



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RITA ALEXANDRA ROMÃO SÁ ESTEVES

Desafios da contraceção na doente com epilepsia

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSORA DOUTORA MARIA MARGARIDA DE OLIVEIRA FIGUEIREDO DIAS

DOUTORA VERA LÚCIA NOBRE BARROSO RAMOS

NOVEMBRO/2017

Sumário

Resumo	5
Palavras-chave	6
Abstract	7
Keywords	8
Lista de abreviaturas	9
INTRODUÇÃO	10
MÉTODOS	12
RESULTADOS	14
1. Contraceção hormonal	14
1.1 Efeito dos fármacos antiepiléticos nos contraceptivos hormonais	16
1.2 Efeitos dos contraceptivos hormonais nos fármacos antiepiléticos	20
1.3 Teratogenia dos fármacos antiepiléticos	21
1.4 Contraceção hormonal combinada	23
1.4.1 Contraceptivos orais combinados	23
1.4.2 Sistema transdérmico	25
1.4.3 Anel Vaginal	26
1.5 Progestativos isolados	26
1.5.1 Progestativo oral	26
1.5.2 Implante	27

1.5.3 Acetato de medroxiprogesterona injetável	28
1.5.4 Dispositivo intrauterino de liberação de levonorgestrel	29
2. Métodos não hormonais	30
2.1 Dispositivo intrauterino de cobre	30
2.2 Métodos de barreira	31
2.3 Métodos naturais	31
2.4 Método da amenorreia da lactação	32
2.5 Coito interrompido	32
3. Esterilização	32
4. Contraceção de emergência	34
5. Sucesso da contraceção	35
DISCUSSÃO e CONCLUSÃO	38
Agradecimentos	42
Referências bibliográficas	43

Resumo

Introdução: As mulheres com epilepsia enfrentam múltiplos desafios aquando da escolha de um método contraceptivo, em grande parte devido às interações bidirecionais entre contraceptivos hormonais e fármacos antiepiléticos. É imperativo que a gravidez destas mulheres seja planeada de modo a evitar os efeitos teratogénicos de certos fármacos antiepiléticos e a assegurar o controlo da epilepsia antes do início da gravidez.

Métodos: Foi feita uma pesquisa nas bases de dados PubMed e EMBASE procurando artigos acerca da contraceção em mulheres com epilepsia. Incluíram-se artigos publicados entre 2007 e 2017 escritos em Inglês, Espanhol ou Português. Um total de 29 artigos foi incluído nesta revisão sistemática.

Resultados: Dada a via comum de metabolização dos compostos dos contraceptivos hormonais (CH) e de alguns fármacos antiepiléticos, os contraceptivos orais combinados (COC), o sistema transdérmico, o anel vaginal, os progestativos orais e o implante contraceptivo não devem ser usados em mulheres com epilepsia sob fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos. Métodos como a injeção de acetato de medroxiprogesterona, o dispositivo intrauterino de libertação de levonorgestrel (DIU-LNG), o dispositivo intrauterino (DIU) de cobre, a esterilização e métodos de barreira não sofrem interações com fármacos antiepiléticos. A escolha da contraceção deve também ter em conta a potencial redução dos níveis de fármacos antiepiléticos aquando da toma de certos CH, condicionando aumento das crises epiléticas. A contraceção de emergência (CE) deve ser feita com recurso à implantação de um DIU de cobre, uma vez que o levonorgestrel e o acetato de ulipristal (AUP) sofrem interação com fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos.

Conclusão: Com vista à contraceção em mulheres com epilepsia, devem ser escolhidos métodos com baixas taxas de insucesso e que não sofram interações medicamentosas com fármacos antiepilépticos. Devem também ser ponderadas associações de métodos contraceptivos, nomeadamente a associação de um método de barreira a outros de eficácia superior, como a injeção de acetato de medroxiprogesterona, o DIU-LNG ou o DIU de cobre.

Palavras-chave: Contraceção; Epilepsia; Interações Medicamentosas; Agentes Contraceptivos; Anticonvulsivantes.

Abstract

Background: Women with epilepsy face multiple challenges when it comes to choosing a contraceptive method, largely because of bidirectional drug interactions between hormonal contraceptives and antiepileptic drugs. It is imperative that the pregnancy of these women is planned in order to avoid the teratogenic effects of certain antiepileptic drugs and to ensure control of epilepsy before the onset of pregnancy.

Methods: We searched the PubMed and EMBASE databases for articles on contraception in women with epilepsy. Articles published between 2007 and 2017 written in English, Spanish or Portuguese were included. A total of 29 articles were included in this systematic review.

Results: Given the common metabolic pathway of hormonal contraceptive compounds and some antiepileptic drugs, combined oral contraceptives (COC), transdermal patch, vaginal ring, progestin-only pills and contraceptive implant should not be used in women with epilepsy under enzyme-inducing antiepileptic drugs (EI-AED). Methods such as the medroxyprogesterone acetate depot injection, levonorgestrel-releasing intrauterine device (LNG-IUD), copper-containing intrauterine device (IUD), sterilization and barrier methods do not interact with antiepileptic drugs. The choice of contraception should also take into account the potential reduction of antiepileptic drugs levels when taking certain hormonal contraceptives, causing an increase in the frequency of epileptic seizures. Emergency contraception should be performed with the insertion of a copper-containing intrauterine device, since levonorgestrel and ulipristal acetate interact with enzyme-inducing antiepileptic drugs.

Conclusion: When choosing a contraceptive method for women with epilepsy, those with low failure rates and that do not undergo drug interactions with antiepileptic drugs should

be chosen. Associations of contraceptive methods should also be considered, such as the association of a barrier method with others of superior efficacy, such as the medroxyprogesterone acetate injection, the LNG-IUD or the copper IUD.

Keywords: Contraception; Epilepsy; Drug Interactions; Contraceptive Agents; Anticonvulsants.

Lista de abreviaturas

CE – contraceção de emergência/contracetivo(s) de emergência

CH – contraceção hormonal/contracetivo(s) hormonal(ais)

CHC – contracetivo(s) hormonal(ais) combinado(s)

CO – contracetivo(s) oral(ais)

COC – contracetivo(s) oral(ais) combinado(s)

CYP – citocromo

DIU – dispositivo intrauterino

DIU-LNG – dispositivo intrauterino de libertação de levonorgestrel

EE – etinilestradiol

LTG – lamotrigina

SHBG – globulina fixadora de hormonas sexuais

UGT – Uridina Difosfato Glicuroniltransferase

VPA – valproato de sódio

Introdução

A epilepsia é uma doença neurológica crônica caracterizada por crises convulsivas recorrentes e que se inicia geralmente na infância ou adolescência.^{1,2} É uma patologia de elevada prevalência que afeta cerca de 1% da população mundial, afetando homens e mulheres equitativamente.^{1,3} Metade das mulheres com epilepsia enquadra-se no grupo etário das mulheres em idade fértil, entre os 15 e 49 anos de idade, sendo a contraceção um assunto essencial nesta faixa etária.³⁻⁶ Mulheres com epilepsia sob fármacos antiepiléticos enfrentam desafios únicos aquando da escolha de um método contracetivo, dadas as interações bidirecionais entre contracetivos hormonais (CH) e fármacos antiepiléticos, que podem resultar tanto em falha contracetiva como no aumento da frequência de crises epiléticas.^{7,8} Adicionalmente, o potencial teratogénico de múltiplos fármacos antiepiléticos deve ser uma preocupação permanente nestas doentes, uma vez que a taxa de malformações congénitas nestas mulheres é 3-4% superior à da população geral.^{3,7,8} Para garantir o sucesso da gravidez é também necessário que esta surja apenas quando a epilepsia estiver controlada, uma vez que o estado de gravidez, por si, tende normalmente a agravar a frequência de crises epiléticas, e que a ocorrência de crises epiléticas na gravidez, principalmente se generalizadas, pode levar a lesões fetais diretas decorrentes da queda da mãe durante a crise, mas também pode condicionar alterações eletrolíticas, de pressão arterial e hipóxia, que podem pôr em causa o bem-estar fetal.^{1,3,9}

É, portanto, essencial providenciar uma contraceção eficaz e adequada a estas mulheres, de modo a que a gravidez seja planeada, o que requer um conhecimento da forma como as hormonas endógenas e exógenas afetam as mulheres durante os anos reprodutivos, como os fármacos antiepiléticos interagem com vários métodos hormonais e como as convulsões e o uso de fármacos antiepiléticos têm o potencial de mudar a atividade hormonal do organismo.^{3,4,10,11} Na contraceção da doente com epilepsia é

igualmente importante considerar outras opções contraceptivas que não a contraceção hormonal, como métodos de barreira, contraceção definitiva e, eventualmente, combinação de vários métodos em simultâneo.⁶

Apesar da evidência existente, a maioria das mulheres com epilepsia, assim como médicos e outros prestadores de cuidados de saúde, permanece pouco informada acerca deste assunto, não tendo conhecimento da importância da contraceção extremamente eficaz nestas mulheres, assim como das suas particularidades.^{1,2,4,12} Assim, esta revisão sistemática surge da evidente necessidade de alertar para a relevância desta questão, bem como da assumida determinação em contribuir para a criação de um documento orientador nesta matéria. Deste modo, o presente trabalho trata os principais aspetos a ter em atenção aquando da abordagem de uma mulher com epilepsia que procura um método contraceptivo eficaz e fiável, tendo como objetivo o auxílio de profissionais de saúde quando enfrentados com este desafio.

