

ALBERTO LUIZ CUNHA DA COSTA

EPILEPSIA E GRAVIDEZ

FREQÜÊNCIA DE CRISES EPILEPTICAS NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

Campinas/SP

2002

ALBERTO LUIZ CUNHA DA COSTA

EPILEPSIA E GRAVIDEZ

FREQÜÊNCIA DE CRISES EPILEPTICAS NA GESTAÇÃO E PUERPÉRIO

Dissertação de Mestrado apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, para obtenção do Título de Mestre em Ciências Médicas, na área de Neurologia.

ORIENTADOR: PROF. DR. CARLOS A. M. GUERREIRO

Campinas/SP

2002

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

C823f Costa, Alberto Luiz Cunha da
Epilepsia e gravidez : frequência de crises epiléticas na
gestação e puerpério / Alberto Luiz Cunha da Costa.
Campinas, SP : [s.n.], 2002.

Orientador : Carlos Alberto Mantovani Guerreiro
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de
Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Epilepsia. 2. Gravidez. 3. Anticonvulsivantes. 4.
Puerpério. 5. Gravidez – complicações. I. Carlos Alberto
Mantovani Guerreiro. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

Curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas, área de concentração em Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: ____/____/____

A meus pais, Alberto e Maria Hélia pelo exemplo de estudo, dedicação e perseverança.

A Lidiana, esposa, amiga e companheira de todos os momentos, pela compreensão, carinho e paciência com minhas ausências.

A meus filhos Guilherme e Isabella, pela doçura.

Meus mais sinceros agradecimentos.

Ao Professor Carlos A. M. Guerreiro exemplo de dedicação e paciência, que nunca esmoreceu na tarefa árdua de orientar este estudo.

Aos professores do Departamento de Neurologia, que sempre mantiveram acesa a chama do saber.

Aos funcionários do Departamento de Neurologia, Marcio, Solange e Cecília pela certeza que nem sempre demonstrei.

A todas as pacientes e suas famílias, que em mim depositaram sua confiança.

Sei que nunca terei o que procuro
E que nem sei buscar o que desejo,
Mas busco, insciente, no silêncio escuro
E pasmo do que sei que não almejo.

Fernando Pessoa

RESUMO	xix
1. INTRODUÇÃO	21
2. REVISÃO DA LITERATURA	25
2.1. Histórico	27
2.2. Epileptogênese	28
2.3. Efeitos da epilepsia sobre a gestação	31
2.3.1. Fertilidade	31
2.3.2. Complicações durante gestação e puerpério	34
2.3.2.1. Complicações fetais	34
Abortos espontâneos	34
Abortos provocados	34
Retardo do desenvolvimento	34
Asfixia e mortalidade perinatal	36
2.3.2.2. Complicações maternas	36
Sangramento vaginal	36
Toxemia gravídica	37
Descolamento prematuro de placenta	37
Trabalho de parto	37
Indução de parto	37
Parto cirúrgico	38
2.4. Efeitos da gestação sobre a epilepsia	38
2.4.1. Modificação na frequência de crises	38
2.4.1.1.1. Fatores fisiológico – hormonais	40
2.4.1.1.2. Fatores fisiológico – metabólicos	42
2.4.1.2. Farmacocinética das DAE	43
2.4.1.3. Aumento do clearance metabólico	44
2.4.1.4. Adesão ao tratamento	45
2.4.1.5. Diminuição da ligação protéica	46
2.4.1.6. Privação do sono	46
2.4.1.7. Problemas psicológicos	47

2.4.1.8. Suplementação de folato	47
2.4.1.9. Consumo de álcool	47
2.4.1.10. História natural das epilepsias e crises epiléticas	48
2.4.2. Sexo fetal	48
2.4.3. Início da epilepsia durante a gestação	49
2.4.4. Estado de mal convulsivo	49
2.5. Efeitos da epilepsia sobre o conceito	50
2.5.1. Malformações fetais	50
2.5.1.1. Malformações maiores	50
2.5.1.2. Malformações menores	54
2.5.2. Amamentação	56
2.5.3. Desenvolvimento psicomotor	57
2.5.4. Síndromes hemorrágicas	58
2.6. Eletrencefalograma	58
3. OBJETIVOS	61
4. CASUÍSTICA E METODOLOGIA	65
5. RESULTADOS	75
6. DISCUSSÃO	87
Determinação das Crises no Período Pré-Gestacional	90
Critérios de Inclusão e Exclusão	93
Critérios para Modificação da Frequência de Crises	94
Uso de Drogas Antiepiléticas na Gestação e Puerpério	96
Frequência de Crises	98
Fatores de Risco para Piora das Crises	99
Perspectivas Futuras	109
7. CONCLUSÃO	111
8. SUMMARY	115
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	119
10. ANEXOS	147

LISTA DE ABREVIATURAS

CA – Crise de ausência
CBZ – Carbamazepina
CM – Crise mioclônica
CPC – Crise parcial complexa
CPS – Crise parcial simples
CTCG – Crise tônico-clônicas generalizada
DAE – Droga antiepilética
EA – Epilepsia ausência
EEG – Eletrencefalograma
EG – Epilepsia generalizada
EMJ – Epilepsia mioclônica juvenil
EP – Epilepsia parcial
FB – Fenobarbital
FNT – Fenitoína
HC – Hospital das Clínicas
RM – Ressonância magnética encefálica
TC – Tomografia computadorizada craniana
UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas
VA – Valproato

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 – Frequência de crises em gestantes epiléticas	39
Quadro 2 – Categorias de Risco para Teratogenicidade	53
Quadro 3 – Síndromes Fetais das Drogas Antiepiléticas	55
Gráfico I – Correlação da frequência média de crises entre o período pré-gestacional e gestação	79
Gráfico II – Comparação do ganho de peso do 3º trimestre em relação ao 1º trimestre da gestação	82
Tabela I – Características clínicas das epilepsias	77
Tabela II – Comparação da frequência média de crises no período pré-gestacional, gravídico e puerperal em 50 pacientes	78
Tabela III – Frequência de crises nos períodos pré-gestacional, gravídico e puerperal em 50 pacientes	79
Tabela IV – Frequência de crises durante a gestação nas 50 pacientes estudadas em relação ao período pré-gestacional	79
Tabela V – Frequência de crises durante o puerpério nas 50 pacientes estudadas em relação ao período pré-gestacional	80
Tabela VI – Frequência de crises durante a gestação e puerpério no “grupo de epilepsia benigna”	80
Tabela VII – Frequência de crises durante a gestação e puerpério no grupo de 14 pacientes classificadas como livres de crises no período pré-gestacional	80
Tabela VIII – Frequência de crises durante a gestação e puerpério no grupo de 20 pacientes classificadas com menos de uma crise por mês no período pré-gestacional	81
Tabela IX – Frequência de crises durante a gestação e puerpério no grupo de 16 pacientes classificadas com frequência acima de uma crise por mês no período pré-gestacional	81
Tabela X – Piora na frequência de crises durante os trimestres da gestação e puerpério	81

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Tabela XI – Comparação das freqüências de crises na gestação em relação ao período pré-gestacional para as diferentes etiologias	83
Tabela XII – Comparação das freqüências de crises na gestação em relação ao período pré-gestacional segundo a idade da paciente (< versus 25 anos)	83
Tabela XIII – Comparação das freqüências de crises na gestação em relação ao período pré-gestacional e número de gestações	83
Tabela XIV – Comparação das freqüências de crises na gestação em relação ao período pré-gestacional e tempo de epilepsia	84
Tabela XV – Comparação das freqüências de crises na gestação em relação ao período pré-gestacional e a síndrome epilética	84
Tabela XVI – Comparação das freqüências de crises na gestação em relação ao período pré-gestacional e tipo de crise	85
Tabela XVII – Resultado de EEG nas pacientes com piora na freqüência de crises durante a gestação	85
Tabela XVIII – Dosagens séricas das DAE utilizadas pelas 14 pacientes com piora na freqüência das crises durante a gestação e puerpério	86
Tabela XIX – Aconselhamento pré-gestacional e procedência das 14 pacientes com piora na frequência das crises durante a gestação	86
Tabela XX – Classificação das crises epiléticas	150
Tabela XXI – Classificação internacional das epilepsias e síndromes epiléticas e condições relacionadas	151
Tabela XXII – Características demográficas das 50 pacientes estudadas	153
Tabela XXIII – Resultados de EEG nas 50 pacientes seguidas durante a gestação e puerpério	154
Tabela XXIV – Resultados dos exames de tomografia computadorizada de crânio	156
Tabela XXV – Resultados dos exames de ressonância magnética de encéfalo	156
Tabela XXVI – Tipo e dose de DAE utilizadas durante a gestação e puerpério	156

Estima-se que 0,3 a 0,6% das gestações ocorram em mulheres epiléticas. Estas gestações são consideradas como de alto risco por serem acompanhadas de maiores complicações materno-fetais. Os objetivos deste trabalho foram avaliar o comportamento da frequência de crises epiléticas durante os três momentos estudados (pré-gestacional, gravídico, puerperal) e determinar se existe correlação entre aumento na frequência em algumas pacientes com características clínicas das gestantes (idade, peso, escolaridade e paridade) e epilepsias (tipo de crise, frequência pré-gestacional de crises, tipo de epilepsia, etiologia e duração das epilepsias). Avaliamos no período de julho de 1991 a setembro de 1999, 109 pacientes encaminhadas consecutivamente ao ambulatório e incluídas dentro dos critérios 50 gestantes epiléticas com até 19 semanas de gravidez, diagnóstico de epilepsia anterior a gestação e manutenção do seguimento por 3 trimestres gestacionais e 3 meses no puerpério. Excluímos as pacientes com crises gestacionais, toxemia gravídica, aborto espontâneo ou provocado até 24^a semana e crise única. Todas as pacientes foram acompanhadas com consultas periódicas a cada 60 dias. Quarenta e sete pacientes faziam uso de DAE no início do seguimento e foram orientadas a manter o mesmo tipo de medicação. Três gestantes estavam e foram mantidas sem uso de DAE, sem crises. A dose foi ajustada em 7 pacientes para controle de crises tipo tônico-clônica generalizada. Quarenta e uma gestantes foram mantidas sob monoterapia e 6 em politerapia com 2 DAE. Carbamazepina foi mais usada em mono (58,5%) e politerapia (66,7%). A frequência de crises no período pré-gestacional foi obtida através de informações das pacientes e familiares ou prontuários médicos. Durante a gestação e puerpério a frequência foi avaliada com calendário de crises. Adotamos os critérios modificados do estudo de Milão (CANGER *et al.*, 1992) para modificação da frequência. A

idade variou de 16 a 45 anos (média 25,24 anos), 96% gestantes eram de regiões urbanas e 50 pacientes tiveram de 1 a 8 gestações (média 1,88, mediana 1). O tempo do início da epilepsia até a gestação variou de 7 meses a 37 anos (média 140,18 meses). Epilepsia foi classificada como criptogênica em 35 casos, sintomática em 9 e idiopática em 6. Quarenta e seis por cento das pacientes mantiveram-se livres de crises ou com frequência inalterada, 28% pioraram e 26% melhoraram durante a gestação. Não identificamos em nosso estudo relação entre piora na frequência de crises e tipo de crise, tipo de epilepsia, ganho de peso materno, etiologia, idade materna, duração da epilepsia, frequência prévia de crises e anormalidades no eletrencefalograma. Não observamos ocorrência de estado de mal convulsivo na amostra. Concluímos que a gestação e o puerpério no presente estudo não demonstraram influência significativa sobre a evolução das crises epiléticas.

1. INTRODUÇÃO

Acredita-se que epilepsia seja tão antiga quanto à humanidade (GOLDENSOHN, 1997). Assim sendo, desde a antiguidade, homens e mulheres são igualmente afetados, em qualquer época da vida, inclusive durante a gestação. A ocorrência de crises durante a gravidez, motivadas pelo risco de conceptos malformados refletiu-se em legislações que proibiam casamentos com pacientes epiléticos e restringiam a possibilidade de formação de famílias.

Existem vários estudos na literatura, sobre a relação entre epilepsia e gravidez, enfocando desde modificações na frequência de crises até malformações fetais. Não existem estudos publicados em nosso meio abordando o tema.

O ambulatório de epilepsia do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) atende pacientes encaminhados de várias regiões do Brasil, de ambos os sexos, e entre estes, observamos gestantes encaminhadas com diagnóstico de epilepsia para seguimento ambulatorial. Entre as perguntas que se apresentam nestes casos podemos destacar: Quais os efeitos da epilepsia sobre a gestação? Quais os efeitos da gestação sobre a epilepsia? Algumas destas pacientes mostravam modificação na frequência das suas crises. Nestes casos, quais seriam os fatores envolvidos nesta mudança?.

Estas perguntas já foram respondidas parcialmente na literatura, entretanto os resultados destes mesmos estudos são em parte conflitantes. Pareceu-nos interessante estudar o assunto em nosso meio com o objetivo de traçar um perfil de nossos casos e tentar identificar quais seriam os fatores de risco para a mudança na frequência das crises epiléticas durante a gravidez.

Neste estudo descritivo selecionamos, prospectivamente, as pacientes gestantes com epilepsia que foram atendidas consecutivamente no Ambulatório de Epilepsia do HC-UNICAMP para estudar a interferência da condição gravídica nas crises epiléticas e possíveis fatores preditivos da modificação da frequência das crises.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. HISTÓRICO

O mais antigo relato de epilepsia data de 3000 anos AC, proveniente da mesopotâmia e a crise descrita era atribuída ao Deus da lua. Existem vários outros relatos procedentes da China (1700 AC), Egito (1600 AC), Índia (1000 AC) e Babilônia (500 AC) (ENGEL & PEDLEY, 1997; YACUBIAN, 2000a).

O termo epilepsia deriva do verbo grego *ἐπιλαμβάνειν* (*epilambanein*), que significa “ser atacado”, “ser dominado” ou “ser tomado de”. Estas definições decorrem da noção do envolvimento de uma força externa que provocava as crises, talvez divindades como espíritos diabólicos ou divindades, evocando assim um caráter punitivo das crises. Existem várias hipóteses sobre a origem do termo “doença sagrada”. A primeira seria devido à crença de que a crise epiléptica representaria uma possível possessão demoníaca ou divina. A segunda sugere um aspecto punitivo em que as pessoas acometidas pelas crises haviam pecado contra Selene, a divindade da lua. Terceiro, o termo “sagrada” seria decorrente do fato de deuses e demônios serem igualmente temidos na antiguidade e só eles conheceriam a doença e cura da epilepsia (ENGEL & PEDLEY, 1997; YACUBIAN, 2000a). Pacientes portadores de epilepsia eram rotulados como “lunáticos”, como se a epilepsia, assim como outras doenças fossem controladas por corpos celestes (YACUBIAN, 2000b).

Durante centenas de anos, até poucas décadas, o tratamento era feito com sugestões religiosas e encantamentos. Hipócrates, em 400AC, em *Corpus Hipocraticus*, por intermédio de autor desconhecido em “Sobre a Doença Sagrada”, foi quem sugeriu que epilepsia seria uma doença cerebral, “*não mais sagrada do que qualquer outra doença e apresenta como causa fatores naturais*”, sendo manifestada por crises e deveria ser tratada com dietas e drogas (YACUBIAN, 2000a).

Crises epilépticas apresentam-se como manifestações clínicas através de sinais e sintomas que resultam de disparo neuronal excessivo, sincrônico e anormal, localizados predominantemente no córtex cerebral (MELLO, 2000).

Não existe uma definição satisfatória de epilepsia, compreendendo uma ampla gama de sintomas complexos, de várias etiologias, caracterizando uma situação crônica com crises epilépticas recorrentes não provocadas, na ausência de afecções tóxico-metabólicas ou febris remediáveis (GUERREIRO *et al.*, 2000).

A prevalência de epilepsia ativa, definida como crises não controladas a menos de cinco anos e sob uso de drogas antiepilépticas (DAE) é estimada entre 2.5 a 8 por 100,000 casos (GUDMUNDSSON, 1966; HAUSER & KURLAND, 1975; GRANIERI *et al.*, 1983; KOUL, 1988; KERÄNEN *et al.*, 1989; TEKLE-HAIMANOT *et al.*, 1990; ANDERSON & KOCHEN, 1997) e 3% a 5% da população em geral experimenta uma ou mais crises durante a vida (SANDER & SHORVON, 1987). No Brasil, estima-se que existam 157.070 casos novos de epilepsia ao ano (incidência de 100/100.000 hab.) e 1.570.701 a 2.356.052 casos com epilepsia ativa (prevalência de 1% a 1,5%) (GOMES, 2000).

Três estudos, em Salvador (ALMEIDA Filho, 1980), São Paulo (MARINO Jr, 1986) e Porto Alegre (FERNANDES *et al.*, 1992), mostraram taxas de prevalência de 1.0/1.000 a 20.3/1.000, incluindo casos ativos e inativos de epilepsia em população urbana.

2.2. EPILEPTOGÊNESE

Os primeiros estudos sobre os mecanismos básicos da epilepsia datam do início do século XIX, com considerável avanço a partir da década de 50 com o início de

procedimentos cirúrgicos. Jackson, em 1870, sugeriu que epilepsia seria decorrente de uma atividade neuronal excessiva e síncrona, estabelecendo as bases para uma abordagem científica das crises (ENGEL & PEDLEY, 1997). O elemento chave para o desenvolvimento de epileptogênese focal parece ser a capacidade das membranas de uma sub-população de neurônios marcapassos, dentro de estruturas corticais, em desenvolver surtos de descargas intrínsecas, com a redução ou perda do controle de mecanismos inibitórios pós-sinápticos mediados por GABA e um significativo aumento de ligação sináptica excitatória recorrente entre membros de uma mesma população neuronal, como o brotamento de fibras na esclerose hipocampal (PRINCE, 1985; NAJM *et al.*, 2001).

Várias teorias foram criadas para explicar a epileptogênese, dentre elas, teorias do “neurônio epiléptico” e agregado neuronal, presença de disfunções eletrolíticas, redução da inibição sináptica mediada por ácido gama-aminobutírico (GABA_A), hiperpolarização desencadeada por ativação prolongada de GABA_B e envolvimento de receptores de glutamato (NMDA e AMDA) (NAJM *et al.*, 2001). Nenhuma destas teorias explicam isoladamente a transição de eventos epileptiformes interictais para crises epiléticas recorrentes, provavelmente existindo interação entre todos estes achados, modulados por uma bagagem genética, com atuação sobre o limiar convulsivo (MELLO, 2000).

As medicações utilizadas no tratamento das epilepsias atuam em 5 mecanismos como a modulação dos canais de sódio, bloqueando os canais de cálcio, aumentando a atividade inibitória mediada por GABA, reduzindo a excitabilidade dependente de glutamato e alterando a neurotransmissão serotoninérgica (DeLORENZO, 1988; MOSHÉ, 2000).

As epilepsias podem ser influenciadas por fatores precipitantes como privação de sono, despertar abrupto, fadiga e exercício, ingestão de álcool, redução ou falta de medicação antiepiléptica ou presença de outras medicações que interferem com o limiar convulsivo, fatores metabólicos, hiperventilação, febre, estímulos visuais, auditivos, somatossensitivos, emocionais e fisiológico-hormonais, como flutuação catamenial e gestação (LOISEAU, 1997). Durante a gestação, algumas pacientes podem apresentar início de crises epilépticas, denominadas como epilepsia gestacional verdadeira (KNIGHT & RHIND, 1975) ou mulheres epilépticas que se tornam grávidas podem apresentar modificação no padrão e frequência de crises.

A frequência de crises em gestantes tem sido estudada em vários artigos, com diferentes metodologias, sendo estimado que em 4% a 75% das pacientes ocorre aumento de crises (MAURANGES¹, 1966; ZLATKIS, 1966), diminuição em 3% a 82% (HIRSCHMANN, 1949; PINARD², 1890) e inalteradas em 4% a 96% (TURNER³, 1907; MAURANGES, 1966), dados compilados de extensa revisão da literatura (SCHMIDT, 1982).

Os motivos para a mudança do padrão de crises durante a gestação são não completamente conhecidos. A gravidez parece afetar a frequência das crises através de efeitos fisiológicos como hiperventilação, ganho de peso e mudanças hormonais, psicológicos como o receio de malformações fetais, e de mudanças na farmacocinética e modo de utilização das DAE (SCHMIDT, 1982; PHILBERT & DAM, 1982).

¹ MAURANGES, P. apud SCHMIDT, D. The Effect of Pregnancy on the Natural History of Epilepsy: A Review of Literature. In: JANZ, D.; BOSSI, L.; DAM, M.; HELGE, H.; RICHENS, A.; SCHMIDT, D. (eds). Epilepsy, Pregnancy, and the Child, New York, Raven Press, Ltd., 1982; p.3-14.

² PINARD apud SCHMIDT, D. The Effect of Pregnancy on the Natural History of Epilepsy: A Review of Literature. In: JANZ, D.; BOSSI, L.; DAM, M.; HELGE, H.; RICHENS, A.; SCHMIDT, D. (eds). Epilepsy, Pregnancy, and the Child, New York, Raven Press, Ltd., 1982; p.3-14.

³ TURNER, W.A. apud SCHMIDT, D. The Effect of Pregnancy on the Natural History of Epilepsy: A Review of Literature. In: JANZ, D.; BOSSI, L.; DAM, M.; HELGE, H.; RICHENS, A.; SCHMIDT, D. (eds). Epilepsy, Pregnancy, and the Child, New York, Raven Press, Ltd., 1982; p.3-14.

A interação entre a epilepsia e gravidez pode ser observada através dos efeitos da epilepsia sobre a gestação, da gestação sobre a epilepsia e da epilepsia sobre o conceito.

2.3. EFEITOS DA EPILEPSIA SOBRE A GESTAÇÃO

2.3.1. Fertilidade

Casar-se, formar uma família e ter filhos constitui-se em um dos mais importantes aspectos de uma vida normal (SAMRÉN & LINDHOUT, 1997). Pacientes epilépticos não contavam com este direito. Estas uniões eram condenadas por estarem associadas a estigmas de doença psiquiátrica, algumas vezes implicada com o receio de declínio cognitivo, ou eventualmente a comportamento agressivo (CAVENESS *et al.*, 1974).

Na antiguidade, a epilepsia esteve freqüentemente associada tanto à prática sexual como sua abstinência, preconizando-se o coito violento, a abstinência e até castração como alternativas terapêuticas para a cura (YACUBIAN, 2000b). Entre os hebreus, o *Talmude* atribui ao coito em posições bizarras a ocorrência da epilepsia e assinala o caráter hereditário da doença, justificando a proibição de casamentos entre epilépticos e seus familiares (YACUBIAN, 2000a). Estes aspectos levaram ao conceito de que mulheres epiléticas eram incapazes de gerar ou criar filhos. Além disso, muitas pacientes eram institucionalizadas nos séculos dezoito e dezenove para tratamento, com medicações que diminuía seus impulsos sexuais, por acreditarem em uma associação entre sexualidade e epilepsia (YERBY, 1992; SAMRÉN & LINDHOUT, 1997). Uma das primeiras DAE utilizadas foi brometo de potássio, seguida por fenobarbital em 1912,

fenitoína em 1938, carbamazepina em 1961, valproato de sódio em 1964 e sucessivamente.

Apenas no final da década de 40 as restrições legais para que pacientes epiléticos pudessem casar-se e ter filhos foram abolidas, sendo Missouri o último estado norte-americano a revogar a legislação contra casamentos entre epiléticos em 1982 (YERBY, 1993; YERBY & DEVINSKY, 1994). Também nos Estados Unidos, em 1976 o código penal do estado da Carolina do Sul proibia casamentos com epiléticos e até 1986, o mesmo estado aceitava legalmente a esterilização involuntária de mulheres portadoras de epilepsia (YERBY, 1992). Em 1993, algumas mulheres ainda eram fortemente encorajadas a não conceberem (YERBY & DEVINSKY, 1994). Não existem dados na legislação brasileira que façam menção a proibições entre casamentos com pacientes portadores de epilepsia, exceto talvez restrições sociais. Em pesquisa realizada no endereço eletrônico do Supremo Tribunal Federal não encontramos informações sobre a existência deste tipo de legislação no Brasil.

Atualmente se estima que 0.3 a 0.6% de todas as crianças nascidas sejam filhas de mães epiléticas (LEVY & YERBY, 1985; SHARMA, 1987; TOMSON, 1997). Tem-se sugerido que fertilidade, definida pela capacidade de gerar nascidos vivos e utilizados como substituta para fecundidade que é a capacidade de conceber, está diminuído tanto em parceiras de homens quanto em mulheres epiléticas, por apresentarem menores números de casamentos e filhos. (HAUSER & HESDORFFER, 1990).

Supõe-se que restrições legais aliadas a obstáculos sociais entre pacientes com epilepsia severa, reduzam a possibilidade destes pacientes terem filhos e formarem relacionamentos (SPARK *et al.*, 1984; TOMSON, 1997; WALLACE *et al.*, 1998). Mulheres com epilepsia tratada com idades entre 25 e 39 anos quando comparadas com a

população em geral, apresentam menores taxas de fertilidade (WALLACE *et al.*, 1998). Estudos mais recentes, entretanto, motivados por melhores condições de tratamento e de assistência médica demonstram níveis semelhantes entre as populações de epiléticos e não epiléticos (ANNEGERS *et al.* 1988; DANSKY *et al.* 1980).

Alguns estudos correlacionam uma menor taxa de fertilidade em pacientes portadores de crises parciais (WEBBER *et al.*, 1986), possivelmente relacionados com mecanismos fisiológicos associados ao uso de DAE e ao envolvimento das áreas cerebrais com fenômenos ictais e interictais (SILVEIRA, 1996; DUNCAN *et al.*, 1997).

Fatores fisiológicos são compostos por uma possível interação das DAE sobre o eixo hipotálamo-hipofisário agindo sobre os hormônios de liberação hipotalâmicos bem como através da indução enzimática hepática, interferindo com o metabolismo dos esteróides. A ocorrência de crises epiléticas pode estar associada à alteração dos níveis de hormônio adrenocorticotrófico, cortisol, gonadotrofinas e principalmente prolactina, ocorrendo em 80% das crises generalizadas e 45% das crises parciais complexas (WYLLIE *et al.*, 1984; CRAMER & MATTSON, 1990).

Disfunções sexuais em mulheres com epilepsia como vaginismo, dispareunia e/ou lubrificação insuficiente são também mais freqüentes e estão associadas a menores taxas de androgênios gonadais e adrenais além de elevada ligação com hormônios esteróides com repercussão sobre a reprodução (KALAYJIAN *et al.*, 2000).

