

ALBERTO LUIZ CUNHA DA COSTA

***MALFORMAÇÕES FETAIS, DEFEITOS DE
DESENVOLVIMENTO E SINAIS DISMÓRFICOS
EM FILHOS DE MÃES COM EPILEPSIA***

Universidade Estadual de Campinas / SP

2007

ALBERTO LUIZ CUNHA DA COSTA

***MALFORMAÇÕES FETAIS, DEFEITOS DE
DESENVOLVIMENTO E SINAIS DISMÓRFICOS
EM FILHOS DE MÃES COM EPILEPSIA***

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

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

CO-ORIENTADORA: PROFA. DRA. ISCIA T. LOPES-CENDES

Campinas / SP

2007

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

C823m Costa, Alberto Luiz Cunha da
 Malformações fetais, defeitos de desenvolvimento e sinais
 dismórficos em filhos de mães com epilepsia / Alberto Luiz
 Cunha da Costa. Campinas, SP : [s.n.], 2007.

Orientadores : Carlos Alberto Mantovani Guerreiro, Iscia
Lopes- Cendes
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Anticonvulsivantes. 2. Anormalidades. 3. Feto -
Desenvolvimento. 4. Gravidez. I. Guerreiro, Carlos Alberto
Mantovani. II. Lopes-Cendes, Iscia. III. Universidade
Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV.
Título.

Título em inglês : Fetal malformations, development defects and dysmorphic signs in outcomes of women with epilepsy

Keywords: • Anticonvulsivant
 • Abnormalities
 • Fetus, development
 • Pregnancy

Titulação: Doutor em Ciências Médicas
Área de concentração: Neurologia

Banca examinadora:

Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro
Profa. Dra. Regina Maria França Fernandes
Prof. Dr. Lineu Correa Fonseca
Profa. Dra. Anamarli Nucci
Profa. Dra. Tânia Maria Aparecida Marchiori de Oliveira Cardoso

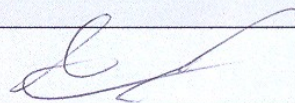
Data da defesa: 31 -08 - 2007

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro

Membros:

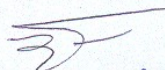
1. Prof. Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro



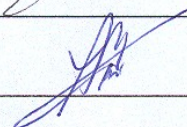
2. Profa. Dra. Regina Maria França Fernandes



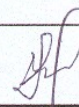
3. Prof. Dr. Lineu Corrêa Fonseca



4. Profa. Dra. Anamarli Nucci



5. Profa. Dra. Tânia Aparecida Marchiori Oliveira Cardoso



Curso de pós-graduação em Ciências Médicas, área de Concentração em Neurologia, da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 31/08/2007

A Lidiana, esposa e companheira em todos os momentos.

A Guilherme e Isabella, razões de minha existência.

“A maneira de ajudar os outros é provar-lhes que eles são capazes de pensar”

D. Helder Pessoa da Câmara

Ao Professor Carlos A. M. Guerreiro, exemplo de dedicação profissional, pelo incentivo, paciência e disposição que tornou possível a realização deste estudo.

A Professora Iscia T. Lopes-Cendes, meu especial agradecimento pela dedicação, otimismo e clareza na co-orientação deste projeto.

A Professora Vera L. Gil da Silva Lopes, incansável colaboradora deste estudo, pela realização do exame de todas as crianças participantes neste projeto.

Aos professores do Departamento de Neurologia, que muito contribuíram para minha contínua formação.

A Dra Fabíola Paoli M. Monteiro, médica residente do Departamento de Genética Médica, pela colaboração no exame dos lactentes.

Ao Dr. Ivo de J. Von Atzinger, pela permissão na entrevista e acompanhamento das gestantes no Centro de Saúde Faria Lima e entusiasmo demonstrado neste estudo.

A Dra. Mônica L. Raeder Cavali, médica pediatra do Centro de Saúde Faria Lima.

Aos funcionários do Departamento de Neurologia, Solange, Marcio e Cecília, pelo incentivo constante, que contribuíram em muito para a conclusão deste trabalho.

A Sonia Pachelles, funcionária do Centro de Saúde Faria Lima, pelo inestimável auxílio no contato com as pacientes.

As pacientes e suas famílias, pela confiança em mim depositada.

	<i>PAG.</i>
RESUMO	xxiii
ABSTRACT	xxvii
1. INTRODUÇÃO	31
2. REVISÃO DA LITERATURA	37
2.1. Aspectos gerais	39
2.2. Epileptogênese	40
2.3. Efeitos da epilepsia sobre a gestação	42
2.3.1. Fertilidade	42
2.3.2. Complicações durante gestação e puerpério	44
2.3.2.1. Complicações fetais	44
2.3.2.2. Complicações maternas	46
2.4. Efeitos da gestação sobre a epilepsia	48
2.4.1. Controle da frequência das crises	48
2.4.1.1.1. Aspectos fisiológicos – hormonais	50
2.4.1.1.2. Aspectos fisiológicos – metabólicos	51
2.4.1.2. Farmacocinética das DAEs	51
2.4.1.3. Aumento do clearance metabólico	52
2.4.1.4. Adesão ao tratamento	53
2.4.1.5. Diminuição da ligação protéica	54
2.4.1.6. Privação do sono e problemas psicológicos	54
2.4.1.7. Consumo de álcool	55
2.4.1.8. História natural das epilepsias e crises epiléticas	55
2.4.2. Início da epilepsia durante a gestação	55
2.4.3. Estado de mal convulsivo	56
2.5. Efeitos da epilepsia sobre o conceito	57
2.5.1. Malformações fetais	58

2.5.1.1. Malformações maiores	60
2.5.1.1.1. Tipo de malformações maiores	60
2.5.1.1.1.1. Defeitos do tubo neural	61
2.5.1.1.2. Defeitos cardíacos	63
2.5.1.1.3. Fendas orofaciais	63
2.5.1.1.4. Uso de medicações antiepiléticas e malformações fetais	64
2.5.1.2. Sinais dismórficos	72
2.5.2. Amamentação	74
2.5.3. Desenvolvimento psicomotor	75
2.5.4. Síndromes hemorrágicas	76
3. OBJETIVOS	77
4. CASUÍSTICA E METODOLOGIA	81
4.1. Casuística	83
4.1.1. Critérios de inclusão no grupo de gestantes com epilepsia	84
4.1.2. Critérios de exclusão no grupo de gestantes com epilepsia	84
4.1.3. Critérios de inclusão no grupo de gestantes não epiléticas	84
4.1.4. Critérios de exclusão no grupo de gestantes não epiléticas	84
4.2. Metodologia	85
4.2.1. Identificação da amostra	85
4.2.2. Controle da frequência das crises	86
4.2.3. Eletrencefalograma (EEG)	87
4.2.4. Tomografia computadorizada craniana	88
4.2.5. Ressonância magnética encefálica	88
4.2.6. Classificação de malformações fetais	89
4.2.7. Classificação de sinais dismórficos	90
4.2.8. Pesquisa de malformações, sinais dismórficos e defeitos do desenvolvimento	90
4.2.9. Dosagens séricas das medicações antiepiléticas	93

4.2.10. Dosagem de ácido fólico	94
4.2.11. Complicações da gestação e parto	94
4.3. Análise estatística	95
4.4. Aspectos éticos e formulário de consentimento	96
5. RESULTADOS	97
6. DISCUSSÃO	121
Aspectos metodológicos	124
- Tipos de estudo	124
- Critérios de inclusão e exclusão	127
- Malformações fetais	128
- Sinais dismórficos	131
- Complicações da gestação e parto	135
- Perspectivas	137
7. CONCLUSÕES	139
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	143
9. ANEXOS	175
10. APÊNDICE	201

CA – Crise de ausência

CAISM – Centro de Atenção integral a Saúde da Mulher

CM – Crise mioclônica

CPC – Crise parcial complexa

CPS – Crise parcial simples

CTCG – Crise tônico-clônicas generalizada

DAE – Droga antiepiléptica

DTN – Defeito do tubo neural

EEG – Eletrencefalograma

EG – Epilepsia generalizada

EMJ – Epilepsia mioclônica juvenil

EP – Epilepsia parcial

FME – Filhos de mães com epilepsia

GE – Gestantes com epilepsia

GC – Grupo controle

HC – Hospital das Clínicas

RM – Ressonância magnética encefálica

TC – Tomografia computadorizada craniana

UNICAMP – Universidade Estadual de Campinas

LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS

	<i>PAG.</i>
Quadro 1 – Frequência de crises em gestantes epiléticas	49
Quadro 2 – Eventos principais durante desenvolvimento embrionário	59
Quadro 3 – Categorias de Risco para Teratogenicidade	67
Quadro 4 – Síndromes Fetais das Drogas Antiepiléticas	73
Tabela 1 – Amostragem geral das pacientes do estudo	99
Tabela 2 – Características clínicas das epilepsias	100
Tabela 3 - Malformações fetais em filhos de mães com epilepsia e controles	101
Tabela 4 – Tipos de malformações fetais observadas em filhos de mães com epilepsia e controles	102
Tabela 5 – Malformações fetais, doses de drogas antiepiléticas e resultado da gestação	103
Tabela 6 – Tabela comparativa entre a detecção de sinais dismórficos nos grupos de gestantes com epilepsia e controles	104
Tabela 7 – Número de sinais dismórficos em filhos de mães com epilepsia e controles	104
Tabela 8 – Sinais dismórficos observados no exame físico de filhos de mães com epilepsia e controles	105
Tabela 9 – Fatores de risco para a presença de sinais dismórficos	106
Tabela 10 – Tabela comparativa dos valores do índice de Apgar no 1º minuto nos grupos de gestantes com epilepsia e controles	109
Tabela 11 – Tabela comparativa dos valores do índice de Apgar no 5º minuto nos grupos de gestantes com epilepsia e controles	109
Tabela 12 – Tabela comparativa dos valores do peso ao nascer nos grupos de gestantes com epilepsia e controles	110

LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS

Tabela 13 – Tabela comparativa dos valores referentes ao perímetro craniano nos grupos de gestantes com epilepsia e controles	110
Tabela 14 – Dados antropométricos do peso para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles	111
Tabela 15 – Dados antropométricos da estatura para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles	112
Tabela 16 – Dados antropométricos do perímetro cefálico para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles	112
Tabela 17 – Dados antropométricos da distância intercantal interna para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles	113
Tabela 18 – Dados antropométricos da distancia intercantal externa para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles	114
Tabela 19 – Dados antropométricos da mão para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles	114
Tabela 20 – Dados antropométricos do dedo médio para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles	115
Tabela 21 – Dados antropométricos da orelha para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles	116
Tabela 22 – Distribuição por faixa etária entre os grupos de gestantes em acompanhamento	117
Tabela 23 – Renda total familiar em reais por domicílio	117
Tabela 24 – Distribuição por escolaridade entre os grupos de gestantes com epilepsia e não epiléticas	118
Tabela 25 – Características clínicas das epilepsias	192
Tabela 26 – Comparação do número de crises epiléticas nos períodos pré-gestacional, gestação e puerpério	194

LISTA DE QUADROS, TABELAS E FIGURAS

Tabela 27 – Frequência de crises nos períodos pré-gestacional, gravídico e puerperal em 60 gestações	194
Tabela 28 – Frequência de crises de 60 gestações durante a gestação em relação ao período pré-gestacional	195
Tabela 29 – Frequência de crises de 60 gestações durante o puerpério em relação ao período pré-gestacional	195
Tabela 30 – Frequência de crises de 60 gestações durante a gestação em relação ao puerpério	195
Tabela 31 – Tipo de crise e doses de medicações antiepiléticas usadas no grupo de gestantes com epilepsia	196
Tabela 32 – Resultado do eletrencefalograma realizado no grupo de gestantes com epilepsia	198
Tabela 33 – Dosagens plasmáticas das medicações antiepiléticas usadas no grupo de gestantes com epilepsia	198
Tabela 34 – Valores dos níveis séricos de ácido fólico obtidos durante a gestação de mulheres com epilepsia	199
Figura 1 – Medidas antropométricas padronizadas da face	91
Figura 2 – Medidas antropométricas padronizadas da mão	92

RESUMO

A maioria das gestações em mulheres com epilepsia não apresenta complicações, porém a persistência de crises e efeitos das drogas antiepilépticas (DAE) podem afetar o feto causando retardo do crescimento intra-uterino, dismorfismos, atraso do desenvolvimento neuro-psicomotor e malformações fetais, com aumento no risco estimado em 2 a 3 vezes em fetos expostos intrauterino. Os objetivos foram identificar a ocorrência de malformações fetais em filhos de mães com epilepsia; determinar a ocorrência de atraso de desenvolvimento intra-uterino; investigar o crescimento e desenvolvimento de filhos de mães com epilepsia e descrever os achados e complicações materno-fetais nos grupos de gestantes com epilepsia. Entre maio de 2003 a maio de 2007, foram avaliadas 67 gestantes com epilepsia (GE) com um total de 69 gestações, com idades entre 17 e 37 anos, média 26,9 anos, e 66 gestantes não epiléticas (grupo controle - GC) com um total de 68 gestações, com idades entre 15 e 44 anos, média 26,9 anos, nos ambulatórios de Epilepsia e Genética Clínica do HC – Unicamp. Duas pacientes do GE abandonaram o estudo, sendo recuperados os dados de uma paciente. Quarenta gestantes do GC abandonaram o seguimento. De 42 gestações, em 21 os dados foram recuperados para informações do parto e malformações fetais. Em vinte e uma não foi possível a recuperação. O seguimento longitudinal foi composto por 52 gestações de mulheres com epilepsia e vinte e seis gestantes não epiléticas. Quarenta e cinco pacientes estavam sob monoterapia, 13 com duas DAE e duas com três DAE. Carbamazepina foi usada por 38 gestantes, 26 em monoterapia e 12 em politerapia. Fenobarbital foi a segunda DAE mais usada, sob monoterapia em 07 e politerapia em 05. Três pacientes foram mantidas sem DAE. Todas as pacientes foram atendidas mensalmente pelo mesmo neurologista durante a gestação e puerpério conforme protocolo pré-estabelecido. Estudo antropométrico e neurológico dos neonatos foram realizados por geneticista no nascimento, aos 06 meses, 01 ano, 02, 05 e 07 anos de idade. Filhos de mães com epilepsia (FME) apresentaram menor peso ao nascer, porém índice de Apgar no 1º e 5º minutos não diferiu entre GE e GC. Malformações fetais maiores foram observadas em 16,39% das pacientes do GE (defeitos urogenitais – 2, fenda labial + palatina – 1, defeitos gastrointestinais – 1, anormalidades esqueléticas – 1, hérnias – 2 e deficiência auditiva profunda – 3) e 3,92% no GC (malformações cardiovasculares – 2). Entre os sinais dismórficos estudados, anomalias de orelhas (28,85%), hipertelorismo (62,96%) e diminuição do perímetro cefálico (14,29%) foram mais frequentes em FME

expostos a crises parciais complexas e fenobarbital. Três mulheres do GE apresentaram partos com complicações: Uma criança nasceu com encefalopatia hipóxico-isquêmica, uma apresentou pneumotórax e um parto evoluiu com placenta prévia. Abortos (1), óbitos perinatais (1) e infantis (2) ocorreram apenas em FME. Concluimos que malformações fetais maiores são mais frequentes em FME comparados com controles. Crises parciais complexas e fenobarbital estão associados com anomalias de orelhas, hipertelorismo e redução do perímetro craniano no seguimento longitudinal. Abortos, óbitos perinatais e infantis ocorreram apenas em FME.

ABSTRACT

Rationale: The majority of women with epilepsy do not experience significant changes during pregnancy; however the persistence of seizures and the effect of antiepileptic drugs (AED) may affect the fetus. These effects include lower intrauterine growth, dysmorphisms, fetal malformation and neuropsychomotor developmental delay. Most studies report that the risk of fetal malformation is two to three times higher in fetus exposed to AED. **Objectives:** The goals of our study were: to identify the occurrence of fetal malformation in children of woman with epilepsy (WWE); to determine the occurrence of intrauterine developmental delay; to investigate the growth and development of these children; to describe labor complications; and to assess birth and child outcome. **Methods:** From May 2003 to May 2007 we evaluated 67 WWE in 69 gestations, ages ranging from 17 to 37 years, average 26.9 years. Those patients were compared with 66 non-epileptic pregnant women (control group) with 68 gestations, ages ranging from 15 to 44 years, average 26.9 years. Patients were referred from the Epilepsy Unit and Medical Genetics section of Hospital das Clínicas – Unicamp. **Results:** Two WWE abandoned the study, although the data of one of them were recovered. Forty women of the non-epileptic group quitted the study but we were able to recover the data of 21 of these women reporting on the delivery and fetal malformations. Twenty-one women had their information lost. Follow-up was obtained in 52 WWE and 26 control women. Forty-five women were on one AED, 13 were on two AED and two were on three. Carbamazepine was used by 38 pregnant women, 26 were in monotherapy and 12 were in polytherapy. Phenobarbital was the second most used AED, seven in monotherapy and five in polytherapy. Three patients were on no medication. All patients were seen by the same neurologist, monthly during pregnancy and the post gestation period. In addition, anthropometric and neurological evaluation were performed by a geneticist at birth period, six month, 1, 2, 5 and 7 years of age. Three children of WWE presented complications: hypoxic ischemic encephalopathy (1), abruptio placentae (1) and pneumothorax (1). Low birth weight was identified in children of WWE. There was no difference in the Apgar scores in the first and fifth minutes, and head circumference in the two groups. Ten (16.39%) children from WWE (urogenital anomalies – 2, cleft lip+cleft palate – 1, gastrointestinal defects – 1, skeletal defects – 1, hernia – 2, congenital deafness – 3) and two (3.92%) of the control group (cardiac defects – 2) showed major fetal malformations. Dysmorphic signs such as ear

anomalies (28.85%), hypertelorism (62.96%), and small head circumference, were more frequent in children of epileptic mother, particularly associated with use of phenobarbital and complex partial seizures. Conclusions: We conclude that major fetal malformations were more frequent in children of WWE (16.39%) compared to controls (3.92%). Children of mothers with complex partial seizures, using phenobarbital presented more ear anomalies (28.85%), increased intercanthal distance (62.96%) and smaller head circumference (14.29%) in longitudinal follow-up. Furthermore, abortions (1), perinatal (1) and infantile death (2) occurred only in children of WWE.

1. INTRODUÇÃO

Acredita-se que epilepsia seja tão antiga quanto à humanidade (GOLDENSOHN, 1997) afetando homens e mulheres em qualquer época da vida. A presença de crises e seu tratamento, especialmente durante a gravidez, motivadas pelo receio de malformações fetais refletiu-se em limites sociais e legislações que proibiam casamentos com pacientes portadores de epilepsia e restringiam a possibilidade de formação de famílias (DANSKY *et al.* 1980; YERBY, 1993; YERBY & DEVINSKY, 1994).