Métodos

Foi realizada uma pesquisa na base de dados PubMed, usando os seguintes termos MeSH e operadores booleanos: (((("Epilepsy"[Majr]) OR "Anticonvulsants"[Majr])) AND ("Contraception"[Majr]) OR "Contraceptive Agents"[Majr]). Pesquisou-se na base de dados bibliográfica EMBASE, usando a seguinte equação: 'epilepsy'/mj OR 'anticonvulsive agent'/mj AND ('contraception'/mj OR 'contraceptive agent'/mj).

Inicialmente, foram obtidos 131 resultados na PubMed e 216 na EMBASE. Destes, incluímos apenas os publicados entre 2007 e de 2017. Todos os que não tivessem sido escritos em Inglês, Espanhol ou Português foram excluídos, assim como estudos não realizados em humanos. Após esta seleção inicial, permaneceram 35 resultados obtidos através da PubMed e 17 da EMBASE.

O total dos 52 resultados restantes foi submetido a uma revisão do seu título e resumo, com intuito de eliminar resultados duplicados provenientes dos dois motores de busca pesquisados, assim como selecionar apenas os artigos que abordassem aspectos relativos à contraceção na doente com epilepsia, diferentes opções contraceptivas e sua eficácia e segurança, e interações existentes entre os diferentes anticoncepcionais e anticonvulsivantes. Foram também incluídos artigos referentes à epidemiologia das práticas contraceptivas de mulheres com epilepsia e de intervenções educacionais nesta área.

Artigos relativos às tendências de prescrição de fármacos antiepiléticos em certos países ou regiões foram excluídos. Foram ainda excluídos editoriais, comentários e cartas. Ensaio randomizados, estudos observacionais, casos clínicos, revisões e revisões sistemáticas foram incluídos. Após esta seleção, obtiveram-se 30 resultados.

Destes, 29 foram submetidos a leitura integral do seu conteúdo, pois não foi possível aceder a um dos artigos. Após esta leitura, concluiu-se que todos se adequavam ao que era pretendido neste trabalho, tendo sido incluído um total de 29 artigos.

A Fig. 1 esquematiza o processo de seleção de artigos a incluir nesta revisão sistemática.

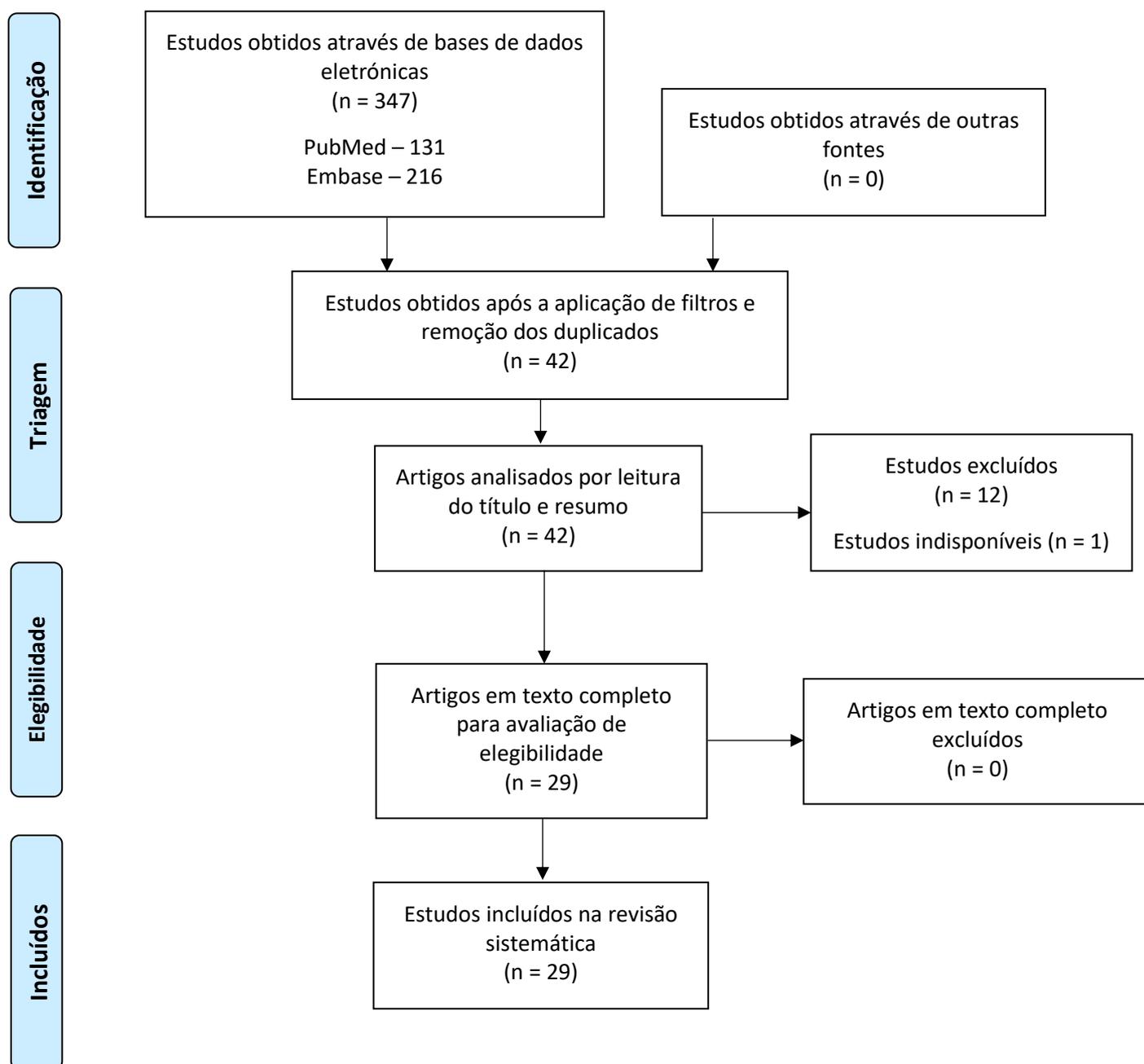


Figura 1: Fluxograma de seleção dos estudos segundo as normas PRISMA.

Resultados

A estratégia de pesquisa utilizada levou a que 29 artigos fossem incluídos nesta revisão sistemática. Destes, 2 eram casos clínicos^{4,13}, 18 eram artigos originais^{1,2,5,8,9,12,14-24} e 9 eram revisões^{3,6,7,10,11,25-29}, sendo uma delas uma revisão sistemática²⁶. Dos 29 artigos obtidos, 6 abordavam de forma geral o uso de contraceção por mulheres com epilepsia sob medicação antiepilética^{3,4,6,10,11,19}; 4 debruçavam-se exclusivamente sobre o uso de CH em particular por mulheres com epilepsia sob medicação antiepilética^{7,23,26,27}, sendo que destes, 2 referiam-se especificamente às interações medicamentosas entre CH e fármacos antiepiléticos^{7,23}. Os restantes artigos abordavam múltiplos temas específicos: os efeitos dos novos fármacos antiepiléticos nas mulheres²⁵, os fatores preditores de gravidez não planeada em mulheres com epilepsia¹⁴, as práticas contraceptivas destas mulheres^{2,8,9}, o efeito teratogénico da medicação antiepilética²⁴, o impacto dos métodos contraceptivos nas crises epiléticas²⁹, o grau de conhecimento de médicos e doentes sobre interações entre fármacos antiepiléticos e CH^{1,12} e a gravidez ectópica como falha na contraceção nestas mulheres¹³. Os 9 artigos restantes abordavam de forma específica certos fármacos antiepiléticos e o seu efeito em mulheres com epilepsia^{5,15-18,20-22,28} (3 acerca da lamotrigina (LTG)^{15,21,28}, 1 acerca da lamotrigina e valproato de sódio (VPA)²², 1 sobre o brivaracetam¹⁶, 1 acerca da retigabina¹⁷, 1 sobre a lacosamida¹⁸, 1 acerca do levetiracetam²⁰ e 1 sobre a carbamazepina⁵).

