

Valproato no tratamento de epilepsia em mulheres, adultas e jovens

Pré-Publicação de um Resumo das Recomendações da “Task Force” conjunta da ILAE (International League Against Epilepsy) - “Commission on European Affairs” * e da “European Academy of Neurology” (EAN)**

Torbjörn Tomson^{1*}, Anthony Marson^{2*}, Paul Boon^{3**}, Maria Paola Canevini^{4*}, Athanasios Covanis^{5*}, Eija Gaily^{6*}, Reetta Kälviäinen^{7**}, Eugen Trinka^{8,9*}

¹ Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Suécia

² Department Molecular and Clinical Pharmacology, University of Liverpool, and The Walton Centre NHS Foundation Trust, Liverpool, UK.

³ Reference Center for Refractory Epilepsy, Ghent University Hospital, Ghent, Belgica

⁴ Epilepsy Center, Department of Health Sciences, University of Milan, San Paolo Hospital, Milão, Italia

⁵ Department of Neurology, the Children Hospital “Agia Sophia,” Athenas, Grécia.

⁶ Department of Pediatric Neurology, Children's Hospital, University of Helsinki and Helsinki University Hospital

⁷ Department of Neurology, School of Medicine, University of Eastern Finland and Kuopio Epilepsy Center, Kuopio University Hospital, Kuopio, Finlândia

⁸ Department of Neurology, Christian Doppler Klinik, Paracelsus Medical University Salzburg, Salzburg, Centre for Cognitive Neuroscience, Austria

⁹ UMIT - Health & Life Sciences University, Department of Public Health and Health Technology Assessment, Hall in Tirol, Austria

O “Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human” (CMDH) da “European Medicines Agency” (EMA) reforçou recentemente as advertências relativas à utilização dos medicamentos tendo como substância ativa o valproato (ex. ácido valpróico, valproato de sódio e divalproex de sódio) em mulheres, adultas e jovens, devido ao risco de malformações congénitas e problemas de desenvolvimento cognitivo em bebés expostos ao valproato no útero materno. Em conformidade, o Resumo das Características do Medicamento (RCM) afirma agora que o valproato “ não deve ser usado em crianças do sexo feminino, em adolescentes do sexo feminino, em mulheres em idade fértil e em mulheres grávidas, a menos que terapêuticas alternativas sejam ineficazes ou não toleradas...” Todavia, esta advertência não deverá ser interpretada no sentido de sugerir que em cada doente do sexo feminino se deva usar primeiro as terapêuticas antiepiléticas alternativas e só após o insucesso destas prescrever o valproato, se este for a terapêutica mais adequada para o seu tipo de epilepsia. Para auxiliar os médicos, a “Commission of European Affairs of the International League Against Epilepsy” (CEA-ILAE) e a “European Academy of Neurology” (EAN) nomearam uma “Task Force” conjunta. A missão desta “Task Force” tem sido elaborar recomendações para o uso do valproato no tratamento da epilepsia em crianças do sexo feminino, em adolescentes do sexo feminino e em mulheres em idade fértil, no contexto das novas advertências da EMA. A “Task Force” considerou os riscos teratogénicos associados ao uso de valproato e as terapêuticas antiepiléticas alternativas, a importância do controlo das crises epiléticas e os riscos para a doente e o feto devido a crises epiléticas, bem como a eficácia do valproato e das terapêuticas alternativas para os diferentes tipos de epilepsia. O relatório da “Task Force” está sob revisão para publicação na revista médica “Epilepsia” mas, dada a urgência da questão, as recomendações estão resumidas neste documento, com a permissão da ILAE, da EAN e dos editores da “Epilepsia”.

A escolha do tratamento para as mulheres em idade fértil deve basear-se numa decisão compartilhada entre médico e doente e, quando apropriado, também compartilhada com os representantes da doente. As discussões devem incluir uma avaliação cuidadosa da relação de risco-benefício das opções terapêuticas razoáveis para o tipo de crises epiléticas ou de epilepsia da doente. Esse processo deverá incluir uma discussão sobre a eficácia provável do valproato, comparativamente aos antiepiléticos alternativos para o tipo de crises epiléticas da doente (por exemplo, crises tónico-clónicas generalizadas, crises de ausência, crises mioclónicas), e também sobre qualquer risco que essas crises possam colocar em caso de atraso ou redução do seu controlo.

