

## EFEITOS DO LEVETIRACETAM PELO USO DURANTE A GRAVIDEZ E A AMAMENTAÇÃO

Luíza Maria Guimarães de Souza Leite<sup>1</sup>; Rebeca Lopes Farias Brasil<sup>1</sup>; Jorge Lucas Santos Oliveira<sup>1</sup>. Ezymar Gomes Cayana<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Acadêmicos do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande

<sup>2</sup> Professor Adjunto do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande

luizamgsl@gmail.com, reblfb@gmail.com, jorge\_lucas\_1000@hotmail.com, egcayana@gmail.com

**Resumo:** O uso de anticonvulsivantes durante a gravidez tem levantado questionamentos acerca do potencial teratogênico desses medicamentos no tratamento de epilepsia e outras patologias. O levetiracetam, anticonvulsivante de segunda geração, é apontado pelas pesquisas como de menor potencial teratogênico em comparação aos anticonvulsivantes tradicionais, sendo uma alternativa para o uso por mulheres em idade fértil, gestantes e neonatos, no intuito de minimizar efeitos adversos e malformações fetais. O presente trabalho busca revisar os estudos sobre os efeitos teratogênicos e outros efeitos decorrentes do uso do levetiracetam, no intuito de averiguar se esse medicamento é seguro para a gestante e para o feto. **Métodos:** Esta revisão da literatura foi realizada a partir de 19 artigos selecionados a partir da busca em bases de dados eletrônicas (Pubmed, Medline, Scielo, Science Direct, Periódicos Capes), em periódicos nacionais e internacionais, busca específica por artigos de revisão, artigos originais, pelas palavras-chave: levetiracetam, anticonvulsivantes e gravidez, com os respectivos termos em inglês. **Resultados:** A maioria dos estudos aponta que o levetiracetam é um dos anticonvulsivantes de menor potencial teratogênico, com menor incidência de malformações em comparação aos expostos aos medicamentos tradicionais como o ácido valpróico. **Conclusão:** Em face das evidências acerca do menor potencial teratogênico do levetiracetam, além da baixa biodisponibilidade desse fármaco no leite materno e o menor potencial de atraso no desenvolvimento das crianças expostas a esse medicamento durante a gestação ou nos primeiros anos de vida, esse medicamento pode ser elegível para ser prescrito a mulheres em idade fértil ou gestantes.

**Palavras-chave:** Levetiracetam, anticonvulsivantes, gravidez.

### INTRODUÇÃO

O aumento na incidência de malformações fetais, microcefalia e outras síndromes congênitas tem inspirado cautela em mulheres em idade fértil, sobretudo nas usuárias de medicamentos para depressão, epilepsia, enxaqueca entre outras patologias.

Nesse contexto cresce o número de

estudos que buscam averiguar quais seriam, dentre os medicamentos existentes no mercado, o de menor potencial teratogênico e que poucos danos causassem à gestante e ao feto em desenvolvimento.

Dentre os anticonvulsivantes existentes no mercado, destacam-se os da nova geração, que vêm apresentando menor potencial teratogênico em comparação aos

antigos anticonvulsivantes, como ácido valpróico (VPA), fenobarbital, entre outros.

O medicamento anticonvulsivante levetiracetam (LEV) vem apresentando resultados favoráveis, conforme aponta a literatura recente. LEV é um fármaco anticonvulsivo de segunda geração utilizado para tratamento epilepsia parcial e também para dor neuropática, discinesia na doença de Parkinson, discinesia tardia, perturbações de tiques e doença de Huntington (VERROTI et. al, 2015).

O presente trabalho tem por finalidade revisar a literatura no intuito de averiguar se o LEV é um medicamento seguro para ser utilizado por mulheres em idade fértil e gestantes, bem como no período de amamentação.