Finalmente, a incidência de gestações não planejadas é maior em mulheres com epilepsia quando comparadas com controles sendo estas mulheres mais jovens, solteiras e com menor escolaridade (PALAS *et al.*, 2000).

2.3.2. Complicações durante a gestação e puerpério

Mulheres portadoras de epilepsia durante a gestação têm sido descritas como sujeitas a apresentarem maiores índices de complicações durante o parto e puerpério quando comparadas com a população em geral (BJERKEDAL & BAHNA, 1973). Estas complicações podem ser divididas em maternas e fetais.

Complicações fetais compreendem abortos espontâneos, retardo do desenvolvimento intra-uterino e prematuridade, asfixia perinatal e mortalidade infantil perinatal (YERBY, 1993).

Complicações maternas incluem sangramento vaginal, placenta prévia, toxemia gravídica, trabalho de parto prolongado, trabalho de parto induzido e intervenções cirúrgicas (YERBY, 1987).

2.3.2.1 Complicações fetais

Abortos espontâneos: A maioria dos estudos realizados não demonstra aumento significativo do número de abortos em gestantes epiléticas com ou sem medicação anticonvulsivante, comparados com a população geral (HAUSER & HERSDORFFER *et al.*, 1990; ANDERMANN *et al.*, 1982a; ANNNEGERS *et al.*, 1988; HUNTER *et al.*, 1990; BJERKEDAL, 1982; KOCH *et al.*, 1982).

Abortos provocados: Abortos induzidos são observados com uma maior freqüência em mulheres epiléticas comparadas com esposas de homens epiléticos, possivelmente decorrentes de problemas sociais e médicos, como receio de malformações, aumento da freqüência de crises e de transmissão da epilepsia para o conceito (ANDERMANN *et al.*, 1982a).

Retardo do desenvolvimento intrauterino: Filhos de mães com epilepsia apresentam menores índices de peso ao nascer quando comparados com controles

(SABIN & OXORN, 1956; BJERKEDAL & BAHNA, 1973; ANDERMANN *et al.*, 1982a; YERBY *et al.*, 1985; AKHTAR & MILLAC, 1987; MASTROIACOVO *et al.*, 1988; BATTINO *et al.*, 1999; HVAS *et al.*, 2000).

MASTROIACOVO *et al.* (1988), em um estudo italiano multicêntrico observou um aumento na ocorrência de retardo do crescimento intrauterino em filhos de mães epiléticas tratadas com DAE principalmente sob fenobarbital, bem como em não tratadas, sugerindo um possível efeito da doença materna sobre o conceito. Quarenta e nove gestantes foram acompanhadas prospectivamente e 54 conceitos foram avaliados para detecção de desenvolvimento neurológico anormal. Foi observado neste estudo que epilepsia idiopática e politerapia, especialmente com barbitúricos e valproato, estão associados com desenvolvimento anormal, ao passo que a ocorrência de crises generalizadas não foi associada a anomalias neurológicas (SILVER *et al.*, 1992). Outro estudo multicêntrico cooperativo observou maior incidência de baixo peso e menor índice de perímetro cefálico em filhos de mães italianas com epilepsia quando comparadas com japonesas e canadenses bem como em expostas a politerapia com fenobarbital e primidona, sugerindo a presença de fatores genéticos, ambientais e étnicos (BATTINO *et al.*, 1999).

Outros estudos não observaram a ocorrência de baixo peso ao nascer, em que as pacientes foram monitoradas freqüentemente e as DAE mantidas em níveis baixos (HIILESMAA *et al.* 1985; JÄGER-ROMAN *et al.*, 1986; TANGANELLI & REGESTA, 1992; STEEGERS-THEUNISSEN *et al.* 1994; SAWNHEY *et al.* 1996; OLAFSSON *et al.*, 1998; SABERS *et al.*, 1998).

Baixo perímetro cefálico tem sido observado em filhos de mães epiléticas, relacionados principalmente com fenobarbital, primidona (KÄLLEN, 1986; JÄGER-ROMAN *et al.*, 1986; NELSON & ELLENBERG, 1982; HVAS *et al.*, 2000) e

carbamazepina (GAILY *et al.*, 1990). Fatores étnicos, ambientais e genéticos possivelmente contribuem para a observação de menores valores de perímetro cefálico em filhos de mães com epilepsia. Estudo realizado em Helsinki observou uma maior prevalência de microcefalia em crianças expostas a fenobarbital e carbamazepina. Estes resultados, contudo eram semelhantes à população geral quando os valores eram ajustados para o perímetro cefálico paterno. (CARRIERO *et al.*, 1985; GAILY *et al.*, 1990; STEEGERS-THEUNISSEN *et al.*, 1994; BATTINO *et al.*, 1999).

Asfixia e mortalidade perinatal: Em um estudo populacional realizado em Washington, foram revisadas certidões de nascimento de 204 filhos de epiléticas e comparados com certidões de 612 nascidos filhos de não epiléticas em um período de 1 ano. Observou-se que hipoxemia ou baixos valores de APGAR eram mais freqüentes no grupo de filhos de mães epiléticas (YERBY *et al.*, 1985; JÄGER-ROMAN *et al.*, 1986). Outros estudos observaram baixos índices de APGAR e hipoxemia, porém sem diferença entre epiléticas e não epiléticas (HIILESMAA *et al.*, 1985).

ANDERMANN *et al.*, (1982b) relataram que mães epiléticas apresentam gestações com taxas de mortalidade perinatal e infantil mais elevadas que mulheres de homens epiléticos, não relacionados com o uso de DAE.

2.3.2.2 Complicações maternas

Sangramento vaginal: Sangramento é comum, ocorrendo em 15 a 25% das gestações de natureza multifatorial. Os estudos publicados até o momento, mostram aumento de sangramento vaginal por ocasião do parto em gestantes epiléticas comparadas com não epiléticas. A explicação para esta observação parece ser decorrente de uma deficiência de vitamina K e hipomotilidade uterina induzida pelas DAE (BJERKEDAL & BAHNA, 1973; EGENAES, 1982; MEISCHENGUISER, 1997). Entretanto,

outros autores não conseguiram comprovar estes achados, não encontrando diferenças entre epiléticas e controles (ANDERMANN *et al.*, 1982a; HIILESMAA *et al.*, 1985; TANGANELLI & REGESTA, 1992). Apesar destes dados, é recomendável o uso rotineiro de vitamina K no último mês de gestação (EGENAES, 1982; DELGADO-ESCUETA & JANZ, 1992; REPORT..., 1998).

Toxemia gravídica: A maioria dos estudos sugere que pré-eclâmpsia ocorre com mais frequência em gestantes epiléticas, com uma probabilidade até duas vezes superior aos controles (BJERKEDAL & BAHNA, 1973; JANZ & BECK-MANNAGETTA, 1982; YERBY *et al.*, 1985) e aparentemente em episódios mais severos (EGENAES, 1982). Estes achados não foram observados por outros pesquisadores (ANDERMANN *et al.*, 1982a; TANGANELLI & REGESTA, 1992; KOCH *et al.*, 1982) não sendo conhecida suas justificativas.

Descolamento prematuro e placenta prévia: Descolamento prematuro é 2 a 3 vezes mais freqüente em gestantes epiléticas que em controles (MONSON *et al.*, 1973). Em 731.914 gestações revistas entre 1967 e 1978, 3.826 ocorreram em mulheres epiléticas, sendo observado que complicações placentárias ocorreram em 4,18% comparadas com 2,88% nos controles não epiléticos. Acredita-se que sejam decorrentes de deficiência de vitamina K e hipomotilidade uterina induzidas pelas DAE (EGENAES, 1982).

Trabalho de parto: Não são observadas diferenças na ocorrência de parto prematuro e trabalho de parto prolongado entre gestantes epiléticas e controles (ANDERMANN *et al.*, 1982a; OGAWA *et al.*, 1982; HIILESMAA *et al.*, 1985; AKHTAR & MILLAC, 1987; TANGANELLI & REGESTA, 1992).

Indução do parto: O planejamento do parto em mulheres epiléticas, motivado por receio de maiores complicações como pré-eclâmpsia e sofrimento fetal,

propicia a realização de induções de parto mais freqüentemente que em controles (BJERKEDAL & BAHNA, 1973; ANDERMANN *et al.*, 1982a; EGENAES, 1982; YERBY *et al.*, 1985), ocorrendo em um menor tempo de duração (EGENAES, 1982; SABERS, 1997). Estes aspectos contribuem para que a indução do parto ocorra em até 4,3 vezes mais freqüentemente em epiléticas que em controles (YERBY *et al.*, 1985).

Parto cirúrgico: A preocupação excessiva com a evolução da gestação ou suas complicações parece ser o motivo de um maior número de cirurgias cesarianas realizadas em gestantes epiléticas, ocorrendo em até 2 vezes comparadas com controles (BJERKEDAL & BAHNA, 1973; ANDERMANN *et al.*, 1982a; YERBY *et al.*, 1985). Estudos mais recentes contudo, demonstram que o número de cesarianas não difere entre epiléticas e controles (HILLESMAA *et al.*, 1985; AKHTAR & MILLAC, 1987; HUNTER & ALLEN, 1990; TANGANELLI & REGESTA, 1992, SABERS, 1997).

2.4. EFEITOS DA GESTAÇÃO SOBRE A EPILEPSIA

2.4.1 Modificação na freqüência das crises

O tratamento da epilepsia durante a gravidez é acompanhado de vários dilemas e dúvidas. A ocorrência de crises durante a gestação é prejudicial tanto para a mãe quanto para o feto (STUMPF & FROST, 1978; TERAMO *et al.*, 1979; MINKOFF *et al.*, 1985). Assim sendo, pode ser necessário o uso de DAE para obter controle satisfatório das crises, especialmente das crises tônico-clônicas generalizadas (JANZ, 1975; SCHMIDT *et al.*, 1982). O risco de possíveis complicações para a mãe e principalmente para o feto faz com que o uso das DAE contribua para aumentar a ansiedade da gestante e do médico assistente (JANZ, 1975; LINDHOUT & OMTZIG, 1994; SAMRÉM *et al.*, 1997; CANGER *et al.*, 1999; SAMRÉM *et al.*, 1999). Nem todas as

crises são prejudiciais e é importante que se conheça a história natural das epilepsias para decidir como e quando instituir o tratamento adequado (TOMSON, 1997).

Mulheres epiléticas que se tornam gestantes podem na metade dos casos, experimentar modificações como aumento ou diminuição no número de suas crises. Os efeitos da gestação sobre a epilepsia através da alteração da frequência de crises são bastante variados, entre diferentes pacientes e entre diferentes gestações da mesma paciente (KNIGHT & RHIND, 1975; SCHMIDT, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1983).

A maioria dos autores refere que a frequência de crises na gestação se mantém inalterada na metade das pacientes, piora em um quarto e melhora nas demais (SCHMIDT, 1982). O quadro 1 resume os artigos publicados de 1884 a 1982 e de 1983 a 1998, com os resultados sobre a modificação na frequência de crises durante a gestação (SCHMIDT, 1982; TOMSON, 1997).

Quadro 1 – Frequência de crises em gestantes epiléticas

Autor	Gestações Nº	Aumenta %	Diminui %	S/ alt %
Béraud, 1884.	31	26	48	26
Nerlinger, 1889	133	44	43	13
Pinard, 1890	11	-	82	18
Turner, 1907	21	67	29	4
Föhr, 1923	9	67	-	33
Pollak, 1931	12	75	8	17
Baptisti, 1938	30	13	17	70
Burnet, 1946	19	42	5	53
Hirschmann, 1947	196	20	3	77
McClure, 1955	20	55	20	25
Sabin & Oxorn, 1956	27	33	52	15
Suter & Klingman, 1957	93	46	8	46
Fuchs, 1965	356	27	30	43
Zlatkis, 1966	43	75	9	16
Mauranges, 1966	260	4	-	
Maroni & Markoff, 1969	37	25	-	
Cvetko, 1970	32	13	53	34

Rosciszewska & Grudzinska, 1970	29	24	48	28
Loiseau <i>et al.</i> , 1974	25	4	4	92
Knight & Rhind, 1975	84	45	5	50
Mygind <i>et al.</i> , 1976	23	44	39	17
Weber <i>et al.</i> , 1977	543	14	36	50
Deblay, 1978	63	16	9	75
Bardy <i>et al.</i> , 1978	24	42	-	58
Dam <i>et al.</i> , 1979	14	14	14	72
Bossi <i>et al.</i> , 1980	30	23	27	50
Canger <i>et al.</i> , 1982	34	41	9	50
Schmidt <i>et al.</i> , 1982	38	8	5	87
Remillard <i>et al.</i> , 1982	56	46	4	50
Schmidt <i>et al.</i> , 1983	136	37	13	50
Svigos, 1984	75	25	-	-
Otani, 1985	110	23	7	70
Gaete, 1986	33	30	49	21
Bardy, 1987	154	32	14	54
Gjerde <i>et al.</i> , 1988	78	17	17	67
Willhelm <i>et al.</i> , 1990	98	24	6	63
Lander & Eadie, 1991	134	25	8	65
Lopes-Cendes <i>et al.</i> , 1992	254	17	-	-
Tanganelli & Regesta, 1992	138	17	3	80
Tomson <i>et al.</i> , 1994	93	15	24	61
Sabers <i>et al.</i> , 1998	151	21	7	66

Adaptado de Schmidt *et al.*, 1982; Tomson *et al.*, 1997

As crises epilépticas durante a gestação podem sofrer alterações na frequência motivadas por fatores fisiológicos como alterações metabólicas hormonais, alterações na farmacocinética das DAE, má adesão ao tratamento, privação do sono, problemas psicológicos, suplementação de folato, abuso do consumo de álcool e decorrentes da história natural das epilepsias.(SCHMIDT, 1982; YERBY & DEVINSKY, 1994).

2.4.1.1.1 Fatores fisiológicos - hormonais

Durante a gestação, ocorrem várias modificações hormonais caracterizadas principalmente por aumento crescente dos níveis plasmáticos de progesterona e

estrógenos como estradiol, estrona e principalmente estriol, atingindo o máximo no terceiro trimestre. Produção máxima de gonadotrofina coriônica ocorre no início da gestação e diminui progressivamente até o final da gravidez (REZENDE & LINHARES, 1982). Em modelos experimentais de epilepsia a administração de estrógenos é responsável pela diminuição do limiar convulsivo e aumento da severidade de crises induzidas por eletrochoque mediadas por redução nos níveis de ácido γ -aminobutírico (GABA) (YERBY & DEVINSKY, 1994; YERBY, 2000).

A administração endovenosa de estrógeno propicia aumento da atividade epileptiforme no eletroencefalograma e precipitação de crises epiléticas tipo tônico-clônicas (LOGOTHETIS *et al.*, 1959) podendo aumentar a severidade e duração de crises induzidas em modelos experimentais. Assim, é possível que a presença de estrógeno em níveis aumentados contribua para o aumento das crises epiléticas em algumas condições e em mulheres com crises catameniais (LAIDLAW, 1956; BÄCKSTRÖM, 1976; SCHMIDT, 1982; MORREL, 1992; HERZOG *et al.*, 1997; PENOVICH, 2000).

Ao contrário, progesterona está associado em estudos humanos e em animais a uma leve atividade antiepilética exercendo efeito protetor contra crises induzidas por pentilenotetrazol, reduzindo metabolismo neuronal, descargas epileptiformes e crises experimentais (SELYE, 1942; HERZOG *et al.*, 1997). A diminuição da frequência de crises durante o meio do ciclo menstrual decorre dos níveis aumentados de progesterona (LAIDLAW, 1956; BÄCKSTRÖM *et al.*, 1984). Em 07 mulheres com crises parciais, a frequência de crises tônico-clônicas secundariamente generalizadas mostrava uma correlação positiva com a relação estrógeno/progesterona e uma correlação negativa com os níveis de progesterona (BÄCKSTRÖM, 1976). Outros estudos, contudo não observaram diferença entre crises parciais e generalizadas com a administração de norethisterona (DANA-HAERI & RICHENS, 1983).

Gonadotrofina coriônica está associada em estudos animais a uma possível atividade epileptiforme, reduzindo o limiar convulsivo (LOISEAU *et al.*, 1974). É possível que a piora observada no primeiro, início do segundo ou terceiro trimestres da gestação estivessem relacionados com mudanças na concentração dos hormônios. Casuísticas que relataram piora no primeiro trimestre da gestação poderiam ser explicados por ação hormonal talvez causado por aumento nos níveis de gonadotrofina coriônica (KNIGHT & RHIND, 1975; CANGER *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1983), e pela ação de estrógenos no trimestre final da gestação (REMILLARD *et al.*, 1982; BARDY, 1987; TOMSON, 1994a).

Estudos monitorando DAE e hormônios em gestantes, concluíram que não há associação entre a relação estrógeno/progesterona (RAMSEY *et al.*, 1984) ou entre a frequência de crises e os níveis de estrógeno (BATTINO *et al.*, 1984), durante a gestação, mesmo em modelos experimentais (HOLMES & WEBER, 1985). Os mesmos autores observam, contudo que os animais durante a gestação apresentam uma leve facilitação no processo de abasamento para a gênese das crises. No final da gestação, os altos níveis de estrógeno são compostos predominantemente por estriol que apresenta uma fraca atividade epileptiforme comparados com 17 β -estradiol e estrona (MATTSON & CRAMER, 1985). O papel das mudanças hormonais durante a gestação sobre o controle das crises permanece ignorado (BÄCKSTRÖM, 1976).

2.4.1.1.2 Fatores fisiológicos - metabólicos

A gestação é um período acompanhado de várias alterações fisiológicas, como aumento de peso corporal, edema com retenção de sódio e água, aumento da labilidade emocional, hiperventilação, hiponatremia e hipomagnesemia (REZENDE *et al.*, 1982). Alguns estudos observaram relação entre ganho de peso, retenção hidro-salina e

aumento na frequência de crises durante a gestação (McCLURE, 1955; SUTER & KLINGMAN, 1957). O papel destes achados no controle das crises durante a gestação provavelmente não tem relevância clínica, exceto talvez em situações de hiperventilação.

2.4.1.2 Farmacocinética das DAE

Durante a evolução da gestação, os níveis plasmáticos das DAE tendem a diminuir apesar da manutenção ou dos ajustes na administração de suas dosagens, retornando aos níveis pré-gestacionais após o parto (LANDER *et al.*, 1977; NAU *et al.*, 1981; LOPES-CENDES *et al.*, 1992d; YERBY *et al.*, 1992a; JOHANNESSEN, 1997). Muitas pacientes com piora no controle de crises apresentam baixos níveis séricos de DAE, apesar de nem sempre a redução dos níveis plasmáticos serem acompanhados de aumento na frequência de crises (JANZ, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1983; OTANI, 1985; LOPES-CENDES *et al.*, 1992d; YERBY *et al.*, 1992a; TOMSON *et al.*, 1994b). Existem várias teorias para explicar os níveis sub-terapêuticos das DAE durante a gestação. Má-absorção intestinal, alteração na biodisponibilidade e farmacocinética das DAE, má-adesão ao tratamento, redução na ligação protéica, privação do sono, ansiedade e uso de outras drogas ou álcool.

É possível que a ocorrência de má-absorção intestinal contribua para a redução da eficácia da medicação. RAMSEY *et al.*, (1978), descreveram uma paciente com aumento na frequência de crises parciais simples com generalização, usuária de fenitoína em doses crescentes de até 1200 mg ao dia e que apresentava eliminação nas fezes de 56% da dose prescrita inalterada. Após o parto a paciente gradualmente retornou aos níveis pré-gestacionais com controle das crises dentro de 30 meses. Outros estudos posteriores não conseguiram repetir estes dados, sugerindo que a descrição se constitua em um caso isolado. Além disso, no final da gestação ocorre uma lentificação no

trânsito gastro-intestinal, que deveria propiciar uma maior absorção das DAE (YERBY & DEVINSKY, 1994).

Outra possibilidade seria uma mudança na biodisponibilidade das DAE, porém os medicamentos antiepilépticos se caracterizam por alta biodisponibilidade e apesar de existir uma leve diminuição durante a gestação, ela não parece influir de modo significativo sobre a redução observada nos níveis séricos das medicações (YERBY *et al.*, 1992a).

A presença de edema com retenção de sal e água poderia contribuir para a redução dos níveis das DAE por diluição, especialmente no terceiro trimestre quando o volume plasmático aumenta até 50% (SCHMIDT *et al.*, 1983; YERBY *et al.*, 1992a).

2.4.1.3 Aumento do clearance metabólico

A gravidez é caracterizada por várias mudanças em muitos aspectos do metabolismo (JOHANNESSEN, 1997). Aumento na metabolização pode justificar a diminuição dos níveis séricos das DAE durante a gestação como resultado da indução do sistema microsomal hepático. A indução pode ser decorrente de um balanço entre o aumento dos níveis de progesterona, um forte indutor enzimático e de estrógenos que apresentam propriedades inibitórias (MATTSON & CRAMER, 1985). Estudos de microscopia eletrônica no final da gestação demonstram a proliferação do retículo endoplasmático decorrente da indução do sistema metabolizador microsomal (PEREZ *et al.*, 1971). Durante a gestação e parto, a mulher se transforma em uma unidade funcional complexa, composta pela mãe, placenta e feto. A placenta e o feto aumentam o volume de distribuição das DAE também contribuindo para o metabolismo das medicações (SABERS & DAM, 1990).

2.4.1.4 Adesão ao tratamento

A suposição de que as pacientes seguem, lembram e carregam instruções detalhadas fornecidas pelo médico assistente após a consulta é reconhecida na sociedade ocidental como sendo uma falsa esperança. A adesão ao tratamento é caracterizada por esquecimento, erro de compreensão, desconfiança no diagnóstico, custo da medicação, reações adversas iniciais ou efeitos colaterais. Os padrões de má-adesão incluem omissão eventual ou dose adicional, adesão parcial e errática ou uso regular em um padrão diferente do prescrito (LEPPIK, 1988). A maneira de avaliar a adesão inclui a contagem da medicação fornecida, informação de familiares e pacientes, monitorização dos níveis séricos e monitorização eletrônica. Resultados de estudos mostram que a adesão é satisfatória próxima das consultas e diminui no período de um mês entre as visitas, sendo que as dosagens séricas obtidas não devem ser consideradas como representativas dos níveis diários durante o tratamento (CRAMER *et al.*, 1990).

Durante a gestação, o receio de malformações fetais ocasiona a interrupção no tratamento muitas vezes de modo bem intencionado (OTANI, 1985; KANEKO, 2000), sendo responsabilizado como uma das causas do aumento na frequência de crises (SCHMIDT *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1983; OTANI, 1985; AKHTAR & MILLAC, 1987; TOMSON *et al.*, 1994a). A mensagem de que qualquer medicação é prejudicial para o feto está profundamente gravada na imaginação pública (KALTER & WARKANY, 1983). Mães de qualquer classe econômica ou social possivelmente toleram a ocorrência de crises contra a perspectiva de gerarem um filho com malformações congênitas (OTANI, 1985; YERBY & DEVINSKY, 1994). O início da avaliação durante a gestação sugere que a falta de aconselhamento pré-gestacional pode ser um fator de risco maior para descontrolar as crises possivelmente por incorrer em menor adesão ao tratamento (LOPES-CENDES *et al.*, 1992a).

2.4.1.5 Diminuição na ligação protéica

As DAE apresentam uma alta ligação protéica da ordem de 90% para fenitoína e valproato, 80% para carbamazepina e 50% para fenobarbital (YERBY *et al.*, 1992a). Entre as modificações fisiológicas da gravidez, ocorre a redução dos níveis das principais proteínas de ligação das DAE entre elas albumina, α 1-glicoproteína ácida e lipoproteínas, potencialmente alterando a fração livre através da diminuição de sítios de ligação para drogas ácidas (YERBY *et al.*, 1992a; JOHANNESSEN, 1997). O padrão de ligação protéica é reduzido durante a gestação entre CBZ, FNT, FB, e VA em níveis diferentes (YERBY *et al.*, 1992a; TOMSON *et al.*, 1994b). Estes dados foram confirmados em Montreal onde albumina sérica e níveis plasmáticos totais e livres foram obtidos mensalmente em 13 gestantes epiléticas para avaliar o comportamento dos níveis séricos livres durante a gravidez. Os níveis totais e albumina sérica diminuíram durante a gestação em todas as DAE ao contrário das frações livres que se mantiveram constantes para fenitoína e valproato, contrastando com aumento das frações livres de carbamazepina (LOPES-CENDES *et al.*, 1992b).

2.4.1.6 Privação do sono

Falta de adesão ao tratamento e privação de sono parece ser um dos principais fatores envolvidos na piora das crises durante a gestação e puerpério (YERBY & DEVINSKY, 1994).

Privação é definida como atraso por mais de 2 horas no horário habitual de sono para cada paciente e associada à má-aderência foi responsável por aumento das crises em 68% das gestações estudadas (SCHMIDT *et al.*, 1983).

2.4.1.7 Problemas psicológicos

Ansiedade constantemente é responsabilizada por vários pacientes como a causa do aumento na frequência das crises e está relacionada à piora no controle de crises em vários estudos (TEMKIN & DAVIS, 1984; LUCIANO *et al.*, 1992). A gestação é associada a aumento do esforço físico e emocional, possivelmente levando a distúrbios de sono como privação e hiperventilação, além de distúrbios nutricionais e depressão. É possível que em pacientes susceptíveis estes fatores contribuam para a piora no controle de crises na gestação (YERBY & DEVINSKY, 1994).

2.4.1.8 Suplementação de folato

Existem poucos estudos sobre a relação entre suplementação de folato e o controle de crises durante a gestação. Ácido fólico é administrado rotineiramente como suplementação em gestantes nas doses de 0,36mg a 5mg/dia para prevenção de defeitos do tubo neural (ANDERMANN *et al.*, 1992; REPORT..., 1998; YERBY, 2000). Alguns estudos relatam redução dos níveis de fenitoína e fenobarbital causados pela administração de ácido fólico (JANSEN & OLSEN, 1970; BAYLISS *et al.*, 1971; STRAUSS & BERNSTEIN, 1974), porém não se conhece o efeito na gestação e provavelmente a suplementação de folato não está associado com piora na frequência de crises (YERBY & DEVINSKY, 1994; DUNCAN *et al.*, 1999; GOLDMAN, 2000).