Isto é essencial na medida em que a epilepsia não controlada está associada a morbidade grave e excesso de mortalidade e que as crises tónico-clónicas generalizadas não controladas podem ser prejudiciais para o feto. Quando o valproato é a opção mais adequada, todas as doentes devem ser plenamente informadas dos riscos associados ao uso do valproato durante a gravidez, bem como dos riscos e benefícios das terapêuticas antiepiléticas alternativas. Na opinião da “Task Force”, sempre que possível, o valproato deve ser evitado em mulheres em idade fértil. Existem no entanto tipos de epilepsia para os quais o valproato é a terapêutica mais eficaz e também situações em que a gravidez é extremamente improvável, tornando assim o valproato uma escolha razoável.

Recomendações gerais

Dada a multiplicidade de terapêuticas antiepiléticas alternativas com, pelo menos, uma eficácia comparável nas epilepsias focais, o valproato não deve, de preferência, ser utilizado para esta indicação; a retirada de valproato ou a mudança para terapêuticas antiepiléticas alternativas devem ser consideradas em mulheres em idade fértil em tratamento com valproato para crises focais e que planeam engravidar.

Quando utilizado em mulheres em idade fértil, o valproato deve ser prescrito na menor dose que garanta a sua eficiência, e quando possível, em doses diárias não superiores a 500-600 mg,* embora, por vezes, possam ser necessárias doses maiores para controlar as crises epiléticas.

As mulheres em idade fértil que não estejam a planear engravidar e que continuem o tratamento com valproato deverão utilizar métodos de contraceção eficazes ou então assegurar que gravidezes não planeadas possam ser evitadas.

As mulheres devem ser informadas sobre as possibilidades e limitações do diagnóstico pré-natal que não pode identificar crianças cujo desenvolvimento neurológico será afetado.

Epilepsia diagnosticada de novo ou doentes do sexo feminino que nunca tomaram valproato e em que outras terapêuticas antiepiléticas falharam

- O valproato não deve ser prescrito a mulheres para crises focais exceto como último recurso.
- O valproato - assim como as terapêuticas antiepiléticas alternativas - deve ser considerado como a opção terapêutica apropriada para o tratamento das epilepsias generalizadas onde é mais eficaz do que outros fármacos (por exemplo, epilepsia

mioclónica juvenil, epilepsia de ausência juvenil). Se, após a discussão dos riscos e benefícios, a mulher que não está a planear engravidar escolher o valproato, este deverá ser iniciado.

- O valproato pode ser considerado uma opção terapêutica adequada nas epilepsias generalizadas em que é mais eficaz do que outros fármacos (por exemplo, epilepsia mioclónica juvenil ou epilepsia de ausência juvenil) em mulheres que não conseguiram controlar as crises com terapêuticas antiepiléticas alternativas,
- Quando mais adequado para o tipo de crise ou de epilepsia, o valproato pode ser considerado como terapêutica inicial para crianças do sexo feminino com epilepsias que tenham uma alta probabilidade de remissão e de descontinuação do tratamento antes da puberdade.
- Quando mais adequado para o tipo de crise ou de epilepsia, o valproato pode ser considerado como terapêutica inicial quando a epilepsia é de tal gravidade ou a doente tem graves deficiências concomitantes que tornam uma futura gravidez improvável.
- Sempre que seja relevante, assegure um método contraceptivo eficaz, quando for prescrito o valproato.

Doentes do sexo feminino já em tratamento com valproato e que não planeiam engravidar

- Em mulheres com epilepsias focais a retirada do valproato ou uma mudança para uma terapêutica antiepilética alternativa deve ser sempre considerada.
- O valproato pode ser continuado quando a doente e o médico concordam que os benefícios de continuar a tomá-lo superam os riscos da sua descontinuação ou a mudança para uma terapêutica antiepilética alternativa.
- Nas mulheres que desejam continuar a tomar valproato mas estão dispostas a aceitar os riscos associados a uma redução da dose, a dose deve ser reduzida para o mínimo possível para conseguir um controlo aceitável das crises epiléticas, apontando tanto quanto possível para doses que não excedam 500-600mg/dia,*.
- Nas mulheres cujas crises epiléticas foram controladas apenas após outras terapêuticas antiepiléticas alternativas adequadas terem falhado e para quem os riscos da descontinuação não são aceitáveis, o valproato pode ser continuado.

- Nas mulheres em remissão com o valproato, a retirada do tratamento deve ser considerada se a probabilidade de uma recaída for aceitável para a mulher.
- Nas mulheres em tratamento com valproato com controlo insuficiente das crises epiléticas ou efeitos adversos, deve ser considerada a mudança para outro tipo de tratamento.
- As mulheres em idade fértil que continuam o tratamento com o valproato devem utilizar contraceção eficaz ou então assegurar que gravidezes não planeadas possam ser evitadas.