## **METODOLOGIA**

Trata-se de uma revisão da literatura, realizada em bases de dados eletrônicas (Pubmed, Medline, Scielo, Science Direct, Scopus, Periódicos Capes), em periódicos nacionais e internacionais, busca específica por artigos de revisão, artigos originais, pelas palavras-chave: levetiracetam, anticonvulsivantes e gravidez com os respectivos termos em inglês.

A partir da busca pelas palavras-chave foram encontrados 72

artigos, de revisão ou originais, dentre os quais foram selecionados 19 para a elaboração da presente revisão.

A seleção dos artigos teve como critérios de inclusão: amostras contendo estudos em humanos; estudos nacionais e internacionais; artigos originais e de revisão com publicação entre os anos de 2010 a 2016.

## **RESULTADOS**

Dentre os medicamentos anticonvulsivantes da nova geração, o LEV foi demonstrado ser, através de estudos pré-clínicos, um dos mais seguros em termos de efeitos adversos. Um estudo com base no Registro de Gravidez de mulheres com epilepsia na Austrália evidenciou a não-ocorrência de efeitos teratogênicos ao uso de levetiracetam em monoterapia em 60 mulheres tratadas prospectivamente, e a ocorrência de apenas um caso, quando este fármaco foi utilizado em politerapia (VAJDA et. al, 2013b).

Outro estudo confirmou que o uso de LEV durante a gravidez em monoterapia apresentou menor risco no desenvolvimento de malformações fetais, ao passo que quando esse medicamento era associado com outros anticonvulsivantes o risco teratogênico era maior, embora sejam

necessários mais estudos para confirmar os efeitos danosos das combinações de anticonvulsivantes específicos (MAWHINNEY et. al, 2013).

LEV tem rápida absorção, biodisponibilidade oral absoluta maior que 95%, com metabolismo mínimo no sangue, mínima (10%) da proteína de ligação no plasma, o que o torna um antiepiléptico favorável, haja vista causar menos interações medicamentosas (SHEINBERG, 2015).

O mecanismo de ação desse medicamento não é totalmente compreendido, mas em 2004 foi identificada uma proteína transmembranar envolvida na exocitose dependente de cálcio, a proteína 2A da vesícula sináptica. Essa proteína foi identificada como o sítio de ligação do LEV, sendo essa afinidade correlacionada com o potencial anticonvulsivante dessa droga (SHEINBERG, 2015).

### 1. Efeitos teratogênicos

Um estudo de coorte realizado na Noruega avaliou o aumento do risco no desenvolvimento de malformações de grande porte num total de 2600 expostos a anticonvulsivantes, sendo 188 expostos ao LEV. Este estudo detectou que anticonvulsivantes da nova geração como

LEV, lamotrigina (LTG), oxcarbazepina, gabapentina (GBP), ou pregabalina apresentaram um baixo risco de defeitos congênitos, sendo relativamente seguros para serem utilizados durante a gravidez, embora careçam de mais estudos para confirmar a segurança (VEIBY et. al, 2014).

Estudo realizado na Austrália, realizado a partir dos dados obtidos do Registro de Uso de Anticonvulsivantes na Gravidez da Austrália, em gestações ocorridas entre 1998 e 2013, no intuito de avaliar o risco de teratogenicidade associada ao uso de novos anticonvulsivantes durante a gestação, como LTG, LEV e topiramato (TPM), detectou que dentre os novos anticonvulsivantes, havia evidências estatisticamente significantes de teratogênese dependente da dose de TPM, mas não relacionada ao uso de LTG ou LEV. Segundo esse estudo existem dados suficientes que indicam que o LEV possivelmente não possui potencial teratogênico em potencial significativo (VAJDA et. al, 2014b).