1. Contraceção hormonal

Existem muitas formas de contraceção, sendo a contraceção hormonal das mais amplamente utilizadas.^{4,7} Apesar das vastas preocupações relativas aos efeitos adversos dos contraceptivos hormonais, nomeadamente efeitos cardiovasculares, os contraceptivos hormonais combinados (CHC), isto é, contraceptivos contendo um componente de estrogénio e um componente progestativo, continuam a ser os contraceptivos mais

utilizados.^{7,11,27} Estes métodos atuam através de várias formas, sendo o principal mecanismo a inibição da ovulação.^{4,11,27} Os estrogénios exercem uma ação supressora da FSH e LH, inibindo a maturação folicular e, eventualmente, a ovulação, sendo o componente estrogénico mais amplamente usado o etinilestradiol (EE).^{4,6,23,27} Após ingestão, o EE é rapidamente absorvido pela mucosa intestinal, sendo metabolizado no fígado, através da via do citocromo (CYP) P450 (principalmente por hidroxilação via CYP3A4).^{6,7,23,26} Existem, no entanto, outras vias de metabolização destes compostos, como a conjugação com o ácido glicurónico (glicuronidação) pela Uridina Difosfato Glicuroniltransferase (UGT) 1A1 ou a conjugação com um grupo sulfato.^{6,7,23,26} Todas estas enzimas podem ser um potencial local de interação com outros fármacos tomados simultaneamente.⁷ O efeito metabólico de primeira passagem reduz a quantidade de estrogénio disponível, sendo que a cada passagem pela circulação hepática, uma nova porção de EE é inativada.^{4,6} A excreção destes compostos é feita pela bÍlis e urina, principalmente.^{6,26} As doses de estrogénio têm vindo a diminuir ao longo do tempo, de forma a minimizar o risco de trombose venosa, doença cardiovascular e outros efeitos indesejáveis.^{7,11} Os contraceptivos mais antigos continham até 150 microgramas de estrogénio, enquanto hoje estas doses desceram até aos 15 a 35 microgramas, sem qualquer redução da eficácia contraceptiva destes fármacos, mas com substancial redução do risco cardiovascular.^{6,7} Esta dose não é a suficiente para suprimir a ovulação (é necessária uma dose de cerca de 100 microgramas de EE), mas serve para providenciar um controlo adequado do ciclo, enquanto o progestativo usado concomitantemente é responsável por outros mecanismos contraceptivos, como inibição da ovulação, aumento da viscosidade do muco cervical, diminuição da motilidade tubar e alteração das características do endométrio, tornando-o hostil para a implantação.^{4,6,7,10,23,27} Os progestativos usados são componentes de progesterona sintética, semelhante à

progesterona endógena, sendo a sua degradação ainda não completamente compreendida devido à sua complexidade.^{7,23} Existe hoje um número elevado dos progestativos disponível, podendo estes ter efeitos anti androgénicos ou androgénicos fracos, dependendo da sua estrutura e afinidade de recetores.^{6,7} A dose típica de progestativo nos contraceptivos orais combinados (COC) atuais é cerca de 1,5 a 2 vezes o necessário para inibir a ovulação, tendo também vindo a ser reduzida ao longo dos anos.^{6,27}

Durante muito tempo pensou-se que os estrogénios teriam um efeito pró-convulsivante, enquanto os progestativos teriam um efeito anticonvulsivante.^{6,25} No entanto, estes processos são complexos, uma vez que os estrogénios podem ter também um papel neuroprotetor e anticonvulsivante, dependendo do estado hormonal geral da mulher e das flutuações dos níveis séricos das mesmas hormonas.²⁵ Os esteróides sexuais têm propriedades neuroativas que podem modular a excitabilidade neuronal e o limiar de crises epiléticas.^{8,29} Apesar da escassa evidência e experimentação animal relativamente às propriedades neuroativas dos componentes esteróides sintéticos dos CH (EE, norgestrel, noretindrona, drospirenona), pensa-se que estes podem ser substratos no cérebro, conduzindo a descargas neuronais e redução do limiar de atividade epilética.²⁹ Particularmente, alguns estudos experimentais em animais levantam a possibilidade de a coadministração de progestativos e estrogénios sintéticos poder diminuir o limiar necessário para haver crises epiléticas, não acontecendo o mesmo se houver administração isolada de um progestativo sintético.²⁹ Ainda assim, não existe evidência suficiente para fazer afirmações assertivas acerca deste assunto.

1.1 Efeito dos fármacos antiepiléticos nos contraceptivos hormonais

Os fármacos antiepiléticos são medicamentos amplamente usados, não só no tratamento da epilepsia, como noutras situações, como distúrbios de dor crónica,

perturbação bipolar e ansiedade.^{6,7,25} A sua maioria é metabolizada no fígado por oxidação, seguindo-se um processo de glicuronidação, antes de ser eliminada pelos rins.¹¹

No fígado, alguns fármacos antiepiléticos induzem o sistema enzimático hepático citocromo P450, mais especificamente, a isoenzima citocromo 3A4, que é responsável pela metabolização destes fármacos, mas também dos componentes dos CHC.^{3-6,10,11,16-19,23,25} Estes fármacos são referidos como indutores enzimáticos.⁴ Aumentando o metabolismo do EE e dos progestativos, estes levam à diminuição dos seus níveis séricos em 50% ou mais, dependendo de variações interindividuais, o que torna a contraceção menos eficaz, podendo resultar numa gravidez não planeada.^{3-7,10,11,16-19,23,26,27} Existem também registos de metrorragias como resultado da diminuição dos níveis séricos das hormonas usadas nos CH.^{5,6}

Independentemente da via pela qual o EE é administrado, a hormona é inativada por hidroxilação, que é catalisada pela isoenzima CYP3A4.^{4,16} No sangue, o EE está maioritariamente ligado à albumina, ao contrário dos progestativos, que estão normalmente ligados à globulina fixadora de hormonas sexuais (SHBG).^{4,6} O EE induz o aumento da produção de SHBG, que é uma glicoproteína que transporta hormonas sexuais e regula o seu acesso a tecidos-alvo, com conseqüente redução da quantidade de progestativo a circular na forma livre, uma vez que aumenta a quantidade ligada à SHBG.^{4,6,25} Assim sendo, o progestativo oral não passa por um extenso efeito de primeira passagem ou circulação enterohepática, mas é sensível ao aumento do metabolismo da via do CYP450, devido ao aumento da forma ligada à SHBG.^{4,6} Os fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos aumentam a produção de SHBG, levando ao aumento da ligação da progesterona e diminuição da sua forma livre, sendo o efeito final a redução da eficácia dos CH.^{4,6,7,16}

Atualmente não há falhas contraceptivas associadas ao uso de fármacos antiepiléticos não indutores enzimáticos.^{4,6,16}

Fármacos antiepiléticos como a carbamazepina, felbamato, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, rufinamida, topiramato, entre outros, são agentes com atividade indutora enzimática, levando a concentrações plasmáticas diminuídas das hormonas utilizadas nos fármacos contraceptivos.^{3-7,11,17,18,23,25,27} Outros fármacos utilizados com o mesmo objetivo, como a lamotrigina e o perampanel podem ter um efeito modesto de diminuição dos níveis de progestativo, enquanto mantêm os níveis de estrogénio e, assim, apesar de em vários estudos não ter sido detetada qualquer ovulação, não pode ser garantida eficácia contraceptiva.^{7,11,25,27} Alguns fármacos antiepiléticos mais recentes como acetazolamida, algumas benzodiazepinas, etossuximida, gabapentina, lacosamida, levetiracetam, pregabalina, valproato de sódio, tiagabina, vigabatrina, zonisamida e retigabina não parecem possuir propriedades indutoras enzimáticas significativas e, assim, não alteram significativamente o perfil dos CH administrados concomitantemente.^{3,4,6,7,13,18,20,23,25,27}

Existem vários estudos recentes acerca de alguns destes fármacos, principalmente dos que surgiram no mercado há menos tempo. Um estudo de 2013 verificou que a administração de uma dose diária de 750 mg de retigabina não tinha impacto na exposição às hormonas contidas num COC, de mesma forma que o COC não interferiu com as doses do fármaco antiepilético utilizado, indicando que as doses de retigabina e dos COC não precisam de ser modificadas quando tomados concomitantemente.¹⁷ Outro estudo do mesmo ano chegou a uma conclusão semelhante, mas desta vez com a lacosamida, sugerindo que esta pode ser tomada simultaneamente com um COC, não havendo risco adicional de falha contraceptiva ou de aumento da frequência das crises epiléticas.¹⁸ Em 2011, um trabalho concluiu que os contraceptivos orais (CO) podem ser tomados

concomitantemente com o levetiracetam de forma segura, uma vez que não interferem entre si.²⁰ O brivaracetam, um fármaco relativamente recente usado em formas de epilepsia com crises parciais, quando coadministrado com um COC levou a diminuição dos níveis de estrogênio e progestativo circulantes, não tendo, no entanto, ocorrido ovulação, pelo que deverão ser desenvolvidos estudos mais aprofundados para identificar possível interação entre estes fármacos.¹⁶

As tabelas 1 e 2 sumarizam a informação acerca dos fármacos antiepiléticos que podem ou não reduzir os níveis séricos de CH.