A literatura é extensa sobre a relação entre epilepsia e gravidez, enfocando desde modificações na frequência de crises até a ocorrência de malformações fetais, porém dados em nossa população são escassos (JANZ & FUCHS, 1964; CAVENESS *et al.*, 1974; JANZ, 1975; KNIGHT & RHIND, 1975; FRIIS, 1979; DANSKY *et al.* 1980; ANDERMANN *et al.*, 1982a; SCHMIDT, 1982; PHILBERT & DAM, 1982; DANSKY *et al.*, 1982a; OGAWA, 1982; JANZ, 1982; HIILESMAA *et al.*, 1985; LEVY & YERBY, 1985; SHARMA, 1987; AKHTAR & MILLAC, 1987; HUNTER & ALLEN, 1990; TANGANELLI & REGESTA, 1992; YERBY & DEVINSKY, 1994; STEEGERS-THEUNISSEN *et al.* 1994; SAWNHEY *et al.* 1996; SAMRÉN & LINDHOUT, 1997; SABERS, 1997; OLAFSSON *et al.*, 1998; SABERS *et al.*, 1998; WIDE *et al.*, 2000; KATZ *et al.*, 2001; RICHMOND *et al.*, 2004; TOMSON & BATTINO, 2005; VIINIKAINEN *et al.*, 2006; KINI *et al.*, 2007).

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 com diagnóstico de epilepsia em seguimento ambulatorial. Neste grupo peculiar, o controle adequado das crises epiléticas é limitado pela possibilidade de ocorrência de complicações maternas e malformações fetais. Em estudo anterior, acompanhamos consecutivamente um grupo de gestantes com epilepsia para analisar o controle das crises epiléticas durante a gestação e puerpério (COSTA *et al.*, 2005). Durante o seguimento, observamos que a possibilidade de malformações fetais se constituía em fonte de preocupação para as pacientes, familiares e médicos assistentes, decorrentes das crises ou da medicação em uso. Entretanto a maioria das gestantes com epilepsia mesmo sob tratamento medicamentoso, experimentam uma

gestação normal, sem complicações e exibem filhos saudáveis e sem anormalidades (TOMSON & BATTINO, 2005). O uso de drogas antiepiléticas (DAE) na gestação, contudo, representa um risco potencial para atraso no crescimento intra-uterino, defeitos do desenvolvimento, atraso no desenvolvimento pós-natal e malformações fetais. Um aumento de duas a três vezes no risco de malformações fetais maiores tem sido associado a este grupo de pacientes (JANZ, 1975; FRIIS, 1979; DRAVET *et al.*, 1992; LINDHOUT *et al.*, 1992; LINDHOUT & OMTZIGT, 1994; GAILY & GRANSTRÖM, 1992; CANGER *et al.*, 1999; PENNEL, 2003; KAPLAN, 2004; TOMSON & BATTINO, 2005; ORNOY, 2006; VIINIKAINEN *et al.*, 2006; ADAB *et al.*, 2004a). O tipo de drogas antiepiléticas (DAE), dose, número de tomadas, associação com duas ou mais DAE e fatores étnico-ambientais são descritos como possíveis justificativas para estas observações (DANSKY *et al.*, 1982a; OGAWA, 1982; JANZ, 1982; ANDERMANN *et al.*, 1992; DANSKY *et al.*, 1992; GRANSTRÖM & GAILY, 1992; DURNER *et al.*, 1992; BATTINO *et al.*, 1999; DUNCAN *et al.*, 2001). Estudos tipo caso-controle e coortes têm sido publicados há cerca de quatro décadas, acompanhados recentemente por ensaios multicêntricos e cooperativos (JANZ & FUCHS, 1964; ANDERMAN *et al.*, 1982; DANSKY *et al.*, 1982; HIILESMAA *et al.*, 1985; JÄGER-ROMAN *et al.*, 1986; DANSKY *et al.*, 1987; KANEKO *et al.*, 1988; OGAWA *et al.*, 1991; OGUNI *et al.*, 1992; TANGANELLI & REGESTA, 1992; KANEKO *et al.*, 1992; STEEGERS-THEUNISSEN *et al.*, 1994; SAMRÉN *et al.*, 1997; KANEKO *et al.*, 1999; BATTINO *et al.*, 1999; CANGER *et al.*, 1999; CARLIN *et al.*, 2000; ARPINO *et al.*, 2000; DIAV-CITRIN *et al.*, 2001; TENNIS & ELDRIDGE, 2002; MONTOURIS, 2003; KAAJA *et al.*, 2003; MEISCHENGUISER *et al.*, 2004; HOLMES & WYSZYNSKI, 2004; HOLMES *et al.*, 2004; TOMSON *et al.*, 2004b; VAJDA *et al.*, 2004; RUSSEL *et al.*, 2004; WIDE *et al.*, 2004; WYSZYNSKI *et al.*, 2005; HUNT *et al.*, 2006; VAJDA *et al.*, 2006; MORROW *et al.*, 2006). Poucas publicações, entretanto comparam os resultados com grupos controles acompanhados prospectivamente (ANDERMAN *et al.*, 1982; DANSKY *et al.*, 1982; HIILESMAA *et al.*, 1985; JÄGER-ROMAN *et al.*, 1986; DANSKY *et al.*, 1987; KANEKO *et al.*, 1988; OGAWA *et al.*, 1991; OGUNI *et al.*, 1992; TANGANELLI & REGESTA, 1992; KANEKO *et al.*, 1992; STEEGERS-THEUNISSEN *et al.*, 1994; CANGER *et al.*, 1999; CARLIN *et al.*, 2000; KAAJA *et al.*, 2003). Não há até o momento em nosso meio, relato de estudos prospectivos submetidos à análise de

observador único na pesquisa de malformações fetais e defeitos de desenvolvimento, com seguimento longitudinal de filhos de gestantes com epilepsia e controles.

Esta lacuna nos motivou a estudar o assunto com o objetivo de traçar um perfil dos nossos casos e observar a frequência de malformações e defeitos de desenvolvimento em uma população de mulheres com epilepsia, comparadas com controles e correlacionar os achados com possíveis fatores de risco.

Neste estudo descritivo selecionamos prospectivamente dois grupos constituídos por gestantes com epilepsia e gestantes não epiléticas, em acompanhamento consecutivo no Ambulatório de Epilepsia do HC-UNICAMP e Centro de Saúde Faria Lima para estudar a interferência da epilepsia e seu tratamento sobre o conceito e seu desenvolvimento.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. ASPECTOS GERAIS

Data de 3000 anos AC na Mesopotâmia a mais antiga descrição de epilepsia, com vários outros relatos subsequentes oriundos da China (1700 AC), Egito (1600 AC), Índia (1000 AC) e Babilônia (500 AC) (ENGEL & PEDLEY, 1997; YACUBIAN, 2000a).

Epilepsia deriva do verbo grego επιλαμβανειν (*epilamvanein*), que significa “ser atacado”, “ser dominado” ou “ser tomado de”, onde uma força externa, possivelmente divindades ou espíritos diabólicos, com uma conotação punitiva das crises, acometia seu portador (ENGEL & PEDLEY, 1997; YACUBIAN, 2000a). Pacientes portadores de epilepsia eram rotulados como “lunáticos”, portadores da “doença sagrada”, como se a epilepsia, assim como outras doenças fossem controladas por corpos celestes ou deuses (YACUBIAN, 2000b).

Durante centenas de anos e até poucas décadas atrás, o tratamento era feito com sugestões religiosas e encantamentos. Hipócrates, em 400AC, em *Corpus Hipocraticus*, por intermédio de autor desconhecido, repudiou o conceito sobrenatural das crises e sugeriu que epilepsia seria uma doença cerebral, “*não mais sagrada do que qualquer outra doença e apresenta como causa fatores naturais*”, 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, localizado predominantemente no córtex cerebral (MELLO, 2000).

Epilepsia permanece sem uma definição satisfatória que compreenda uma ampla gama de sintomas complexos, com várias etiologias e caracterizada por uma situação crônica com crises 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 há menos de cinco anos e sob uso de drogas antiepilépticas (DAE) é estimada entre 2.5 e 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 experimentam 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 com uma prevalência de 5,1 a 5,4 ‰ (GOMES *et al.*, 2002; NORONHA *et al.*, 2007).

Estudos realizados em Salvador (ALMEIDA Filho, 1980), São Paulo (MARINO Jr, 1986), Porto Alegre (FERNANDES *et al.*, 1992), São José do Rio Preto (Borges *et al.*, 2004), Rio de Janeiro (GOMES *et al.*, 2002) e Campinas / São José do Rio Preto (NORONHA *et al.*, 2007) mostraram taxas de prevalência de 1.0/1.000 a 21/1.000, 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 AMPA) (NAJM *et al.*, 2001). Nenhuma destas teorias explica 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 cinco mecanismos como a modulação dos canais de sódio, bloqueio dos canais de cálcio, aumento da atividade inibitória mediada por GABA, redução da excitabilidade dependente de glutamato e modificação na 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). Algumas pacientes podem apresentar início de crises na gestação (KNIGHT & RHIND, 1975) ou mulheres epiléticas na gestação podem apresentar modificação no padrão e frequência de crises (SCHMIDT, 1982).

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, diminuição em 3% a 82%, ficando inalteradas em 4% a 96% (SCHMIDT, 1982), sendo atualmente aceito que a epilepsia não sofra influência significativa durante a gestação.

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

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 e estas uniões eram condenadas por estarem freqüentemente associadas a estigmas de doenças psiquiátricas, como declínio cognitivo ou comportamento agressivo (CAVENESS *et al.*, 1974).

Na antiguidade, a epilepsia esteve freqüentemente associada tanto à prática sexual como sua abstinência. Coito violento, abstinência e castração foram considerados alternativas terapêuticas para obter cura ou controle das crises (YACUBIAN, 2000b). Entre os hebreus, o *Talmude* atribui ao coito em posições bizarras a ocorrência da epilepsia e alerta para o caráter hereditário da doença, justificando a proibição de casamentos entre epilépticos e seus familiares (YACUBIAN, 2000a). Estes aspectos determinaram que mulheres com epilepsia fossem incapazes ou devessem ser proibidas de gerar e criar filhos. Muitas pacientes foram levadas à institucionalização nos séculos dezoito e dezenove para tratamento medicamentoso com a finalidade de diminuir seus impulsos sexuais (YERBY, 1992; SAMRÉN & LINDHOUT, 1997). Brometo de potássio, utilizado inicialmente nestas instituições com este objetivo, mostrou-se eficaz no controle das crises epilépticas. Após esta descoberta, seguiu-se a introdução de fenobarbital em 1912, fenitoína em 1938, carbamazepina em 1961, valproato em 1964 e mais recentemente felbamato, gabapentina, lamotrigina, topiramato, vigabatrina, tiagabina, clobazan, levetiracetam, zonisamida e oxcarbazepina. Novos compostos estão em estudos atualmente, como brivaracetam, eslicarbazepina, fluorofelbamato, ganaxolone, stiripentol, carisbamato, safinamida, seletracetam e talampanel.

