o desenvolvimento do sistema nervoso central (SNC) fetal durante a gravidez e em vários estágios. Além disso, foi observado que crianças nascidas de mães epiléticas possuem maior deficiência com a execução de habilidades motoras grossas e finas<sup>[2]</sup>. Tais alterações podem possuir relação com a presença de AEDs no leite materno, abstenção ou interrupção precoce da amamentação para evitar a exposição dos medicamentos ao bebê, falta de estimulação devido aos efeitos adversos dos AEDs sobre a mãe e os fatores socioeconômicos maternos<sup>[1]</sup>.

No que se refere às medicações usadas no tratamento da epilepsia, destacam-se VPA, CBZ, LTG e LEV. Inicialmente, torna-se importante falar sobre o VPA, medicamento amplamente utilizado em pacientes epiléticos, com exceção do grupo de mulheres em idade fértil, onde é contraindicado, devido a seus diversos efeitos colaterais no feto numa possível gestação. Tal cenário levou a Anvisa, em 2011, a publicar o alerta de que esse medicamento apresenta risco de malformações congênitas em crianças cujas mães o utilizam durante a gravidez.

Apesar do modo preciso de ação do VPA não estar estabelecido, estudos demonstraram que essa medicação pode alterar o funcionamento do neurotransmissor envolvido na migração e diferenciação celular, plasticidade sináptica, apoptose neuronal e, ainda, atuar na atenuação do metabolismo do ácido fólico<sup>3</sup>, incluindo a regulação

negativa da expressão gênica de importantes transportadores placentários, como o FOLR1, que codifica o receptor alfa de folato. Desse modo, é reiterada a importância da suplementação do ácido fólico durante a gravidez.

Os genes dos transportadores de glicose GLUT1 e serotonina SLC6A4 também parecem ser influenciados pelo VPA, sendo que o SLC6A4 sofreu uma regulação positiva relevante, cujos altos níveis de serotonina foram anteriormente associados ao autismo<sup>5</sup>, mesmo com o ajuste da medicação para a mãe<sup>3</sup>. Os demais medicamentos não foram associados a riscos aumentados de transtorno do espectro do autismo e autismo infantil.

Estudos demonstraram que a exposição fetal ao VPA estava associada com alterações específicas no desenvolvimento motor, comportamento, interação social, QI reduzido, piora nas habilidades verbais e de memória, e piora das funções não verbais e executivas, quando comparadas com outros medicamentos antiepilépticos comumente usados (CBZ e LTG)<sup>4</sup>.

O tratamento com VPA e substâncias relacionadas, portanto, devem ser contraindicados para mulheres em idade fértil, a não ser que os tratamentos alternativos disponíveis sejam ineficazes ou não tolerados pelas pacientes, sendo nesses casos, indispensável a reavaliação periódica do médico, o qual também deve garantir que as pacientes recebam as informações necessárias sobre os riscos associados ao uso deste medicamento durante a gravidez.

Outro medicamento utilizado é a CBZ, uma AEDs de grande utilização e, até o momento, poucos ou nenhum efeito sobre a neurocognição foram encontrados com relação a essa<sup>8</sup>. Entretanto, tal droga demonstra relação com anomalias congênitas, dentre as quais destacam-se defeitos do septo AV, hipoplasia renal, microcefalia, criptorquidia e espinha bífida<sup>1,11</sup>. Todavia, a monoterapia com CBZ é considerada como tendo um risco menor de teratogenicidade, quando comparada com o VPA<sup>1</sup>.

A partir de estudos com a LTG, observou-se um menor risco desse medicamento quando comparado ao VPA, entretanto, modificações farmacocinéticas durante a gestação foram relatadas, resultando na diminuição de sua concentração plasmática e consequente perda da eficácia<sup>11</sup>. Sendo, por isso, necessário um acompanhamento da gestante em caso de possíveis mudanças nas doses da medicação. Além disso, por ser inibidora da diidrofolato redutase, a LTG acarreta diminuição dos níveis de ácido fólico, fato este geralmente associado à ocorrência de defeitos do tubo neural. O LEV, por outro lado, tem a segurança em gestantes ainda desconhecida, embora existam relatos da ocorrência de problemas comportamentais por crianças expostas<sup>6</sup>.

Vale ressaltar que, mesmo com o aumento de opções para o tratamento de epilepsia, ainda são poucas as informações sobre os efeitos teratogênicos das novas drogas, porém, de um modo geral, há uma maior tolerabilidade desse novo grupo de fármacos<sup>8</sup>.

#### **4 CONCLUSÃO**

Mulheres em idade fértil com epilepsia e seus parceiros devem receber cuidados adequados e acompanhamento com aconselhamento peri-concepcional, uma vez que, para gestações planejadas, é aconselhada a suplementação de ácido fólico pré-concepção e ajuste da medicação caso necessário para minimizar o risco de malformações durante a gravidez. Além disso, crianças expostas a antiepiléticos na gestação devem ser monitoradas ao longo da primeira infância para permitir a intervenção precoce, diagnóstico e suporte, caso seja necessário.