<i>Tabela 1: Fármacos antiepiléticos que podem reduzir os níveis séricos de contraceptivos hormonais</i> ^{3,5-7,10,11,17,18,23,25-27}
Carbamazepina
Felbamato
Oxcarbazepina
Fenobarbital
Fenitoína
Primidona
Rufinamida
Topiramato (reduz os níveis de EE em cerca de 30%, tendo no entanto um efeito negligenciável se em doses menores de 200 mg/dia) ^{6,10,26}
Lamotrigina (reduz apenas o componente progestativo) ^{7,11,25,27}
Perampanel (reduz ligeiramente o componente progestativo) ^{7, 25}

<i>Tabela 2: Fármacos antiepiléticos que não afetam os níveis séricos de contraceptivos hormonais</i> ^{3, 4, 6, 7, 10, 11, 17, 18, 20, 23, 25-27}
Acetazolamida
Benzodiazepinas: clobazam, clonazepam, diazepam
Etossuximida
Gabapentina
Lacosamida
Levetiracetam
Pregabalina
Valproato de sódio (é um inibidor enzimático, podendo aumentar os níveis séricos de fármacos metabolizados no fígado; poderá tornar os CH mais eficazes, mas não existe evidência de risco de efeitos adversos adicionais) ¹⁰
Tiagabina
Vigabatrina
Zonisamida
Retigabina

1.2 Efeitos dos contraceptivos hormonais nos fármacos antiepiléticos

Hoje sabe-se que os contraceptivos orais podem aumentar o metabolismo de fármacos antiepiléticos eliminados por glucuronidação, como a lamotrigina e valproato de sódio, o que pode levar a aumento da frequência de convulsões.^{3,6,10,22,25-29} A lamotrigina não é considerada um fármaco antiepilético indutor enzimático tradicional, pois tem um efeito e interações diferentes nas hormonas sexuais relativamente aos fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos tradicionais.^{4,6} Os COC podem reduzir a concentração sérica e a eficácia de certos fármacos antiepiléticos, nomeadamente da lamotrigina (principalmente depurada por glucuronidação), pela indução do seu metabolismo, ao induzirem o sistema UGT.^{4,10,11,17,21,27,28} Esta indução ocorre principalmente por causa dos estrogénios contidos nos CH, uma vez que contraceptivos de progestativo isolado não diminuem os níveis de fármacos antiepiléticos.^{6,10,21,22,25,27,28} De facto, os COC podem reduzir os níveis de LTG até 40-60% durante as semanas de toma ativa da pílula, pondo em risco a estabilidade do controlo das convulsões, assim como podem também originar toxicidade durante a semana de pausa.^{3,15,17,21,25,28} Uma maneira simples de evitar efeitos adversos decorrentes das concentrações elevadas de lamotrigina na semana sem toma da pílula e garantir simultaneamente um melhor controlo de eventuais convulsões é fazer um esquema contínuo de toma do COC, numa dose devidamente ajustada após iniciação da combinação do COC e lamotrigina.²⁷ A possibilidade de um efeito semelhante dos COC nos níveis séricos de valproato de sódio já foi levantada devido ao envolvimento da glucuronidação no metabolismo do VPA.^{22,27} Diferenças entre a LTG e VPA podem estar relacionadas com o facto de a LTG sofrer uma glucuronidação mais extensa e com uma possível inibição da indução enzimática pelo VPA.²²

Verifica-se que o risco de aumento da frequência de crises epiléticas é muito superior com contraceptivos hormonais (21%) do que com contraceptivos não hormonais (3,9%).²⁹ A injeção de acetato de medroxiprogesterona, apesar de ser um método contraceptivo hormonal, se usada em doses em que causem amenorreia, associa-se a uma diminuição substancial do risco relativo de ocorrência de convulsões, quando comparada com a contraceção oral.²⁹

Um estudo publicado em 2014, cujo objetivo era avaliar o efeito dos CO nos níveis de LTG dependendo da medicação concomitantemente tomada, verificou que a associação de LTG com valproato de sódio parece restringir a flutuação dos níveis de LTG causada pelos CO.¹⁵ Esta associação também não altera os níveis de VPA, sendo que ambos os fármacos são depurados por glucuronidação, mas por diferentes isoformas da UGT.¹⁵ Apesar disto, não existe agora mais razões para medicar mulheres com epilepsia em idade fértil com VPA, dado o elevado risco de malformações fetais em mulheres sob este fármaco, independentemente de estarem a tomar LTG concomitantemente ou não.¹⁵

Assim, aconselha-se que mulheres sob LTG e contraceptivo contendo simultaneamente componente de estrogénio e progestativo, devem sofrer desde o início desta combinação, um aumento da dose diária de LTG (pelo menos mais 50% da dose normal).²⁸ Para além desta medida, preconiza-se uma monitorização dos níveis séricos do fármaco.^{6,28}

1.3 Teratogenia dos fármacos antiepiléticos

Apesar da maioria das mulheres com epilepsia controlada ter normalmente gravidezes sem eventos, com recém-nascidos saudáveis, existe evidência crescente acerca

do efeito teratogênico de múltiplos fármacos antiepiléticos e, por isso, a eficácia contraceptiva deve ser uma das grandes preocupações nas mulheres com epilepsia.^{3,6,7,19,22,23,26} Existem vários fármacos antiepiléticos com efeitos teratogênicos documentados: valproato de Sódio (4,7-10%), topiramato (4,3-7,7%), fenobarbital (5,5-7,4%), fenitoína (2,9-6,7%), carbamazepina (2,6-5,6%), lamotrigina (2-3,4%), oxcarbazepina (1,8-3,3%), levetiracetam (0-2,4%) e outros, como a etossuximida, fosfenitoína e primidona.^{3,24} O uso de vários fármacos antiepiléticos simultaneamente está também associado a maior taxa de malformações congênitas quando comparado com a monoterapia (6-16,8% vs. 3,7%), pelo que se recomenda um esquema de monoterapia durante a gravidez de uma mulher com epilepsia.^{3,24} Uma grande diversidade de anomalias congênitas pode ocorrer nos filhos destas doentes tratadas com certos fármacos antiepiléticos, como a fenda labial, fenda palatina, malformações cardíacas e neurológicas e hipospádias.^{3,24} Existe ainda evidência que crianças expostas durante a gestação a valproato de sódio têm um quociente de inteligência significativamente inferior comparativamente a crianças expostas a outros fármacos antiepiléticos.²⁴ A prevalência de malformações congênitas graves em filhos de mulheres com epilepsia é estimada em 4-10%, sendo uma percentagem 2 a 4 vezes superior à observada da população geral.²⁴

Assim, é de grande importância saber qual a medicação antiepilética de uma doente antes de lhe prescrever um contraceptivo hormonal, tendo em atenção se o seu fármaco antiepilético pertence à classe dos indutores enzimáticos, e aconselhando-a de forma apropriada se já estiver a usar um contraceptivo hormonal.^{7,10,19,26}

1.4 Contraceção hormonal combinada

Os CHC incluem os COC, sistema transdérmico e anel vaginal, em que o EE e o progestativo atuam de forma sinérgica para inibir a ovulação, alterando-se também outros fatores locais de modo a garantir que a mulher não engravida.¹⁰

1.4.1 Contraceptivos orais combinados

Os COC são habitualmente tomados uma vez por dia, durante 21 dias consecutivos, seguindo-se uma pausa de 7 dias, durante a qual ocorre a hemorragia de privação.^{6,7} Existem formulações diferentes, nomeadamente formulações de 24 dias de toma do contraceptivo com 4 dias de pausa (que pode ser sem toma de qualquer comprimido ou com toma de um comprimido placebo).¹¹ Mulheres sob fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos que escolham COC como sua forma de contraceção necessitam de ter em conta que estes aumentam o metabolismo das hormonas dos COC, o que reduz a concentração circulante das hormonas e pode levar a falha contraceptiva.^{3,4,23} Com base nesta informação, pode recomendar-se uma dose mais elevada de hormonas para evitar a redução nos níveis hormonais.^{4,5,10,18} Qualquer COC com menos de 50 µg de estrogénio, quando usado concomitantemente com um fármaco antiepilético indutor enzimático, é propenso à ocorrência de uma gravidez indesejada.^{4,19,27} Pode-se recorrer a regimes de toma prolongada de COC ou regimes com intervalos sem toma da pílula mais curtos (4 dias).^{3,5-7,10,23,27} Estes esquemas permitem aumentar a eficácia contraceptiva, através da manutenção de níveis hormonais mais estáveis ao longo do ciclo.¹⁰ Assim, se mulheres sob fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos decidirem manter COC, deve tomar COC com mínimo de 50 µg de EE, se este estiver disponível no país em questão.^{3,10,19,23,27} Para além disto, um método de barreira, ou outro método contraceptivo adicional deve ser recomendado de forma a assegurar contraceção adequada, uma vez que mesmo com recurso às medidas previamente referidas, um fármaco antiepilético indutor

enzimático pode levar a ovulações indesejadas.^{4,7,10,27} Outra possibilidade é alterar para um fármaco antiepilético não indutor enzimático, situação em que se deve manter a dose mais elevada do COC durante um ciclo completo de 28 dias, uma vez que o efeito de indução enzimática se prolonga além do tempo da toma destes fármacos.^{4,10,11} Assim, o uso concomitante de COC e de fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos ou LTG em monoterapia não é aconselhado.^{4,11,26}