Mesmo com tratamentos cada vez mais eficazes, os obstáculos para constituir famílias persistiam e apenas no final da década de 40 as restrições legais para que pacientes epilépticos pudessem casar-se e ter filhos foram diminuídas, sendo Missouri o último estado norte-americano a revogar a legislação contra casamentos entre epilépticos em 1982 (YERBY, 1993; YERBY & DEVINSKY, 1994). Na Carolina do Sul, até 1976 o código penal estadual proibia casamentos com portadores de epilepsia e facultava legalmente a

esterilização compulsória de mulheres com epilepsia até 1986 (YERBY, 1992) e até 1993, algumas mulheres ainda eram fortemente encorajadas a não conceberem (YERBY & DEVINSKY, 1994). Não existe no Brasil legislação que restrinja relacionamentos ou casamentos com portadores de epilepsia.

Estima-se atualmente que 0.3 a 0.6% de todas as crianças nascidas sejam filhas de mães epiléticas (LEVY & YERBY, 1985; SHARMA, 1987; TOMSON, 1997). É possível 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). Fertilidade, definida pela capacidade de gerar nascidos vivos, está diminuída tanto em parceiras de homens quanto em mulheres com epilepsia, por apresentarem menores números de casamentos e filhos. (HAUSER & HESDORFFER, 1990).

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), porém melhores condições de tratamento e de assistência médica se traduzem em níveis semelhantes entre as populações de epiléticos e não epiléticos (DANSKY *et al.* 1980; ANNEGERS *et al.* 1988).

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; REES *et al.*, 2007).

Mecanismos fisiológicos são caracterizados por uma possível interação das DAE sobre o eixo hipotálamo-hipofisário com ação sobre os hormônios de liberação hipotalâmicos bem como através da indução enzimática hepática, interferindo no metabolismo dos esteróides (MATTSON & CRAMER, 1985; SCHACHTER, 1994). Crises epiléticas podem estar associadas 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 bem como elevada ligação com hormônios esteróides (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), estando sujeitas a maior número de complicações médico-obstétricas quando comparadas com a população geral, considerando-se estas gestações como de alto risco (BJERKEDAL & BAHNA, 1973.; YERBY *et al.*, 1992; TANGANELLI & REGESTA., 1992).

2.3.2. Complicações durante a gestação e puerpério

Os resultados adversos das gestações em mulheres com epilepsia podem ser divididos em complicações maternas e complicações fetais.

Complicações fetais compreendem abortos espontâneos, retardo do desenvolvimento intra-uterino e prematuridade, asfixia perinatal e mortalidade infantil perinatal (BJERKEDAL & BAHNA, 1973; ANDERMANN *et al.*, 1982a; YERBY, 1993).

Complicações maternas incluem sangramento vaginal, hipertensão, placenta prévia, toxemia gravídica, trabalho de parto prolongado, trabalho de parto induzido e intervenções cirúrgicas (BJERKEDAL & BAHNA, 1973; NELSON & ELLENBERG, 1982; YERBY *et al.*, 1985; 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; KATZ *et al.*, 2001; RICHMOND *et al.*, 2004; VIINIKAINEN *et al.*, 2006).

Abortos provocados: Abortos induzidos são observados com uma maior frequência em mulheres epiléticas comparadas com esposas de homens epiléticos, possivelmente decorrentes de problemas sociais e médicos, como receio de malformações, aumento da frequência de crises e de transmissão da epilepsia para o concepto (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 concepto. Quarenta e nove gestantes foram acompanhadas prospectivamente e 54 conceptos foram avaliados para detecção de desenvolvimento neurológico anormal. Foi observado neste estudo que epilepsia idiopática e politerapia, especialmente com barbitúricos e valproato, estão associadas 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, em que as pacientes foram monitoradas frequentemente e as DAE mantidas em níveis baixos, não observaram a ocorrência de baixo peso ao nascer (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; WIDE *et al.*, 2000; KINI *et al.*, 2007).

Baixo perímetro cefálico é observado em filhos de mães com epilepsia associados a exposição a fenobarbital, primidona (KÄLLEN, 1986; JÄGER-ROMAN *et*

al., 1986; NELSON & ELLENBERG, 1982; HVAS *et al.*, 2000), carbamazepina (GAILY *et al.*, 1990) e politerapia (WIDE *et al.*, 2000). 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 corrigidos 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 Washington, um estudo populacional revisou dados do nascimento de 204 filhos de mulheres com epilepsia comparando com 612 nascidos filhos de não epiléticas em um período de 1 ano. Observaram que hipoxemia ou baixos valores de APGAR eram mais freqüentes no grupo de filhos de mães com epilepsia (YERBY *et al.*, 1985; JÄGER-ROMAN *et al.*, 1986). Outros estudos observaram baixos índices de Apgar e hipoxemia, porém sem diferença entre mulheres com epilepsia e não epiléticas (HIILESMAA *et al.*, 1985).

Taxas de mortalidade perinatal e infantis são mais elevadas em mulheres com epilepsia comparadas com mulheres de homens com epilepsia, não relacionados com o uso de DAE (ANDERMANN *et al.*, 1982b). Estas observações, contudo não foram confirmadas por estudos mais recentes (KATZ *et al.*, 2001; RICHMOND *et al.*, 2004; VIINIKAINEN *et al.*, 2006).

2.3.2.2 Complicações maternas

Sangramento vaginal: Observação de sangramento vaginal durante a gravidez é comum e descrito em 15 a 25% das gestações. 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 *et al.*, 2004; 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; KATZ *et al.*, 2001; RICHMOND *et al.*, 2004; VIINIKAINEN *et al.*, 2006). 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 freqüência em gestantes com epilepsia, 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). Estudos mais recentes, contudo, não confirmam estes dados, provavelmente devidos a melhores cuidados médicos oferecidos a este grupo de pacientes (ANDERMANN *et al.*, 1982a; TANGANELLI & REGESTA, 1992; KOCH *et al.*, 1982; RICHMOND *et al.*, 2004; VIINIKAINEN *et al.*, 2006).

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 gestantes com epilepsia, 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 até 4,3

vezes mais freqüentemente em mulheres com epilepsia 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 mais 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 (HIILESMAA *et al.*, 1985; AKHTAR & MILLAC, 1987; HUNTER & ALLEN, 1990; TANGANELLI & REGESTA, 1992, SABERS, 1997; KATZ *et al.*, 2001; RICHMOND *et al.*, 2004; VIINIKAINEN *et al.*, 2006).

2.4. EFEITOS DA GESTAÇÃO SOBRE A EPILEPSIA

2.4.1 Controle da 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, na maioria dos casos é necessário o uso de DAE para se obter controle satisfatório das crises, especialmente 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 & OMTZIGT, 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 com epilepsia 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 freqüência 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 afirma 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 artigos publicados no período de 1956 a 2005, 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

<i>Autor</i>	<i>Gestações</i> <i>Nº</i>	<i>Aumenta</i> <i>%</i>	<i>Diminui</i> <i>%</i>	<i>Inalterada</i> <i>%</i>
Sabin & Oxorn, 1956	27	33	52	15
Suter & Klingman, 1957	93	46	8	46
Knight & Rhind, 1975	84	45	5	50
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
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
Costa <i>et al.</i> , 2005	50	28	26	46
Viinikainen <i>et al.</i> , 2006	179	18	27	56

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

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

2.4.1.1.1 Aspectos fisiológicos - hormonais

A gestação é caracterizada por um aumento crescente dos níveis de progesterona e estrógenos, atingindo o máximo no terceiro trimestre e de gonadotrofina coriônica com valores mais elevados no início da gestação, diminuindo gradualmente até o final da gravidez (REZENDE & LINHARES, 1982). Em modelos experimentais, a administração de estrógenos é acompanhada da 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 está associada a um aumento na 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 associada 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

freqüência 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). A administração de norethisterona, entretanto não foi associada à redução entre crises parciais e generalizadas (DANA-HAERI & RICHENS, 1983).

Gonadotrofina coriônica está associada em estudos animais a uma possível atividade epileptiforme, por redução do limiar convulsivo (LOISEAU *et al.*, 1974). Piora do controle das crises no primeiro trimestre da gestação poderia ser explicada por aumento nos níveis de gonadotrofina coriônica (KNIGHT & RHIND, 1975; CANGER *et al.*, 1982; SCHMIDT *et al.*, 1983), e no trimestre final da gestação por efeito estrogênico (REMILLARD *et al.*, 1982; BARDY, 1987; TOMSON, 1994a).

Apesar de estudos experimentais (RAMSEY *et al.*, 1984; BATTINO *et al.*, 1984; HOLMES & WEBER, 1985; 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 Aspectos 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), mas apesar de alguns estudos associarem piora no controle das crises (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 DAEs

Durante a evolução da gestação, os níveis plasmáticos das DAE tendem a diminuir apesar da manutenção ou dos ajustes na administração de suas doses, 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 ser 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.*, 1994). Níveis sub-terapêuticos das DAE durante a gestação podem ser justificados por 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.

RAMSEY *et al.*, (1978), descreveram uma paciente com aumento na frequência das crises parciais associadas a um aumento de transito intestinal e má absorção, porém 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).