2.4.1.9 Consumo de álcool

Álcool é um potente indutor do sistema microssomal hepático e seu consumo excessivo pode causar diminuição dos níveis séricos das DAE como carbamazepina, fenitoína e fenobarbital, além de contribuir para má-adesão ao tratamento e ocorrência de privação do sono (HOPPENER *et al.*, 1983; CHAN, 1985). O uso de 3 a 4 doses por

ocasião está associado em pacientes com epilepsia fora da gestação a um aumento na frequência de crises nos dias seguintes a ingestão de álcool (CHAN, 1985; YERBY & DEVINSKY, 1994).

2.4.1.10 História natural das epilepsias e crises epiléticas

Epilepsia é uma condição crônica, com períodos de controle e exacerbação das crises, em que o prognóstico de algumas crises é mais favorável que outras. (JUUL-JENSEN & FOLDSPANG, 1983; KERÄNEN *et al.*, 1989; FORSGREN, 1992; SANDER, 1993; FERNANDES & SANDER, 1998). HAUSER & KURLAND realizaram um grande estudo epidemiológico em Rochester de 1935 a 1967 e a maioria (60%) das pacientes estudadas na população era portadora de crises parciais (HAUSER & KURLAND, 1975). Crises parciais ou de início localizado estão associadas em alguns estudos a maior possibilidade de aumento na frequência durante a gestação (CANGER *et al.*, 1982; REMILLARD *et al.*, 1982; OTANI, 1985; TANGANELLI & REGESTA, 1992; LOPES-CENDES *et al.*, 1992a; TOMSON *et al.*, 1994a) bem como pacientes com alta frequência de crises no período pré-gestacional (KNIGHT & RHIND, 1975; REMILLARD *et al.*, 1982; WILHELM *et al.*, 1990; LANDER & EADIE, 1991; LOPES-CENDES *et al.*, 1992a).

2.4.2 Sexo fetal

KNIGHT & RHIND (1975) relataram associação entre conceitos do sexo masculino e aumento na frequência de crises durante a gestação em 64,9% comparados com 30% do sexo feminino, no grupo de pacientes com epilepsia idiopática. Os autores justificaram os resultados porque uma “possível ligação entre os ataques e o sexo fetal pode também ser explicado em uma base hormonal”. Ensaio realizado posteriormente não conseguiram reproduzir estes resultados, sendo possivelmente de natureza fortuita.

2.4.3 Início da epilepsia durante a gestação

Durante a gestação, a presença de crises convulsivas sugere o diagnóstico de toxemia gravídica particularmente nas semanas finais da gravidez. Epilepsia cujo início coincide com a gestação é observada em 4,7 a 13% dos casos (KNIGHT & RHIND, 1975; SCHMIDT, 1982; LANDER & EADIE, 1991), estando dentro do esperado para a incidência na população geral.

Aproximadamente um terço das mulheres apresentam crises epiléticas exclusivamente durante o período menstrual, sugerindo a presença de fatores hormonais como possíveis precipitantes para a ocorrência das crises (SCHMIDT, 1982).

2.4.4 Estado de mal convulsivo

Estado de mal convulsivo (EMC) é definido por crises com duração igual ou superior a 30 minutos ou crises subintrantes sem recuperação da consciência durante os intervalos (TREIMAN, 1997). Suas causas incluem alterações cerebrovasculares, metabólicas, intoxicações, supressão do sono, infecções e traumas em pacientes não epiléticos (WALKER & SHORVON, 1996). Suspensão abrupta ou redução da dose de DAE é a causa mais freqüente em epiléticos (GARZON *et al.*, 2000). A presença de EMC implica em elevada taxa de mortalidade materna e perinatal. Nove mães e 14 neonatos faleceram durante ou imediatamente após episódio de estado de mal de um total de 29 casos estudados (TERAMO & HIILESMAA, 1982). Hipoxemia e acidose são responsáveis por redução na freqüência cardíaca fetal (TERAMO *et al.*, 1979), não observada durante os demais períodos da gestação (van GEIJN *et al.*, 1986). Durante a gestação estima-se em menos de 1% a ocorrência de EMC e não parece haver diferença entre a gestação e a população geral (McCLURE, 1955; RAMSEY *et al.*, 1978; SCHMIDT,

1982; OTANI, 1985; HIILESMAA *et al.*, 1985; GJERDE *et al.*, 1988; WILLHELM *et al.*, 1990; TOMSON *et al.*, 1994a; TOMSON, 1997; SAWHNEY *et al.*, 1996).

2.5 EFEITOS DA EPILEPSIA SOBRE O CONCEPTO

2.5.1 Malformações fetais

2.5.1.1 Malformações maiores

A presença de malformações fetais decorrentes da utilização crônica de DAE ou da epilepsia como se receava na antiguidade é a principal preocupação da gestante e seus familiares, com influência sobre a evolução da gestação e da epilepsia. A partir da experiência com talidomida e seus efeitos adversos teratogênicos (JANZ & FUCHS, 1964), vasta literatura é encontrada a respeito da relação entre epilepsia e medicações antiepiléticas sendo que poucas substâncias têm sido tão intensamente investigadas para a presença de possíveis efeitos teratogênicos quanto as DAE (FRIIS, 1997). O resultado da utilização de DAE durante a gestação pode ser dividida em malformações maiores e menores (anomalias congênitas). Malformações maiores são definidas por defeitos físicos que requerem intervenção médica ou cirúrgica, resultando em um distúrbio funcional maior (YERBY & DEVINSKY, 1994) causadas por uma anormalidade em estrutura embrionária essencial, presente ao nascimento (OGUNI, 1990) ou descoberta durante os primeiros três meses de vida e necessitando de intervenção antes do primeiro ano (SAMRÉM *et al.*, 1997). Podem ser sub-divididas em duas categorias: Defeitos do desenvolvimento (DD), decorrentes de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal e deformidades posturais e hérnias (DPH), causadas pela ação de forças mecânicas sobre o feto em desenvolvimento (OGUNI *et al.*, 1992). Malformações menores (anomalias congênitas) são desvios da morfologia normal e não necessitam de

intervenção (YERBY, 2000). Ambas podem ser observadas nos filhos de mães epiléticas em 03 situações. Por uma ação teratogênica intrínseca das DAE (STEEGERS-THEUNISSEN *et al.*, 1994), desencadeada por deficiência de folato dose-dependente (DANSKY *et al.*, 1982a; OGAWA *et al.*, 1982; ANDERMANN *et al.*, 1992; DANSKY *et al.*, 1992), pela atividade enzimática metabolizadora de DAE (BUEHLER *et al.*, 1990; FINNELL *et al.*, 1992) em indivíduos geneticamente predispostos (JANZ, 1982), pela interação ou adição de fatores ambientais e genéticos (GRANSTRÖM & GAILY, 1992; DURNER *et al.*, 1992; DUNCAN *et al.*, 2001) e também em alguns estudos possivelmente pela recorrência de crises generalizadas tipo tônico-clônicas no primeiro trimestre da gestação (LINDHOUT *et al.*, 1992). Esta última possibilidade não é completamente aceita (SHAPIRO *et al.*, 1976; KANEKO *et al.*, 1988; FRIIS, 1990; SILVER *et al.*, 1992).

Os estudos existentes na literatura calculam um risco 2 a 3 vezes maior para ocorrência de malformações fetais em filhos de mães epiléticas comparadas com a população geral (DRAVET *et al.*, 1992; LINDHOUT *et al.*, 1992; LINDHOUT & OMTZIGT, 1994; GAILY & GRANSTRÖM, 1992; FRIIS, 1979; JANZ, 1975). Estes estudos podem ser divididos em dois principais modelos; estudos de caso-controles e coortes (SAMRÉN & LINDHOUT, 1997).

Ensaios tipo caso-controle demonstram um aumento de 2 a 4 vezes na prevalência de epilepsia materna em filhos portadores de malformações congênitas maiores comparados com a prevalência de epilepsia materna na população geral (SHAPIRO *et al.*, 1976; MASTROIACOVO *et al.*, 1983; BERTOLLINI *et al.*, 1985). Estudos tipo coorte permitem estimativas do risco relativo e absoluto de um grupo exposto comparado com não exposto à DAE. Vários estudos, retrospectivos e prospectivos, tem sido realizados com diferenças na metodologia e população estudada; porém todos demonstram um aumento variável na prevalência de malformações maiores entre

nascidos de mães epiléticas comparados com não epiléticas (SAMRÉN & LINDHOUT, 1997). Alguns trabalhos estudam a diferença de risco entre o consumo de DAE na gestação por mulheres epiléticas e em gestantes não expostas à medicação (NAKANE *et al.*, 1982; DANSKY *et al.*, 1982a). Estes estudos demonstram uma freqüência de malformações em filhos de mães epiléticas que varia entre 1,25 a 14,0% (DEBLAY *et al.*, 1982; KANEKO *et al.*, 1988; YERBY *et al.*, 1992b; YERBY & DEVINSKY, 1994; CANGER *et al.*, 1999; KANEKO *et al.*, 1999) apresentando um risco 2 a 3 vezes maior para malformações maiores em filhos de mães epiléticas sob uso de DAE comparados com filhos de mulheres epiléticas não expostas à DAE e a população geral (4 a 6%), além de estarem submetidos a níveis mais elevados de DAE e a politerapia durante a gestação (KANEKO *et al.*, 1988; JONES *et al.*, 1989; NAKANE *et al.*, 1982; DANSKY *et al.*, 1982a; OGUNI, 1990; OMTZIG *et al.*, 1992; KANEKO *et al.*, 1992; LINDHOUT *et al.*, 1992).

Limitações de metodologia dificultam a separação do possível efeito teratogênico das DAE de uma também possível predisposição para defeitos estruturais no concepto ao nascimento relacionados com a epilepsia materna ou da influência teratogênica de crises durante a gestação (KOCH *et al.*, 1992; SAMRÉN & LINDHOUT, 1997). De maneira geral, todos os tipos de anomalias podem ser observados em filhos de mães epiléticas. As malformações maiores podem ser divididas em: fendas orofaciais, malformações cardíacas, anomalias do sistema nervoso central – defeitos de fechamento do tubo neural, malformações do aparelho digestivo e urogenital (MASNOU & JAMICECCOMORI, 2001).

Fendas orofaciais são as malformações mais freqüentemente observadas em filhos de mães epiléticas expostas a DAE durante a gestação (30%), seguidas por malformações cardíacas e defeitos do tubo neural (BJERKEDAL, 1982; ANDERMANN *et al.*, 1982b; BECK-MANNAGETTA *et al.*, 1982; ROSA, 1991; YERBY & DEVINSKY, 1994).

Algumas DAE estão associadas a maior risco de ocorrência de malformações específicas como valproato e carbamazepina com spina bífida, demonstrando que o risco geral se mantém em aumento de 2 a 3 vezes, com variação no padrão e espectro dos defeitos (ROSA, 1991; KLEPEL & FREITAG, 1992; KOCH *et al.*, 1992; SAMRÉM & LINDHOUT, 1997; SIJBEN *et al.*, 1999; ANDERMANN *et al.*, 1999; KANEKO *et al.*, 1999; DIAV-CITRIN *et al.*, 2001; DUNCAN *et al.*, 2001). Associação de fenobarbital com cafeína e terapia combinada com carbamazepina, valproato de sódio e clonazepan estão associados a maior risco de malformações quando comparados com monoterapia frente as mesmas DAE sem cafeína (SAMRÉN *et al.*, 1999).

As primeiras descrições formais de malformações fetais em gestantes epiléticas foram feitas em estudo retrospectivo com 426 pacientes epiléticas das quais 262 sob uso de DAE, observando que anomalias ocorriam mais freqüentemente com barbitúricos e hidantoinatos, não sendo significativamente maiores que na população em geral (JANZ & FUCHS, 1964). A evolução do tratamento, com administração de menores doses e uso de monoterapia, evitando-se barbitúricos e hidantoinatos tem demonstrado que a ocorrência de malformações fetais exibe um decréscimo na comparação com séries de pacientes do mesmo serviço (OGUNI, 1990; OGUNI *et al.*, 1992).

Quadro 2 – Categorias de Risco para Teratogenicidade

CATEGORIA	INTERPRETAÇÃO
A	Estudos controlados não comprovaram risco fetal no primeiro trimestre e a possibilidade de dano fetal é remota.
B	Estudos animais não demonstraram risco fetal ou alguns estudos mostraram efeitos adversos não confirmados na mulher.
C	Efeitos adversos sobre o feto em estudos animais, sem estudos controlados em mulheres. Estudos não disponíveis. Pesar risco-benefício.
D	Evidencia positiva de risco fetal, com benefícios aceitáveis.
X	Estudos em animais ou humanos comprovam anormalidades fetais. Contra-indicados na gestação.

Modificado de YERBY, 2000

Todas as DAE são consideradas como pertencentes à categoria C, exceto fenobarbital, fenitoína, primidona, trimetadiona e valproato, classificados como D.

Os efeitos teratogênicos das DAE mais recentes (felbamato, gabapentina, tiagabina, e topiramato) são desconhecidos até o momento. Relatos de gestações sob uso de tiagabina (NEPPE, 2000) e lamotrigina (ELDRIDGE & TENNIS, 1995; TOMSON *et al.*, 1997) tem demonstrado ocorrência de malformações em até 7,5% das gestações em politerapia, e 3,4% em monoterapia.

2.5.1.2 Malformações menores

Malformações menores são defeitos estruturais encontrados no desenvolvimento de um órgão ou membro que afeta a função, porém não resulta em séria enfermidade ou morte se não for corrigida cirurgicamente (DELGADO-ESCUETA & JANZ, 1992) ou também definidas como alterações morfológicas que não implicam em conseqüências médicas ou cosméticas sérias para o paciente (ANDERMANN *et al.*, 1982 b). Muitas anomalias menores tem sido descritas associadas a uso de DAE durante a gestação e a combinação de achados tem recebido o termo de síndrome fetal de anticonvulsivantes. Esta denominação não é adequada visto que alguns aspectos são observados com o consumo de outras substâncias como álcool (ANDERMANN *et al.*, 1982 b; HAUSER & HESDORFFER, 1990). A ocorrência de uma anomalia menor congênita isolada é comum, estimada em cerca de 14% na população geral, porém a associação de várias anomalias é vista em 4% (GAILY & GRANSTRÖM, 1992). Um padrão específico de múltiplas anomalias sugere uma etiologia específica como anormalidade cromossômica ou teratogenicidade (GAILY & GRANSTRÖM, 1992).

O quadro 3 resume os aspectos clínicos mais freqüentes das síndromes fetais, dos quais apenas hipoplasia digital e hipertelorismo têm sido consistentemente associadas com exposição a DAE.

Quadro 3 – Síndromes Fetais das Drogas Antiepilépticas

DAE	ASPECTOS CLÍNICOS	
TRIMETADIONA	Atraso no desenvolvimento Olhos oblíquos Implantação baixa de orelhas Retardo do crescimento intrauterino Anomalias cardíacas Dificuldade de fala Prega epicantal	Dentição irregular Microcefalia Hérnia inguinal Prega simiesca
FENITOÍNA	Anomalia craniofacial Ponte nasal curta Nariz curto arrebitado Implantação baixa de orelhas Lábios proeminentes Prega epicantal	Hipertelorismo Boca ampla Ptose ou estrabismo Hipoplasia digital distal Retardo do crescimento intrauterino Deficiência mental
VALPROATO	Anomalia craniofacial Prega epicantal inferior Nariz pequeno antevertido Philtrum superficial Ponte nasal plana	Grande lábio superior Boca vertida para baixo Extremidades finas e vermelhas
PRIMIDONA	Fronte hirsuta Base nasal grossa Hipoplasia digital distal Narina antevertida	Philtrum longo Lábio superior fino Retardo psicomotor
CARBAMAZEPINA	Prega epicantal Nariz curto Philtrum longo Elevação das fissuras palpebrais	Unhas hipoplásicas Microcefalia Atraso no desenvolvimento
FENOBARBITAL	Atraso no desenvolvimento Nariz curto Ponte nasal baixa Hipertelorismo Prega epicantal Ptose	Implantação baixa de orelhas Boca ampla Lábios protrusos Prognatismo Hipoplasia digital distal

Modificado de YERBY *et al.*, 1992

2.5.2 Amamentação

A utilização das DAE costuma ser mantida durante a gestação e após o parto. Mesmo tendo a puérpera feito uso adequado de medicação anticonvulsivante, uma das perguntas feitas refere-se a segurança da amamentação do concepto. A decisão de amamentar ou não deve ser tomada baseada na consideração de vários fatores como a vontade da mãe, número de DAE em uso, níveis séricos maternos, condição clínica do neonato e perfil farmacocinético das DAE com suas diferentes taxas de excreção no leite materno (valproato de sódio 5-10%, fenitoína 30%, fenobarbital 40%, carbamazepina 45%, primidona 60%, etossuximida 90% e lamotrigina 23 a 50%). Concentrações das DAE no leite diferem substancialmente no início e final da amamentação e do seio direito para o esquerdo, além do teor de gordura e proteínas (VINGE, 1997). Sinais evidentes de sedação excessiva do neonato ou irritabilidade usualmente observada com medicações sedativas podem recomendar a suspensão da amamentação (Commission on genetics, pregnancy, and the child, International League Against Epilepsy, 1993). Revisão da relação entre DAE e amamentação (VINGE, 1997), observou que fenitoína e carbamazepina são drogas seguras, poucos efeitos sobre o concepto são relatados, com baixas concentrações determinadas nos lactentes. Poucos dados são disponíveis sobre oxcarbazepina, felbamato, lamotrigina, vigabatrina e gabapentina (TOMSON *et al.*, 1997; OHMAN *et al.*, 2000). Etossuximida, usada predominantemente para crises de ausência e atualmente não disponível no Brasil, é secretada no leite em altas doses, com concentrações próximas da faixa terapêutica no lactente não havendo, entretanto, sinais de risco aumentado para o concepto. Fenobarbital e primidona podem acumular-se no lactente, causando sonolência ou irritabilidade, além de hipertonia e fome excessiva em criança que adormece rapidamente após o início da alimentação. Valproato apresenta baixa taxa de excreção no leite, com baixos níveis no lactente, porém reações

idiossincráticas podem ocorrer como trombocitopenia e anemia, possivelmente por metabólitos não mensurados (VINGE, 1997).

Em alguns casos é recomendável reduzir ou interromper a amamentação durante o período neonatal precoce, quando os níveis das DAE são altos e os efeitos sedativos são maiores, traduzidos por sucção débil e sonolência durante a amamentação levando a inadequado ganho ponderal (KANEKO *et al.*, 1982).

2.5.3 Desenvolvimento psicomotor

Vários fatores internos e externos podem causar distúrbios do desenvolvimento cerebral durante a gestação e os primeiros anos de vida, como traços genéticos e exposição a agentes teratogênicos. Entre estes, encontram-se as drogas antiepiléticas que na maioria dos casos apresentam atraso no desenvolvimento psicomotor como um dos aspectos das síndromes fetais (BECK-MANNAGETTA & JANZ, 1982; VERT *et al.*, 1982; GRANSTRÖM & GAILY, 1992).

NELSON & ELLENBERG (1982), avaliaram até a idade de 7 anos os filhos de 54000 gestantes, seguidas no projeto colaborativo perinatal do National Institute of Neurological and Communicative disorders and Stroke (NCPD) e encontraram um aumento de 2 vezes no risco de baixo índice de QI, resultados semelhantes à coorte com 84 crianças avaliadas sob politerapia que apresentavam menores índices de desempenho no index de desenvolvimento mental, comparada com expostas a monoterapia e controles (LEAVIT *et al.*, 1992). Em alguns estudos, o atraso no desenvolvimento observado tende a normalizar durante o período escolar (BECK-MANNAGETTA & JANZ, 1982; JÄGER-ROMAN *et al.*, 1982).

2.5.4 Síndromes hemorrágicas

Tem sido descrito que o uso de DAE durante a gestação está associado a maior incidência de distúrbios da coagulação (BATTINO *et al.*, 1982; VERT & DEBLAY, 1982). O mecanismo envolvido é desconhecido, levando a uma deficiência de vitamina K no feto e a um aumento de uma forma anômala de protrombina. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, etossuximida, vigabatrina, primidona e diazepam têm sido apontados como responsáveis (YERBY, 2000). A Academia Americana de Neurologia recomenda a suplementação rotineira de vitamina K1 por via oral na dose de 10 mg/dia para a gestante da 36^a semana gestacional até o parto e 1 mg por via intramuscular ou endovenosa para o neonato ao nascimento (DELGADO-ESCUETA & JANZ, 1992).

2.6 ELETRENFALOGRAMA

Epilepsia é uma condição associada a alterações eletrencefalográficas ictais e interictais típicas, úteis para a classificação, avaliação e tratamento. Existem poucos estudos sobre o padrão eletrencefalográfico de mulheres não epiléticas na gravidez, sendo relatado apenas aumento na frequência alfa ou voltagem do traçado no início da gestação (GIBBS & REID, 1942; GIACINTO *et al.*, 1979). BARDY *et al.*, (1988), estudou 99 gestantes epiléticas e observou um leve aumento na frequência alfa durante a gestação, porém não encontrou modificação no número de descargas epileptiformes interictais na gestação e na correlação entre os achados do EEG e modificação na frequência das crises. O padrão de anormalidades interictais no EEG antes e durante a gravidez foi comparado com os níveis séricos totais das DAE e piora no controle de crises epiléticas em 36 gestantes. As pacientes foram divididas em 2 grupos, com piora na frequência de crises e com frequência inalterada. O montante de anormalidades

epileptiformes interictais entre os grupos não foi diferente durante a gestação. Os níveis séricos totais apresentaram uma redução estatisticamente significativa durante a gestação sem, contudo exibirem diferença estatística entre as pacientes que apresentaram piora no controle de crises e as inalteradas. Concluíram que a piora no controle de crises na gestação não estava correlacionado com diminuição nos níveis totais das DAE e anormalidades interictais no EEG (LOPES-CENDES *et al.*, 1992c).

3. OBJETIVOS

-
1. Avaliar a frequência das crises nos diversos períodos da gestação e puerpério de mulheres epiléticas, atendidas no Ambulatório de Epilepsia e Gestação, do Hospital das Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).
 2. Determinar a relação entre a frequência das crises epiléticas com o tipo de crise, tipo de epilepsia, idade materna, escolaridade, paridade, etiologia, frequência prévia de crises, ganho de peso materno e duração da epilepsia, durante a gestação e períodos pré-gestacional e puerpério.

4. CASUÍSTICA E METODOLOGIA

4.1 CASUÍSTICA

Foram atendidas 109 pacientes, gestantes, portadoras de epilepsia, no Ambulatório de Epilepsia e Gestação do HC -Unicamp, durante o período de julho de 1991 a setembro de 1999. Destas foram selecionadas 50 pacientes de acordo com os seguintes critérios.

Critérios de inclusão:

1. Incluímos as Gestantes atendidas até o final da 19^a. semana de gravidez, dentro do período do segundo trimestre gestacional (GJERDE *et al.*, 1988; TOMSON *et al.*, 1994). A nossa definição deste período foi baseada nos trabalhos acima citados visando obter informações mais seguras sobre a frequência de crises.
2. Portadoras de epilepsia, diagnosticadas conforme os critérios da Liga Internacional de Epilepsia 1981 (ILAE).
3. Início da epilepsia anterior ao diagnóstico da gravidez.
4. Manutenção do acompanhamento durante o período gestacional e durante três meses do puerpério.

Critérios de exclusão:

1. Pacientes com crise única.
2. Pacientes com crises que ocorreram exclusivamente no período gestacional.
3. Pacientes que apresentaram toxemia gravídica.

-
4. Pacientes com atendimento inicial no Ambulatório de Epilepsia após a 20^a semana de gestação foram excluídas do seguimento para reduzir a possibilidade de falsa estimativa de crises.
 5. Pacientes que tiveram gestação terminada em aborto espontâneo ou provocado antes da 24^a semana.

4.2 METODOLOGIA

Preenchimento de protocolo - ficha de identificação e anamnese. (anexo 1)

Classificação das crises epiléticas e epilepsias de acordo com a normatização da Classificação Internacional de Crises Epiléticas da ILAE (1981, 1989), com critérios clínico-eletrencefalográficos, baseados em informações obtidas com pacientes ou testemunhas (anexo 2).

A frequência pré-gestacional de crises foi obtida de modo retrospectivo através de informações fornecidas pelas pacientes e/ou acompanhantes ou por intermédio de prontuário hospitalar quando disponível.

O acompanhamento neurológico foi realizado pelo investigador durante todo o estudo, com consultas a cada dois meses durante a gestação.

Todas as pacientes faziam uso de DAE, exceto três gestantes, no início do seguimento.

Quarenta e uma gestantes foram mantidas em monoterapia, seis em politerapia com duas medicações e nenhuma com três ou mais DAE.

Todas as pacientes foram orientadas a manter o uso e número de DAE durante a gestação e a dose foi ajustada apenas para obter controle das crises tônico-clônicas generalizadas.

Cinquenta gestantes deram a luz a 49 crianças (1 parto gemelar e 2 óbitos com 38 e 39 semanas, decorrentes de hipertensão arterial severa e trabalho de parto prematuro). Quatro apresentavam malformações maiores, divididos em: Defeitos do desenvolvimento - 1 (malformação do ducto lacrimal direito) e deformidades posturais e hérnias – 3 (1 pé torto congênito, 1 hérnia inguinal e 1 hérnia umbilical).

As crises foram divididas em crises parciais (simples ou complexas) e generalizadas (tônico-clônicas, atônicas, tônicas, ausências e mioclônicas).

As epilepsias foram divididas em parciais (início localizado) e generalizadas.

O puerpério foi definido como período que compreende os três meses seguintes ao parto.

Analisamos a modificação na frequência de crises durante a gestação, comparando a média do período de nove meses pré-gestacional, três trimestres durante a gravidez e três meses no puerpério.

Adotamos e modificamos os critérios para definição de mudança na frequência de crises baseados em estudo realizado em Milão e Paris (CANGER *et al.*, 1982). O aumento ou diminuição na frequência durante a gestação foi considerado como a mudança de faixa, de acordo com a classificação a seguir.

A – Pacientes livres de crises.

B – Pacientes com menos de uma crise por mês.

C – Pacientes com uma a três crises por mês.

D – Pacientes com uma a seis crises por semana.

E – Pacientes com crises diárias.

F – Pacientes com mais de uma crise por dia.

A média aritmética obtida no período pré-gestacional foi classificada dentro de uma das seis faixas e comparada com a média de cada trimestre durante a gestação e puerpério, também classificada dentro das seis faixas de frequência.