### 2. Eficácia no controle de convulsões

O uso em monoterapia do LEV foi associado a níveis de controle das convulsões similar aos resultados obtidos a partir das usuárias de outros anticonvulsivantes tradicionais como

carbamazepina ou VPA, e níveis de controle das convulsões superiores aos resultados a partir de LTG ou TPM, conforme evidências apontadas num estudo realizado a partir do Registro de Drogas anticonvulsivantes na Gravidez na Austrália, referente a 1.534 gestações de mulheres tratadas com anticonvulsivantes. Esse achado demonstra que o LEV é uma droga eficaz e satisfatória para o controle de convulsões durante a gravidez (VAJDA et. al, 2014a).

### 3. Amamentação

A exposição de bebês a drogas anticonvulsivantes pela via do leite materno pode produzir efeitos colaterais e até afetar o desenvolvimento da criança pela exposição ao medicamento via leite materno, podendo potencialmente produzir efeitos colaterais ou afetar negativamente o desenvolvimento da criança (DAVANZO et. al, 2013).

A maioria dos anticonvulsivantes é considerada segura ou moderadamente segura durante a amamentação. As concentrações séricas no lactente de LEV são baixas, o que indica que esse medicamento é totalmente eliminado do organismo do neonato, sendo considerado nesse estudo como um anticonvulsivante compatível com a amamentação (VEIBY et. al, 2015; REIMERS; BRODTKORB, 2014),

embora outros estudos indiquem ser preferível para as mães usuárias do LEV que se abstenham de amamentar durante o uso desse medicamento (AHMED; APEN; ENDEAN, 2014).

### 4. Desenvolvimento cognitivo

Em comparação com o uso de anticonvulsivantes tradicionais, como o VPA, o uso do LEV foi associado a elevados níveis de desenvolvimento das crianças expostas a esse fármaco durante a gestação (CHAUDHRY et. al, 2014; VELEZ-RUIZ; MEADOR, 2015).

Estudo de coorte realizado no Reino Unido comparou os riscos no desenvolvimento de atraso cognitivo em dois grupos de crianças filhas de mulheres com epilepsia usuárias de anticonvulsivantes. Um grupo foi exposto ao LEV, o outro grupo ao VPA durante a gestação. Evidências desse estudo apontaram que crianças expostas ao LEV durante a gestação apresentaram nível de desenvolvimento cognitivo superior em comparação as crianças expostas ao VPA. Esse estudo concluiu que LEV pode ser uma droga de preferência para mulheres em idade fértil (SHALLCROSS, 2011).

Crianças expostas ao LEV durante a gestação apresentaram resultados superiores na linguagem e no

desenvolvimento motor em comparação às crianças expostas ao VPA (SHALLCROSS, 2011).

Numa pesquisa realizada a partir de questionários a 82 pacientes gestantes no período de 2006 a 2011 usuárias de anticonvulsivantes como LTG, LEV, TPM, GBP, carbamazepina, fentoína e VPA, detectou que 28% estiveram expostas a LEV e notavelmente nenhum feto exposto a esse medicamento apresentou atraso no desenvolvimento (ARKILO et. al, 2015).

Neonatos expostos ao LEV também apresentaram melhor neurodesenvolvimento, cognitivo e motor, em comparação com os expostos ao anticonvulsivante tradicional fenobarbital, o que demonstra que o LEV é uma opção favorável no controle de convulsões também em neonatos (MAITRE et. al, 2013).

## DISCUSSÃO

LEV é considerado um dos anticonvulsivantes de segunda geração que apresentou menor potencial teratogênico em comparação aos medicamentos tradicionais (VAJDA et. al, 2014a; VEIBY et. al, 2014). Embora as informações sobre o potencial teratogênico da nova geração de anticonvulsivantes, como TPM, LEV, LTG e GBP sejam escassas e inconclusivas,

(KOO; ZEVRAS, 2013) carecendo de mais estudos, o uso desses medicamentos pareceu ser relativamente seguro quanto ao risco de malformações congênitas específicas (MAWHINNEY et. al, 2013; VEIBY et. al, 2014).