2.4.1.3 Aumento do clearance metabólico

Durante a gestação e parto, a mulher se transforma em uma unidade funcional complexa composta pela mãe, placenta e feto, aumentando o volume de distribuição das DAE e contribuindo para o metabolismo das medicações (SABERS & DAM, 1990; JOHANNESSEN, 1997). Diminuição dos níveis séricos das DAE podem ser secundários à indução microsomal hepática, decorrentes 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 realizados

no final da gestação demonstram a proliferação do retículo endoplasmático decorrentes da indução do sistema metabolizador microssomal (PEREZ *et al.*, 1971).

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 má adesão ao tratamento é influenciada 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 responsabilizada como uma das principais 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 carbamazepina, fenitoína, fenobarbital e valproato 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 e problemas psicológicos

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, sendo a privação definida como atraso por mais de 2 horas no horário habitual de sono para cada paciente (SCHMIDT *et al.*, 1983; YERBY & DEVINSKY, 1994).

A gestação é associada com aumento do esforço físico e emocional, distúrbios de sono como privação e hiperventilação, além de distúrbios nutricionais e depressão. Suscetibilidade a estes fatores pode contribuir para a piora no controle de crises na gestação (YERBY & DEVINSKY, 1994) assim como ansiedade é responsabilizada por vários pacientes como uma causa para aumento na frequência das crises (TEMKIN & DAVIS, 1984; LUCIANO *et al.*, 1992).

2.4.1.7 Consumo de álcool

Álcool é um potente indutor do sistema microsomal 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).

2.4.1.8 História natural das epilepsias e crises epiléticas

Epilepsia é uma condição crônica, com períodos de controle e exacerbação das crises, sendo o prognóstico de algumas crises mais favorável que o de outras (JUUL-JENSEN & FOLDSPANG, 1983; KERÄNEN *et al.*, 1989; FORSGREN, 1992; SANDER, 1993; FERNANDES & SANDER, 1998). HAUSER & KURLAND observaram que a maioria (60%) das pacientes estudadas em Rochester era portadora de crises parciais. Crises parciais ou de início localizado (CANGER *et al.*, 1982; REMILLARD *et al.*, 1982; OTANI, 1985; TANGANELLI & REGESTA, 1992; LOPES-CENDES *et al.*, 1992a; TOMSON *et al.*, 1994a) e 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) estão associadas a maior possibilidade de piora no controle das crises durante a gestação.

2.4.2 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 cerca de 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 que fatores hormonais podem atuar como possíveis fatores precipitantes para a ocorrência das crises (SCHMIDT, 1982).

2.4.3 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 doenças cerebrovasculares, alterações metabólicas, intoxicações, supressão do sono, infecções e traumas (WALKER & SHORVON, 1996; TREIMAN, 1997).

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), provavelmente decorrentes de hipoxemia e acidose, 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; COSTA *et al.*, 2005).

2.5 EFEITOS DA EPILEPSIA SOBRE O CONCEITO

A maioria das mulheres com epilepsia que se tornam grávidas experimentam gestações não complicadas e geram filhos saudáveis e perfeitamente normais. Contudo, o risco de que crises não controladas e exposição do feto à DAE possam comprometer o conceito se constitui em fonte de grande preocupação para a gestante (TOMSON & BATTINO, 2005).

Este comprometimento pode ser observado através de problemas de aprendizado, distúrbios comportamentais e efeitos teratogênicos, incluindo malformações fetais maiores e menores (KINI *et al.*, 2007). O espectro da teratogênese das DAE em filhos de gestantes com epilepsia está presente desde a primeira descrição da associação entre DAE e malformações fetais por Roy Meadow em 1968 (apud BRODIE, 2007). De acordo com a possível causa, as malformações fetais podem ser divididas em quatro grupos (KALTER & WARKANY, 1983; MOORE & PERSAUD, 1998):

A – Origem genética (anormalidades cromossômicas) responde por cerca de 6 a 7% das malformações.

B – Atribuídas a fatores ambientais como causa maior ocorrendo em 7 a 10% dos casos.

C – Origem multifatorial.

D – Origem desconhecida em 50 a 60%.

Entre as categorias de exposições acima, os fatores ambientais maiores (infecções maternas, doenças maternas severas como diabetes, hipotireoidismo e hipertireoidismo, fenilcetonúria, hipertermia e exposição a substâncias ambientais) são de especial interesse para mulheres com epilepsia expostas a tratamento medicamentoso (KALTER & WARKANY, 1983).

Substâncias ambientais compreendem uma vasta lista de fármacos, incluindo as drogas para tratamento das epilepsias (DANSKY *et al.*, 1992; BARRET & RICHENS, 2003; PENNEL, 2003; PERUCCA, 2005; ORNOY, 2006; GENTON *et al.*, 2006, TOMSON & BATTINO, 2007).

2.5.1 Malformações fetais

No grupo particular de gestantes com epilepsia, o papel da epilepsia per se, permanece como objeto de discussão na relação entre a presença de crises e malformações fetais. Um estudo conduzido no Japão nos anos 80 observou que mulheres com diagnóstico de epilepsia, sem crises e sem uso de DAE, apresentavam um risco de malformações estimado em 1,8%, próximo da população geral e descrevia taxas crescentes de risco para mulheres com crises não controladas sem uso de DAE em 2,6%, sem crises com uso de DAE, 11,5%, e sob uso de DAE com crises não controladas 12,7% (NAKANE *et al.*, 1980).

Estudos mais recentes e metanálise publicada em 2004 mostram que mulheres com ou sem crises, porém não expostas a DAE no início da gestação, não apresentam risco aumentado para malformações fetais, sendo comparáveis com a população geral cabendo às DAE a responsabilidade por malformações fetais (FRIED *et al.*, 2004).

As drogas antiepilépticas clássicas, de primeira geração, são consideradas teratogênicas para o feto, entretanto os efeitos dependem do tipo, dose e quantidade de DAE, período gestacional da exposição e susceptibilidade individual (constituição genética do embrião) (MOORE & PERSAUD, 1998; DUNCAN *et al.*, 2001; PERUCCA, 2005; TOMSON & BATTINO, 2005).

O estágio do desenvolvimento do embrião na ocasião da exposição a um agente determina sua vulnerabilidade (DENCKER, 1997; MOORE & PERSAUD, 1998). O quadro 2 resume os principais eventos embrionários de importância para gestantes com epilepsia.

Quadro 2 – Eventos principais durante desenvolvimento embrionário

<i>Evento Embrionário</i>	<i>Período</i>
A – Divisão do zigoto, implantação e embrião bilaminar	1-2 semana
B – Período embrionário principal	3-8 semana
B.1 - Formação das camadas germinativas e diferenciação orgânica inicial	3ª semana
B.2 - Período organogenético	4-8 semana
Início do fechamento do tubo neural e batimentos cardíacos	22º dia
Fechamento rostral do tubo neural	24º dia
Fechamento caudal do tubo neural	26º dia
Surgimento dos botões dos membros inferiores e ureteres	28º dia
Surgimento de metanefros e formação das alças intestinais	32º dia
Surgimento dos tubérculos genitais e das valvas atrioventriculares	33º dia
Formação do septo ventricular, cálices renais, migração rostral renal	37º dia
Raios digitais distintos, conclusão septo intermédio cardíaco	41º dia
Início da ossificação, surgimento de mamilos e folículos pilosos	44º dia
Fechamento intestinal completo	50º dia
Fechamento do palato	56º - 58º dia
C – Período fetal	9-38 semana

Modificado de DENCKER, 1997; MOORE & PERSAUD, 1998.

A exposição do embrião dentro das duas primeiras semanas de gestação a uma substância teratogênica é habitualmente fatal. Após este período, durante a organogênese o agente pode causar uma disruptura no desenvolvimento e desencadear malformações congênitas maiores ao passo que no período fetal, a agressão normalmente causa anomalias funcionais ou morfológicas (MOORE & PERSAUD, 1998).

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 (McBRIDE, 1961), vasta literatura é encontrada a respeito da relação entre epilepsia e medicações antiepiléticas sendo que poucas substâncias têm sido tão intensamente investigadas em relação à presença de possíveis efeitos teratogênicos quanto as DAE (JANZ & FUCHS, 1964; FRIIS, 1997).

Malformações maiores são definidas por defeitos físicos que requerem intervenção médica ou cirúrgica, resultando em um distúrbio funcional maior (YERBY & DEVINSKY, 1994; RICHMOND *et al.*, 2004) 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). De acordo com o processo de formação da anomalia, podem ser divididas em duas categorias: Defeitos do desenvolvimento (DD), decorrentes de um processo de desenvolvimento intrinsecamente anormal e deformidades posturais e hérnias (DPH), devidas a ação de forças mecânicas sobre o feto em desenvolvimento (OGUNI *et al.*, 1992).

2.5.1.1.1 Tipos de malformações maiores

Malformações maiores são observadas na população geral com uma frequência estimada entre 2 e 3% (PENNEL, 2003). Em filhos de mulheres com epilepsia com exposição intra-uterina, os estudos descrevem taxas que variam de 1,25% a 15,6%, com uma média de 4 a 8% (KANEKO *et al.*, 1988; KANEKO *et al.*, 1999; SAMRÉM *et al.*, 1999; FAIRGRIEVE *et al.*, 2000; HOLMES *et al.*, 2001; KAAJA *et al.*, 2003; HOLMES *et al.*, 2004; MEISHENGUISER *et al.*, 2004; BRODIE, 2007), cerca de 2 a 3 vezes maior que a da população geral (DRAVET *et al.*, 1992; LINDHOUT *et al.*, 1992; LINDHOUT & OMTZIGT, 1994; GAILY & GRANSTRÖM, 1992; FRIIS, 1979; JANZ, 1975).