A média por trimestre pré-gestacional foi comparada com as médias trimestrais durante a gravidez e puerpério, sendo definido que:

- a. Um ou dois tipos de crise com ambos aumentando ou diminuindo, a passagem de uma faixa para outra define a mudança da frequência.
- b. Em dois tipos de crises, com diferentes comportamentos, consideramos a maior variação da crise clinicamente mais importante, como crises tônico-clônicas > parciais complexas > simples.
- c. Em dois tipos de crises, com mesma variação, uma aumentando e outra diminuindo, consideramos a variação da crise clinicamente mais importante como tônico-clônicas > parciais complexas > simples.

As crises eram registradas em calendário pelas pacientes como “ameaças” – crises parciais e “fortes” - crises generalizadas. Além destes tipos de crises havia o registro de abalos musculares (mioclonias) e desligamentos (crises de ausências).

Privação de sono foi considerada apenas nas pacientes que fizeram menção espontânea e nas portadoras de epilepsia primariamente generalizada, como mioclônica juvenil, epilepsia com crises tônico-clônicas do despertar e ausência, não sendo observado em nossa amostra.

4.2.1 Eletrencefalograma (EEG)

1. Foram realizadas durante cada trimestre gestacional e puerpério, ao menos um exame de EEG, no laboratório de EEG do HC-Unicamp.
2. As montagens utilizadas foram as preconizadas pela Associação Americana de EEG (AEEGS, 1986) e a colocação de eletrodos pelo sistema 10 – 20 (JASPER, 1958).
3. Os aparelhos utilizados foram da marca Berger e Meditron, de 8 ou 16 canais.
4. A leitura dos laudos foi realizada pela equipe de eletrencefalografistas do HC-Unicamp e os exames foram feitos em vigília e quando possível sob sono espontâneo.
5. Os resultados foram definidos como:
 - a. Normal.
 - b. Anormal: Consideramos como anormalidade não epileptiforme a presença de onda lenta focal ou generalizada e anormalidade epileptiforme: focal ou generalizada a ocorrência de espículas ou ondas agudas focais, multifocais e complexo espícula-onda lenta generalizadas.

4.2.2 Dosagens séricas de DAE

Em cada consulta neurológica foi coletada uma amostra sangüínea para dosagem de níveis plasmáticos totais das DAE, pela manhã, apenas antes da tomada da primeira dose.

Os valores obtidos referem-se às frações totais das DAE, e foram dosadas fenobarbital, fenitoína e carbamazepina. Não foram realizadas dosagens de valproato de

sódio ou benzodiazepínicos. Não foram utilizadas novas DAE como topiramato, lamotrigina ou vigabatrina.

Os resultados foram classificados em faixas.

A – Abaixo da faixa terapêutica

B – Dentro da faixa terapêutica

C – Acima da faixa terapêutica

Os valores normais estão listados abaixo.

Fenitoína: 10 – 20 µg/ml (WILDER & RANGEL, 1989)

Carbamazepina: 4 – 12 µg/ml (LOISEAU & DUCHE, 1989)

Fenobarbital: 10 – 40 µg/ml (PAINTER, 1989)

4.2.3 Tomografia computadorizada craniana

Foram realizadas 39 tomografias de crânio (TC), sem contraste, após o parto, agendadas no HC-UNICAMP.

Os aparelhos utilizados foram de duas marcas, modelos Siemens® e GE®.

Os laudos foram definidos pela equipe de neuro-radiologia do serviço de radiologia do HC-UNICAMP.

Os resultados foram considerados como dois tipos:

1. Normal: não identificada nenhuma anormalidade.
2. Anormal: qualquer desvio da normalidade.

4.2.4 Ressonância magnética encefálica

Os exames de ressonância magnética encefálica (RME) foram realizados em 08 pacientes nas dependências do HC-Unicamp, em aparelho 2T (Elscent Prestige®, Haifa, Israel) utilizando nosso protocolo para epilepsia: (a) cortes sagitais com 6 mm de espessura T1 spin-echo, (TR=430, TE=12) para melhor orientação das imagens subsequentes; (b) corte coronal em T1 “inversion recovery” com 3mm de espessura (flip angle=200°; TR=2800-3000, TE=14, inversion time TI=840, matrix=130X256, FOV=16X18 cm);(c) corte coronal em T2 weighted “fast spin echo” (FSE), com 3-4mm de espessura, (flip angle=120°; TR=4800, TE=129, matrix=252X320, FOV=18X18cm),(d) corte axial com imagens paralelas ao eixo longo do hipocampo em T1 gradient echo(GRE) com 3mm de espessura,(flip angle=70°, TR=200, TE=5, matrix=180X232, FOV=22X22 cm); (e) corte axial em T2 FSE, com 4mm de espessura, (tip angle- 120°, TR=6800, TE=129, matrix 252X328, FOV=21X23cm), sendo os resultados definidos pela equipe de neuro-radiologia do serviço de radiologia.;

Os resultados foram definidos como:

1. Normal: ausência de qualquer anormalidade.
2. Anormal: qualquer desvio da normalidade.

4.2.5 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada com o auxílio de assessor estatístico, que utilizou os testes de chi-quadrado e exato de Fischer com o objetivo de verificar a associação das variáveis de interesse, como idade, etiologia, número de gestações,

duração da epilepsia, tipo de epilepsia e de crises, antecedente familiar de epilepsia e escolaridade.

Utilizado o teste não-paramétrico de Wilcoxon para comparação do ganho ponderal durante a gestação com os grupos que tiveram e não tiveram piora no controle de crises.

Utilizado também o teste de Friedman, para comparar a frequência média de crises nos três momentos de acompanhamento (pré-gestação, gravidez e puerpério), considerando o pareamento dos dados e número de grupos.

O coeficiente de Correlação de Spearman foi aplicado para avaliar a correlação da frequência das crises entre os diferentes momentos estudados (pré-gestação, gestação e puerpério).

5. RESULTADOS

As características demográficas das 50 pacientes estudadas estão na tabela XX do anexo 3.

Tabela I - Características clínicas das epilepsias

TEMPO DE EPILEPSIA	CLASSIFICAÇÃO	ETIOLOGIA	TIPO DE EPILEPSIA	TIPO DE CRISE(S)	SÍNDROME EPILEPTICA
7 meses	Criptogênica		EF	CPC/CTCG	GS
168 meses	Criptogênica		EF	CPC/CTCG	GS
396 meses	Sintomática	Cisticercose	EF	CPS/CPC/CTCG	GS
48 meses	Criptogênica		EF	CPC/CTCG	GS
348 meses	Criptogênica		EF	CPC/CTCG	GS
156 meses	Criptogênica		EF	CPS/CPC/CTCG	GS
180 meses	Idiopática		EG	CTCG	GP
6 meses	Criptogênica		EF	CPC/CTCG	GS
120 meses	Idiopática		EG	CM/CA/CTCG	GP
192 meses	Criptogênica		EG	CTCG	GP
168 meses	Idiopática		EG	CA	GP
300 meses	Sintomática	Cisticercose	EF	CPS/CPC/CTCG	GS
8 meses	Criptogênica		EF	CPC/CPC	P
132 meses	Idiopática		EG	CM/CTCG	GP
204 meses	Criptogênica		EF	CPC	P
312 meses	Sintomática	A H	EF	CPC/CTCG	GS
60 meses	Criptogênica		EG	CTCG	GP
180 meses	Criptogênica		EF	CPS/CPC	P
168 meses	Criptogênica		EF	CPS/CPC	P
84 meses	Sintomática	Cisticercose	EF	CPS/CPC/CTCG	GS
48 meses	Sintomática		EG	CTCG	GP
120 meses	Criptogênica		EF	CPS/CPC	P
22 meses	Criptogênica		EG	CTCG	GP
240 meses	Sintomática	Cisticercose	EF	CPS/CTCG	GS
60 meses	Criptogênica		EG	CTCG	GP
168 meses	Criptogênica		EF	CPC/CTCG	GS
34 meses	Criptogênica		EF	CPC/CTCG	GS
84 meses	Idiopática		EG	CM/CTCG	GP
36 meses	Criptogênica		EF	CPC/CTCG	GS
132 meses	Criptogênica		EF	CPS/CPC/CTCG	GS
9 meses	Criptogênica		EF	CPC	P
36 meses	Criptogênica		EF	CPS/CPC/CTCG	GS
60 meses	Criptogênica		EF	CPC/CTCG	GS
72 meses	Criptogênica		EF	CPS/CPC/CTCG	GS

180 meses	Criptogênica		EF	CPS/CPC	P
312 meses	Criptogênica		EG	CPC/CTCG/CM	GP
36 meses	Criptogênica		EG	CM/CTCG	GP
48 meses	Criptogênica		EG	CTCG	GP
36 meses	Sintomática	Cisticercose	EF	CPS/CPC/CTCG	GS
444 meses	Criptogênica		EF	CPC/CTCG	P
120 meses	Criptogênica		EF	CPS/CPC/CTCG	GS
192 meses	Criptogênica		EF	CPS/CPC	P
24 meses	Criptogênica		EF	CPS/CTCG	GS
132 meses	Criptogênica		EF	CPS/CPC/CTCG	GS
240 meses	Criptogênica		EF	CPSA/CPC/CTCG	GS
168 meses	Criptogênica		EF	CPS/CPC/CTCG	GS
240 meses	Criptogênica		EF	CPS/CPC/CTCG	GS
204 meses	Idiopática		EG	CM/CTCG	GP
264 meses	Sintomática	Displasia	EF	CPS/CPC/CTCG	GS
11 meses	Criptogênica		EG	CTCG	GP

A duração média da epilepsia foi de 140,18 meses (7 meses – 37anos).

AH – Atrofia hipocampal; EF – epilepsia focal (início localizado); EG – epilepsia de início generalizado; CPS - crise parcial simples; CPC - crise parcial complexa; CA – crise de ausência; CM – crise mioclônica; CTCG – crise tônico-clônica generalizada; GS – Crise secundariamente generalizada; GP – Crise primariamente generalizada; P – Crise parcial.

Tabela II - Comparação da frequência média de crises no período pré-gestacional, gravídico e puerperal em 50 pacientes

Períodos	N	Média	Desvio Padrão	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mínimo	Máximo	P – valor
Pré-Gestação	50	5,1	9,1	0,84	0,0	5,3	0,0	33,3	p=0,073
Gestação	50	5,5	10,7	0,84	0,3	5,8	0,0	57,0	
Puerpério	50	7,4	21,4	0,00	0,0	4,3	0,0	120,0	

Não se observam evidências de diferença na frequência média de crise nos três momentos de acompanhamento no nível de 5%(p>0.05; teste de Friedman).

Gráfico I - Correlação da frequência média de crises entre o período pré-gestacional e gestação

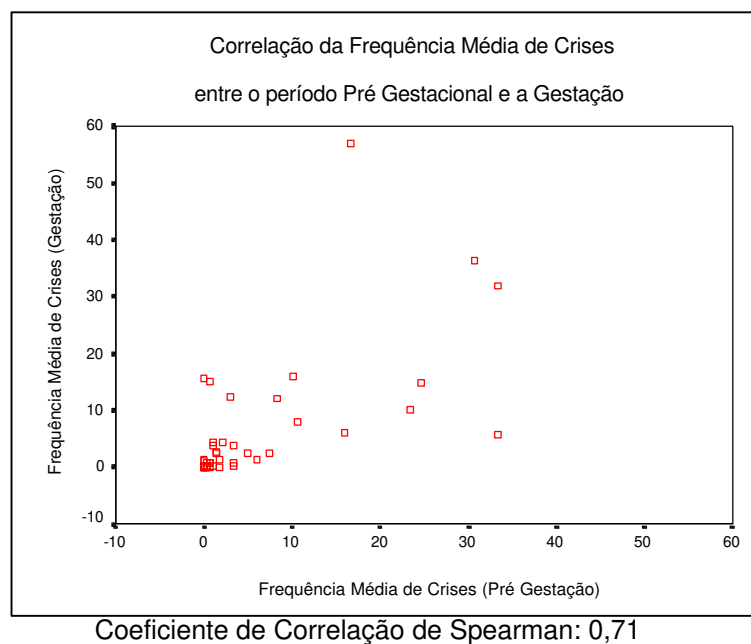


Tabela III - Frequência de crises nos períodos pré-gestacional, gravídico e puerperal em 50 pacientes

FAIXAS DE FREQUÊNCIA	PRÉ – GEST		GESTACIONAL		PUERPÉRIO	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
A – Livres de crises	14	28	11	22	26	52
B - < 1 crise ao mês	20	40	22	44	11	22
C – 1 a 3 crises ao mês	07	14	07	14	06	12
D – 1 a 6 crises/ semana	09	18	10	20	05	10
E – crises diárias	-		-		01	2
F - > 1 crise ao dia	-		-		01	2
TOTAL	50	100	50	100	50	100

Tabela IV - Frequência de crises durante a gestação nas 50 pacientes estudadas em relação ao período pré-gestacional

Resultado	Nº	%
Livre de crises/Inalteradas	23	46
Melhora	13	26
Piora	14	28
Total	50	100

Tabela V - Frequência de crises durante o puerpério nas 50 pacientes estudadas em relação ao período pré-gestacional

Resultado	Nº	%
Livre de crises/Inalteradas	17	34
Melhora	24	48
Piora	09	18
Total	50	100

Tabela VI - Frequência de crises durante a gestação e puerpério no “grupo de epilepsia benigna”

Resultado	Gestação		Puerpério	
Melhora	5	14,7%	16	47,0%
Piora	13	38,2%	7	20,5%
Inalterada	10	29,4%	7	20,5%
Livre de crises	6	17,6%	4	11,7%

“Epilepsia benigna”, definida como pacientes com classificação A e B no período pré-gestacional.

Tabela VII - Frequência de crises durante a gestação e puerpério no grupo de 14 pacientes classificadas como livres de crises no período pré-gestacional

Resultado	Gestação		Puerpério	
Livres de crises/Inalteradas	6	42,8%	8	57,2%
Piora	8	57,2%	6	42,8%
Total	14	100%	14	100%

(n = 14)

Quatorze gestantes estavam livres de crises na fase pré-gestacional, 6 mantiveram-se livres de crises na gestação e destas, 4 continuaram controladas no puerpério. Das oito livres de crises que pioraram na gestação, 4 melhoraram no puerpério.

Tabela VIII - Frequência de crises durante a gestação e puerpério no grupo de 20 pacientes classificadas com menos de uma crise por mês no período pré-gestacional

Resultado	Gestação		Puerpério	
Melhora + livre de crises	5	25%	16	80%
Piora	5	25%	1	5%
Inalterada	10	50%	3	15%

(n = 20)

Tabela IX - Frequência de crises durante a gestação e puerpério no grupo de 16 pacientes classificadas com frequência acima de uma crise por mês no período pré-gestacional

Resultado	Gestação		Puerpério	
Melhora	8	50,0%	6	37,5%
Piora	1	6,3%	2	12,5%
Inalterada	7	43,7%	6	37,5%
Livre de crises	-	-	2	12,5%

(n = 16)

Tabela X - Piora na frequência de crises durante os trimestres da gestação e puerpério

Trimestre	Resultados
1º	03
2º	07
3º	01
1º e 2º	02
1º e 3º	01
Puerpério	06

(n=14)

Observamos que 2/14 (14,2%) das mulheres apresentaram piora no terceiro trimestre, 9/14 (64,2%) pioraram no segundo trimestre, 6/14 (42,8%) apresentaram piora no primeiro trimestre. Seis das 14 mulheres (42,8%) com piora gestacional também apresentaram piora no puerpério. Portanto não houve predomínio de piora em nenhum trimestre gestacional específico.

Avaliamos o ganho ponderal entre 14 (28%) gestantes com piora na frequência de crises durante a gestação comparada com as 36 (72%) pacientes sem piora no controle de crises e não observamos diferença estatisticamente significativa entre o grupo de pacientes com pior evolução e as que não-pioraram ($p=0,9828$) com relação ao ganho de peso do 3º trimestre em relação ao 1º trimestre.

Foi utilizado o teste Não-Paramétrico de Wilcoxon para comparação dos grupos.

Gráfico II – Comparação do ganho de peso do 3º trimestre em relação ao 1º trimestre da gestação

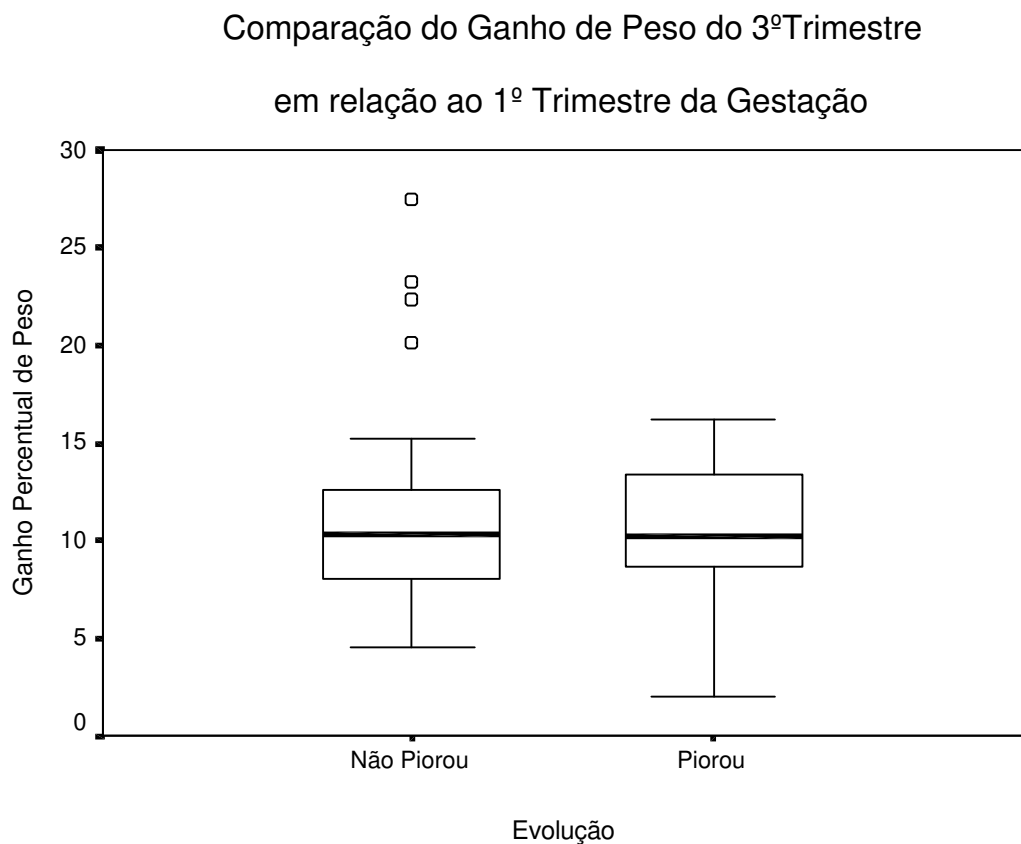


Tabela XI - Comparação das freqüências de crises na gestação em relação ao período pré-gestacional para as diferentes etiologias

Etiologia	Piora	%	Não Piora	%	Total	%
Criptogênica	8	22,9%	27	71,1%	35	100%
Idiopática	4	66,7%	2	33,3%	6	100%
Sintomática	2	22,2%	7	77,8%	9	100%
Total	14	28,0%	36	72,0%	50	100%

Teste exato de Fischer (p = 0,115)

Não foi observada correlação significativa entre a etiologia e a piora das crises durante a gestação.

Tabela XII - Comparação das freqüências de crises na gestação em relação ao período pré-gestacional segundo a idade da paciente (< versus 25 anos)

Idade	Piora	%	Não Piora	%	Total	%
Até 24 anos	10	40,0%	15	60,0%	25	100,0%
25 anos ou mais	4	16,0%	21	84,0%	25	100,0%
Total	14	28,0%	36	72,0%	50	100,0%

$\chi^2(1) = 3,57$ (p = 0,059)

Não foi observada correlação estatisticamente significativa entre idade materna e piora na freqüência durante a gestação, porém observamos uma tendência de pacientes mais jovens apresentarem piora no controle durante a gestação.

Tabela XIII - Comparação das freqüências de crises na gestação em relação ao período pré-gestacional e número de gestações

Número de gestações	Piora	%	Não Piora	%	Total	%
1 gestação	9	31,0%	20	69,0%	29	100,0%
Mais de 1 gestação	5	23,8%	16	76,2%	21	100,0%
Total	14	28,0%	36	72,0%	50	100,0%

$\chi^2(1) = 0,32$ (p = 0,574)

Não foi observada correlação estatística entre paridade e aumento na frequência de crises.

Tabela XIV - Comparação das frequências de crises na gestação em relação ao período pré-gestacional e tempo de epilepsia

Faixas	Piora	%	Não Piora	%	Total	%
Até 5 anos	4	22,2%	14	77,8%	18	100,0%
5 a 15 anos	7	38,9%	11	61,1%	18	100,0%
Acima de 15 anos	3	21,4%	11	78,6%	14	100,0%
Total	14	28,0%	36	72,0%	50	100,0%

$\chi^2(2) = 1,657$ ($p = 0,437$)

Não observamos correlação entre o tempo de epilepsia e aumento na frequência de crises durante a gestação.

Tabela XV - Comparação das frequências de crises na gestação em relação ao período pré-gestacional e a síndrome epiléptica

Síndrome epiléptica	Piora	%	Não Piora	%	Total	%
Início generalizado	5	33,3	10	66,7	15	100,0
Início localizado	9	25,7	26	74,3	35	100,0
Total	14	28,0	36	72,0	50	100,0

$\chi^2(1) = 0,302$ ($p = 0,582$)

Não foi observada correlação estatisticamente significativa entre tipo de epilepsia e aumento na frequência durante a gestação.

Tabela XVI - Comparação das freqüências de crises na gestação em relação ao período pré-gestacional e tipo de crise

Tipo de crise	Piora	%	Não Piora	%	Total	%
Primaria/ generalizada	5	33,3	10	66,7	15	100,0
Secundaria/ generalizada	6	23,1	20	76,9	26	100,0
Parcial	3	33,3	6	66,7	9	100,0
Total	14	28,0	36	72,0	50	100,0

$\chi^2(2) = 0,651$ ($p = 0,722$)

Analizamos a presença de antecedente familiar de epilepsia ($p = 0,723$) e a escolaridade, dividida em até o primeiro grau e acima do primeiro grau ($p = 0,659$), não sendo observada correlação estatisticamente significante entre as variáveis e a piora no controle das crises na gestação.

Tabela XVII - Resultado de EEG nas pacientes com piora na freqüência de crises durante a gestação

Resultado	1 trimestre	2 trimestre	3 trimestre	Puerpério
Normal	7 (50%)	8 (57%)	7 (50%)	8 (57%)
Anormal	4 (28%)	5 (35%)	5 (35%)	6 (42%)
Total	11 (78%)	13 (92%)	12 (85%)	14 (100%)

$\chi^2(2) = 0,08$ ($p = 0,780$)

Não observamos relação entre o resultado do EEG e a piora na freqüência de crises.

Tabela XVIII - Dosagens séricas das DAE utilizadas pelas 14 pacientes com piora na frequência das crises durante a gestação e puerpério

NOME	DAE 1	DAE 2	DS 1T	DS 2T	DS 3T	DS P	TRIMESTRE
TFS	FB 100			A	A	A	3
CRRV	CBZ 600		B	B	B		2
RSM	VA 750		ND	ND	ND	ND	2
SVF	DPH 300			A	A	C	2
MMO	VA 2000		ND	ND	ND	ND	1 e 2
MTAN	FB 100	CBZ 600		B	B	B	1
EPA	FB 100				A	A	2
AAD	CBZ 600			B	B	B	1 e 3
CMF	VA 1000		ND	ND	ND	ND	2
IOJ	CBZ 400		B	B	A	B	1
EAPS	CBZ 400		A	A	A	A	1
NFVS	DPH 200	FB 200	A/B	A/B	A/B	A/B	2
RAR	CBZ 800		B	B	B	B	2
SAF	CBZ 400				B	B	2

DAE 1 – droga antiepiléptica principal ou monoterapia; DAE 2 – droga antiepiléptica secundária em politerapia; DS1T, DS2T, DS3T e DSP – Dosagem sérica da fração total da droga antiepiléptica principal e secundária no 1º. 2º. 3º. trimestre e puerpério; TRIMESTRE – Período da piora das crises na gestação ou puerpério; FB – Fenobarbital; FNT – Fenitoína; CBZ – Carbamazepina; VA – Valproato; ND – não disponível; A – Dosagem sérica abaixo da faixa terapêutica; B – Dosagem sérica dentro da faixa terapêutica; C – Dosagem sérica acima da faixa terapêutica.

Tabela XIX – Aconselhamento pré-gestacional e procedência das 14 pacientes com piora na frequência das crises durante a gestação

ORIENTAÇÃO PRÉ-GESTACIONAL		PIORA		NÃO PIORA		TOTAL	
		N	%	N	%	n	
Com Orientação	HC	03	21,4	11	30,5	14	30
	Fora	-	-	01	2,8	01	
Sem orientação	HC	03	21,4	09	25,0	12	70
	Fora	08	57,1	15	41,7	23	
TOTAL		14	100	36	100	50	100

Teste exato de Fisher p= 0,321

6. DISCUSSÃO

Os objetivos do tratamento da epilepsia na gestação devem ser manter a gestante em um estado livre de crises minimizando quando possível a ocorrência dos efeitos adversos das crises e os possíveis efeitos teratogênicos das DAE sobre o feto (DALESSIO, 1985).

O comportamento da epilepsia durante a gestação tem sido estudado desde a publicação dos primeiros trabalhos (BÉRAUD⁴, 1884; NERLINGER⁵, 1889; PINARD, 1890; TURNER, 1907). Revisões da literatura disponível referem que as crises em geral se mantêm controladas na metade das pacientes, pioram em um quarto e melhoram em também 25% (SCHMIDT, 1982). Contudo a principal dificuldade em comparar os estudos de freqüência de crises em gestantes epiléticas é que existe uma grande diferença na metodologia empregada. A maioria dos estudos não define quais são os critérios usados para caracterizar a mudança no controle de crises, não há homogeneidade nas amostras e a metodologia empregada na coleta bem como o seguimento das pacientes durante a gestação e puerpério em muitos estudos são retrospectivos. Todos os estudos procuram relacionar a mudança na freqüência das crises com possíveis fatores prognósticos sendo que alguns têm sido observados com mais freqüência, porém de difícil mensuração como privação do sono e adesão ao tratamento (TOMSON, 1997). Alguns aspectos são relevantes na avaliação da freqüência de crises, como discutido a seguir.