Dentre outras vantagens relacionadas ao uso do LEV, esse medicamento demonstrou ser eficaz no controle de convulsões (VAJDA et. al, 2014a) e apresenta baixa biodisponibilidade no leite materno, sendo também eliminado do organismo do neonato (VEIBY; ENGELSEN; GILHUS, 2013).

Pesquisas evidenciaram que crianças expostas ao LEV durante a gestação apresentaram melhores resultados em termos de desenvolvimento cognitivo (ARKILO et. al, 2015; MAITRE et. al, 2013; SHALLCROSS, 2011).

A literatura recente vem apresentado evidências substanciais que confirmam que o LEV é um medicamento de opção vantajosa e viável para ser administrado a mulheres em idade fértil e gestante com epilepsia e outras patologias, durante a amamentação e ao neonato.

## CONCLUSÕES

Mulheres em idade fértil e gestantes têm à disposição uma gama de

medicamentos anticonvulsivantes com variados efeitos adversos e potenciais teratogênicos. Uma opção viável e segura para essas mulheres é o levetiracetam, conforme apontam evidências na literatura recente. Esse medicamento demonstrou apresentar, em comparação com os anticonvulsivantes tradicionais, menor risco no desenvolvimento de malformações, bem como apresentar menos efeitos adversos nas crianças expostas a esses fármacos durante a gestação e a amamentação.

Em face dos resultados das pesquisas de revisão da literatura recente, conclui-se que, embora sejam necessários mais estudos confirmatórios, o LEV é um medicamento seguro para o tratamento de epilepsia e outras condições patológicas de mulheres em idade fértil e gestantes, sendo elegível também para ser administrado ao neonato.

## REFERÊNCIAS

ABE, Kanako et al. Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes. *Seizure*, v. 23, n. 2, p. 112-116, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183922>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

AHMED, Rehana; APEN, Kenneth; ENDEAN, Coralie. Epilepsy in pregnancy: A collaborative team effort of obstetricians, neurologists and primary care physicians for a successful outcome. *Australian family physician*, v. 43, n. 3, p. 112, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24600671>>

>. Acesso em: 10 mar. 2016.

ARKILO, Dimitrios et al. Pregnancy and neurodevelopmental outcomes with in-utero antiepileptic agent exposure. A pilot study. *European Journal of Paediatric Neurology*, v. 19, n. 1, p. 37-40, 2015. Disponível em: <[http://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798\(14\)00162-7/abstract](http://www.ejpn-journal.com/article/S1090-3798(14)00162-7/abstract)>. Acesso em: 20 abr. 2016.

CHAUDHRY, Shahnaz Akhtar et al. The fetal safety of Levetiracetam: a systematic review. *Reproductive Toxicology*, v. 46, p. 40-45, 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623814000380>>. Acesso em: 28 abr. 2016.

DAVANZO, Riccardo et al. Antiepileptic drugs and breastfeeding. *Ital J Pediatr*, v. 39, p. 50, 2013. Disponível em: <[http://download.springer.com/static/pdf/885/article%253A10.1186%252F1824-7288-39-50.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fijponline.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2F1824-7288-39-50&token2=exp=1463789223~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F885%2Farticle%25253A10.1186%25252F1824-7288-39-50.pdf\\*~hmac=1c2f08207a256afcb773d346c0654811607990ca05c7de81d6f0d92da222ab8e](http://download.springer.com/static/pdf/885/article%253A10.1186%252F1824-7288-39-50.pdf?originUrl=http%3A%2F%2Fijponline.biomedcentral.com%2Farticle%2F10.1186%2F1824-7288-39-50&token2=exp=1463789223~acl=%2Fstatic%2Fpdf%2F885%2Farticle%25253A10.1186%25252F1824-7288-39-50.pdf*~hmac=1c2f08207a256afcb773d346c0654811607990ca05c7de81d6f0d92da222ab8e)>. Acesso em: 20 abr. 2016.