Apesar de não existirem interações farmacocinéticas entre fármacos antiepiléticos não indutores enzimáticos e COC, verifica-se várias vezes a existência de mulheres sob fármacos antiepiléticos não indutores enzimáticos que tomam COC com doses de EE de 50 µg, o que as predispõe a elevado risco de eventos tromboembólicos.⁴ No entanto, estas mulheres não requerem doses mais altas de estrogénios quando usam simultaneamente fármacos antiepiléticos não indutores enzimáticos e COC.⁴

Um estudo retrospectivo publicado em 2017 e realizado em mulheres com epilepsia evidenciou uma taxa de falha contraceptiva significativamente mais alta com a COC do que com outros métodos hormonais, como sistema transdérmico e anel vaginal.¹⁴ Este estudo também encontrou taxas de falha contraceptiva muito variáveis, dependendo do fármaco antiepilético utilizado.¹⁴ A taxa de falha com a combinação de um CH com um fármaco antiepilético indutor enzimático (como fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina e topiramato, em doses diárias superiores a 200 mg) era maior do que com a combinação de um CH com outros fármacos como a lamotrigina, fármacos antiepiléticos não indutores enzimáticos (levetiracetam, zonisamida, gabapentina e topiramato em doses diárias iguais ou inferiores a 200 mg, e lacosamida, clozabam, pregabalina e tiagabina), fármacos antiepiléticos inibidores enzimáticos (valproato de sódio) e do que a utilização do CH sem fármacos.¹⁴ Para além disto, verificou-se também que apenas a combinação de CH com fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos

estava associada a um risco de gravidez indesejada significativamente maior quando comparada com métodos de barreira, ao passo que a combinação de lamotrigina e de fármacos antiepiléticos não indutores enzimáticos com CH estava associada a risco significativamente inferior de gravidez do que os métodos de barreira.¹⁴

Apesar da falta de conhecimento dos profissionais de saúde acerca desta matéria, um estudo de 2016 verificou que dentro da contraceção reversível, a percentagem de uso de contraceção oral combinada em mulheres com epilepsia era inferior à da população geral (37,6% vs. 46%).⁸ Verifica-se ainda que o uso de contraceção oral combinada por estas mulheres sob fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos é mais esporádico que o uso dos mesmos contracectivos por mulheres sob fármacos antiepiléticos não indutores enzimáticos (22,9% vs. 41,1%).⁸

1.4.2 Sistema transdérmico

A eficácia deste método contracectivo pode ser afetada negativamente pelos fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos devido ao aumento do metabolismo das hormonas circulantes, com conseqüente diminuição dos seus níveis circulantes, tal como é visto nos COC.^{4,10} O sistema transdérmico liberta as suas hormonas na circulação sistémica, sendo provável que não tenha o mesmo nível de redução hormonal que os COC, pois não sofre um efeito de primeira passagem tão extenso.^{4,6,7} No entanto, a absorção transdérmica das hormonas sexuais exógenas é inativada por hidroxilação pela enzima CYP3A4, afetando as suas concentrações séricas.¹⁰ As mulheres com epilepsia não devem ser aconselhadas a usar 2 sistemas transdérmicos ao mesmo tempo, como tentativa para aumentar os níveis hormonais.¹⁰ Assim, mulheres que tomem fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos ou LTG devem ser encorajadas a escolher outros métodos contracectivos que não o sistema transdérmico.^{4,6,10,11,26}

1.4.3 Anel vaginal

A ação do anel vaginal, tal como a do sistema transdérmico e dos COC, pode ser prejudicada pelo uso de fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos, devido ao aumento do metabolismo das hormonas circulantes, com conseqüente diminuição dos seus níveis séricoss.^{6,10} O anel vaginal atua de forma predominantemente local, não sofrendo um efeito de primeira passagem tão extenso como os COC.^{4,7} As mulheres com epilepsia não devem ser aconselhadas a usar 2 anéis vaginais ao mesmo tempo, como tentativa para aumentar os níveis hormonais.⁴ Assim, mulheres que tomem fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos ou LTG devem ser encorajadas a escolher outros métodos contraceptivos que não o anel vaginal.^{4,6,10,11,26}

1.5 Progestativos isolados

Estes métodos contraceptivos incluem o progestativo oral, o implante contraceptivo, o acetato de medroxiprogesterona injetável e o dispositivo intrauterino de libertação de levonorgestrel (DIU-LNG).^{3,4,7} O local de ação destes métodos depende do modo de administração e da dose.^{7,27} Compostos orais de baixa dose atuam localmente no endométrio e diminuem a motilidade tubar, ao invés de compostos orais de alta dose, assim como implante e injeção, que atuam principalmente por supressão da ovulação.^{7,27}

1.5.1 Progestativo oral

O progestativo oral apresenta-se numa formulação de comprimidos diários, de dose contínua, sem pausa, e deve ser tomado sempre no mesmo horário.⁶ É sabido que os progestativos são afetados por fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos, pelo que mulheres que estejam a iniciar terapêutica com estes fármacos devem ser aconselhadas a alterar a sua forma de contraceção.¹⁰ No caso de a mulher em questão já tomar um

fármaco antiepilético indutor enzimático, não se aconselha o início de contraceção com progestativo oral, dada a maior taxa de falha contracetiva, especialmente com qualquer alteração mínima da hora da toma.^{3,10,27} No que toca à LTG, não há evidência de interação entre ela e o progestativo oral.⁴ Apesar disto, vários entendidos preocupam-se com a possibilidade de a LTG ter o potencial de diminuir os níveis de progestativo e aconselham que mulheres que tomam LTG não usem o progestativo oral como método contracetivo.⁴ Assim, o uso de progestativo oral não é recomendado em mulheres sob fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos, sendo o seu uso ainda controverso com a LTG.^{3,4,6,7,26,27}

O desogestrel apresenta diferenças dos restantes progestativos orais, uma vez que permite a inibição de cerca de 100% das ovulações na população geral e consegue manter a sua eficácia numa janela temporal de até 12 horas após a suposta hora da toma, ao contrário dos restantes progestativos orais, que apenas fornecem uma janela temporal de 3 horas.¹⁰ Deste modo, em mulheres sob fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos pode ser apropriada a toma de 2 comprimidos diários de desogestrel (e não apenas um como é prática na população geral), o que permite a manutenção de valores mais estáveis deste composto ao longo do dia.¹⁰ Ainda assim, não existem estudos suficientes que permitam inferir acerca da segurança e efetividade do desogestrel em doentes com epilepsia sob fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos.

1.5.2 Implante

O uso concomitante de fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos e do implante contracetivo irá diminuir a eficácia contracetiva do implante, devido à redução da concentração de progestativo circulante na sua forma livre, como resultado do aumento do metabolismo da via do CYP450 e aumento da produção de SHBG.^{3,4} Assim, mulheres que tomam fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos não devem escolher o implante

como método contraceptivo.^{4,6,7,10,26,27} No caso de mulheres que já têm o implante inserido e que iniciam terapêutica com fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos, o implante deve ser removido e outra forma de contraceção deve ser escolhida.¹⁰ No caso de alguma mulher recusar a remoção do implante, podem ser utilizadas estratégias de recurso como toma do progestativo oral concomitantemente ou utilizar um método de barreira para proteção adicional.^{4,10} Já o uso de LTG parece ser adequado em mulheres com epilepsia com implante.^{4,26}

1.5.3 Acetato de medroxiprogesterona injetável

A injeção de acetato de medroxiprogesterona deve ser administrada numa dose intramuscular de 150 mg, a cada 3 meses.⁶ A contraceção injetável não é afetada pelo uso de fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos devido ao facto de o metabolismo do acetato de medroxiprogesterona ser proporcional ao fluxo sanguíneo hepático, levando a uma depuração de cerca de 100% da hormona pelo metabolismo de 1ª passagem, fazendo com que esta sofra um impacto mínimo pelos fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos.^{3,4,10,11} Assim, recomenda-se que a dose e intervalo da toma de acetato de medroxiprogesterona se mantenha em mulheres sob fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos, não necessitando de se fazer ajustes.^{6,10,27}