Doentes do sexo feminino já em tratamento com valproato que planeiam engravidar

- A terapêutica deve ser reavaliada e as mudanças cuidadosamente consideradas para cada mulher em tratamento com valproato que está a planear engravidar.
- Em mulheres com epilepsias focais, a retirada de valproato ou a mudança para uma terapêutica antiepilética alternativa deve ser sempre considerada.
- As mudanças de terapêutica devem ser realizadas na sua totalidade e devidamente avaliadas antes da conceção. Relativamente ao valproato, bem como a outras terapêuticas, a dose eficaz mais baixa deve ser estabelecida antes da conceção.
- A retirada do valproato deve ser considerada para mulheres com epilepsia em remissão, para quem o risco de recidiva após retirada é aceitável.
- Uma mudança do valproato para terapêuticas antiepiléticas alternativas deve ser considerada para cada mulher, caso a descontinuação do tratamento não seja adequada ou esta não tiver tido sucesso.
- A continuação do tratamento com o valproato pode ser considerado para as mulheres que estão bem controladas com uma dose baixa de valproato (até 500-600 mg/dia*) e que consideram os riscos associados às tentativas de descontinuação ou mudança de tratamento inaceitáveis. Essas mulheres, bem como aquelas que precisam de continuar o tratamento com valproato em doses mais elevadas, devem ser cuidadosamente informadas sobre os riscos teratogénicos e as limitações do diagnóstico pré-natal.

Mulher já em tratamento com valproato durante a gravidez ou gravidez não planeada

- A regra geral é continuar o tratamento com valproato numa mulher que descobre que está grávida.
- A retirada do tratamento com valproato numa mulher grávida em que as crises epiléticas estão bem controladas só deve ser iniciada se os riscos associados forem aceitáveis para a mulher e após uma avaliação cuidadosa dos riscos para a mãe e para o feto. Isto normalmente só acontece quando existe acordo de que o tratamento com valproato não é necessário para manter um controlo aceitável das crises epiléticas.
- Uma redução da dose de valproato pode ser considerada quando os riscos associados são aceitáveis para a mulher. Isto aplica-se quando o historial da doente sugere que a dose atual é maior do que a necessária para manter um controlo aceitável das crises.
- Geralmente, uma mudança do valproato para outro antiepilético não é recomendada durante a gravidez de uma mulher com bom controlo das crises com valproato.

* O nível de dose de 500-600 mg/dia é baseado em dados do “North American Antiepileptic Drug and Pregnancy Registry”⁽¹⁾ e do “UK Ireland Pregnancy Register”⁽²⁾ que relatam um aumento do risco de malformações congénitas *graves* em crianças expostas a doses de valproato que excedam esses níveis no início da gravidez. Outro registro (o EURAP)⁽³⁾ relatou um aumento de risco com doses de valproato iguais ou superiores a 700 mg/dia. O nível de dose sugerida deve ser visto como um guia para o prescritor, embora se reconheça que as dosagens dos comprimidos de valproato variam de país para país pelo que, por vezes, pode ser difícil prescrever uma dose específica.

1. Hernandez-Diaz S, Smith CR, Shen A, et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology* 2012;78:1692-1699.

2. Campbell E, Kennedy F, Russell A, 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;85:1029-1034.

3. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, et al. Dose-dependent risk of malformations with antiepileptic drugs: an analysis of data from the EURAP epilepsy and pregnancy registry. *Lancet Neurol* 2011;10:609-617.

Mais informações em:

Tomson, T., Marson, A., Boon, P., Canevini, M. P., Covanis, A., Gaily, E., Kälviäinen, R. and Trinka, E. (2015), Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*, 56: 1006–1019.

AVISO

A informação (médica) deste manuscrito é providenciada como um recurso de informação geral para os médicos que cuidam de doentes com epilepsia. A “Task Force” da ILAE e da EAN rejeita expressamente qualquer responsabilidade, e não terá nenhuma responsabilidade por quaisquer danos, perdas ou lesões de qualquer natureza sofridos como resultado de qualquer dependência ou negligência das informações aqui apresentadas.

Este texto é uma tradução oficial para a língua Portuguesa, facultada pela Liga Portuguesa Contra a Epilepsia (LPCE), do documento original em Inglês que pode ser consultado em <http://www.ilae.org/visitors/news/documents/ValproateCommentILAE-0315.pdf>