As apresentações clínicas decorrentes da exposição às DAE têm sido restritas a medicações de uso consagrado como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e valproato

(KANEKO *et al.*, 1988; LINDHOUT & OMTZIGT, 1992; KANEKO *et al.*, 1999; SAMRÉN *et al.*, 1999; KANEKO, 2000; BARRET & RICHENS, 2003; RICHMOND *et al.*, 2004; VIINIKAINEN *et al.*, 2006; ADAB *et al.*, 2004b) e as anormalidades mais descritas compreendem defeitos de fechamento do tubo neural, malformações faciais como fendas labiais e labio-palatinas, malformações cardíacas, defeitos urogenitais e outras.

2.5.1.1.1 Defeitos do tubo neural

Defeitos do tubo neural (DTN) são anormalidades estruturais congêntas do encéfalo ou coluna vertebral que ocorrem isoladamente ou associados a outras malformações como parte de uma síndrome genética (CHESCHIER, 2003). A placa neural surge durante a terceira semana de gestação e por volta do final da quarta semana completa seu fechamento como tubo neural. O fechamento ocorre em múltiplos pontos e defeitos podem surgir em um ou mais pontos deste processo (MOORE & PERSAUD, 1998), compreendendo defeitos cranianos e espinhais (CHESCHIER, 2003).

Defeitos isolados do tubo neural ocorrem em cerca de 1,4 a 2‰ das gestações e se constituem na segunda maior causa de anomalias congêntas maiores. Acredita-se que possam ser decorrentes de uma combinação entre predisposição genética e fatores ambientais (HALL *et al.*, 1988). Qualquer influência ambiental presente durante as primeiras 28 semanas de gestação pode acarretar um DTN. Aspectos ambientais compreendem regiões geográficas, etnicidade, temperatura materna, deficiências nutricionais, diabetes e exposição a agentes teratogênicos. Destas, as deficiências nutricionais são consideradas como o fator ambiental mais importante, observado através de carência de ácido fólico e vitamina B12, descritas com mais frequência em gestantes com filhos portadores de anomalias do tubo neural, comparados com filhos saudáveis de gestantes não carentes (RAY & BLOM, 2003; SUAREZ *et al.*, 2003; CANDITO *et al.*, 2007; RAY *et al.*, 2007).

Este aspecto faz com que os DTN estejam entre as poucas anomalias congêntas graves susceptíveis de uma possível prevenção primária. Um estudo realizado em 33 centros em 7 países com gestantes com história prévia de DTN concluiu que a reposição de ácido fólico reduziu o risco de recorrência de DTN em 72% (MRC VITAMIN STUDY

RESEARCH GROUP, 1991), levando a determinação da suplementação regular de 200µg na dieta Norte Americana com conseqüente redução nas taxas de nascimento de crianças com DTN em 19% (CHESCHIER, 2003). Um aumento na administração para doses de 5mg ao dia resulta em uma redução estimada de 85% nos nascimentos com DTN.

O padrão atual para prescrição de ácido fólico para gestantes saudáveis na América do Norte é de 400µg/dia no período periconcepção (BARRET & RICHENS, 2003). Folatos são co-fatores essenciais envolvidos no metabolismo, participando da biossíntese de ácidos nucleicos e da re-metilação da homocisteína em metionina, uma etapa crucial nas reações de biometilação, interferindo na metabolização de várias enzimas essenciais durante a organogênese (BERRY *et al.*, 1999). A diminuição dos níveis de folatos pode ser observada em estados de deficiência de ingestão ou secundária a efeitos de drogas indutoras do sistema microssomal P450 (OGAWA *et al.*, 1991; BERRY *et al.*, 1999).

Aliada à deficiência induzida por drogas, uma predisposição genética deve ser considerada em famílias ou familiares que apresentem recorrência de filhos portadores de anomalias do tubo neural (KOZMA, 2001; DUNCAN *et al.*, 2001; MALM *et al.*, 2002). Sabemos que apenas 5% dos DTN ocorrem em famílias com história pregressa positiva e 90% são observados em famílias sem história anterior. Provavelmente estes dados devem-se à ausência de exposição de indivíduos geneticamente susceptíveis a agentes externos e ambientais (CHESCHIER, 2003).

A combinação de deficiência nutricional com outros fatores externos, especificamente drogas antiepilépticas, está associada a uma maior incidência de DTN, especialmente sob uso de ácido valpróico e carbamazepina (LINDHOUT *et al.*, 1992; DUNCAN *et al.*, 2001; BARRET & RICHENS, 2003; ORNOY, 2006).

Entre os defeitos do tubo neural mais observados em filhos de mães com epilepsia estão espinha bífida e anencefalia (KANEKO *et al.*, 1988; LINDHOUT & OMTZIGT, 1994; STEEGERS-THEUNISSEN *et al.*, 1994; OLAFSSON *et al.*, 1998; KANEKO *et al.*, 1999; ARPINO *et al.*, 2000; KATZ *et al.*, 2001; TENNIS & ELDRIDGE, 2002; WIDE *et al.*, 2004; CUNNINGTON, 2004; WYSZYNSKI *et al.*, 2005; VAJDA *et al.*, 2006; ARTAMA *et al.*, 2006).

2.5.1.1.1.2 Defeitos cardíacos

O sistema cardiovascular inicia seu desenvolvimento no final da terceira semana e o coração começa a bater no início da quarta semana. O coração se desenvolve a partir da área cardiogênica no mesênquima esplâncnico, envolvido pelo mesoderma que dá origem ao miocárdio. Os grandes vasos se originam dos arcos faríngeos no início da quarta e quinta semanas e completam sua formação ao longo da sexta à oitava semana.

O período crítico do desenvolvimento cardíaco ocorre entre o 20º e 50º dia após a fertilização. Defeitos ventriculares septais se constituem no tipo de anomalia cardíaca congênita mais comum na população em geral, estimada em 25% de todos os defeitos cardíacos, detectados a cada 10 a 12/10. 000 entre o nascimento até cinco anos de idade (MOORE & PERSAUD, 1998). Filhos de mães com epilepsia sob uso de DAE apresentam um risco aumentado de anomalias cardíacas estimado em cerca de 2,2 a 9,6 vezes comparados com a população geral (DRAVET *et al.*, 1992; PENNEL, 2003; KAPLAN, 2004), com valores que variam de 0,6% a 2,17% (RICHMOND *et al.*, 2004; MORROW *et al.*, 2006).

2.5.1.1.1.3 Fendas orofaciais

Fendas do lábio superior e palato são achados comuns na população, sendo observados com uma frequência de 2‰ nascimentos, com predomínio de 60 a 80% para o sexo masculino e perfazendo cerca de 9,5% de todas as malformações (FRIIS, 1979; FRIIS, 1990). Estes defeitos são classificados conforme o desenvolvimento embrionário, utilizando-se a fossa incisiva como ponto de referência (MOORE & PERSAUD, 1998).

A base embriológica para o surgimento de fendas é a falência na fusão entre as projeções das massas mesênquimais entre si, com o septo nasal e/ou com o processo palatino posterior. Estas anomalias são conseqüentes a múltiplos fatores, genéticos e ambientais.

Alguns estudos demonstram que a administração rotineira de vitamina B e ácido fólico pode reduzir a ocorrência de fendas faciais, especialmente em crianças

expostas a DAE intraútero, particularmente fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e valproato (DANSKY *et al.*, 1982a; OGAWA *et al.*, 1982; ANDERMANN *et al.*, 1992; DANSKY *et al.*, 1992; HERNANDEZ-DIAZ *et al.*, 2001).

O mecanismo proposto baseia-se na interação entre fatores ambientais (deficiência de ácido fólico) com predisposição genética (mutações na enzima 5-10 metileno-tetraidrofolato – MTHFR e consequente hiperhomocistêinemia) (BARRET & RICHENS, 2003).

Fendas orofaciais são as malformações mais frequentemente 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.*, 1982 b; BECK-MANNAGETTA *et al.*, 1982; ROSA, 1991; YERBY & DEVINSKY, 1994). O risco relativo estimado para fendas faciais em filhos de mães com epilepsia é de 2,5 (HERNANDEZ-DIAZ *et al.*, 2000), cerca de 5 a 6 vezes superior ao da população geral (BARRET & RICHENS, 2003).

2.5.1.1.1.4 Uso de medicações antiepiléticas e malformações fetais

Malformações fetais ocorrem com maior frequência em filhos de mães com epilepsia expostas a DAE decorrentes de uma possível ação teratogênica intrínseca das DAE (STEEGERS-THEUNISSEN *et al.*, 1994), deficiência de ácido fólico (DANSKY *et al.*, 1982a; OGAWA *et al.*, 1982; ANDERMANN *et al.*, 1992; DANSKY *et al.*, 1992), por deficiência enzimática metabolizadora de DAE (BUEHLER *et al.*, 1990; FINNELL *et al.*, 1992), predisposição genética (JANZ, 1982) e interação ou adição de fatores ambientais e genéticos (GRANSTRÖM & GAILY, 1992; DURNER *et al.*, 1992; DUNCAN *et al.*, 2001).

Recorrência de crises generalizadas tipo tônico-clônicas no primeiro trimestre da gestação foi sugerida inicialmente como causa de malformações (LINDHOUT *et al.*, 1992), porém estudos posteriores não conseguiram reproduzir os achados (SHAPIRO *et al.*, 1976; KANEKO *et al.*, 1988; FRIIS, 1990; SILVER *et al.*, 1992) e recente meta-análise não observou diferença entre gestantes não expostas à DAE e controles (FRIED *et al.*, 2004). Em um recente estudo experimental, entretanto, a ocorrência de crises epiléticas

maternas durante a prenhez foi associada a retardo do crescimento intra-uterino, atraso no desenvolvimento e crescimento pândero-estatural pós-natal e alterações de subpopulações neuronais no hipocampo da prole. Não foi observada a presença de malformações fetais grosseiras entre as ninhadas e o autor justifica os achados como sendo decorrentes de alterações hormonais relacionadas ao estresse e eventos hipóxicos próprios das crises epilêpticas maternas durante a prenhez (VALE, 2007).