Existe evidência científica de que o uso deste método de contraceção injetável está associado a uma diminuição reversível da densidade mineral óssea, sendo que em adolescentes pode traduzir-se em problemas no atingimento do pico de massa óssea, e em mulheres peri menopáusicas pode agravar a perda de massa óssea.^{4,6,10,27} Para além disto, mulheres que usem fármacos antiepiléticos de forma crónica, especialmente aqueles metabolizados pelo citocromo P450, têm risco de diminuição da densidade óssea, maior risco de fraturas devido à pior qualidade do osso e aumento da probabilidade de quedas relacionadas com a atividade epilética e efeitos adversos do uso de fármacos

antiepiléticos.¹¹ Outros fatores que aumentam o risco de fraturas incluem a prescrição simultânea de múltiplos fármacos e convulsões prolongadas.¹¹ Nestes casos, em mulheres sem contraindicação para estrogénios, pode considerar-se terapêutica com estrogénios de baixa dose, para proteção da densidade mineral óssea.⁶ Existem outros efeitos indesejáveis associados a este método contraceutivo, como um atraso no retorno à fertilidade, ganho ponderal, problemas de pele (como acne e alopecia) e sintomas depressivos.^{6,27} Para determinar os efeitos a longo prazo dos novos fármacos antiepiléticos na saúde óssea e risco de fratura é fundamental mais investigação, devendo-se discutir com a doente as opções de contraceuticos a usar e os benefícios e riscos de cada um.^{4,27}

Assim, a contraceção injetável é considerada um método adequado e de grande utilidade em mulheres com epilepsia, desde que haja aconselhamento apropriado e reavaliação após 2 anos.^{4,11,26} Em algumas mulheres com convulsões incontroláveis, o uso deste método contraceutivo reduziu a frequência das convulsões.^{4,6}

1.5.4 Dispositivo intrauterino de libertação de levonorgestrel

Este método contraceutivo atua pela libertação lenta de levonorgestrel e permite, na população geral, uma contraceção eficaz durante 3-5 anos, dependendo da dosagem de levonorgestrel presente no dispositivo, uma vez que existe hoje mais do que uma opção diferente no mercado.⁶ Ambos exercem efeitos locais no endométrio, permitindo uma supressão do crescimento endometrial, que leva a uma redução significativa do fluxo menstrual, contribuindo para a eficácia contraceutiva e possibilitando o uso futuro deste método para outros objetivos para além da contraceção.^{6,27} Outro mecanismo de ação do DIU-LNG é o aumento da hostilidade do muco cervical, limitando a progressão de doenças sexualmente transmissíveis para doença inflamatória pélvica e infertilidade.^{6,27} Assim, o DIU-LNG não é significativamente afetado pelo uso de fármacos antiepiléticos

indutores enzimáticos devido aos seus efeitos hormonais locais no útero, não depende de uma boa adesão e não tem restrições em termos de faixa etária ou paridade.^{4,10,27} Parece ainda que a eficácia do DIU-LNG não é afetada pelo uso concomitante de LTG.^{4,27} Assim, o DIU-LNG deve ser considerado uma opção adequada a mulheres sob fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos e LTG.^{4,11,26}

2. Métodos não hormonais

Os métodos não hormonais não têm impacto no uso concomitante de fármacos antiepiléticos.^{4,23} Estes métodos incluem métodos como o Dispositivo Intrauterino (DIU) de cobre e métodos de barreira.^{4,6} Métodos naturais baseados na noção do período fértil da mulher, o método da amenorreia da lactação e o coito interrompido também fazem parte deste grupo de contraceptivos.^{4,6} A forma de contraceção permanente, a esterilização, também se enquadra nesta secção.^{4,6} Métodos sem componente hormonal eliminam a possibilidade de interação medicamentosa.⁴ No entanto, é preciso ter em mente que alguns destes métodos não hormonais têm uma menor eficácia (métodos naturais baseados na noção do período fértil, coito interrompido), aumentando substancialmente o risco de gravidez não planeada.⁴

2.1 Dispositivo intrauterino de cobre

Este método não contém componentes hormonais e não interfere com a dose de fármaco antiepilético, uma vez que interfere com a mobilidade do esperma ao criar uma resposta inflamatória a um corpo estranho no útero.^{3,4,6} Assim, é um método adequado a mulheres com epilepsia, que usam este método mais comumente que a restante população.^{4,6,11,19} Um estudo retrospectivo publicado em 2017 que pretendia relacionar as taxas de gravidez não desejada em mulheres com epilepsia com o tipo de contraceptivo e

com o fármaco antiepilético usados, verificou que as menores taxas de gravidez não desejada se observavam em mulheres que utilizavam DIU de cobre e DIU-LNG, sendo estas taxas significativamente menores que as da contraceção hormonal, métodos de barreira e método do coito interrompido.¹⁴ Um outro estudo de 2016 relatou que a frequência de uso do DIU na população de mulheres com epilepsia (17,4%) era significativamente superior à da população geral (6,3%), sendo a principal justificação referida o facto de existirem múltiplas interações entre CH e fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos.⁸

2.2 Métodos de barreira

Os métodos de barreira incluem o preservativo masculino e feminino, espermicidas, capa cervical, esponja vaginal e diafragma vaginal.⁶ Estes métodos não interagem com os fármacos antiepiléticos no entanto, mulheres com epilepsia devem ser avisadas que estes métodos têm taxas de falha contracetiva superiores a outras opções.^{3,4,6} Têm ainda o benefício de proteção contra doenças sexualmente transmissíveis.⁶ Os métodos de barreira podem ser particularmente úteis em mulheres com epilepsia, ao serem associados a outros métodos, nomeadamente hormonais, de forma a aumentar a eficácia contracetiva.⁶

2.3 Métodos naturais

Mulheres que usam estes métodos utilizam um método de barreira ou a prática de abstinência durante o período fértil do seu ciclo menstrual.^{4,6} Para calcular a fase fértil pode ser usada uma ampla variedade de métodos, como marcar os ciclos num calendário ou observar as alterações do muco cervical.⁴ Estes métodos não interferem com o uso de fármacos antiepiléticos, no entanto, mulheres com epilepsia devem ser fortemente

desaconselhadas ao uso destes métodos, dada a sua elevadíssima taxa de falha contraceptiva.^{4,6}

2.4 Método da amenorreia da lactação

Este método baseia-se na supressão da ovulação pela amamentação exclusiva nos primeiros 6 meses após o parto, numa mulher que não esteja a menstruar.^{4,6} Assim, os três critérios seguintes têm que ser cumpridos para que haja uma eficácia ótima: amamentação exclusiva, durante os primeiros 6 meses após o parto, numa mulher em amenorreia.^{4,6} É importante ter em conta que antes de iniciar a amamentação, a mulher deve consultar o seu médico acerca do uso do seu fármaco antiepilético e sua eliminação no leite materno.⁴

2.5 Coito interrompido

Este método baseia-se na remoção do pénis da vagina antes da ejaculação.⁴ É um método com uma elevada taxa de insucesso, não devendo ser recomendado em mulheres com epilepsia.^{4,6}

3. Esterilização

A esterilização é uma opção para mulheres que procuram um método de contraceção permanente, sendo que este método não interfere com fármacos antiepiléticos.⁴ Antes da realização deste procedimento, as doentes devem ser informadas do carácter permanente deste método, uma vez que as cirurgias de reversão da esterilização nem sempre são bem sucedidas.⁶ Apesar da elevada taxa de eficácia, até este método tem potenciais falhas.⁶

Um estudo publicado em 2016 verificou que a frequência do recurso à contraceção definitiva era significativamente superior na população geral do que em mulheres com epilepsia (18,3% vs. 6,4%).⁸ No entanto, este resultado pode dever-se a várias limitações do estudo em questão, nomeadamente ao facto de ser mais difícil incluir estas mulheres no estudo, uma vez que após este tipo de contraceção procuram menos informação sobre contraceção.⁸ Para além deste fator, o estudo incluiu mulheres com epilepsia entre os 18-37 anos, sendo que a esterilização é normalmente procurada por mulheres com idades mais avançadas.⁸

As tabelas 3 e 4 esquematizam a informação acerca dos métodos contraceptivos que são ou não afetados por fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos.

Tabela 3: Métodos contraceptivos afetados por fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos
6, 10, 11

COC Sistema transdérmico Anel vaginal Progestativo oral Implante contraceptivo
--

Tabela 4: Métodos contraceptivos que não são afetados por fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos^{6, 10, 11}

Acetato de medroxiprogesterona injetável DIU-LNG DIU de cobre Métodos de barreira Esterilização Métodos naturais Coito interrompido