⁴ BÉRAUD, R. apud SCHMIDT, D. The Effect of Pregnancy on the Natural History of Epilepsy: A Review of Literature. In: JANZ, D.; BOSSI, L.; DAM, M.; HELGE, H.; RICHENS, A.; SCHMIDT, D. (eds). Epilepsy, Pregnancy, and the Child, New York, Raven Press, Ltd., 1982; p.3-14.

⁵ NERLINGER, H. apud SCHMIDT, D. The Effect of Pregnancy on the Natural History of Epilepsy: A Review of Literature. In: JANZ, D.; BOSSI, L.; DAM, M.; HELGE, H.; RICHENS, A.; SCHMIDT, D. (eds). Epilepsy, Pregnancy, and the Child, New York, Raven Press, Ltd., 1982; p.3-14.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

Determinação das crises no período pré-gestacional.

Para avaliar o efeito da gravidez sobre a frequência de crises, gestantes epiléticas deveriam ser comparados adequadamente de modo prospectivo com grupos controles semelhantes de epiléticas fora da gestação (SABERS *et al.*, 1998). Não existem estudos publicados seguindo esta metodologia. Um estudo de 151 gestações em 124 pacientes, comparadas por idade com mulheres epiléticas fora da gestação como grupo controle foi desenvolvido na Dinamarca, entretanto o estudo foi retrospectivo e o grupo controle foi obtido em período diferente, provavelmente influenciando os resultados (SABERS *et al.*, 1998). Um modo alternativo, que aplicamos em nosso estudo e usado por vários outros pesquisadores (HIRSCHMANN, 1949; McCLURE, 1955; SABIN & OXORN, 1956; SUTER & KLINGMAN, 1956; ROSCISZEWSKA & GRUDZINSKA, 1970; LOISEAU *et al.*, 1974; KNIGHT & RHIND, 1975; MYGIND *et al.*, 1976; WEBER *et al.*, 1977; STUMPF & FROST, 1978; REMILLARD *et al.*, 1982; BARDY *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1983; SVIGOS, 1984; GAETE, 1986; AKHTAR & MILLAC, 1987; BARDY, 1987; GJERDE *et al.*, 1988; LANDER & EADIE, 1991; LOPES-CENDES *et al.*, 1992a; TANGANELLI & REGESTA, 1992; TOMSON *et al.*, 1994a; SAWNEY *et al.*, 1996; DUNCAN *et al.*, 1999) é comparar a frequência de crises na gestação com a frequência pré-gestacional ou com igual período pós-gestacional (CANGER *et al.*, 1982). Comparamos a frequência de crises do período pré-gestacional com a gestação e puerpério, seguindo os critérios metodológicos modificados de CANGER *et al.*, (1982). Este tipo de estudo é prospectivo apenas durante a gestação e puerpério, sendo retrospectivo na fase pré-gestacional, utilizada para comparação. Uma das críticas a este tipo de estudo é a utilização de informação recuperada de prontuários médicos ou na

maioria das vezes, da lembrança da paciente ou de familiares para estimativa da frequência pré-gestacional. Estas informações obtidas apresentam limitações em sua utilização para comparação com um período de seguimento prospectivo posterior. Os dados são considerados como mais confiáveis durante o período prospectivo gestacional, decorrentes de uma maior atenção despendida à paciente, podendo ser também superestimadas (GJERDE *et al.*, 1988). Desse modo, a comparação da frequência estimada de crises da fase pré-gestacional com a gestação e puerpério não é satisfatória tendo em vista que a frequência pré-gestacional não reflete a realidade sendo possivelmente subestimada, especialmente em pacientes com crises muito freqüentes tais como parciais complexas ou ausências (GJERDE *et al.*, 1988; TOMSOM *et al.*, 1994a). É possível que em alguns centros que mantenham registros adequados os dados retrospectivos possam ser recuperados com mais credibilidade. Em estudo realizado na Noruega, todas as pacientes da série foram acompanhadas previamente no mesmo departamento e a frequência pré-gestacional foi determinada com a lembrança das pacientes ou utilização de registros médicos, sendo o único trabalho que creditava um alto grau de confiabilidade às informações (GJERDE *et al.*, 1988). Ainda assim, mesmo que a totalidade das pacientes fosse acompanhada previamente, é possível que o grau de atenção e cuidados ministrados seja diferente durante o período da pesquisa, podendo interferir no controle das crises. No estudo de Milão a pequena confiabilidade das informações do período pré-gestacional foi minimizada com a utilização dos 12 meses após o parto como o parâmetro basal de comparação, excluindo-se as 12 semanas imediatas após o parto. Entretanto o número de pacientes seguidas foi reduzido, com elevada taxa de perda de seguimento (CANGER *et al.*, 1982). Muitas de nossas pacientes eram procedentes de outras cidades e a principal dificuldade para comparar a frequência

na gestação com o pós - parto é a elevada taxa de abandono do acompanhamento, provavelmente por não mais existir a motivação do receio de dano fetal.

Uma consequência desta metodologia é que as modificações na frequência de crises podem decorrer da flutuação individual das crises nas pacientes. Maior atenção e melhores cuidados médicos durante a gestação, traduzida por monitoração freqüente tanto clínica quanto laboratorial, podem ter outros efeitos sobre a frequência de crises que são difíceis de mensurar, como a melhor anuência ao tratamento.

Um estudo interessante foi desenvolvido para avaliar a adesão ao tratamento proposto através de um sistema em que frascos de medicação eram dotados de tampas com microprocessadores que registravam a abertura do recipiente da medicação. A análise dos horários de abertura demonstrou que a aderência à dose e observância à frequência de ingestão era maior próxima às consultas médicas (CRAMER *et al.*, 1990). Este estudo demonstra que um período menor entre as visitas médicas e uma estreita vigilância aumenta a adesão ao tratamento. A maioria dos estudos prospectivos programa visitas mensais durante a gestação (McCLURE, 1955; KNIGHT & RHIND, 1975; SCHMIDT *et al.*, 1983; GJERDE *et al.*, 1988; LOPES-CENDES *et al.*, 1992; TANGANELLI & REGESTA, 1992; TOMSON *et al.*, 1994a). Visitas em prazo menor, como três semanas também são descritas (GAETE, 1986).

Nosso estudo foi realizado em um serviço terciário, com pacientes encaminhadas de várias regiões da cidade de Campinas, do estado de São Paulo e de outros estados da Federação. Os ambulatórios do HC – UNICAMP são em sua maioria sobrecarregados, com carência de vagas para assistência levando ao agendamento das consultas e retornos em prazos longos, com retornos a cada dois ou mais meses. Para minimizar a interferência de uma maior atenção decorrente de visitas freqüentes, as consultas foram agendadas a cada dois meses durante a gestação e puerpério. Seria

interessante a comparação com grupos de gestantes epiléticas agendadas com diferentes freqüências durante o seguimento para separar o papel do assistente, porém não conhecemos nenhum estudo na literatura dentro destes moldes.

Crítérios de inclusão e exclusão.

Existe, como discutido adiante, uma grande variação nos resultados obtidos em estudos sobre freqüência de crises na gestação. Aumento no número de crises é estimado em 25% com valores que variam desde 0% (PINARD, 1890), 4% (MAURANGES, 1966; LOISEAU *et al.*, 1974) a 75% (POLLAK⁶, 1931; ZLATKIS⁷, 1966). As grandes variações observadas podem ser decorrentes de diferenças na seleção das populações. Estudos realizados em hospitais de grande complexidade como o nosso selecionam pacientes com formas mais severas de epilepsia que apresentam um pior prognóstico no controle das crises (CANGER *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1982; REMILLARD *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1983). Na maioria dos estudos o processo de seleção não é descrito e um grande número de pacientes é excluído da análise. REMILLARD *et al.* (1982) excluíram 22 gestações de 78 em 46 pacientes por informações incompletas. CANGER *et al.* (1982) avaliaram 75 pacientes, seguiram 48 durante a gestação e selecionaram 34 para análise. Em nosso estudo, avaliamos 109 pacientes durante o período de seguimento selecionando 50 casos, descartando as demais por falta de informações que dificultassem o diagnóstico ou a avaliação das crises, toxemia gestacional e crises que se iniciaram durante a gestação. Muitas pacientes avaliadas

⁶ POLLAK, J. apud SCHMIDT, D. The Effect of Pregnancy on the Natural History of Epilepsy: A Review of Literature. In: JANZ, D.; BOSSI, L.; DAM, M.; HELGE, H.; RICHENS, A.; SCHMIDT, D. (eds). *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*, New York, Raven Press, Ltd., 1982; p.3-14.

⁷ ZLATKIS, L.S. apud SCHMIDT, D. The Effect of Pregnancy on the Natural History of Epilepsy: A Review of Literature. In: JANZ, D.; BOSSI, L.; DAM, M.; HELGE, H.; RICHENS, A.; SCHMIDT, D. (eds). *Epilepsy, Pregnancy, and the Child*, New York, Raven Press, Ltd., 1982; p.3-14.

foram encaminhadas na metade ou final do terceiro trimestre gestacional. Exluímos as gestantes examinadas após a 20^a. semana de gestação. Caso todas fossem incluídas na análise, as informações sobre a freqüência de crises durante a gestação não seriam confiáveis como em um estudo prospectivo, sendo semelhantes às estimadas no período pré-gestacional. Estudos realizados na Noruega (GJERDE *et al.*, 1988) e Suécia (TOMSON *et al.*, 1994) também utilizaram este parâmetro de seleção com a vantagem de seguirem pacientes das próprias instituições. A consequência da seleção rigorosa na nossa casuística é a de tornar a amostra pouco representativa da população em geral como observado em estudos anteriores (TOMSON, 1997).

Critérios para modificação na freqüência de crises.

Analisar a freqüência das crises durante a gestação e puerpério implica em definir adequadamente critérios para aumento, diminuição ou manutenção de crises. Não existe na literatura consenso sobre modificação no padrão ictal, sendo observados quatro métodos na literatura para avaliação da variação da freqüência de crises durante a gestação. O primeiro e mais usado e que também optamos por seguir por julgarmos a mais racional e por permitir comparação baseia-se no estabelecimento de uma divisão em faixas de freqüência de crises, com variações entre autores (REMILLARD *et al.*, 1982; OTANI, 1985; LOPES-CENDES *et al.*, 1992a; TOMSON *et al.*, 1994a). Nosso estudo foi baseado nos critérios modificados de (CANGER *et al.*, 1982), definindo o aumento ou diminuição de crises como a passagem de uma faixa para outra. O segundo método é caracterizar como aumento na freqüência de crises desde um crescimento percentual que pode variar de 200% em relação ao período pré-gestacional e redução como diminuição em 50% (BARDY, 1982; BARDY, 1987; WILHELM *et al.*, 1990) a até variações de 30% no número de crises da etapa pré-gestacional (TANGANELLI & REGESTA, 1992).

Desconhecemos o método que permitiu estipular o percentual de 200 ou 50% em detrimento de outros valores, assim sendo optamos em não utilizar estes critérios para nosso estudo. O terceiro modo é definir como piora ou melhora a simples ocorrência de uma crise a mais ou a menos durante o seguimento (GJERDE *et al.*, 1988; SABERS *et al.*, 1998). Este método nos parece muito sensível ao utilizar apenas uma crise como definição de aumento ou diminuição das crises para comparar um período basal em que a frequência foi estimada com um período prospectivo de seguimento rígido com valores reais. Por fim, a maioria dos estudos, especialmente os mais antigos, não especificam os critérios para definição da mudança na frequência de crises, apresentando apenas os resultados (McCLURE, 1955; SUTER & KLINGMAN, 1956; SABIN & OXORN, 1956; ROSCISZEWSKA & GRUDZINSKA, 1970; LOISEAU *et al.*, 1974; KNIGHT & RHIND, 1975; WEBER *et al.*, 1977; SCHMIDT *et al.*, 1982; SVIGOS, 1984; GAETE, 1986; AKHTAR & MILLAC, 1987; LANDER & EADIE, 1991). A comparação entre resultados obtidos de estudos com diferentes critérios deve ser feita com cautela.

Nossos dados, se analisados sob os critérios que utilizam o percentual de 200% para aumento e 50% para redução (BARDY, 1987) ainda demonstram que a gestação não interferiu significativamente na frequência das crises (COSTA & GUERREIRO, 2001). Analisando desta maneira encontramos, ainda que sem significado estatístico uma porcentagem maior de pacientes que pioraram durante a gestação (40%).

Um dos fatores que, teoricamente, pode influenciar na frequência das crises é o ajuste de dose das drogas antiepiléticas durante a gestação e puerpério.

Uso de drogas antiepilépticas na gestação e puerpério.

O tratamento medicamentoso de pacientes durante a gravidez deve ter o objetivo de manter a gestante livre de crises, ao menos de crises tipo tônico-clônicas (COMMISSION ON GENETICS, PREGNANCY, AND THE CHILD, INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY, 1993). Não existe associação entre o tipo e os níveis séricos das DAE e a modificação na frequência de crises durante a gestação (TOMSON *et al.*, 1994a). Apesar do comportamento heterogêneo, todas as DAE apresentam diminuição nos valores das frações séricas totais, enquanto as frações livres mantêm-se estáveis ou aumentam (YERBY *et al.*, 1992a; LOPES-CENDES *et al.*, 1992b). O comportamento das DAE na gestação é influenciado por ajustes realizados durante o seguimento. Estes ajustes idealmente não deveriam ser realizados, para melhor análise do comportamento da epilepsia na gestação. Dilemas éticos, entretanto impedem que o clínico assistente deixe de adaptar a dose em uma gestante ou paciente que apresente piora no controle de suas crises ou que apresente efeitos adversos (GJERDE *et al.*, 1988). Um modo alternativo é avaliar o comportamento das crises em gestantes que não estão em uso de DAE. Estudo realizado em Berlin comparou 38 gestações de 32 mulheres epiléticas com um grupo controle de 16 gestantes epiléticas sem uso de DAE e observou que não houve modificação na frequência no grupo de gestantes livres de DAE (SCHMIDT *et al.*, 1982). O mesmo autor revisou o tema em um estudo colaborativo com 136 gestações em 122 mulheres epiléticas e analisou o curso da epilepsia durante 23 gestações sem tratamento medicamentoso, concluindo que 13 de 23 gestantes (57%) não apresentaram mudança nas crises, 8 (35%) pioraram e 2 (9%) melhoraram. O aspecto interessante é que a comparação deste grupo com o grupo de gestantes epiléticas sob uso de DAE não apresenta diferença estatisticamente significativa.

Em nosso estudo aumentamos a dose das DAE em 07 (14%) pacientes para controle de crises tipo tônico-clônicas. Ajuste nas doses das DAE é observado em taxas que variam em 3% (OTANI, 1985), 17,29% (TOMSON *et al.*, 1994a), 17,95% (GJERDE *et al.*, 1988), 38% (YERBY *et al.*, 1992a) a 80% (LANDER & EADIE, 1991).

As justificativas para aumento, quando fornecidas vão de “somente quando necessárias” (KNIGHT & RHIND, 1975; REMILLARD *et al.*, 1982), “melhorar o controle de crises” (YERBY *et al.*, 1992a), “controle inadequado e redução das concentrações plasmáticas” (TOMSON, 1997), “manter os níveis dentro das faixas terapêuticas adequadas” (SABERS *et al.*, 1998), a “reduzir efeitos colaterais, prevenir mais crises em pacientes que já haviam piorado e prevenir aumento na frequência em pacientes que as haviam experimentado precocemente” (GJERDE *et al.*, 1988).

Na maior parte dos estudos não há menção à modificação das doses tampouco em que circunstâncias elas poderiam ter ocorrido (HIRSCHMANN, 1949; McCLURE, 1955; SABIN & OXORN, 1956; MARONI & MARKOFF, 1969; ROSCIZEWSKA & GRUDZINSKA, 1970; LOISEAU *et al.*, 1974; KNIGHT & RHIND, 1975; MYGIND *et al.*, 1976; WEBER *et al.*, 1977; CANGER *et al.*, 1982; BARDY *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1983; GAETE, 1986; BARDY, 1987; LOPES-CENDES *et al.*, 1992a; TANGANELLI & REGESTA, 1992; SAWHNEY *et al.*, 1996).

Apesar de ajustes freqüentes nas doses, os números de pacientes que pioraram (25,4%), melhoraram (8,2%) ou mantiveram-se estáveis (64,8%) permaneceram dentro da proporção esperada (LANDER & EADIE, 1991). É interessante notar que independente do meio, a redução das doses ou a descontinuação do tratamento com DAE é encorajado por médicos ou familiares, não sendo seguidas as recomendações da literatura (SCHMIDT *et al.*, 1983; AKHTAR & MILLAC, 1987; FAIRGRIEVE *et al.*, 2000).

Frequência de crises.

Estudos mais recentes demonstram que a gestação não interfere de modo significativo no curso da epilepsia sendo que a maioria das pacientes se mantém controlada (TANGANELLI & REGESTA, 1992; TOMSON *et al.*, 1994a).

Observamos, no nosso estudo, que 46% das mulheres permaneceram livres de crises ou com a frequência inalterada, 26% melhoraram e 28% aumentaram o número de crises na gestação. Estes resultados reforçam o conceito de que as crises epiléticas não sofrem modificação durante o curso da gestação. Em 41 estudos publicados de 1884 a 1998, são revistas 3792 gestações (média de 92,48 pacientes por estudo) sendo que os resultados apresentam uma média de 30,34% de piora na frequência, 18,24% de melhora e 43,90% de inalteradas. Quatro trabalhos não mencionam os resultados de melhora das crises na gestação (MAURANGES, 1966; MARONI & MARKOFF, 1969; SVIGOS, 1984; LOPES-CENDES *et al.*, 1992a) e 2 não descrevem os dados da frequência inalterada das crises (SVIGOS, 1984; LOPES-CENDES *et al.*, 1992a). Estes dados que faltam poderiam aumentar o percentual de casos que melhoraram ou permaneceram inalterados visto que nestes estudos os valores de piora variam de 4% (MAURANGES, 1966) a 25% (MARONI & MARKOFF, 1969; SVIGOS, 1984). Interessante notar que os valores das crises que se mantêm inalteradas durante a gestação tem aumentado após a década de 80, possivelmente por melhores cuidados médicos e maior acesso a informações, chegando a valores de 80%. Apesar disto, é preocupante para o clínico e obstetra a conduta perante um quarto das gestantes que podem apresentar perda do controle das crises durante a gestação. Nosso estudo, talvez pela pequena amostra, não conseguiu identificar fatores estatisticamente significantes relacionados à piora na frequência durante a gestação, entretanto muitos autores têm procurado identificar possíveis fatores preditivos para o aumento das crises.

Fatores de risco para piora das crises

Mulheres epiléticas que engravidam são consideradas diferentes de outras gestantes por diversas razões (TOMSON, 1997). Crises freqüentes implicam em menores taxas de fertilidade e casamentos, decorrentes de menor probabilidade para constituir relacionamentos estáveis e gerar filhos (DANSKY *et al.*, 1980), além de gestações ocorrerem com mais freqüência em mulheres com formas mais leves de epilepsia (SABERS *et al.*, 1998). Estes valores têm apresentado uma tendência de discreta melhora com o passar das décadas (DANSKY *et al.*, 1980), sendo menor entre as idades de 25 a 39 anos (WALLACE *et al.*, 1998). Porém o número médio de filhos por mulher tem diminuído com o passar dos anos, estando no último censo disponível estimado em 2,3 filhos por mulher na população geral (Censo 2000 – IBGE).

Em nosso estudo observamos uma média de 1,88 filhos por gestante epilética (1 a 8 gestações) e baixa escolaridade com apenas o 1º. grau completo (62%), refletindo-se em igual baixo nível sócio – econômico, em sua maioria procedente de região urbana (96%), semelhante à população italiana estudada (TANGANELLI & REGESTA, 1992). Não observamos relação entre nível de escolaridade e paridade com a piora no número de crises, o que poderia ser justificado por menor compreensão das instruções médicas, semelhantes aos dos estudos realizados em Montreal e Hirosaki (REMILLARD *et al.* 1982; OTANI, 1985).

A média de idade das pacientes foi de 25,24 anos (16 a 45 anos) e o tempo médio da epilepsia de 11,5 anos (7 meses a 37 anos). Resultados semelhantes são observados por outros pesquisadores referentes à idade materna média com variações de 22,1 anos (GAETE, 1986) a 29 anos (21 a 44 anos) (TOMSON *et al.*, 1994a) e tempo de

epilepsia que varia de 9 anos (GAETE, 1986) a 14,6 anos (1 a 34 anos) (TOMSON *et al.*, 1994a).

Observamos que pacientes menores de 25 anos apresentaram uma tendência de experimentar piora no controle durante a gestação, porém não foi observada correlação estatisticamente significativa entre idade materna e a piora na frequência de crises em nosso estudo comparado com a literatura (KNIGHT & RHIND, 1975; CANGER *et al.*, 1982; REMILLARD *et al.*, 1982; OTANI, 1985; BARDY, 1984).

A duração da epilepsia foi associada a aumento no número de crises em pacientes com tempo de epilepsia acima de 20 anos e nas gestantes com uma duração média da epilepsia estimada em 14,7 anos (REMILLARD *et al.*, 1982). Não observamos em nosso estudo relação entre a duração da epilepsia e modificação no controle de crises como outros trabalhos na literatura (CANGER *et al.*, 1982; BARDY *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1983; OTANI, 1985; GAETE, 1986; BARDY, 1987; GJERDE *et al.*, 1988; TOMSON *et al.*, 1994a).

Nossa população é representada por pacientes portadoras de epilepsia crônica, em sua maioria de difícil controle, sendo observado que apenas 28% das gestantes apresentavam um controle completo das crises nos 9 meses do período pré - gestacional, comparadas com 49% (BARDY, 1987), 52% (SABERS *et al.*, 1998) e 57% (OTANI, 1985; GJERDE, 1988; TOMSON *et al.*, 1994a) definidas como livres de crises. É possível que os valores observados por BARDY (1987) possam ser maiores, visto que 21% das pacientes estudadas apresentavam 1 crise por ano, nos 12 meses do período pré-gestacional.

Nossos resultados refletem o perfil de uma instituição hospitalar de nível terciário com complexidade maior que a maioria dos serviços de saúde e caracterizado por predomínio de crises parciais com ou sem generalização secundária, semelhantes ao

descritos em outros estudos, com metade das pacientes apresentando freqüência de crise inalterada durante a gestação (CANGER *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1983; OTANI, 1985; GAETE, 1986; LANDER & EADIE, 1991). Outros estudos em sua maioria populacionais descrevem um predomínio de formas leves de epilepsias generalizadas (BARDY *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1982; REMILLARD *et al.*, 1982; BARDY, 1987; TOMSON *et al.*, 1994a; SAWHNEY *et al.*, 1996; SABERS *et al.*, 1998; OLAFSSON *et al.*, 1998). Por não serem representativos da população geral, nossos achados não devem ser extrapolados para a população, exceto como diretrizes para acompanhamento clínico.

A análise do comportamento da freqüência de crises do período pré-gestacional durante a gravidez não demonstra diferença estatística entre o grupo de epilepsia benigna – definida como pacientes livres de crises e menos de uma crise por mês e o grupo que engloba pacientes com mais de uma crise mensal. Estes achados são consistentes com a literatura (SCHMIDT *et al.*, 1982; OTANI, 1985; BARDY, 1987; TOMSON *et al.*, 1994a). Três estudos descrevem um aumento do risco para piora gestacional em pacientes com freqüência acima de uma crise ao mês (KNIGHT & RHIND, 1975; REMILLARD *et al.*, 1982; TANGANELLI & REGESTA, 1992) e controle insatisfatório de crises no pré-gestacional (LANDER & EADIE, 1991; LOPES-CENDES *et al.*, 1992a).

Etiologia tem sido investigada como um fator prognóstico para a evolução da epilepsia, sendo assumido que epilepsia de início focal apresenta maior dificuldade para controle medicamentoso satisfatório quando comparada com epilepsia de início generalizado e anormalidades cerebrais como esclerose hipocampal isolada ou associada à outra lesão são consideradas como fatores prognósticos maiores (SEMAH *et al.*, 1998). Não encontramos diferença estatística entre os grupos de epilepsia criptogênica, idiopática e sintomática nas pacientes que apresentaram piora na freqüência das crises,

semelhantes a estudos da literatura (SCHMIDT *et al.*, 1982; CANGER *et al.*, 1982; BARDY *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1983; BARDY, 1987; GJERDE *et al.*, 1988). Infelizmente na ocasião em que a maioria das pacientes foi avaliada, a RM não era disponível na nossa instituição. Deste modo não pudemos avaliar a etiologia das epilepsias com os recursos atuais.

Não encontramos diferença estatisticamente significativa entre o tipo de crise (início focal e generalizado) nas pacientes com piora gestacional. Resultados semelhantes são encontrados em outros estudos (SCHMIDT *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1983; BARDY, 1987; GJERDE *et al.*, 1988; SABERS *et al.*, 1998). Alguns trabalhos descrevem relação entre crises de início focal com alto risco de piora na frequência de crises durante a gestação (CANGER *et al.*, 1982; REMILLARD *et al.*, 1982; OTANI, 1985; TANGANELLI & REGESTA, 1992; LOPES-CENDES *et al.*, 1992a; TOMSON *et al.*, 1994a).

Um aspecto interessante é o descrito por estudo realizado em Montreal em que o fator de risco mais significativo para a piora no controle de crises na gestação foi a falta de aconselhamento pré-gestacional (LOPES-CENDES *et al.*, 1992a). Aconselhamento pré-gestacional compreende orientações sobre efeitos dos medicamentos durante a gestação, necessidade do uso adequado das DAE, além de suplementação de folato (DANSKY *et al.*, 1982b; HIILESMAA, 1992). OTANI (1985) sugere que fornecer explicação adequada sobre os efeitos teratogênicos das DAE e as consequências sobre a amamentação reduz a má-adesão e proporciona um bom controle de crises. Em Estocolmo, 43% das pacientes recebiam aconselhamento em um estudo prospectivo populacional e em 62% as gestantes mantiveram-se livres de crises na gravidez (TOMSON *et al.*, 1994a). Em Newcastle, 38% das gestantes recordavam ter recebido algum tipo de orientação pré-gestacional, e os autores responsabilizam as

diretrizes para atendimento que são dirigidas para neurologistas dificultando o serviço de saúde praticado por clínicos gerais e traduzido em adesão variável ao tratamento (FAIRGRIEVE *et al.*, 2000). WILHELM *et al.* (1990) relatou ocorrência de aconselhamento pré-gestacional em 8,5% de 98 gestações. Em 54% das gestações as pacientes estavam livres de crises e as crises mantiveram-se inalteradas em 63% dos casos.