Os estudos existentes na literatura calculam um risco 2 a 3 vezes maior para ocorrência de malformações fetais em filhos de mães com epilepsia comparadas com a população geral (JANZ, 1975; FRIIS, 1979; DRAVET *et al.*, 1992; LINDHOUT *et al.*, 1992; LINDHOUT & OMTZIGT, 1994; GAILY & GRANSTRÖM, 1992; CANGER *et al.*, 1999; PENNEL, 2003; KAPLAN, 2004; TOMSON & BATTINO, 2005; ORNOY, 2006; VIINIKAINEN *et al.*, 2006; ADAB *et al.*, 2004b) através de estudos tipo caso-controle e coortes (SAMRÉN & LINDHOUT, 1997; TOMSON & BATTINO, 2004; ADAB *et al.*, 2004a).

Ensaio 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; SAMRÉN *et al.*, 1997; CANGER *et al.*, 1999; KANEKO *et al.*, 1999; SAMRÉN *et al.*, 1999; HOLMES *et al.*, 2001; KAAJA *et al.*, 2003; VAJDA *et al.*, 2003; SABERS *et al.*, 2004) ao passo que estudos tipo coorte permitem estimativas do risco relativo e absoluto de um grupo exposto comparado com outro não exposto a DAE.

Vários estudos, retrospectivos e prospectivos, têm sido realizados com diferenças na metodologia e população estudada; porém todos demonstram um aumento variável na prevalência de malformações maiores entre nascidos de mães epilêpticas comparados com não epilêpticas (SAMRÉN & LINDHOUT, 1997; FRIED *et al.*, 2004; ADAB *et al.*, 2004b).

Como descrito anteriormente, alguns trabalhos analisam a diferença de risco entre o consumo de DAE na gestação por mulheres com epilepsia e em gestantes não expostas à medicação (NAKANE *et al.*, 1982; DANSKY *et al.*, 1982a). Estes estudos

demonstram uma frequência de malformações em filhos de mães com epilepsia que varia entre 1,25 e 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 a DAE e a população geral (4 a 6%). Níveis mais elevados de DAE e politerapia durante a gestação estão associados a aumento no risco de malformações fetais (KANEKO *et al.*, 1988; JONES *et al.*, 1989; NAKANE *et al.*, 1982; DANSKY *et al.*, 1982a; OGUNI, 1990; OMTZIGT *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 conceito ao nascimento, relacionados com a epilepsia materna ou da influência teratogênica de crises durante a gestação (KOCH *et al.*, 1992; SAMRÉN & LINDHOUT, 1997).

Na maioria dos casos, não há um padrão específico de anormalidades maiores ligadas a uma DAE específica, exceto valproato e carbamazepina que parecem estar associadas a uma maior incidência de spina bífida (ROSA, 1991; KLEPEL & FREITAG, 1992; KOCH *et al.*, 1992; SAMRÉM & LINDHOUT, 1997; SIJEN *et al.*, 1999; ANDERMANN *et al.*, 1999; KANEKO *et al.*, 1999; ARPINO *et al.*, 2000; DIAV-CITRIN *et al.*, 2001; DUNCAN *et al.*, 2001; WIDE *et al.*, 2004; ARTAMA *et al.*, 2005; WYSZYNSKI *et al.*, 2005; VAJDA *et al.*, 2006). O uso combinado de várias DAE, em particular fenobarbital com cafeína e terapia combinada com carbamazepina, valproato e clonazepam estão associados a maior risco de malformações quando comparados com monoterapia com 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 estavam sob uso de DAE, observando-se que as anomalias ocorriam mais frequentemente 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 comprovado que a ocorrência de malformações fetais exibe um decréscimo na comparação com séries de pacientes do mesmo serviço (OGUNI, 1990; OGUNI *et al.*, 1992; LINDHOUT *et al.*, 1992).

Quadro 3 – Categorias de Risco para Teratogenicidade

<i>Categoria</i>	<i>Interpretação</i>
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

O quadro 3 resume as categorias de risco para teratogenicidade causadas por drogas. Todas as DAE atualmente são consideradas como pertencentes à categoria D como carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona, trimetadiona e valproato. Drogas novas que não reúnem ainda informações suficientes são incluídas na categoria C.

Os efeitos teratogênicos das DAE mais recentes (felbamato, gabapentina, tiagabina, zonizamida, oxcarbazepina e topiramato) são pouco consistentes ou desconhecidos até o momento através de relatos de gestações sob uso de tiagabina (NEPPE, 2000), lamotrigina (ELDRIDGE & TENNIS, 1995; TOMSON *et al.*, 1997; TENNIS & ELDRIDGE, 2002; CUNNINGTON, 2004), gabapentina (MONTOURIS, 2003); levetiracetam (LONG, 2003; HUNT *et al.*, 2006) e oxcarbazepina (MEISCHENGUISER *et al.*, 2004).

Os dados disponíveis atualmente apontam para relativa segurança no uso de lamotrigina obtidos em registro internacional que reúne dados de 31 países desde 1992 com descrições de 12 casos de malformações maiores entre 414 pacientes submetidas a monoterapia, com um risco de 2,9% (CUNNINGTON, 2004).

Um estudo conduzido em 10 centros na Argentina relata o uso de oxcarbazepina como monoterapia em 35 pacientes e em 18 sob politerapia com um total de 114 gestantes. Apenas um caso de malformação fetal foi observado em uma gestante exposta à terapia combinada com fenobarbital (MEISCHENGUISHER *et al.*, 2004).

LONG (2003) descreve uma série de apenas 3 mulheres, com idades de 24 a 25 anos que evoluíram com gestações a termo, sem complicações fetais que foram expostas a levetiracetam. Mais tarde, HUNT et al (2006) apresentaram os dados de 117 gestações sob uso de levetiracetam das quais 39 estavam sob monoterapia e 78 expostas a politerapia com duas ou mais DAE. Não observaram malformações entre o grupo sob monoterapia.

O uso de gabapentina na gestação aponta para um risco estimado de 6,8% para malformações fetais e 4,5% para malformações maiores (MONTOURIS, 2003).

A maioria dos estudos publicados menciona o uso de DAE consagradas na prática médica como carbamazepina, valproato, fenitoína e fenobarbital. Valproato é atualmente considerado como a DAE responsável pelo maior risco para o conceito.

Valproato

Valproato foi inicialmente usado como anticonvulsivante em 1974 e desde então vem sendo largamente utilizado por sua alta eficácia contra vários tipos de crises e mais recentemente como estabilizador de humor e na profilaxia crônica de cefaléia. Sua dose diária estimada é de 15 a 60mg/kg/dia, com uma média de 300 a 2000 mg/dia (ORNOY, 2006). Durante a gestação, níveis detectados no cordão umbilical de recém-nascidos a termo chegam a ser superiores a 5 vezes comparados com o nível sérico materno, demonstrando uma predileção pelo compartimento fetal (FROSCHER *et al.*, 1984).

Os primeiros relatos de malformações fetais associadas ao uso de valproato surgiram em 1982 e seu uso na gestação está associado a um risco estimado de 1 a 2% de DTN, cerca de 10 a 20 vezes superior à taxa para a população geral (ORNOY, 2003). Anomalias em membros, malformações cardíacas, defeitos craniofaciais, hipospádias e distúrbios cognitivos têm sido descritos em vários estudos.

Valproato é considerado atualmente a DAE com o maior potencial de teratogenicidade, e apesar disto é a segunda DAE mais utilizada na maioria dos estudos publicados, em 14% a 33% dos casos (SABERS *et al.*, 1998; CANGER *et al.*, 1999; ARPINO *et al.*, 2000; HVAS *et al.*, 2000; KAAJA *et al.*, 2003; TOMSON *et al.*, 2004a; VIINIKAINEN *et al.*, 2006; MORROW *et al.*, 2006; KINI *et al.*, 2006). Os efeitos adversos relacionados a exposição ao valproato são dose - dependentes (VAJDA *et al.*, 2004) e crianças expostas a DAE durante a gestação apresentam uma constelação de sintomas clínicos, chamadas de síndromes fetais.

Os aspectos principais da exposição à valproato são diminuição de crescimento intra-uterino, dismorfismos faciais e anomalias de membros, relacionados principalmente com a dose diária utilizada. Em estudo realizado na Austrália, filhos de gestantes expostas a doses superiores a 1100 mg/dia apresentaram maior número de malformações comparadas com outras DAE (VAJDA *et al.*, 2006). Estudos semelhantes realizados entre Japão e Canadá (KANEKO *et al.*, 1999) e Europa (SAMRÉN *et al.*, 1997) observaram que doses abaixo de 1000 mg/dia não estavam associadas a maior número de anomalias congênitas.

Fenitoína

Fenitoína é ainda uma DAE muito utilizada devido ao amplo espectro terapêutico e baixo custo. Apresenta boa tolerabilidade e poucos efeitos adversos em doses médias que variam de 300 a 600mg/dia. Contudo, em mulheres, efeitos cosméticos como hirsutismo e hiperplasia gengival limitam seu uso em detrimento de DAE mais recentes.

Durante a gestação, o uso de fenitoína está associado com uma gama de efeitos adversos que incluem fendas faciais e palatinas, anomalias cardíacas, hipoplasia digital, anomalias de unhas, defeitos urogenitais e vários sinais dismórficos resumidos no quadro 4.

Estudos conduzidos desde os anos 70 apontam para um aumento de 2 a 3 vezes no risco de malformações fetais em filhos de mães expostas a fenitoína durante a gestação (KÄLLEN, 1986; DANSKY *et al.*, 1982; VAJDA *et al.*, 2004; WIDE *et al.*, 2004). Estudos atuais observam que aparentemente apenas carbamazepina e valproato estão associados a aumento dos índices de malformações fetais sob monoterapia (ARTAMA *et al.*, 2006; VAJDA *et al.*, 2006; MORROW *et al.*, 2006).