4. Contraceção de emergência (CE)

Doses elevadas de COC ou de progestativos como o levonorgestrel podem ser administradas após relações sexuais desprotegidas com intuito de prevenir a gravidez.^{4,7,27} O progestativo mais usado é o levonorgestrel, mas em dose superior à usada nos métodos de progestativo isolado comuns, aconselhando-se a toma oral de uma dose de 2,25 mg ou de duas doses de 1,5 mg de levonorgestrel, separadas por um período de 12 horas, sendo estas doses superiores às aconselhadas na população normal.^{6,7,10,11,27} Não existe, no entanto, informação suficiente para determinar a dosagem exata de CE a usar em mulheres sob fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos, uma vez que a eficácia desta forma de contraceção é afetada por estes fármacos.^{6,10} Outra opção é a toma de 2 comprimidos de 30 mg de acetato de ulipristal (AUP) (e não apenas um, como é prática na população geral).^{4,10} Este composto é um modulador dos recetores de progesterona.⁴ Existe evidência que a concentração plasmática de acetato de ulipristal possa ser diminuída pela toma de fármacos ou substâncias naturais que induzam a enzima CYP3A4, assim diminuindo a sua eficácia.⁴ Por outro lado, estes estudos mostraram que o acetato de ulipristal não afetava a atividade das enzimas do citocromo P450, e como tal, não deverá afetar o metabolismo dos fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos.⁴ Dadas estas incertezas, aconselha-se a toma de uma dose superior à usada na população geral.¹⁰ A principal diferença a ter em conta nestas duas opções de CE é o período durante o qual podem ser eficazes, que é de 3 dias para o levonorgestrel e 5 dias para o acetato de ulipristal.⁴ A toma de AUP é mais eficaz do que a de levonorgestrel, uma vez que a eficácia do AUP não depende do intervalo de tempo entre a relação sexual e a toma, o que já se verifica com o levonorgestrel.⁴ De qualquer das maneiras, ambas as substâncias podem sofrer diminuição da sua eficácia pela toma concomitante de fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos ou outras substâncias indutoras do CYP450.⁴

Nestas mulheres é aconselhável a inserção de um DIU de cobre, desde que a sua colocação seja feita dentro de 5 dias após a relação desprotegida.^{6,10,11} Este método é particularmente interessante em mulheres com epilepsia, uma vez que fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos não interferem com a sua eficácia.⁶

5. Sucesso da contraceção

Um estudo retrospectivo publicado em 2017, com dados de 1144 mulheres com epilepsia entre os 18 e 47 anos, verificou que o método contraceptivo associado a menores taxas de gravidez indesejada em mulheres com epilepsia era o dispositivo intrauterino (de cobre ou de libertação de levonorgestrel).¹⁴ Os métodos de barreira associavam-se a um maior risco de insucesso, sendo o método com piores resultados o coito interrompido.¹⁴ Os métodos hormonais apresentavam um risco de insucesso que não era estatisticamente diferente dos métodos de barreira e coito interrompido, o que difere do que acontece na população geral.¹⁴ Dentro dos métodos hormonais, os métodos orais associavam-se a um risco significativamente maior de gravidez do que os métodos não orais.¹⁴ Os métodos hormonais menos falíveis em mulheres com epilepsia revelaram-se ser o implante de progestativo isolado e o sistema transdérmico.¹⁴ O anel vaginal e a injeção de acetato de medroxiprogesterona apresentam riscos relativos superiores ao implante e ao sistema transdérmico, mas mesmo assim, inferiores aos métodos orais, quer o contraceptivo oral de progestativo isolado, quer o COC.¹⁴

A tabela 5 apresenta os dados do artigo mencionado.

<i>Tabela 5: Risco relativo de gravidez indesejada de várias formas de contraceção</i>	
Método contraceptivo	Risco relativo (IC 95%)
Método hormonal	4,94
Método de barreira	3,89
DIU de cobre/DIU-LNG	1,00
Coito interrompido	5,74
Método hormonal oral	2,89
Método hormonal não oral	1,00
COC	7,34
Progestativo oral	5,10
Acetato de medroxiprogesterona injetável	3,15
Anel vaginal	2,85
Sistema transdérmico	1,25
Implante de progestativo	1,00

Adaptado de: Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. Neurology 2017;88(8):728-733.

Das mulheres com epilepsia em risco, 69,7% usam um método contraceptivo altamente eficaz, enquanto os restantes 30,3% usam um método mais falível, apesar dos vários riscos já mencionados.⁸ A grande maioria das mulheres com epilepsia, num estudo de 2017 (78,9%), reportou já ter tido pelo menos uma gravidez indesejada, o que difere do valor de 45-51% da população geral.¹⁴ Esta informação é particularmente alarmante, uma vez que mulheres com epilepsia têm de forma geral menores taxas de ovulação e maiores taxas de infertilidade do que as mulheres sem epilepsia.¹⁴ Um estudo realizado em 148 mulheres com epilepsia verificou que cerca de metade das gravidezes ocorridas nestas mulheres não tinha sido planeada.⁹

Apesar da dificuldade da prescrição de contraceção em mulheres com epilepsia, apenas 25,4% destas procura aconselhamento médico na seleção de um método contraceptivo.⁸ Um questionário revelou que cerca de 30% dos médicos de cuidados de saúde primários desconheciam a existência de interações entre CH e fármacos antiepiléticos e que 50% das mulheres com epilepsia sob CHC nunca tinham recebido informação acerca deste assunto.²⁴ Um outro estudo, desta vez realizado em raparigas adolescentes com epilepsia, verificou que estas possuíam conhecimento muito limitado acerca das

particularidades da contraceção nas mulheres com epilepsia, assim como muitas dúvidas e inseguranças acerca deste assunto.² Para além da falta de conhecimento acerca destas interações, estas mulheres também desconhecem o potencial teratogénico dos fármacos antiepiléticos.¹² Confirma-se, assim, a necessidade de informar não só profissionais de saúde, mas também as próprias doentes, de modo a diminuir as taxas de gravidez não planeada em mulheres com epilepsia.

Discussão e conclusão

Nesta revisão sistemática verificou-se que a contraceção hormonal combinada e algumas formas de contraceção hormonal com progestativo isolado, apesar de serem as mais usadas nas mulheres em idade fértil de forma geral, não são a forma de contraceção mais eficaz e indicada no grupo de mulheres com epilepsia. Isto deve-se ao facto de a metabolização de vários fármacos antiepiléticos usados no tratamento da epilepsia ser feita pelo mesmo sistema enzimático que é responsável pela metabolização dos componentes dos CHC, de modo que os fármacos que atuam como indutores enzimáticos do sistema CYP450 vão reduzir os níveis de estrogénios e progestativos contidos nos CH, pondo em causa a eficácia contracetiva destes métodos. Outros fármacos antiepiléticos, os não indutores enzimáticos, podem ser usados concomitantemente com CH sem preocupação acrescida de gravidez indesejada. A lamotrigina e o perampanel são casos particulares, uma vez que reduzem apenas ligeiramente os níveis de progestativo.

Existe uma grande preocupação da manutenção da eficácia dos contraceptivos face à possível interação CH – fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos, em parte porque existe evidência do efeito teratogénico de vários fármacos usados no tratamento da epilepsia. Esta preocupação deve ainda relacionar-se com a necessidade de haver um controlo da epilepsia no período de vários meses antes de haver uma gravidez, dado que esta tende a alterar a frequência das crises epiléticas, pondo em risco o bem-estar materno e fetal. No entanto, deve existir também uma preocupação com a possível redução da eficácia dos próprios fármacos antiepiléticos no controlo de crises convulsivas, uma vez que se sabe que os CH podem aumentar o metabolismo de fármacos eliminados por glucuronidação, como é a lamotrigina e o valproato de sódio. De modo a evitar esta situação, recomenda-se o aumento da dose diária do fármaco em questão, associado a um

esquema de toma contínua do COC, evitando também assim efeitos da dose excessiva do fármaco antiepilético durante a semana de pausa da pílula.

Mulheres que mesmo apesar destes factos optem por associar fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos com um COC podem recorrer a algumas medidas para tentar uma maior eficácia contraceptiva, como tomar uma dosagem mais elevada de contraceptivo hormonal, nomeadamente doses de estrogénio de 50 microgramas diários, realizar esquemas prolongados da toma do COC, realizar períodos de pausa do COC mais curtos, como 4 dias ao invés dos típicos 7, e utilizar um método de barreira concomitantemente. Existem outros métodos contraceptivos hormonais passíveis de uso para além dos COC, como o sistema transdérmico e o anel vaginal, que não devem ser usados por mulheres com epilepsia sob fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos ou LTG. Os progestativos orais também não devem ser usados concomitantemente com estes fármacos. O implante pode ser usado ao mesmo tempo que a LTG, mas não deve ser usado com fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos. O DIU-LNG pode ser usado por mulheres sob fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos ou LTG, sem prejuízo da função de nenhum dos fármacos. A contraceção injetável, por sua vez, pode ser usada por mulheres sob fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos, sem necessidade de ajustes de dose, havendo evidência de que este método se associa a uma diminuição reversível da densidade mineral óssea, com possível prejuízo no atingimento do pico de massa óssea em adolescentes, atraso no retorno à fertilidade, ganho ponderal, entre outros problemas. Este método revelou ajudar no controlo de crises epiléticas em algumas doentes, mostrando ser uma excelente opção em mulheres com epilepsia, quer pelo seu perfil farmacocinético, quer pelo auxílio no controlo da epilepsia. Assim, o DIU-LNG e a contraceção injetável são métodos de contraceção de primeira linha em mulheres com epilepsia.