Nosso projeto acompanhou pacientes procedentes dos ambulatórios de neurologia do HC – UNICAMP, ambulatórios do Centro de Atenção Integral a Saúde da Mulher - CAISM e pacientes externas encaminhadas pelo serviço de triagem da neurologia. Das 50 gestantes incluídas no estudo, 15 pacientes (30%) receberam aconselhamento pré-gestacional. Destas, 14 (93,3%) eram procedentes do complexo hospitalar do HC – Unicamp. Entre as 14 gestantes que pioraram a frequência das crises na gestação, apenas 3 (21,4%) haviam sido orientadas previamente, todas procedentes do HC/CAISM, comparadas com 11 (78,6%) encaminhadas de outros serviços e não orientadas. Todas as gestantes e familiares, contudo receberam informações na avaliação inicial e durante todo o seguimento. Estes dados demonstram uma falha no seguimento das diretrizes estabelecidas, provavelmente por desconhecimento médico nos serviços básicos de saúde e em menor grau do próprio HC, semelhantes as conclusões do estudo de Newcastle (FAIRGRIEVE *et al.*, 2000).

Avaliar a adesão ao tratamento farmacológico é uma tarefa difícil não havendo como prever a priori quais pacientes seguirão ou não as orientações médicas (GUERREIRO, 2001). Utilização das informações obtidas das pacientes e familiares (SCHMIDT *et al.*, 1983; OTANI, 1985) associadas à determinação de níveis séricos das DAE (OTANI, 1985; LEPIK, 1988; BILL *et al.*, 1997), controle eletrônico de abertura do frasco da medicação (CRAMER *et al.*, 1990) e contagem da quantidade de pílulas devolvidas (BILL *et al.*, 1997) são métodos amplamente empregados.

Em nossa pesquisa não avaliamos formalmente a adesão ao tratamento com controle eletrônico como o estudo clássico de CRAMER *et al.* (1990) por não ser disponível o material utilizado descrito e como não fornecemos as medicações e as pacientes do estudo utilizavam as DAE fornecidas pelo serviço público de saúde (CBZ, FNT e FB) ou presentes na rede comercial (VA, clobazam e clonazepan), não era possível realizar o controle do número de comprimidos devolvidos. Dosagens séricas das frações totais das DAE durante a evolução da gestação tem demonstrado que o comportamento das DAE ligadas a proteínas plasmáticas apresenta um consistente declínio, não se constituindo em um método seguro para aferir a aderência ao tratamento. Avaliar a adesão apenas por informação da paciente nos parece pouco adequado e preciso. Um bom relacionamento médico-paciente pode ser traduzido em melhor adesão ao tratamento (OTANI, 1985), com resultados satisfatórios. Este foi um dos motivos que atribuímos ao fato da maioria de nossas pacientes não terem apresentado piora na frequência durante a gestação, mantendo - se em sua maioria inalteradas.

Apesar dos cuidados com adesão ao tratamento, estima-se que 25% das gestantes apresentem piora na frequência de crises durante a gravidez (SCHMIDT, 1982). O momento da gestação em que ocorre a perda do controle das crises permanece obscuro. Divide-se a gestação em trimestres, incluindo também o período puerperal. Diversos estudos têm procurado correlacionar a piora das crises com um período da gestação ou puerpério.

Não identificamos um predomínio dos períodos gestacionais na piora na frequência de crises, assim como em outros estudos realizados no Japão (OTANI, 1985) e Dinamarca (SABERS *et al.*, 1998). O primeiro trimestre tem sido associado à piora das crises em vários trabalhos (SABIN & OXORN, 1956; KNIGHT & RHIND, 1975; CANGER *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1983). As razões para este predomínio não são claras,

porém possíveis mecanismos hormonais tem sido responsabilizados no início da gestação. Em Brisbane, os autores observaram que as gestantes costumam ser encaminhadas para assistência neurológica após a 10^a. semana gestacional, quando os níveis das DAE já estão baixos (LANDER & EADIE, 1991). É pertinente a suposição de que o receio de malformações leve as gestantes sob assistência médica não especializada a optar pela redução ou suspensão das doses de DAE, com piora no controle das crises no início da gravidez. Piora de crises no terceiro trimestre ou puerpério tem sido constatada por outros pesquisadores e justificadas por outros fatores como supressão do sono e ganho excessivo de peso (McCLURE, 1955; SUTER & KLINGMAN, 1957; BARDY *et al.*, 1982; REMILLARD *et al.*, 1982; AKHTAR & MILLAC, 1987; BARDY, 1987; TOMSON *et al.*, 1994a; SAWHNEY *et al.*, 1996; THOMAS *et al.*, 2000). É importante observar que supressão do sono foi avaliada formalmente em um estudo e considerada como fator predisponente somente em pacientes com histórico de crises desencadeadas por supressão de sono. Este mesmo dado foi avaliado em conjunto com má-adesão ao tratamento, dificultando a interpretação dos fatores isoladamente (SCHMIDT *et al.*, 1983). É conhecido que o puerpério é um período de ansiedade e adaptação para a mãe, que deve conciliar tarefas do cotidiano como cuidados e amamentação do conceito. Este período de transição pode interferir no ritmo normal do sono, entretanto estudos adicionais são necessários para avaliar corretamente o papel da supressão do sono na gestante epilética.

Ganho ponderal excessivo no final da gestação poderia justificar o aumento na frequência de crises no trimestre final da gravidez. Nosso estudo, entretanto por atender gestantes sem informações ponderais pregressas procedentes de outros centros, não conseguiu determinar a variação do ganho de peso das pacientes e correlacionar com um período gestacional específico. Entre as gestantes avaliadas não observamos

variação ponderal entre o primeiro e terceiro trimestres e os grupos com e sem piora gestacional na frequência de crises.

Puerpério é descrito como uma fase em que a frequência de crises tende em geral a retornar ao período pré-gestacional (CANGER *et al.*, 1982; TANGANELLI & REGESTA, 1992). Crises parciais complexas, contudo apresentam uma evolução progressiva durante a gestação com aumento no puerpério quando comparadas com crises generalizadas (BARDY, 1987). Em nosso estudo, que apresenta um predomínio de crises de início localizado, observamos ao analisar os três períodos que não há diferença estatística significativa entre a fase pré-gestacional, gestacional e puerpério. Entretanto observamos um percentual maior de pacientes livres de crises durante o puerpério (52%), comparadas com o pré-gestacional (28%) e a gestação (22%). Podemos supor que possivelmente o parto reduza a angústia da gestante ao demonstrar a integridade do concepto e melhore a adesão ao tratamento, justificando nossos bons resultados obtidos no período.

Tratamento farmacológico foi utilizado por 47 gestantes, das quais 41 sob esquema de monoterapia, 6 em politerapia e as restantes sem uso de DAE durante a gestação. Três pacientes que não fizeram uso de DAE durante a gravidez apresentaram evolução benigna (1 inalterada, 1 livre de crises e 1 melhor). SCHMIDT *et al.* (1983) seguiu 23 gestantes sem uso de DAE e concluiu que não havia diferença na frequência de crises entre este grupo e as pacientes sob uso de DAE. O tipo de medicação mais utilizado em monoterapia foi carbamazepina (CBZ) em 24 pacientes (58,5%), fenobarbital (FB) em 11 (26,8%), fenitoína (FNT) em 7 (17,0%) e valproato (VA) em 4 gestantes (9,8%). CBZ foi mais prescrita sob politerapia em 4 pacientes (66,7%). O elevado número de gestantes sob uso de FB em nosso estudo deve-se a duas razões. A metodologia empregada no estudo não permite a modificação do tipo de DAE e quando o estudo foi

realizado, fenobarbital era a DAE mais comum disponível na rede básica de saúde. Carbamazepina é a DAE mais freqüentemente utilizada nos estudos publicados (GJERDE *et al.*, 1988; LOPES-CENDES *et al.*, 1992d; YERBY *et al.*, 1992a; TOMSON *et al.*, 1994a; SAWHNEY *et al.*, 1996; SABERS *et al.*, 1998; FAIRGRIEVE *et al.*, 2000), seguida por fenitoína (OTANI, 1985; BARDY, 1987; BARDY *et al.*, 1987; LANDER & EADIE, 1991) e fenobarbital (TANGANELLI & REGESTA, 1992).

Não obtivemos valores das frações livres por não ser disponível este procedimento em nosso serviço. Os níveis séricos das frações totais das DAE durante a gestação apresentam um declínio progressivo, independente de ajustes feitos nas doses e não relacionados a modificação no controle das crises (LANDER & EADIE, 1991; LOPES-CENDES *et al.*, 1992d; YERBY *et al.*, 1992; TOMSON *et al.*, 1994a). Fármacos antiepiléticos são fortemente ligadas às proteínas plasmáticas e a dosagem das frações livres da DAE podem determinar os níveis da fração farmacologicamente ativa (TOMSON *et al.*, 1994b). O comportamento da dosagem das frações livres durante a gestação demonstra que os níveis se mantêm estáveis ou exibem uma discreta queda, não existindo correlação entre os níveis das frações totais e também das frações livres das DAE com a modificação na freqüência de crises (YERBY *et al.*, 1992a; TOMSON *et al.*, 1994b). Dados de Montreal demonstram que os níveis séricos totais das DAE e albumina diminuem durante a evolução da gestação, com manutenção dos valores das frações livres das DAE ou aumento da fração livre de carbamazepina (LOPES-CENDES *et al.*, 1992b).

Tomografia de crânio (TC) foi realizada em 39 pacientes e ressonância magnética encefálica (RM) em 8, não sendo observado diferença estatística entre as pacientes com piora na freqüência de crises. Quatorze pacientes do estudo que apresentaram aumento na freqüência de crises não realizaram exame de RM.

GIBBS *et al.* (1942) descreveu 28 eletrencefalogramas (EEG) em gestantes, 20 das quais normais e 8 com variados graus de toxemia gestacional e concluiu que o aspecto mais proeminente foi um predomínio da lentificação dos traçados e aumento da atividade de alta voltagem. Um elevado número de anormalidades focais no EEG foi observado em Sheffield (KNIGHT & RHIND, 1975). O número de descargas epileptiformes interictais nos EEGs realizados durante o 2º, 3º trimestre e puerpério, não foi modificado pela gestação em 97 mulheres epiléticas e foi também descrito um discreto aumento na faixa de frequência alfa durante a gestação (BARDY *et al.*, 1988). Não encontramos diferença no índice de anormalidades do EEG em pacientes que apresentaram aumento na frequência das crises, como estudo realizado em Montreal (LOPES-CENDES *et al.*, 1992c).

Em nosso estudo foram acompanhadas 50 gestações de 50 pacientes. Em gestantes avaliadas em mais de uma gestação, o comportamento das crises é diferente em diferentes gestações e a variação dos níveis das DAE tende a ser maior na primeira gestação em relação às demais (GAETE, 1986; LANDER & EADIE, 1991).

Não observamos a ocorrência de estado de mal convulsivo em nossa casuística, resultado semelhante a outros estudos (CANGER *et al.*, 1982; BARDY, 1987; TANGANELLI & REGESTA, 1992; SABERS *et al.*, 1998). Estado de mal é uma das complicações mais graves durante a gestação e é observado em menos de 1% das gestações (SCHMIDT, 1982; REMILLARD *et al.*, 1982; OTANI, 1985; GJERDE *et al.*, 1988; WILHELM *et al.*, 1990; TOMSON *et al.*, 1994a; THOMAS *et al.*, 2000). Suas causas variam de baixos níveis das DAE, má-adesão ao tratamento, anormalidades tóxico-metabólicas, infecções e traumas (SCHMIDT, 1982).

Finalmente, a análise dos nossos dados sugere, portanto que a gestação não interferiu de modo significativo na evolução da epilepsia em nossas pacientes e não conseguimos identificar fatores prognósticos para piora na frequência das crises.

Perspectivas futuras

Nosso estudo, assim como a maioria dos demais trabalhos recentes demonstra que a frequência das crises epiléticas não sofre influência significativa pela gestação. Entretanto a comparação entre estudos disponíveis de diferentes metodologias como retrospectivos (KNIGHT & RHIND, 1975, SAWHNEY *et al.* 1996; SABERS *et al.*, 1998), prospectivos (LOPES-CENDES *et al.* 1992a; TANGANELLI & REGESTA, 1992) e casos controle (REMILLARD *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1982; CANGER *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1983; OTANI, 1985; GAETE, 1986; LOPES-CENDES *et al.*, 1992a; TANGANELI & REGESTA, 1992), versus populacionais (BARDY, 1987; GJERDE *et al.*, 1988; TOMSON *et al.*, 1994a) não se mostra adequada. Para evoluir no conhecimento detalhado dos possíveis fatores como tipo de crise e do papel da história natural das epilepsias durante a gestação, futuros estudos epidemiológicos populacionais multicêntricos, prospectivos e colaborativos, de gestantes epiléticas seguindo a mesma metodologia, devem ser comparados com igual grupo controle prospectivo de mulheres epiléticas não grávidas. Avaliação da adesão ao tratamento deve ser realizada com método mensurável e privação do sono com monitoração dos familiares. Até que estes ensaios sejam realizados, as mesmas dúvidas permanecerão sem resposta.

7. CONCLUSÕES

-
1. A análise da frequência das crises nas nossas pacientes como um todo não mostrou diferença nos períodos pré-gestacional, gravídico e puerperal.
 2. Não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre o aumento da frequência das crises e etiologia, idade materna, número de gestações, tempo de epilepsia, ganho de peso, tipo de epilepsia, tipo de crises e escolaridade.
 3. Observamos que 46% das mulheres avaliadas estavam livres de crises ou com frequência inalterada, 26% tiveram redução e 28% pioraram da frequência em relação ao período pré-gestacional.
 4. Observamos que 34% das mulheres estavam livres de crises ou inalteradas, 48% melhoraram e 18% pioraram na frequência durante o puerpério em relação ao período pré-gestacional.
 5. Nas 14 pacientes estudadas com piora na frequência de crises durante a gestação, observamos que seis (42%) pioraram no primeiro trimestre, nove (64%) no segundo trimestre e duas (14%) no terceiro trimestre gestacional.

8. SUMMARY

Rationale: Patients with epilepsy have been estimated to constitute 0.3 to 0.6% of all pregnancy. Patients with epilepsy are at substantial risk for a variety of complications during pregnancy. **Objectives.** i) To evaluate the changes in seizure frequency during pre-gestational, pregnancy and puerperium periods, and ii) To identify factors related to increase in seizure frequency. **Methods.** We followed 50 pregnant women with epilepsy prospectively. The mean age was 25 years (range 16 – 45), and the mean duration of epilepsy was 11 years (range from 7 months to 37 years). Nine had symptomatic, 35 had probably symptomatic, and six had idiopathic epilepsies. All patients were evaluated every 60 days. Forty-seven were keeping with the same pre-gestational anti-epileptic drug (AED). Three had no AED therapy. Drug dosages were increased to control tonic-clonic seizures in seven patients. Forty-one patients were on monotherapy and six on two AEDs. The subjects were classified according to seizure frequency into six groups based on modified report of Milan study (CANGER *et al.*, 1982). **Results.** The seizure frequency in 23 patients (46%) remained unchanged, in 14 (28%) worsened and in 13 (26%) improved. Comparison of seizure frequency among prepregnancy, gestational and puerperium periods showed no difference (Friedman, $p=0.073$). We found no significant correlation in seizure frequency during pregnancy and risk factors such as type of seizure and epilepsy, aetiology, age, maternal weight gain, duration of epilepsy, prepregnancy seizure frequency and electroencephalogram abnormalities. None of patients had status epilepticus. **Conclusions.** Gestational and puerperium periods did not influence seizure control.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

-
- AKHTAR, N.; MILLAC, P. Epilepsy and pregnancy: A study of 188 pregnancies in 92 patients. **The British Journal of Clinical Practice** 1987; 41(8):862-864.
- ALMEIDA FILHO, N. Epidemiologia social das epilepsias no Brasil. In: Sena, P.G.(ed). **Novas achegas sobre a epilepsia**. UFBA, Centro Editorial e Didático, Salvador, 1980; 57-76.
- AMERICAN EEG SOCIETY. Guidelines in EEG. **J Clin Neurophysiol** 1986; 3:131-168.
- ANDERMANN, E.; DANSKY, L.; KINCH, R.A. Complications of pregnancy, labour and delivery in epileptic women. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, Pregnancy, and the Child**. Raven Press, New York, 1982a, 61-74.
- ANDERMANN, E.; DANSKY, L.; ANDERMANN, F.; LOUGHNAN, P.M.; GIBBONS, J. Minor congenital malformations and dermatoglyphic alterations in the offspring of epileptic women: a clinical investigation of the teratogenic effects of antconvulsant medication. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, Pregnancy, and the Child**. Raven Press, New York, 1982b, 235-249.
- ANDERMANN, E.; DUNCAN, S.; SENI, M.H.; MERCHO, S.; ANDERMANN, F. The effects of sodium valproate on pregnancy outcomes. **Neurology** 1999; 52(suppl 2):A53.
- ANDERMANN, E.; LOPES-CENDES, I.; DANSKY, L.; OGUNI, M.; CENDES, F.; SIAVALAS, E.L.; ANDERMANN, F. Folate supplementation and blood folate levels in pregnant epileptic patients taking anti-epileptic drugs: correlation with outcome of pregnancy. **Can J Neurol Sci** 1992; 19:250.
- ANDERSON, D.; KOCHEN, S. Prevalence of epilepsy in Junín, Buenos Aires, Argentina. **Epilepsia** 1997; 38(suppl.7):08.

-
- ANNEGERS, J.F.; BAUMGARTNER, K.B.; HAUSER, W.A.; KURLAND, L.T. Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of spontaneous abortion. **Epilepsia** 1988; 29(4):451-458.
- BÄCKSTRÖM, T. Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. **Acta Neurol Scand** 1976; 54:321-347.
- BÄCKSTRÖM, T.; ZETTERLUND, B.; BLOM, S.; ROMANO, M. Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy. **Acta Neurol Scand** 1984; 69:240-248.
- BARDY, A.H. Incidence of seizures during pregnancy, labor and puerperium in epileptic women: a prospective study. **Acta Neurol Scand** 1987; 75:356-360.
- BARDY, A.H. Seizure frequency in epileptic women during pregnancy and puerperium: Results of the prospective Helsinki study. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, Pregnancy, and the Child**. Raven Press, New York, 1982, 27-31.
- BARDY, A.H.; HIILESMAA, V.K.; TERAMO, K.A.W. Effect of pregnancy on the electroencephalogram of the epileptic women. **Acta Neurol. Scand** 1988; 78:22-25.
- BARDY, A.H.; HIILESMAA, V.K.; TERAMO, K.A.W. Serum phenytoin during pregnancy, labor and puerperium. **Acta Neurol Scand** 1987; 75:374-375.
- BATTINO, D.; BOSSI, L.; CANGER, R.; MARGSTKLER, E.; MOLTENI, B.; ROSSI, E.; SPINA, S. Coagulation function in newborns treated in utero with antiepileptic drugs. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, Pregnancy, and the Child**. Raven Press, New York, 1982; 383-385.
- BATTINO, D.; BINELLI, S.; BOSSI, L.; CANGER, R.; COMO, M.L.; CROCI, D.; CUSI, C. Monitoring of antiepileptic drugs and hormones in pregnant epileptic women. In:

-
- Porter, r.j.; Ward, A.A.Jr; Mattson, R.H.; Dam, M. (eds). **Advances in epileptology: XVth Epilepsy International Symposium**. New York, Raven Press, 1984: 227- 232.
- BATTINO, D.; KANEKO, S.; ANDERMANN, E.; AVANZINI, G.; CANEVINI, M.P.; CANGER, R.; CROCI, D.; FUMAROLA, C.; GUIDOLIN, L.; MAMOLI, D.; MOLTENI, F.; PARDI, G.; VIGNOLI, A.; FUKUSHIMA, Y.; KAN, R.; TAKEDA, A.; NAKANE, Y.; OGAWA, Y.; DANSKY, L.; OGUNI, M.; LOPES-CENDES, I.; SHERWIN, A.; ANDERMANN, F.; SENI, M.H.; OTANI, K.; TERANISHI, T. Intrauterine growth in the offspring of epileptic women: a prospective multicenter study. **Epilepsy Res**1999; 36:53-60.
- BAYLISS, E.M.; CROWLEY, J.M.; PREECE, J.M.; SYLVESTER, P.E.; MARKS, V. Influence of folic acid on blood phenytoin levels. **Br Med J** 1971;1:62-64.
- BECK-MANNAGETTA, G.; DREES, B.; JANZ, D. Malformations and minor anomalies in the offspring of epileptic parents: a retrospective study. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, Pregnancy, and the Child**. Raven Press, New York, 1982; 317-323.
- BECK-MANNAGETTA, G.; JANZ, D. Data on psychomotor and mental development in children of epileptic parents: a retrospective study. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, Pregnancy, and the Child**. Raven Press, New York, 1982; 443-445.
- BERTOLLINI, R.; MASTROIACOVO, P.; SEGNI, G. Maternal epilepsy and birth defects: a case control study in the italian multi-centric registry of birth defects (IPIMC). **Eur J Epidemiol** 1985; 1:67-72.
- BILL, P.A.; VIGONIUS, U.; OHLMANN, H.; GUERREIRO, C.A.M.; KOCHEN, S.; SAFFER, D.; MOORE, A. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus

-
- phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. **Epilepsy Research** 1997; 27:195-204.
- BJERKEDAL, T. Outcome of pregnancy in women with epilepsy, Norway 1967 to 1978: Gestacional age, birth weight, and survival of newborn. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, Pregnancy, and the Child**. Raven Press, New York 1982; 175-179.
- BJERKEDAL, T.; BAHNA, S.L. The course and outcome of pregnancy in women with epilepsy. **Acta Obstet Gynecol Scand** 1973; 52:245-248.
- BUEHLER, B.A.; DELIMONT, D.; WAES, M.; FINNELL, R.H. Prenatal prediction of risk of the fetal hydantoin syndrome. **N Engl J Med** 1990; 322:1567-1572.
- CANGER, R.; AVANZINI, G.; BATTINO, D.; BOSSI, L.; FRANCESCHETTI, S.; SPINA, S. Modifications of seizure frequency in pregnant patients with epilepsy: A prospective study. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, Pregnancy, and the Child**. Raven Press, New York, 1982; 33-38.
- CANGER, R.; BATTINO, D.; CANEVINI, M.P.; FUMAROLA, C.; GUIDOLIN, L.; VIGNOLI, A.; MAMOLI, D.; PALMIERI, C.; MOLTENI, F.; GRANATA, T.; HASSIBI, P.; ZAMPERINI, P.; PARDI, G.; AVANZINI, G. Malformations in offspring of women with epilepsy: a prospective study. **Epilepsia** 1999; 40(9):1231-1236.
- CARRIERO, R.; ANDERMANN, E.; CHEN, M-F.; EEG-OLOFFSON, O.; KINCH, R.A.; KLEIN, G.; MURPHY, B.E.P. Thyroid function in epileptic mothers and their infants at birth. **Am J Obstet Gynecol** 1985; 151:641-644.
- CAVENESE, W.F.; MERRIT, H.H.; GALLUP, G.H.Jr. A survey of public attitudes toward epilepsy in 1974 with an indication of trends over the past twenty-five years. **Epilepsia** 1974; 15:523-536.
- CHAN, A.W.K. Alcoholism and epilepsy. **Epilepsia** 1985; 26(4):323-333.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. **Epilepsia** 1981;22:489-501.

COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndrome. **Epilepsia** 1989;30:389-399.

COMMISSION ON GENETICS, PREGNANCY, AND THE CHILD, INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY. Guidelines for the care of women of childbearing age with epilepsy. **Epilepsia** 1993; 34(4):588-589.

COSTA, A.L.C; GUERREIRO, C.A.M. Frequência de crises em gestantes epiléticas. **Arq Neuropsiquiatr** 2001; 59(supl 2):13.

CRAMER, J.A.; MATTSON, R.H. Fertility and hormonal changes. In: Dam, M.; Gram, L. (eds). **Comprehensive epileptology**. Raven Press, New York, 1990; 289-298.

CRAMER, J.A.; SCHEYER, R.D.; MATTSON, R.H. Compliance declines between clinical visits. **Arch Intern Med** 1990; 150:1509-1510.

DALESSIO, D.J. Seizure disorders and pregnancy. **N Engl J Med** 1985; 312:559-563.

DANA-HAERI, J.; RICHENS, A. Effect of norethisterone on seizures associated with menstruation. **Epilepsia** 1983; 24:377-381.

DANSKY, L.V.; ANDERMANN,E.; ANDERMANN,F. Marriage and fertility in epileptic patients. **Epilepsia** 1980; 21:261-271.

DANSKY, L.V.; ANDERMANN, E.; ANDERMANN, F. Major congenital malformations In the offspring of epileptic parents: genetic and environmental factors. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, pregnancy and the Child**. New York, Raven Press, 1982a pp.223-234.

-
- DANSKY, L.; ANDERMANN, E.; ANDERMANN, F.; SHERWIN, A.L.; KINCH, R.A. Maternal epilepsy and congenital malformations: correlation with maternal plasma anticonvulsant levels during pregnancy. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, pregnancy and the Child**. New York, Raven Press, 1982b pp.251-258.
- DANSKY, L.V.; ROSENBLATT, D.S.; ANDERMANN, E. Mechanisms of teratogenesis: folic acid and antiepileptic therapy. **Neurology** 1992; 42(suppl 5):32-42.
- DEBLAY, M.F.; VERT, P.; ANDRÉ, M. Filhos de mães epiléticas. **Nouv Presse Méd**, ed bras. 1982; 1, p.403-406.
- DELGADO-ESCUETA, A.V.; JANZ, D. Consensus guidelines: preconception counseling, management, and care of the pregnant woman with epilepsy. **Neurology** 1992; 42(suppl.5):149-160.
- DeLORENZO, R.J. Mechanisms of action of anticonvulsant drugs. **Epilepsia** 1988;29(suppl.2):35-47.
- DRAVET, C.; JULIAN, C.; LEGRAS, C.; MAGAUDDA, A.; GUERRINI, R.; GENTON, P.; SOULAYROL, S.; GIRAUD, N.; MESDJIAN, E.; TRENTIN, G. ROGER, J.; AYME, S. Epilepsy, antiepileptic drugs, and malformations in children of women with epilepsy: a french prospective cohort study. **Neurology** 1992; 42(suppl 5):75-82.
- DIAV-CITRIN, O.; SHECHTMAN, S.; ARNON, J.; ORNOY, A. Is carbamazepine teratogenic? A prospective controlled study of 210 pregnancies. **Neurology** 2001; 57:321-324.
- DUNCAN, S.; BLACKLAW, J.; BEASTALL, G.H.; BRODIE, M.J. Sexual function in women with epilepsy. **Epilepsia** 1997; 38(10):1074-1081.