Conclui-se, portanto, que faz-se necessária uma avaliação individualizada de riscos e benefícios para cada gestante, prezando pela saúde do feto e pelo controle das crises epiléticas da mulher. Por fim, é importante ressaltar que mais estudos a longo prazo devem ser realizados com as novas drogas antiepiléticas, com o intuito de observar os seus efeitos no desenvolvimento fetal.



## REFERÊNCIAS

1. Galappatthy P, Liyanage CK, Lucas MN, Jayasekara DTLM, Abhayaratna SA, Weeraratne C, De Abrew K, Gunaratne PS, Gamage R, Wijeyaratne CN. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: a comparative cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jun 14;18(1):230. doi: 10.1186/s12884-018-1857-3. PMID: 29898689; PMCID: PMC6000926.
2. Veiby G, Daltveit AK, Schjølberg S, Stoltenberg C, Øyen AS, Vollset SE, Engelsen BA, Gilhus NE. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia*. 2013 Aug;54(8):1462-72. doi: 10.1111/epi.12226. Epub 2013 Jul 19. PMID: 23865818; PMCID: PMC3766256.
3. Christensen J, Grønborg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, Vestergaard M. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013 Apr 24;309(16):1696-703. doi: 10.1001/jama.2013.2270. PMID: 23613074; PMCID: PMC4511955.
4. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD Study Group. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013 Mar;12(3):244-52. doi: 10.1016/S1474-4422(12)70323-X. Epub 2013 Jan 23. PMID: 23352199; PMCID: PMC3684942.
5. Al-Ansari A, Robertson NP. Anti-epileptics and pregnancy: an update. *J Neurol*. 2018 Nov;265(11):2749-2751. doi: 10.1007/s00415-018-9058-6. PMID: 30238267; PMCID: PMC6182703.
6. Huber-Mollema Y, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R. Behavioral problems in children of mothers with epilepsy prenatally exposed to valproate, carbamazepine, lamotrigine, or levetiracetam monotherapy. *Epilepsia*. 2019 Jun;60(6):1069-1082. doi: 10.1111/epi.15968. PMID: 31166022; PMCID: PMC6852050.
7. Shallcross R, Bromley RL, Irwin B, Bonnett LJ, Morrow J, Baker GA; Liverpool Manchester Neurodevelopment Group; UK Epilepsy and Pregnancy Register. Child development following in utero exposure: levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*. 2011 Jan 25;76(4):383-9. doi: 10.1212/WNL.0b013e3182088297. PMID: 21263139; PMCID: PMC3271390.
8. Huber-Mollema Y, van Iterson L, Oort FJ, Lindhout D, Rodenburg R. Neurocognition after prenatal levetiracetam, lamotrigine, carbamazepine or valproate exposure. *J Neurol*. 2020 Jun;267(6):1724-1736. doi: 10.1007/s00415-020-09764-w. Epub 2020 Feb 28. PMID: 32112258; PMCID: PMC7293688.
9. Baker GA, Bromley RL, Briggs M, Cheyne CP, Cohen MJ, García-Fiñana M, Gummery A, Kneen R, Loring DW, Mawer G, Meador KJ, Shallcross R, Clayton-Smith J; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*. 2015 Jan



27;84(4):382-90. doi: 10.1212/WNL.0000000000001182. Epub 2014 Dec 24. PMID: 25540307; PMCID: PMC4336006.

10. Solignac I. Een meisje met foetaal valproaatsyndroom en autismespectrumstoornis [A girl with foetal valproate syndrome and autism spectrum disorder]. *Tijdschr Psychiatr.* 2016;58(3):228-31. Dutch. PMID: 26979855.

11. Forsberg L, Wide K. Long-term consequences after exposure to antiepileptic drugs in utero. *Ther Adv Drug Saf.* 2011 Oct;2(5):227-34. doi: 10.1177/2042098611419003. PMID: 25083215; PMCID: PMC4110809.

12. Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, Kanner A, Liporace JD, Pennell PB, Privitera M, Loring DW; NEAD study group. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav.* 2013 Nov;29(2):308-15. doi: 10.1016/j.yebeh.2013.08.001. Epub 2013 Sep 5. PMID: 24012508; PMCID: PMC3902100.

13. Meador KJ, Loring DW. Risks of in utero exposure to valproate. *JAMA.* 2013 Apr 24;309(16):1730-1. doi: 10.1001/jama.2013.4001. PMID: 23613078; PMCID: PMC3685023.

14. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M, Cheyne C, Clayton-Smith J, García-Fiñana M, Kneen R, Lucas SB, Shallcross R, Baker GA; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Group. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 Jun;84(6):637-43. doi: 10.1136/jnnp-2012-304270. Epub 2013 Jan 31. PMID: 23370617; PMCID: PMC4115188.

15. Meador KJ, Loring DW. Prenatal valproate exposure is associated with autism spectrum disorder and childhood autism. *J Pediatr.* 2013 Sep;163(3):924. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.06.050. PMID: 23973243; PMCID: PMC6350770.