Métodos não hormonais podem ser usados por estas mulheres sem a preocupação de interação com os fármacos antiepiléticos, mas é preciso ter em atenção que alguns destes métodos têm uma menor eficácia. O DIU de cobre é um método bastante eficaz, enquanto os métodos de barreira têm uma eficácia inferior, mas protegem contra doenças sexualmente transmissíveis e podem ser usados como método adicional a outros. Outros, como os métodos naturais baseados na noção do período fértil, o método da amenorria da lactação e o método do coito interrompido são pouco eficazes e não devem ser usados por estas mulheres. A esterilização é uma opção permanente, que não interfere com os fármacos antiepiléticos, mas que deve ser bem ponderada antes da sua realização. As mulheres com epilepsia devem ponderar associação de vários métodos contraceptivos simultaneamente, de modo a aumentar a eficácia destes.

A contraceção de emergência com levonorgestrel e AUP é afetada por fármacos antiepiléticos indutores enzimáticos, não existindo dados suficientes para determinar a dose exata de CE a usar. Pode-se, no entanto, optar por usar doses mais elevadas do que as usadas na população geral, como a toma oral de 1 dose de 2,25 mg ou de 2 doses de 1,5 mg de levonorgestrel, separadas por um período de 12 horas, ou usar 2 doses de 30 mg de acetato de ulipristal. Em mulheres com epilepsia é segura a inserção de um DIU de cobre até 5 dias após a relação sexual desprotegida, não sofrendo interações com fármacos antiepiléticos.

Várias foram as limitações neste trabalho, que devem ser tidas em conta aquando da sua leitura. Com exceção da lamotrigina, a maioria dos fármacos antiepiléticos estão pouco estudados e existe pouca informação detalhada disponível acerca dos mesmos. Para além disto, muitas vezes os estudos referiam apenas o termo “COC”, não especificando se se tratava de um COC de baixa ou alta dose. Por fim, os artigos analisados muitas vezes

não referiam as doses de fármacos antiepiléticos administradas nem a formulação do COC usado, o que dificulta a interpretação da informação.

A contraceção na doente com epilepsia pode revelar-se um grande desafio para os profissionais de saúde, sendo absolutamente essencial que os mesmos estejam familiarizados com as várias interações bidirecionais dos contraceptivos hormonais, com os fármacos antiepiléticos, assim como com as opções de contraceção não hormonal disponíveis para esta população e vantagens de possíveis associações de contraceptivos, de modo a aumentar a sua eficácia. Opções contraceptivas como a contraceção injetável, o DIU-LNG, o DIU de cobre e a esterilização devem ser de primeira linha para mulheres com epilepsia, tendo em conta as características individuais e vontade de cada mulher aquando da sua escolha. Combinações de vários métodos contraceptivos devem ser consideradas, nomeadamente a combinação de um método de barreira com outro de eficácia superior. Estas doentes requerem uma abordagem multidisciplinar para garantir que existe um controlo adequado das crises epiléticas associado a uma contraceção adequada. À medida que surgem novos fármacos, é importante que se desenvolva uma pesquisa adequada acerca destes, de modo a garantir que os profissionais de saúde tenham acesso à informação necessária para uma prescrição consciente e informada. Assim, as equipas de saúde devem, acima de tudo, incentivar e instruir as mulheres com epilepsia a prevenirem gravidezes indesejadas e a planearem a maternidade, de modo a garantir o bem-estar materno e fetal.

Agradecimentos

Agradeço a:

Doutora Vera Nobre Ramos, assistente convidada da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, pela orientação e aconselhamento ao longo de todo o período de idealização e construção desta revisão;

Professora Doutora Margarida Figueiredo Dias, docente da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, por me ter apoiado e orientado ao longo do processo de produção deste trabalho;

Doutora Helena Donato, diretora do Serviço de Documentação do Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, por se ter mostrado sempre disponível e acessível aos meus muitos pedidos de ajuda e de esclarecimento de dúvidas;

Professora Sofia Romão, professora de Português, pelo auxílio prestado na revisão textual deste trabalho.

Referências bibliográficas

1. Suto HS, Braga GC, Scarpellini GR, Takeuchi LI, Martins AP, Leite JP, Vieira CS. Neurologist knowledge about interactions between antiepileptic drugs and contraceptive methods. *Int J Gynaecol Obstet* 2016;**134**(3):264-7.
2. Manski R, Dennis A. A mixed-methods exploration of the contraceptive experiences of female teens with epilepsy. *Seizure* 2014;**23**(8):629-35.
3. Gooneratne IK, Wimalaratna S. Update on management of epilepsy in women for the non-neurologist. *Postgrad Med J* 2016;**92**(1091):554-9.
4. Guillemette T, Yount SM. Contraception and antiepileptic drugs. *J Midwifery Womens Health* 2012;**57**(3):290-5.
5. Davis AR, Westhoff CL, Stanczyk FZ. Carbamazepine coadministration with an oral contraceptive: effects on steroid pharmacokinetics, ovulation, and bleeding. *Epilepsia* 2011;**52**(2):243-7.
6. Dutton C, Foldvary-Schaefer N. Contraception in women with epilepsy: pharmacokinetic interactions, contraceptive options, and management. *Int Rev Neurobiol* 2008;**83**:113-34.
7. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure* 2015;**28**:66-70.
8. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA, Davis AR. Contraceptive practices of women with epilepsy: Findings of the epilepsy birth control registry. *Epilepsia* 2016;**57**(4):630-7.
9. Davis AR, Pack AM, Kritzer J, Yoon A, Camus A. Reproductive history, sexual behavior and use of contraception in women with epilepsy. *Contraception* 2008;**77**(6):405-9.

10. O'Brien MD, Guillebaud J. Contraception for women taking antiepileptic drugs. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2010;**36**(4):239-42.
11. Thomas SV. Controversies in contraception for women with epilepsy. *Annals of Indian Academy of Neurology* 2015;**18**(3):278-283.
12. Pack AM, Davis AR, Kritzer J, Yoon A, Camus A. Antiepileptic drugs: are women aware of interactions with oral contraceptives and potential teratogenicity? *Epilepsy Behav* 2009;**14**(4):640-4.
13. Radaković B, Goldstajn MS. Ectopic pregnancy as contraceptive failure in patient with epilepsy. *Coll Antropol* 2012;**36**(4):1475-6.
14. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Predictors of unintended pregnancy in women with epilepsy. *Neurology* 2017;**88**(8):728-733.
15. Wegner I, Wilhelm AJ, Lambrechts DA, Sander JW, Lindhout D. Effect of oral contraceptives on lamotrigine levels depends on comedication. *Acta Neurol Scand* 2014;**129**(6):393-8.
16. Stockis A, Rolan P. Effect of brivaracetam (400 mg/day) on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a combination oral contraceptive in healthy women. *J Clin Pharmacol* 2013;**53**(12):1313-21.
17. Crean CS, Tompson DJ, Buraglio M. The effect of ezogabine on the pharmacokinetics of an oral contraceptive agent. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2013;**51**(11):847-53.
18. Cawello W, Rosenkranz B, Schmid B, Wierich W. Pharmacodynamic and pharmacokinetic evaluation of coadministration of lacosamide and an oral contraceptive (levonorgestrel plus ethinylestradiol) in healthy female volunteers. *Epilepsia* 2013;**54**(3):530-6.

19. Wang H, Bos JH, de Jong-van den Berg LT. Co-prescription of antiepileptic drugs and contraceptives. *Contraception* 2012;**85**(1):28-31.
20. Sabers A, Christensen J. No effect of oral contraceptives on the metabolism of levetiracetam. *Epilepsy Res* 2011;**95**(3):277-9.
21. Wegner I, Edelbroek PM, Bulk S, Lindhout D. Lamotrigine kinetics within the menstrual cycle, after menopause, and with oral contraceptives. *Neurology* 2009;**73**(17):1388-93.
22. Herzog AG, Blum AS, Farina EL, Maestri XE, Newman J, Garcia E, Krishnamurthy KB, Hoch DB, Replansky S, Fowler KM, Smithson SD, Dworetzky BA, Bromfield EB. Valproate and lamotrigine level variation with menstrual cycle phase and oral contraceptive use. *Neurology* 2009;**72**(10):911-4.
23. Deichmann S, Luef G, Rösing B, Wildt L. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs in women with epilepsy. *Zeitschrift für Epileptologie* 2015;**28**(4):289-294.
24. Bhakta J, Bainbridge J, Borgelt L. Teratogenic medications and concurrent contraceptive use in women of childbearing ability with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2015;**52**(Pt A):212-7.
25. Reimers A. New antiepileptic drugs and women. *Seizure* 2014;**23**(8):585-91.
26. Gaffield ME, Culwell KR, Lee CR. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. *Contraception* 2011;**83**(1):16-29.
27. Schwenkhagen AM, Stodieck SR. Which contraception for women with epilepsy? *Seizure* 2008;**17**(2):145-50.
28. Vlasov PN, Dranko DV, Agranovich OV. Lamotrigine in the Treatment of Epilepsy in Women. *Neuroscience and Behavioral Physiology* 2012:1-4.

29. Herzog AG. Differential impact of antiepileptic drugs on the effects of contraceptive methods on seizures: Interim findings of the epilepsy birth control registry. *Seizure* 2015;**28**:71-5.