-
- DUNCAN, S.; SENI, M.-H.; MERCHO, S.; DANSKY, L.; ANDERMANN, E. Red blood cell folate and seizure frequency in pregnant women with epilepsy. **Neurology** 1999; 52(suppl 2):A53.
- DUNCAN, S.; MERCHO, S.; LOPES-CENDES, I.; SENI, M.H.; BENJAMIN, A.; DUBEAU, F.; ANDERMANN, F.; ANDERMANN, E. Repeated neural tube defects and valproate monotherapy suggest a pharmacogenetic abnormality. **Epilepsia** 2001; 42(6):750-753.
- DURNER, M.; GREENBERG, D.A.; DELGADO-ESCUETA, A.V. Is there a genetic relationship between epilepsy and birth defects? **Neurology** 1992; 42(suppl.5):63-67.
- EGENAES, J. Outcome of pregnancy in women with epilepsy – Norway, 1967 to 1978: Complications during pregnancy and delivery. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, pregnancy and the Child**. Raven Press, New York, 1982; pp.81-85.
- ELDRIDGE, R.R.; TENNIS, P.; BURROUGHS WELLCOME Co., R.T.P., N.C., and the Lamotrigine Pregnancy Registry Advisory Committee. Monitoring birth outcomes in the lamotrigine pregnancy registry. **Epilepsia** 1995; 36(suppl 4):90.
- ENGEL Jr. J.; PEDLEY, T.A. Introduction: What is Epilepsy? In: Engel, J.Jr; Pedley, T.A. (eds). **Epilepsy: A comprehensive Textbook**. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997; p.1-7.
- FAIRGRIEVE, S.D.; JACKSON, M.; JONAS, P.; WALSHAW, D.; WHITE, K.; MONTGOMERY, T.L.; BURN, J.; LYNCH, S.A. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. **BMJ** 2000; 321:674-675.
- FERNANDES, J.G.; SANDER, J.W.A.S. Epidemiologia e história natural das epilepsias. In: Costa, J.C.da.; Palmini, A.; Yacubian, E.M.T.; Cavalheiro, E.A. (eds). **Fundamentos Neurobiológicos das Epilepsias: Aspectos Clínicos e Cirúrgicos – volume 1**. São Paulo, Lemos Editorial & Gráficos Ltda, 1998; p.03-20.

-
- FERNANDES, J.G.; SCHMIDT, M.J.; TOZZI, S.; SANDER, J.W.A.S. Prevalence of epilepsy: the Porto Alegre study. **Epilepsia** 1992; 33(suppl.3):132.
- FINNEL, R.H.; BUEHLER, B.A.; KERR, B.M.;AGER, P.L.;LEVY, R.H. Clinical and experimental studies linking oxidative metabolism to phenytoin-induced teratogenesis. **Neurology** 1992; 42(suppl.5):25-31.
- FORSGREN, L. Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. **Epilepsia** 1992; 33(3):450-458.
- FRIIS, M.L. Epilepsy among parents of children with facial clefts. **Epilepsia** 1979; 20:69-76.
- FRIIS, M.L. Malformations in children of epileptic patients.In: Dam, M.; Gram, L. (eds). **Comprehensive epileptology**. Raven Press, New York, 1990; 309-319.
- FRIIS, M.L. Genetic aspects of malformations In: TOMSOM, T. *et al.* (eds), **Epilepsy and pregnancy**, Petersfield, Wrightson biomedical publishing Ltd, 1997; p-153-158.
- GAETE, J.N. Frecuencia de crisis en mujeres epilepticas durante el embarazo: estudo prospectivo. **Rev Med de Chile** 1986; 114:1052-1057.
- GAILY, E.K.; GRANSTROM, M.L.; HIILESMAA, V.K.; BARDY, A.H. Head circumference in children of epileptic mothers: contributions of drug exposure and genetic background. **Epilepsy Res** 1990; 5(3):217-222.
- GAILY, E.; GRANSTRÖM, M.L. Minor anomalies in children of mothers with epilepsy. **Neurology** 1992; 42(suppl 5): 128-131.
- GARZON, E.; SAKAMOTO, A.C.; GUERREIRO, C.A.M. Estado de mal epiléptico. In: GUERREIRO, C.A.M. *et al.* (eds). **Epilepsia**. 3 ed. São Paulo, Lemos Editorial & Gráficos Ltda, 2000; p.351-368.
- GIACINTO, S.; MARCIANO, F.; NOLFE, G. Alpha increase in puerperium. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** 1979; 46:197-204.

-
- GIBBS, F.A.; REID, D.E. The electroencephalogram in pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 1942; 44:672-675.
- GJERDE, I.O.; STRANDJORD, R.E.; ULSTEIN, M. The course of epilepsy during pregnancy: a study of 78 cases. **Acta Neurol Scand** 1988; 78:198-205.
- GOLDENSOHN, E.S. Historical Perspectives. In: ENGEL, J.; PEDLEY, T.A.; (eds) **Epilepsy: A comprehensive textbook**. Philadelphia, Lippincott-Raven publishers, 1997; 15-39.
- GOLDMAN, W.J. Epileptogenic activity of folic acid. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 2000; 88: 217-218.
- GOMES, M.M. Epidemiologia: Distribuição, fatores de risco e considerações prognósticas. In: GUERREIRO, C.A.M. *et al.* (eds). **Epilepsia**. 3 ed. São Paulo, Lemos Editorial & Gráficos Ltda, 2000; p.11-21.
- GRANIERI, E.; ROSATI, G.; TOLA, R.; PAVONI, M.; PAOLINO, E.; PINNA, L.; MONETTI, V.C. A descriptive study of epilepsy in the Copporo, Italy, 1964-1978. **Epilepsia** 1983; 24:502-514.
- GRANSTRÖM, M.L.; GAILY, E. Psychomotor development in children of mothers with epilepsy. **Neurology** 1992; 42(suppl.5):144-148.
- GUDMUNDSSON, G. Epilepsy in Iceland. **Acta Neurol Scand** 1966; 43(suppl. 25):1-124.
- GUERREIRO, C.A.M. Considerações gerais. In: Guerreiro, C.A.M.; Guerreiro, M.M.; Cendes, F.; Lopes-Cendes, I. (Eds). **Epilepsia**, 3^a ed. São Paulo, Lemos Editorial & Gráficos Ltda, 2000; p.1-10.
- GUERREIRO, C.A.M. Tratamento medicamentoso das epilepsias com novas drogas e complicações de epilepsias crônicas. Campinas, 2001, (Tese – Livre Docência, Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas).

-
- HAUSER, W.A.; KURLAND, L.T. The epidemiology of epilepsy in Rochester; Minnesota, 1935 through 1967. **Epilepsia** 1975; 16:1-66.
- HAUSER, W.A.; HESDORFFER, D.C. Pregnancy and Teratogênese. In: **Epilepsy: Frequency, causes, and consequences**. New York, Demos Publication, 1990; p.147-196.
- HERZOG, A.G.; KLEIN, P.; RANSIL, B.J. Three pattern's of catamenial epilepsy. **Epilepsia** 1997; 38(10):1082-1088.
- HIILESMAA, V.K., BARDY, A., TERAMO, K. Obstetric outcome in women with epilepsy. **Am J Obstetr Gynecol** 1985; 152:499-504.
- HIILESMAA, V.K. Pregnancy and birth in women with epilepsy. **Neurology** 1992; 42(supl.5):8-11.
- HIRSCHMANN, J. Gestationsvorgänge und genuine epilepsie. **Dtsch Med Wschr** 1949; 74:1110-1112.
- HOLMES, G.L.; WEBER, D.A. Effect of pregnancy on development of seizures. **Epilepsia** 1985; 26:299-302.
- HOPPENER, R.J.; KUYER, A.; van der LUGT, P.H.M. Epilepsy and alcohol: the influence of social alcohol intake on seizures and treatment in epilepsy. **Epilepsia** 1983; 24:459-471.
- HUNTER, R.W.; ALLEN, E.M. The course and outcome of pregnancy in women with epilepsy – a 6 year prospective study. **J Obstet Gynecol** 1990; 10:483-491.
- HVAS, C.L.; HENRIKSEN, T.B.; ØSTERGAARD, J.R.; DAM, M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birthweight. **Br J Obstet Gynaecol** 2000; 107: 896-902.
- JÄGER-ROMAN, E.; RATING, D.; KOCH,S.; GÖPFERT-GEYER, I.; JACOB, S.; HELGE, H. Somatic parameters, diseases, and psychomotor development in the offspring of

-
- epileptic parents. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, pregnancy and the Child**; Raven Press, New York, 1982; pp.425-432.
- JÄGER-ROMAN, E.; DEICHL, A.; JAKOB, S.; HARTMANN, A.M.; KOCH, S.; RATING, D.; STELDINGER, R.; NAU, H.; HELGE, H. Fetal growth, major malformations, and minor anomalies in infants born to women receiving valproic acid. **J Pediatr** 1986; 108:997-1004.
- JANZ, D. The teratogenic risk of antiepileptic drugs. **Epilepsia** 1975; 16:159-169.
- JANZ, D. Antiepileptic drugs and pregnancy: altered utilization patterns and teratogenesis. **Epilepsia** 1982; 23(suppl.1):53-63.
- JANZ, D.; FUCHS, U. Are antiepileptic drugs harmful when given during pregnancy? **Ger Medical Monthly** 1964; 9:20-22.
- JANZ, D.; BECK-MANNAGETTA, G. Complications of pregnancy in women with epilepsy: a retrospective study. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, pregnancy and the Child**; Raven Press, New York, 1982; pp.103-105.
- JASPER, H.H. Report of committee on methods of clinical exam in EEG. **EEG Clin Neurophysiol** 1958; 10:370-375.
- JENSEN, O.N.; OLSEN, O.V. Subnormal serum folate due to anticonvulsant therapy: a double-blind study of the effect of folic acid treatment in patients with drug-induced subnormal serum folate. **Arch Neurol** 1970; 22:181-182.
- JOHANNESSEN, S.I. Pharmacokinetics of antiepileptic drugs in pregnant women. In: TOMSOM, T. *et al.* (eds). **Epilepsy and pregnancy**, Petersfield, Wrightson biomedical publishing Ltd., 1997; p-71-80.

-
- JONES, K.L.; LACRO, R.V.; JOHNSON, K.A.; ADAMS, J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. **The New England Journal of Medicine** 1989; june 22, vol 320, 25:1661-1666.
- JUUL-JENSEN, P.; FOLDSPANG, A. Natural history of epileptic seizures. **Epilepsia** 1983; 24:297-312.
- KALAYJIAN, L.A.; MORREL, M.J.; PAULSON, A.J.; SEALE, C.G.; FLYNN, K.L.; DONE, S. Sexual dysfunction and hormonal abnormalities in women with epilepsy. **Epilepsia** 2000; 41(supl.7):199.
- KÄLLÉN, B. A register study of maternal epilepsy and delivery outcome with special reference to drug use. **Acta Neurol Scand** 1986; 73:253-259.
- KALTER, H.; WARKANY, J. Congenital malformations: Etiologic factors and their role in prevention (I). **The New England Journal of Medicine** 1983; 308(8):424-431.
- KANEKO, S. Epilepsy, pregnancy, and the child. **Epilepsia** 2000; 41(supl 9):8-13.
- KANEKO, S.; SUZUKI, K.; SATO, T.; OGAWA, Y.; NOMURA, Y. The problems of antiepileptic medication in the neonatal period: Is breast feeding advisable? In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, pregnancy and the Child**. Raven Press, New York, 1982; pp.343-348.
- KANEKO, S.; OTANI, K.; FUKUSHIMA, Y.; OGAWA, Y.; NOMURA, Y.; ONO, T.; NAKANE, Y.; TERANISHI, T.; GOTO, M. Teratogenicity of antiepileptic drugs: Analysis of possible risk factors. **Epilepsia** 1988; 29(4):459-467.
- KANEKO, S.; OTANI, K.; KONDO, T.; FUKUSHIMA, Y.; NAKAMURA, Y.; OGAWA, Y.; KAN, R.; TAKEDA, A.; NAKANE, Y.; TERANISHI, T. Malformation in infants of mothers with epilepsy receiving antiepileptic drugs. **Neurology** 1992; 42(supl 5):68-74.

-
- KANEKO, S.; BATTINO, D.; ANDERMANN, E.; WADA, K.; KAN, R.; TAKEDA, A.; NAKANE, Y.; OGAWA, Y.; AVANZINI, G.; FUMAROLA, C.; GRANATA, T.; MOLTENI, F.; PARDI, G.; MINOTTI, L.; CANGER, R.; DANSKY, L.; OGUNI, M.; LOPES-CEDES, I.; SHERWIN, A.; ANDERMANN, F.; SENI, M.-H.; OKADA, M.; TERANISHI, T. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. **Epilepsy Res** 1999; 33:145-158.
- KERÄNEN, T.; RIEKKINEN, P.J.; SILLANPÄÄ, M. Incidence and prevalence of epilepsy in adults in eastern Finland. **Epilepsia** 1989; 30:413-421.
- KLEPEL, H.; FREITAG, G. Spina bifida occulta in epilepsy syndromes. **Neurology** 1992; 42(suppl 5):119-120.
- KNIGHT, A.H.; RHIND, E.G. Epilepsy and pregnancy: a study of 153 pregnancies in 59 patients. **Epilepsia** 1975; 16:99-110.
- KOCH, S.; GÖPFERT-GEYER, I.; JÄGER-ROMÄN, E.; RATING, D.; STELDINGER, R.; HELGE, H. Obstetric complications in pregnancies of epileptic mothers and their obstetric histories. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, pregnancy and the Child**. Raven Press, New York, 1982; pp.91-97.
- KOCH, S.; LÖSCHE, G.; JÄGER-ROMÄN, E.; JAKOB, S.; RATING, D.; DEICHL, A.; HELGE, H. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. **Neurology** 1992; 42(suppl 5):83-88.
- KOUL, R.; RAZDAN, R.; MOTTA, A. Prevalence and pattern of epilepsy (Lath/Mirgi/Laran) in rural Kashmir, India. **Epilepsia** 1988; 29:116-122.
- LAIDLAW, J. Catamenial epilepsy. **Lancet** 1956; 2:1235-1237.
- LANDER, C.M.; EDWARDS, V.E.; EADIE, M.J.; TYRER, J.H. Plasma anticonvulsant concentrations during pregnancy. **Neurology** 1977; 27:427-436.

-
- LANDER, C.M.; EADIE, M.J. Plasma antiepileptic drug concentrations during pregnancy. **Epilepsia** 1991; 32(2):257-266.
- LEAVITT, A.M.; YERBY, M.S.; ROBINSON, N.; SELLS, C.J.; ERICKSON, D.M. Epilepsy in pregnancy: developmental outcome of offspring at 12 months. **Neurology** 1992; 42(suppl 5):141-143.
- LEPPIK, I.E. Compliance during treatment of epilepsy. **Epilepsia** 1988; 29(suppl 2):79-84.
- LEVY, R.H.; YERBY, M.S. Effects of pregnancy on antiepileptic drug utilization. **Epilepsia** 1985; 26(suppl.1):S52-S57.
- LINDHOUT, D.; MEINARDI, H.; MEIJER, J.W.A.; NAU, H. Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: change in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. **Neurology** 1992; 42(suppl 5):94-110.
- LINDHOUT, D.; OMTZIGT, J.G.C. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: Implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. **Epilepsia** 1994; 35(suppl 4):S19-S28.
- LOGOTHETIS, J.; HARNER, R.; MORREL, F.; TORRES, F. The role of estrogens in catamenial exacerbation of epilepsy. **Neurology** 1959; 9:352-360.
- LOISEAU, P.; LEGRAUX, M.; HENRY, P.O. Epilepsies et grossesses. **Bordeaux Méd** 1974; 7:1157-1164.
- LOISEAU, P.; DUCHE, B. Carbamazepine – Clinical use. In: Levy, R.H.; Mattson, R.H.; Meldrum, B.S.; Penry, J.K.; Dreifuss, F.E. (eds). **Antiepileptic Drugs**, Third edition. 1982. Raven Press, New York, pp.533-554.
- LOISEAU, P. Seizure precipitants. In: ENGEL, J.; PEDLEY, T.A. (eds). **Epilepsy: A comprehensive textbook**. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997; 93-97.

-
- LOPES-CENDES, I.; ANDERMANN, E.; CENDES, F.; DANSKY, L.; ANDERMANN, F.
Risk factors for changes in seizure frequency during pregnancy of epileptic women: a cohort study. **Epilepsia** 1992a; 33(suppl.3):57.
- LOPES-CENDES, I.; ANDERMANN, E.; O'CONNOR, D.; SHERWIN, A.; SENI, M.H.;
ANDERMANN, F. Free antiepileptic drug levels during pregnancy: a prospective study. **Epilepsia** 1992b; 33(suppl.3):108.
- LOPES-CENDES, I.; ANDERMANN, E.; CENDES, F.; SHERWIN, A.L.; ANDERMANN, F.
Interictal scalp EEG during pregnancy in epileptic patients: lack of correlation with changes in seizure frequency and total antiepileptic blood levels.
Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1992c; 83:16P.
- LOPES-CENDES, I.; ANDERMANN, E.; DANSKY, L.; SHERWIN, A.; OGUNI, M.; SENI, M.H.; CENDES, F.; ANDERMANN, F. Antiepileptic drug levels in pregnant epileptic patients. Correlation with changes in seizure frequency. **Can J Neurol Sci** 1992d; 19:266.
- LUCIANO, D.; PERRINE, K.; CLAYTON, B.; DEVINSKY, O. Stress as a seizure precipitant and its relationship to ictal focus. **Epilepsia** 1992; 33(suppl.3):130.
- MARINO Jr, R.; CUCKIERT, A.; PINHO, E. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo. Um estudo da prevalência. **Arq Neuro-Psiquiatr** 1986; 44(3):243-254.
- MARONI, E.; MARKOFF, R. Epilepsie und schwangerschaft. **Gynaecologia** 1969; 168:418-421.
- MASNOU, P.; JAMI-CECCOMORI, P. Grossesse et épilepsie. **Rev Neurol (Paris)** 2001; 157:153-161.
- MASTROIACOVO, P.; BERTOLLINI, R.; MORANDINI, S.; SEGNI, G. Maternal epilepsy, valproate exposure, and birth defects. **Lancet** ii 1983; 1499.

-
- MASTROIACOVO, P.; BERTOLLINI, R.; LICATA, D. Italian multicentre registry of birth defects, epilepsy study group. Fetal growth in the offspring of epileptic women: results of an Italian multicentric cohort study. **Acta Neurol Scand** 1988;78:110-114.
- MATTSON, R.H.; CRAMER, J.A. Epilepsy, sex hormones, and antiepileptic drugs. **Epilepsia** 1985; 26(suppl.1):S40-S51.
- McCLURE, J.H. Idiopathic epilepsy in pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 1955; 70:296-301.
- MEISCHENGUISER, R. Epilepsy and pregnancy: Maternal-newborn pathology. **Epilepsia** 1997; 38(suppl.7):09.
- MELLO, L.E.A. Mecanismos básicos. In: GUERREIRO, C.A.M; *et al.* (eds). **Epilepsia** 3 ed. São Paulo, Lemos Editorial & Gráficos Ltda, 2000; p.23-27.
- MINKOFF, H.; SCHAFFER, R.M.; DELKE, I.; GRUNENBAUM, A.N. Diagnosis of intracranial hemorrhage in utero after a maternal seizure. **Obstetrics & Gynecology** 1985; 22S-24S.
- MONSON, R.R.; ROSENBERG, L.; HARTZ, S.C.; SHAPIRO, S.; HEINONEN, O.; SLONE, A. Diphenylhydantoin and selected congenital malformations. **N Engl J Med** 1973; 289:1049-1052.
- MORRELL, M.J. Hormones and epilepsy through the lifetime. **Epilepsia** 1992; 33(suppl 4):S49-S61.
- MOSHÉ, S.L. Mechanisms of action of anticonvulsant agents. **Neurology** 2000; 55(suppl 1):S32-S40.
- MYGIND, K.I.; DAM, M.; CHRISTIANSEN, J. Phenytoin and phenobarbitone plasma clearance during pregnancy. **Acta Neurol Scand** 1976; 54:160-166.
- NAJM, I.; YING, Z.; JANIGRO, D. Mechanisms of epileptogenesis. **Neurol Clin** 2001; 19(2):237-250.

-
- NAKANE, Y. Factors influencing the risk of malformations among infants of epileptic Mothers. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, Pregnancy, and the Child**. Raven Press, New York, 1982; 259-265.
- NAU, H.; KUHNZ, W.; EGGER, H.J.; RATING, D.; HELGE, H. Anticonvulsants during pregnancy and lactation: transplacental, maternal and neonatal pharmacokinetics. **Clin Pharmacokinet** 1981; 7:508-543.
- NELSON, K.B.; ELLENBERG, J.H. Maternal seizure disorder, outcome of pregnancy, and neurologic abnormalities in the children. **Neurology** (NY), 1982; 32:1247-1254.
- NEPPE, V.M. Successful tiagabine monotherapy during pregnancy and lactation: clinical and serum data. **Epilepsia** 2000; 41(suppl.7):200.
- OGUNI, M. Trends in pregnancy outcome in epileptic women over two decades: Relationship to maternal anticonvulsant therapy. Montreal, 1990. (**thesis** – master of science – McGill University).
- OGUNI, M.; DANSKY, L.; ANDERMANN, E.; SHERVIN, A.; ANDERMANN, F. Improved pregnancy outcome in epileptic women in the last decade: relationship to maternal anticonvulsant therapy. **Brain Dev** 1992; 14:371-380.
- OGAWA, Y.; NOMURA, Y.; KANEKO, S.; SUZUKI, K.; SATO, T. Insidious effect of antiepileptic drugs in the perinatal period. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, pregnancy and the Child**; Raven Press, New York, 1982; pp.197-202.
- OHMAN, I.; VITOLS, S.; TOMSON, T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate, and during lactation. **Epilepsia** 2000; 41(6):709-713.
- OLAFSSON, E.; HALLGRIMSSON, J.T.; HAUSER, W.A.; LUDVIGSSON, P.; GUDMUNDSSON, G. Pregnancies of women with epilepsy: a population – based study in Iceland. **Epilepsia** 1998; 39(8):887-892.

-
- OMTZIGT, J.G.C.; LOS, F.J.; GROBBEE, D.E.; PIJPERS, L.; JAHODA, G.J.;
BRANDENBURG, H.; STEWART, P.A.; GAILLARD, H.L.J.; SACHS, E.S.;
WLADIMIROFF, J.W.; LINDHOUT, D. The risk of spina bifida aperta after first-
trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. **Neurology** 1992;
42(suppl.5):119-125.
- OTANI, K. Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and
puerperium. **Folia Psychiatr Neurol Japn** 1985; 39:33-41.
- PAINTER, M.J. Phenobarbital-Clinical use. In: Levy, R.H.; Mattson, R.H.; Meldrum, B.S.;
Penry, J.K.; Dreifuss, F.E. (eds). **Antiepileptic Drugs**, Third edition. 1982; Raven
Press, New York, pp.329-340.
- PALAS, J.; RITTER, F.J.; DOHERTY, K.T. Incidence of unplanned pregnancy in women
with epilepsy followed in a regional epilepsy center. **Epilepsia** 2000; 41(suppl.7):174.
- PEREZ, V.; GORODISH, S.; CASAVILLA, F.; MARUFFO, C. Ultrastructure of human liver
at the end of normal pregnancy. **Am J Obstet Gynecol** 1971; 110:428-431.
- PENOVICH, P.E. The effects of epilepsy and its treatment on sexual and reproductive
function. **Epilepsia** 2000; 41(suppl.2):S53-S61.
- PHILBERT, A.; DAM, M. Antiepileptic drug disposition during pregnancy: review of the
literature. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds).
Epilepsy, pregnancy and the Child 1982; Raven Press, New York, pp.109-114.
- PRINCE, D.A. Physiological Mechanisms of focal epileptogenesis. **Epilepsia** 1985;
26(suppl.1):S3-S14.
- RAMSEY, R.E.; STRAUSS, R.G.; WILDER, B.J.; WILLMORE, L.J. Status epilepticus in
pregnancy: effect of phenytoin malabsorption on seizure control. **Neurology** 1978;
28:85-89.

-
- RAMSEY, R.E.; PERCHALSKI, R.J.; RESILLEZ, M.; COHEN, H. Changes in hormone levels and anticonvulsant metabolism during pregnancy. In: Porter, R.J.; Ward, A.A.Jr; Mattson, R.H.; Dam, M. (eds). **Advances in epileptology: XVth Epilepsy International Symposium**. New York, Raven Press, 1984: 215- 220.
- REMILLARD, G.; DANSKY, L.; ANDERMANN, E.; ANDERMANN, F. Seizure frequency during pregnancy and the puerperium In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, pregnancy and the Child** 1982; Raven Press, New York, pp.15-26.
- REPORT OF THE QUALITY STANDARDS SUBCOMMITTEE OF THE AMERICAN ACADEMY OF NEUROLOGY. Practice parameter. Management issues for women with epilepsy (summary statement). **Neurology** 1998; 51:944-948.
- REZENDE, J.; LINHARES, E. Endocrinologia do ciclo gestativo. In: Rezende, J. (ed). **Obstetrícia**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1982; 114-131.
- REZENDE, J.; MONTENEGRO, C.A.B.; COSLOVSKY, S. Repercussões da gravidez sobre o organismo (modificações sistêmicas). In: Rezende, J. (ed). **Obstetrícia**. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 1982; 132-147.
- ROSA, F.W. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. **N Engl J Med** 1991; 674-677.
- ROSCISZEWSKA, D.; GRUDZINSKA, B. Influence of pregnancy on the course of epilepsy. **Neurol Neurochir Pol** 1970; 20:71-73.
- SABERS, A. Complications during pregnancy and delivery. In: TOMSOM, T. *et al.* (eds). **Epilepsy and pregnancy**, Petersfield, Wrightson biomedical publishing Ltd., 1997; p.105-111.
- SABERS, A.; DAM, M. Pregnancy, delivery, and puerperium. In: Dam, M; Gram, L. (eds). **Comprehensive epileptology**. Raven Press, New York, 1990:299-307.