HERNANDEZ-DIAZ, S. et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*, v. 78, n. 21, p. 1692-1699, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22551726>> Acesso em: 10 mar. 2016.

KOO, J.; e ZEVRAS, A. *Antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy and risk of congenital jaw and oral malformation. Oral. Dis.* 2013, 19, 712-720. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/odi.12061/abstract?userIsAuthenticated=false&deniedAccessCustomisedMessage=>>>. Acesso em: 20 abr. 2016.

MAITRE, Nathalie L. et al. Adverse neurodevelopmental outcomes after exposure to phenobarbital and levetiracetam for the

treatment of neonatal seizures. *Journal of Perinatology*, v. 33, n. 11, p. 841-846, 2013. Disponível em: <<http://www.nature.com/jp/journal/v33/n11/abs/jp2013116a.html>>. Acesso em: 24 abr. 2016.

MAWHINNEY, Ellen et al. Levetiracetam in pregnancy Results from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy registers. *Neurology*, v. 80, n. 4, p. 400-405, 2013. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/80/4/400.short>>. Acesso em: 23 abr. 2016.

VAJDA, F. J. E. et al. The efficacy of the newer antiepileptic drugs in controlling seizures in pregnancy. *Epilepsia*, v. 55, n. 8, p. 1229-1234, 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.12711/full>>. Acesso em: 19 abr. 2016.

VAJDA, F. J. E. et al. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs—an update. *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 130, n. 4, p. 234-238, 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.12280/abstract?userIsAuthenticated=false&deniedAccessCustomisedMessage=>>>. Acesso em: 20 abr. 2016.

VEIBY, Gyri; ENGELSEN, Bernt A.; GILHUS, Nils Erik. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding: a prospective cohort study on children of women with epilepsy. *JAMA neurology*, v. 70, n. 11, p. 1367-1374, 2013. Disponível em: <<http://archneur.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1741977&resultclick=3>>. Acesso em: 20 abr. 2016.

VEIBY, Gyri et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *Journal of neurology*, v. 261, n. 3, p. 579-588, 2014. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s00415-013-7239-x#page-1>>. Acesso em: 19 abr. 2016.

VEIBY, Gyri et al. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure*, v.

28, p. 57-65, 2015. Disponível em: <[http://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(15\)00041-2/abstract](http://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(15)00041-2/abstract)>. Acesso em: 19 abr. 2016.

VELEZ-RUIZ, Naymee J.; MEADOR, Kimford J. Neurodevelopmental effects of fetal antiepileptic drug exposure. *Drug safety*, v. 38, n. 3, p. 271-278, 2015. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s40264-015-0269-9>>. Acesso em: 20 abr. 2016.

VERROTTI, Alberto et al. The adverse event profile of levetiracetam: A meta-analysis on children and adults. *Seizure*, v. 31, p. 49-55, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131115001673>>. Acesso em: 20 abr. 2016.

REIMERS, Arne; BRODTKORB, Eylert. Second-generation antiepileptic drugs and pregnancy: a guide for clinicians. *Expert review of neurotherapeutics*, 2014. Disponível em: <<http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/ern.12.32>>. Acesso em: 20 abr. 2016.

SHALLCROSS, Rebekah et al. Child development following in utero exposure Levetiracetam vs sodium valproate. *Neurology*, v. 76, n. 4, p. 383-389, 2011. Disponível em: <<http://www.neurology.org/content/76/4/383.short>>. Acesso em: 19 abr. 2016.

SHEINBERG, Revital et al. Correlation Between Efficacy of Levetiracetam and Serum Levels Among Children With Refractory Epilepsy. *Pediatric neurology*, v. 52, n. 6, p. 624-628, 2015. Disponível em: <[http://www.pedneur.com/article/S0887-8994\(15\)00042-9/abstract](http://www.pedneur.com/article/S0887-8994(15)00042-9/abstract)>. Acesso em: 19 abr. 2016.