-
- SABERS, A.; a´ROGVI-HANSEN, B.; DAM, M.; FISCHER-RASMUSSEN, W.; GRAM, L.; HANSEN, M.; MØLLER, A.; WINKEL, H. Pregnancy and epilepsy: a retrospective study of 151 pregnancies. **Acta Neurol Scand** 1998; 97:164-170.
- SABIN, M.; OXORN, H. Epilepsy and pregnancy. **Obstet Gynecol** 1956; 7:175-179.
- SAMRÉN, E.B.; LINDHOUT, D. Major malformations associated with maternal use of antiepileptic drugs. In: TOMSOM, T. *et al.* (eds). **Epilepsy and pregnancy**, Petersfield, Wrightson biomedical publishing Ltd, 1997; p-43-61.
- SAMRÉN, E.B.; van DUIJN, C.M.; KOCH, S.; HIILESMAA, V.K.; KLEPEL, H.; BARDY, A.H.; BECK MANNAGETTA, G.; DEICHL, A.W.; GAILY, E.; GRANSTRON, M.L.; MEINARDI, H.; GROBBEE, D.E.; HOFMAN, A.; JANZ, D.; LINDHOUT, D. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: A joint european prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. **Epilepsia** 1997; 38(9):981-990.
- SAMRÉN, E.B.; van DUIJN. C.M.; CHRISTIAENS, G.C.M.L.; HOFMAN, A.; LINDHOUT, D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. **Ann Neurol** 1999; 46:739-746.
- SANDER, J.W.A.S.; SHORVON, S.D. Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review. **J Neurol Neurosurg Psychiatr** 1987; 50:829-839.
- SANDER, J.W.A.S. Some aspects of prognosis in the epilepsies: a review. **Epilepsia** 1993; 34(6):1007-1016.
- SAWHNEY, H.; VASISHTA, K.; SURI, V.; KHUNNU, B.; GOEL, P.; SAWHNEY, I.M.S. Pregnancy with epilepsy – a retrospective analysis. **Int J Gynaecol Obstet** 1996; 54:17-22.

-
- SCHMIDT, D. The Effect of Pregnancy on the Natural History of Epilepsy: A Review of Literature. In: JANZ, D.; BOSSI, L.; DAM, M.; HELGE, H.; RICHENS, A.; SCHMIDT, D. (eds). **Epilepsy, Pregnancy, and the Child**, New York, Raven Press, Ltd., 1982; p.3-14.
- SCHMIDT, D.; BECK-MANNAGETTA, G.; JANZ, D.; KOCH, S. The effect of pregnancy on the course of epilepsy: a prospective study. In: JANZ, D.; BOSSI, L.; DAM, M.; HELGE, H.; RICHENS, A.; SCHMIDT, D. (eds). **Epilepsy, Pregnancy, and the Child**, New York, Raven Press, Ltd., 1982; p.39-49.
- SCHMIDT, D.; CANGER, R.; AVANZINI, G.; BATTINO, D.; CUSI, C.; BECK-MANNAGETTA, G.; KOCH, S.; RATING, D.; JANZ, D. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. **Journal of Neurol, Neurosurg and Psychiatry** 1983; 46:751-755.
- SELYE, H. The antagonism between anesthetic steroid hormones and pentylenetetrazol (metrazol). **J Lab Clin Med** 1942; 27:1051-1053.
- SEMAH, F.; PICOT, M.C.; ADAM, C.; BROGLIN, D.; ARZIMANOGLU, A.; BAZIN, B.; CAVALCANTI, D.; BAULAC, M. Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence? **Neurology** 1998; 51:1256-1262.
- SHAPIRO, S.; SLONE, D.; HARTZ, S.C.; *et al.* Anticonvulsants and parental epilepsy in the development of birth defects. **Lancet i** 1976; 272-275.
- SHARMA, R.R. Pregnancy, epilepsy and pharmacotherapy. **Journal of Postgraduate Medicine** 1987; 33(4):163-177.
- SILVEIRA, D.C. Disfunções sexuais. In: GUERREIRO & GUERREIRO (eds). **Epilepsia**, 2 ed. São Paulo, Lemos Editorial e Gráficos Ltda, 1996; p.217-224.

-
- SILVER, K.; LOPES-CENDES, I.; SIAVALAS, L.; ANDERMANN, E. Risk factors for abnormal neurological development in offspring of epileptic women on anticonvulsant drugs. **Am J Hum Genet** 1992; 51:A123.
- SIJBEN, A.; ANDERMANN, E.; KEYSER, A.; SENI, M.-H.; D'AGOSTINO, D.; MERCHO, S.; BENJAMIN, A. Liver enzymes in epileptic women: correlation with anticonvulsants and pregnancy outcome. **Neurology** 1999; 52(suppl 2):A52.
- SPARK, R.F.; WILLS, C.A.; ROYAL, H. Hypogonadism, hyperprolactinemia, and temporal lobe epilepsy in hypossexual men. **Lancet** 1984; i:413-417.
- STEEGERS-THEUNISSEN, R.P.M., RENIER, O.W., BORM, G.F., THOMAS, C.M.G.; MERKUS, H.M.W.M.; Op de COUL, D.A.W.; De JONG, P.A.; van GEIJN, H.P.; WOUTERS, M.; ESKES, T.K.A.B. Factors influencing the risk of abnormal pregnancy outcome in epileptic women: a multicenter prospective study. **Epilepsy Res** 1994; 18:261-269.
- STRAUSS, R.G.; BERNSTEIN, R. Folic acid and dilantin antagonism in pregnancy. **Obstet Gynecol.** 1974; 44:345-348.
- STUMPF, D.A.; FROST, M. Seizures, anticonvulsants, and pregnancy. **Am J Dis Child** 1978; 132:746-748.
- SUTER, C.; KLINGMAN, W.O. Seizure states and pregnancy. **Neurology** 1957; 7:105-118.
- SVIGOS, J.M. Epilepsy and pregnancy. **Aust NZ Obstet Gynaecol** 1984; 24:182-185.
- TANGANELLI, P.; REGESTA, G. Epilepsy, pregnancy, and major birth anomalies: An italian prospective, controlled study. **Neurology** 1992; 42(suppl 5): 89-93.
- TEKLE-HAIMANOT, R.; FORSGREN, L.; ABEBE, M.; GEBRE-MARIAM, A.; HEIJBEL, J.; HOLMGREN, G.; EKSTEDT, J. Clinical and electroencephalographic characteristics

-
- of epilepsy in rural Ethiopia: a community-based study. **Epilepsy Res** 1990; 7:230-239.
- TEMKIN, N.; DAVIS, G. Stress as a risk factor for seizures among adults with epilepsy. **Epilepsia** 1984; 25:450-456.
- TERAMO, K.; HIILESMAA, V, K.; BARDY, A.; SAARIKOSKIS, S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. **J Perinat Med** 1979; 7:3-6.
- TERAMO, K.; HIILLESMAA, V.K. Pregnancy and the fetal complications in the epileptic pregnancies: review of the literature. In: Janz, D.; Dam.M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, Pregnancy, and the Child**. Raven Press, New York, 1982; 53-59.
- THOMAS, S.V.; DEVI, C.C.; KURUPPATH, R.; JOSHUA,C.S. Seizure pattern during pregnancy and puerperium among women with epilepsy. **Epilepsia** 2000;41(suppl.7):177.
- TOMSON, T. Seizure control during pregnancy and delivery. In: TOMSON, T. *et al.* (eds). **Epilepsy and pregnancy**, Petersfield, Wrightson biomedical publishing Ltd, 1997; p.113-123.
- TOMSON, T.; LINDBOM, U.; EKQVIST, B.; SUNDQVIST, A. Epilepsy and pregnancy: A prospective study of seizure control in relation to free and total plasma concentrations of carbamazepine and phenytoin. **Epilepsia** 1994a; 35(1):122-130.
- TOMSON, T.; LINDBOM, U.; EKVIST, B.; SUNDQVIST, A. Disposition of carbamazepine and phenytoin in pregnancy. **Epilepsia** 1994b; 35(1):131-135.
- TOMSON, T.; OHMANN, I.; VITOLS, S. Lamotrigine in pregnancy and lactation: A case report. **Epilepsia** 1997; 38(9):1039-1041.

-
- TREIMAN, D.A. Generalized convulsive status epilepticus. In: ENGEL, J.; PEDLEY, T.A. (eds). **Epilepsy: A comprehensive textbook**. Philadelphia, Lippincott-Raven publishers, 1997; 669-680.
- van GEIJN, H.P.; SWARTJES, J.M.; van WOERDEN, E.E.; CARON, F.J.M.; BRONS, J.T.J.; ARTS, N.F.T. Fetal behavioural states in epileptic pregnancies. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol** 1986; 21:309-314.
- VERT, P.; DEBLAY, M.F. Hemorrhagic disorders in infants of epileptic mothers (IEM). In: Janz, D.; Dam.M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, Pregnancy, and the Child**. Raven Press, New York, 1982; 387-388.
- VERT, P.; DEBLAY, M.F.; ANDRÉ, M. Follow-up study on growth and neurologic development of children born to epileptic mothers. In: Janz, D.; Dam.M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. (eds). **Epilepsy, Pregnancy, and the Child**. Raven Press, New York, 1982; 433-436.
- VINGE, E. Breast-feeding and antiepileptic drugs. In: TOMSOM, T. *et al.* (eds). **Epilepsy and pregnancy**, Petersfield, Wrightson biomedical publishing Ltd, 1997; p-93-103.
- WALKER, M.C.; SHORVON, S.D. Treatment of status epilepticus and serial seizures. In: Shorvon, S.; Dreifuss, F.; Fish, D.; Thomas, D. (eds). **The Treatment of Epilepsy**, 1996; Blackwell Science Ltd, Oxford, pp.269-285.
- WALLACE, H.; SHORVON, S.; TALLIS, R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2052922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. **Lancet** 1998; 352:1970-1973.
- WEBBER, M.P.; HAUSER, W.A.; OTTMAN, R.; ANNEGERS, J.F. Fertility in persons with epilepsy: 1935-1974. **Epilepsia** 1986; 27:746-752.
- WEBER, M.; SCHWEITZER, M.; MUR, J.M.; ANDRE, M.; TRIDON, P.; VERT, P. Epilepsie, médicaments antiepileptiques et grossesse. **Arch Franc Pédiatr** 1977; 34:374-383.

-
- WILDER, B.J.; RANGEL, R.J. Phenytoin—Clinical use. In: Levy, R.H.; Mattson, R.h.; Meldrum, B.S.; Penry, J.K.; Dreifuss, F.E. (eds). **Antiepileptic Drugs**, Third edition. 1982; Raven Press, New York, pp.233-239.
- WILHELM, J.; MORRIS, D.; HOTHAN, N. Epilepsy and pregnancy: a review of 98 pregnancies. **Aust N Z J Obstet Gynaecol** 1990; 30:290-295.
- WYLLIE, E.; LÜDERS, H.; MacMILLAN, J.P.; GUPTA, M. Serum prolactin levels after epileptic seizures. **Neurology** (Cleveland) 1984; 34:1601-1604.
- YACUBIAN, E.M.T. Pré-história e antiguidade. In: Yacubian, E.M.T. (ed). **Epilepsia: Da antiguidade ao segundo milênio – saindo das sombras**, São Paulo, Lemos Editorial & Gráficos Ltda, 2000a; 14-19.
- YACUBIAN, E.M.T. Em busca da compreensão—alternativas terapêuticas. In: Yacubian, E.M.T. (ed). **Epilepsia: Da antiguidade ao segundo milênio – saindo das sombras**, São Paulo, Lemos Editorial & Gráficos Ltda, 2000b; 35-41.
- YERBY, M.; KOEPESELL, T.; DALING, J. Pregnancy complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy. **Epilepsia** 1985; 26(6):631-635.
- YERBY, M.S. Problems and management of the pregnant woman with epilepsy. **Epilepsia** 1987; 28(suppl.3):S29-S36.
- YERBY, M.S. Treatment of epilepsy during pregnancy. In: Wyllie, E. (ed). **The Treatment of Epilepsy: Principles and Practices**, Philadelphia, Lea & Febiger, 1993.844-857.
- YERBY, M.S. Risk of pregnancy in women with epilepsy. **Epilepsia** 1992; 33(suppl.1):23-27.
- YERBY, M.S.; DEVINSKY, O. Epilepsy and pregnancy. In: Devinsky, O.; Feldmann, E.; Hainline, B. (eds). **Neurological Complications of Pregnancy**, New York, Raven Press, Ltd., 1994; 45-63.

YERBY, M.S.; FRIEL, P.N.; McCORMICK, K. Antiepileptic drug disposition during pregnancy. **Neurology** 1992a; 42(suppl 5):12-16.

YERBY, M.S.; LEAVITT, A.; ERICKSON, D.M.; McCORMICK, K.B.; LOEWENSON, R.B.; SELLS, C.J.; BENEDETTI, T.J. Antiepileptics and the development of congenital anomalies. **Neurology** 1992b; 42(suppl 5):132-140.

YERBY, M.S. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. **Neurology** 2000; 55(suppl 1):S21-S31.

10. ANEXOS

ANEXO 1

PROTOCOLO: GRAVIDEZ E EPILEPSIA

a) Identificação

Nome: _____ HC: _____ Idade: _____
Data: _____ Escolaridade: _____ E. Civil: _____
Idade Gestacional (DUM): _____ Nº de Gestações: _____
DPP: _____ Procedência: rural () urbana ()

b) Frequência de crises

Data da 1ª crise: _____ Nº de crises pré-gest: _____
Data da última crise: _____
Fatores desencadeantes: S () N () Bloqueio: S () N ()
Qual: _____
Número total de crises: _____ Etiologia: _____
Classificação da crises: _____
Uso de ACO S () N () Uso de DAE S () N () Monoterapia S () N ()
Politerapia S () N ()
Quais: _____

Classificação das Epilepsias:

Crises relac. à menstruação: S () N ()

c) Antecedentes obstétricos

Eclâmpsia S () N () Abortos S () N () Hemorragias S () N ()
Natimortos S () N () Malformações S () N ()
Feto

d) Antecedentes familiares/cônjuge

Epilepsia S () N () tipo: _____
Malformações fetais S () N () qual: _____
Epilepsia do cônjuge S () N () tipo: _____
Uso de DAE S () N () tipo: _____
mono () poli () Tempo: DAE: _____
epilepsia: _____

e) Acompanhamento

1ª consulta: hemograma, glicemia, EFP, ACF, proto, urina 1, Na, K, Ca, ALT,
1º T AST, Cloretos, FA, γGT, sorologias p/ RUB, TOXO, CMV, SIF,
EEG, ECG, DOS. Sérica (sn).
2ª consulta: dos. sérica, Ecografia, Alfa-feto-proteína, EEG
2º T
3ª consulta: dos. sérica, Ecografia, hemograma, EFP, ALT, AST, FA, EEG
todas: exame geral, peso, frequência de crises, intercorrências clínicas

ANEXO 2

Tabela XX - Classificação das Crises Epilépticas

1. *Crises Parciais (ou focais)*

Crises parciais simples (CPS)

- com sinais motores
- com sinais sensitivos somatosensoriais ou especiais
- com sinais ou sintomas autonômicos
- com sintomas psíquicos

Crises parciais complexas (CPC)

- início de crise parcial simples seguida por alteração da consciência
- alteração de consciência no início

Secundariamente generalizadas

- CPS evoluindo para crises tônico-clônicas generalizadas (CTCG)
- CPC evoluindo para CTCG
- CPS evoluindo para CPC e então para CTCG

2. *Crises Generalizadas (desde o início)*

CTCG

Crises de ausência

Crises de ausência atípica

Crises mioclônicas

Crises tônicas

Crises clônicas

Crises atônicas

3. *Crises não classificáveis (informações incompletas ou inadequadas)*

Versão resumida da classificação das crises epiléticas (Commission, 1981).

Tabela XXI - Classificação Internacional das Epilepsias e Síndromes Epilépticas e Condições Relacionadas

1. Síndromes e Epilepsias Localizadas (locais, focais, parciais)

1.1 Idiopática (início relacionado à idade)

Epilepsia benigna da infância com espícula centro-temporal

Epilepsia da infância com paroxismos occipitais

Epilepsia primária da leitura

1.2 Sintomática

Epilepsia parcial contínua progressiva crônica

Síndromes com quadros específicos de manifestação

- Epilepsia lobo temporal
- Epilepsia lobo frontal
- Epilepsia lobo parietal
- Epilepsia lobo occipital

1.3 Criptogênica

2. Síndromes e Epilepsias Generalizadas

2.1 Idiopática (início relacionado à idade)

Convulsão familiar neonatal benigna

Convulsão neonatal benigna

Epilepsia mioclônica benigna do lactente

Epilepsia ausência da infância

Epilepsia ausência juvenil

Epilepsia mioclônica juvenil

Epilepsia com crises tônico-clônicas ao despertar

Outras epilepsias idiopáticas generalizadas

Epilepsias desencadeadas por modos específicos de ativação

2.2 Criptogênica ou Sintomática

Síndrome de West

Síndrome de Lennox-Gastaut

Epilepsia mioclônico-astática

Epilepsia com ausências mioclônicas

Sintomática

2.2.1 Etiologia inespecífica

Encefalopatia mioclônica precoce

Encefalopatia epiléptica infantil precoce com surto-supressão

Outras epilepsias generalizadas sintomáticas

2.3.2. Síndromes específicas

Crises epiléticas complicando outras doenças

3. Síndromes e Epilepsias Indeterminadas se Focais ou Generalizadas

3.1 Com Crises Focais e Generalizadas

Crises neonatais

Epilepsia mioclônica grave do lactente

Epilepsia com espícula-onda lenta contínua durante sono lento

Afasia epiléptica adquirida

Outras epilepsias indeterminadas

3.2 Sem Inequivocas Características Focais ou Generalizadas

4. Síndromes Especiais

4.1 Crises Circunstanciais

Convulsões febris

Crises isoladas ou estado de mal isolado

Crises ocorrendo somente em evento tóxico ou metabólico

Resumo da Classificação das Epilepsias e Síndromes Epilépticas (Commission, 1989).

ANEXO 3

Tabela XXII - Características demográficas das 50 pacientes estudadas

NOME	HC	IDADE	ESCOLARIDADE	N.º GESTAÇÃO	PROCEDÊNCIA
TFS	2331572	28	1 grau	5	urbana
CRRV	3279056	38	1 grau	1	urbana
RFR	3167695	45	2 grau	1	Urbana
ESMC	4511077	23	1 grau	1	Urbana
ARSS	3634028	33	1 grau	2	Urbana
VDAF	4257318	27	1 grau	2	Urbana
SRMB	913916	26	2 grau	1	Urbana
DRR	1912905	29	2 grau	2	Urbana
RSM	4016227	21	2 grau	1	Urbana
HMFS	4035720	27	2 grau	1	Urbana
APLC	1883370	18	1 grau	1	Urbana
MOPD	3290006	30	1 grau	1	Urbana
SVF	4226139	22	2 grau	1	Urbana
MMO	2354865	24	1 grau	4	Urbana
LAO	4103539	23	2 grau	3	Urbana
MMSPM	3419555	29	1 grau	1	Urbana
RPLA	3967308	29	1 grau	2	Rural
SMVAA	3938953	21	1 grau	1	Urbana
MTAN	4014407	24	1 grau	2	Urbana
EPA	3943528	16	2 grau	2	Urbana
LSS	3857226	18	1 grau	1	Urbana
PCA	3556317	20	2 grau	1	Urbana
MMCSB	3651410	25	1 grau	4	Urbana
AAD	5156777	23	2 grau	1	Urbana
MAS	4149583	29	1 grau	2	Urbana
MFML	2472710	24	1 grau	2	Urbana
MCARS	3661021	30	2 grau	1	Urbana
CMF	3173620	22	3 grau	1	Urbana
IOJ	5399329	20	1 grau	1	Urbana
MNRL	3664910	25	2 grau	1	Urbana
RCAS	4118172	26	1 grau	2	Rural
AAOSP	3775052	18	2 grau	1	Urbana
EDAS	3759884	17	1 grau	1	Urbana
SFK	3625722	33	1 grau	3	Urbana

LLDB	1721128	16	2 grau	1	Urbana
HALP	5354199	34	1 grau	6	Urbana
KRSS	5556492	22	2 grau	2	Urbana
EAPS	4483775	19	1 grau	1	Urbana
FSS	4470302	30	1 grau	2	Urbana
NFVS	1978903	40	1 grau	2	Urbana
RAR	1517644	22	1 grau	1	Urbana
MAB	4204674	30	3 grau	6	Urbana
AGOS	3488944	17	1 grau	1	Urbana
RAG	4069052	24	1 grau	2	Urbana
SCM	2988345	25	1 grau	1	Urbana
SCTM	3619010	16	2 grau	1	Urbana
RSSA	3256022	27	1 grau	8	Urbana
SAF	1789691	27	2 grau	1	Urbana
FMNM	6062585	27	1 grau	1	Urbana
CAPSC	5698981	23	1 grau	1	Urbana

Idade média 25,24 anos (16-45 anos)

Tabela XXIII - Resultados de EEG nas 50 pacientes seguidas durante a gestação e puerpério

NOME	SÍNDROME EPILEPTICA	TIPO DE CRISE(S)	EEG 1Trim	EEG 2Trim	EEG 3Trim	EEG PUERP
TFS	EP	Cpc/ctcg		0	0	1
CRRV	EP	Cpc/ctcg	1			1
RFR	EP	Cps/cpc/ctcg		0	0	0
ESMC	EP	Cpc/ctcg			0	0
ARSS	EP	Cpc/ctcg	1		1	1
VDAF	EP	Cps/cpc/ctcg	0	0	0	
SRMB	EGP	Cpc/ctcg	0	0	0	0
DRR	EP	Cpc/ctcg	0	0	0	0
RSM	EGP	Cm/ca/ctcg		0	0	0
HMFS	EGP	Ctcg		0	0	0
APLC	EGP	Ca	1	1	1	1
MOPD	EP	Cps/cpc/ctcg		1	0	0
SVF	EP	Cps/cpc		0	0	0
MMO	EGP	Cm/ctcg	0	0	0	0
LAO	EP	Cpc	0	0	0	0
MMSPM	EP	Cpc/ctcg	1	1	1	1

RPLA	EGP	Ctcg	0	0	0	0
SMVAA	EP	Cps/cpc	1	1	1	0
MTAN	EP	Cps/cpc	0	1	0	0
EPA	EP	Cps/cpc/ctcg	0	0	1	0
LSS	EGP	Ctcg		0	1	1
PCA	EP	Cps/cpc	1	1	1	1
MMCSB	EGP	Ctcg	1	1	0	0
AAD	EP	Cps/ctcg	1	1	1	1
A.MS	EGP	Ctcg	0	1	1	1
MFML	EP	Cpc/ctcg	1	1	1	1
MCARS	EP	Cpc/ctcg	0	0	0	0
CMF	EGP	Cm/ctcg	0	1	1	1
IOJ	EP	Cpc/ctcg	1	1	1	1
MNRL	EP	Cps/cpc/ctcg	0	0	1	1
RCAS	EP	Cpc	1	1		1
AAOSP	EP	Cps/cpc/ctcg		0	0	0
EDAS	EP	Cpc/ctcg		0	0	0
SFK	EP	Cps/cpc/ctcg	0	0	0	0
LLDB	EP	Cps/cpc	0	0	0	0
HALP	EGP	Cpc/ctcg/cm	1	1	1	1
KRSS	EGP	Cm/ctcg		0	0	0
EAPS	EGP	Ctcg	0	0	0	0
FSS	EP	Cps/cpc/ctcg	1	1		0
NFVS	EP	Cpc/ctcg	0	0		0
RAR	EP	Cps/cpc/ctcg	0	0	0	0
MAB	EP	Cps/cpc	0	0	0	0
AGOS	EP	Cps/ctcg	0	0	0	0
RAG	EP	Cps/cpc/ctcg	0	0	0	1
SCM	EP	Cps/cpc/ctcg	1	1	1	1
SCTM	EP	Cps/cpc/ctcg	0	1	0	0
RSSA	EP	Cps/cpc/ctcg		0	0	0
SAF	EGP	Cm /ctcg	1	1	1	1
FMNM	EP	Cps/cpc/ctcg	0	1	1	1
CAPSC	EGP	Ctcg	0	1	0	1

EP – epilepsia de início localizado; EGP – epilepsia de início generalizado; CPS – crise parcial simples; CPC – crise parcial complexa; CM – crise mioclônica; CA – crise de ausência; CTCG – crise tônico-clônica generalizada; EEG 1trim – eletrencefalograma no primeiro trimestre; EEG 2trim – eletrencefalograma no segundo trimestre; EEG 3trim – eletrencefalograma no terceiro trimestre; EEG puerp. – eletroencefalograma no puerpério; 0 – normal; 1 – anormal.

Tabela XXIV - Resultados dos exames de tomografia computadorizada de crânio

Resultado	Geral	%	Piora	%
Normal	29	58	6	42,8
Anormal	10	20	4	28,5
Não realizada	11	22	4	28,5

Teste exato de Fisher P=0,298

Não observamos diferença nas mulheres com piora na frequência das crises em relação ao resultado da tomografia de crânio.

Tabela XXV - Resultados dos exames de ressonância magnética de encéfalo

Resultado	Geral	%
Normal	3	7%
Anormal	5	11,9%
Não realizada	42	84%
Total	50	100%

Não foram realizados exames de RM nas pacientes que apresentaram piora na frequência das crises.

Tabela XXVI - Tipo e dose de DAE utilizadas durante a gestação e puerpério

Tipo de DAE	Dose	Número
Carbamazepina	200 a 1000	24
Valproato de sódio	750 a 2500	04
Fenitoína	200 a 400	07
Fenobarbital	50 a 100	11
Clonazepan	9.75	01
Fenobarbital + carbamazepina	50 a 600 100 a 600	04
Valproato + clonazepan	2500 + 30	01
Fenitoína + fenobarbital	200 + 200	01
Sem DAE		03