Carbamazepina

Carbamazepina está disponível comercialmente para tratamento de crises parciais simples, complexas e secundariamente generalizadas, sendo hoje uma DAE amplamente usada, com custo baixo e boa tolerabilidade. Também é utilizada para tratamento de distúrbios do humor e dores neuropáticas (ORNOY, 2006). Atualmente, carbamazepina é a DAE mais utilizada nos estudos publicados, em cerca de 34% a 56,7% (SABERS *et al.*, 1998; CANGER *et al.*, 1999; HVAS *et al.*, 2000; TOMSON *et al.*, 2004; VIINIKAINEN *et al.*, 2006; KINI *et al.*, 2006; MORROW *et al.*, 2006).

Existem muitos estudos em animais sugerindo um potencial de teratogenicidade da carbamazepina. Os resultados de estudos em gestantes são conflitantes, principalmente por diferenças metodológicas, porém, aparentemente carbamazepina apresenta um perfil de malformações em humanos (ROSA, 1991; SAMRÉN *et al.*, 1999; DIAV-CITRIN *et al.*, 2001).

Filhos de mães com epilepsia sob uso de carbamazepina apresentam um aumento nos DTN como espinha bífida em 0,5 a 1,0% (cerca de 5 a 10 vezes superior aos controles), anomalias cardiovasculares em 1,5 a 2% (2 vezes superiores aos controles), fenda labial e fenda palatina (mais de 5 vezes superior aos controles) e anormalidades esqueléticas. Apesar de ser a DAE mais utilizada atualmente, o número de pacientes apresentado nos estudos é reduzido. DIAV-CITRIN *et al.* (2001) observaram um aumento de incidência de malformações cardíacas e defeitos craniofaciais em 210 pacientes sob uso de carbamazepina em monoterapia, incluindo mulheres com epilepsia e portadoras de distúrbios psiquiátricos. Em uma meta-análise recente, 22 estudos com um total de 1255 gestações sob carbamazepina demonstraram uma incidência de 6,7% de anomalias maiores

contra 2,3% dos controles e 2,8% das mulheres com epilepsia sem DAE. Politerapia com três DAE, combinando carbamazepina + valproato + fenobarbital mostrou um risco de 18,8%. Defeitos cardíacos, DTN, fendas palatinas e urogenitais foram o espectro mais observado (MATALON et al., 2002). Neste mesmo estudo, fatores adicionais como tipo de crise, tipo de epilepsia materna e história familiar de epilepsia e de DTN não foram associados com malformações maiores.

Fenobarbital

Fenobarbital é um barbitúrico com ação antiepiléptica, sedativa e hipnótica. No passado foi considerado como uma DAE segura para prescrição a gestantes com epilepsia, porém estudos têm demonstrado que seu uso está associado a um aumento significativo na incidência de defeitos cardíacos e orofaciais, principalmente fendas labiais e palatinas (ORNOY, 2006). Um estudo recente com 3708 gestantes demonstrou uma taxa de malformações fetais sob monoterapia com fenobarbital estimada em 6,5%, porém semelhante às demais DAE no mesmo registro (HOLMES & WYSZYNSKI, 2004).

Lamotrigina

Lamotrigina é considerada como uma alternativa eficaz frente às antigas DAE, especialmente para uso em mulheres com epilepsia. Sua ação aparentemente é devida à inibição de neurotransmissores excitatórios, particularmente glutamato e bloqueio dos canais de sódio (TENNIS & ELDRIDGE, 2002; ORNOY, 2006). Está indicada como monoterapia para tratamento de epilepsias focais e generalizadas e em associação com outras DAE. Dentre os novos compostos, Lamotrigina tem exibido taxas de malformações fetais cerca de 50% menores que os demais fármacos (TENNIS & ELDRIDGE, 2002; CUNNINGTON, 2004; VAJDA *et al.*, 2004; MORROW *et al.*, 2006; VAJDA *et al.*, 2006).

Recentemente têm sido descritos casos de gestantes com epilepsia sob uso de lamotrigina com aumento de até 100% no número de crises durante a gravidez comparada com a frequência pré-gestacional e eventualmente recorrência de crises em pacientes

completamente controladas. Durante a gestação, observação da diminuição dos níveis séricos de lamotrigina impõe a necessidade de monitorização dos níveis plasmáticos e conseqüentes ajustes das doses (de HAAN *et al.*, 2004).

Oxcarbazepina

Oxcarbazepina é similar a carbamazepina e é utilizada para as mesmas indicações com um perfil de rápida absorção e poucos efeitos adversos (ORNOY, 2006). Existem poucos dados na literatura em gestantes com epilepsia, porém aparentemente apresenta o mesmo perfil que carbamazepina para malformações menores e riscos semelhantes aos da população geral para malformações maiores (KAAJA *et al.*, 2003; MEISCHENGUISER *et al.*, 2004, ORNOY, 2006).

Todas as DAE descritas acima exibem um espectro de manifestações clínicas, com pequeno ou nenhum impacto na vida do concepto. Estas constelações de sintomas são conhecidas como malformações menores ou sinais dismórficos.

2.5.1.2 Sinais dismórficos

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 destas têm sido descritas associadas a uso de DAE durante a gestação e a combinação de achados tem recebido o termo de síndrome fetal de anticonvulsivantes, denominação atualmente pouco aceita visto que alguns aspectos são observados com o consumo de outras substâncias como álcool (ANDERMANN *et al.*, 1982b; HAUSER & HESDORFFER, 1990). A ocorrência de um sinal dismórfico congênito isolado é comum, estimada em cerca de 14% na população geral, porém a associação de vários sinais é vista em apenas 4% (GAILY & GRANSTRÖM, 1992). Um padrão específico de múltiplas

anomalias sugere uma etiologia específica como anormalidade cromossômica ou teratogenicidade (GAILY & GRANSTRÖM, 1992).

O quadro 4 resume os aspectos clínicos mais frequentes das síndromes fetais, dos quais apenas hipoplasia digital, hipertelorismo e anomalias nos padrões dermatoglíficos têm sido consistentemente associadas com exposição a DAE.

Quadro 4 – Síndromes Fetais das Drogas Antiepilépticas

<i>Dae</i>	<i>Aspectos Clínicos</i>	
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 à 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 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). Em uma revisão da relação entre DAE e amamentação (VINGE, 1997), observou-se 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, 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. O uso de DAE durante a gestação de mulheres com epilepsia está associado a uma performance inferior em testes de desempenho psicomotor destas crianças (ERIKSSON *et al.*, 2005). Dificuldade de fala, deficiência mental e retardo psicomotor são aspectos clínicos clássicos descritos nas síndromes fetais das DAE (BECK-MANNAGETTA & JANZ, 1982; VERT *et al.*, 1982; GRANSTRÖM & GAILY, 1992; YERBY *et al.*, 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 (NCP)* 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, comparadas às que foram 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). A maioria dos estudos sobre o comprometimento cognitivo de conceptos expostos a DAE durante a gestação descrevem um aumento no risco de deficiência mental em cerca de 1,4 a 6% comparados com controles (YERBY, 2000; PENNEL, 2003). Estudos de desempenho cognitivo em escalas de inteligência mostram uma correlação negativa com exposição a fenobarbital, carbamazepina, valproato e politerapia (REINISCH *et al.*, 1995; KOCH *et al.*, 1999; ADAB *et al.*, 2001; MATALON *et al.*, 2002).

A grande dificuldade em comparar os achados referentes ao comprometimento cognitivo e desenvolvimento neuropsicomotor em filhos de mulheres com epilepsia está nas diferentes metodologias empregadas, na seleção dos pacientes e na superposição de

amostras. Uma recente revisão da literatura por metanálise concluiu que a qualidade dos estudos não permite comparação definitiva entre DAE individualmente, porém como grupo, as DAE estão associadas a resultados inferiores em testes (ADAB *et al.*, 2004b). Doses elevadas de valproato, acima de 800mg/dia, estão associados com baixa performance das crianças nos testes (ERIKSSON *et al.*, 2005).

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 36ª semana gestacional até o parto e 1 mg por via intramuscular ou endovenosa para o neonato ao nascimento (DELGADO-ESCUETA & JANZ, 1992).

3. OBJETIVOS

1. Identificar a ocorrência de malformações fetais e sinais dismórficos em filhos de mães com epilepsia.
2. Determinar a ocorrência de atraso do desenvolvimento e crescimento intra-uterino na mesma amostra, especialmente baixo peso ao nascer ($< 2500\text{g}$), perímetro cefálico e índice de Apgar ao 1º e 5º minutos.
3. Avaliar possíveis fatores de risco para malformações fetais nesta população, como idade e peso materno, número de gestações, hipertensão arterial materna, diabetes, tabagismo, consumo de álcool, história familiar de malformações, tipo, dose e número de DAE, tipo de crises e tipo de epilepsia.
4. Investigar o crescimento e desenvolvimento após o parto (peso, perímetro cefálico, altura e medidas antropométricas) em filhos de mães com epilepsia comparados com filhos de mães não epiléticas.
5. Descrever os achados e complicações materno-fetais nos grupos de gestantes com epilepsia e não epiléticas.

4. CASUÍSTICA E METODOLOGIA

4.1 CASUÍSTICA

Durante o período de maio de 2003 a maio de 2007, foram avaliadas 67 gestantes com epilepsia com um total de 69 gestações, idades entre 17 e 37 anos, média de 26,9 anos, e 66 gestantes não epiléticas com um total de 68 gestações, com idades entre 15 e 44 anos, média de 26,9 anos, nas dependências dos ambulatórios de menarca e epilepsia do HC – Unicamp e no Centro de Saúde Faria Lima da Prefeitura Municipal de Campinas.

As pacientes do grupo de gestantes com epilepsia foram encaminhadas dos ambulatórios de epilepsia do HC Unicamp, pré-natal de alto risco do CAISM – Unicamp, rede básica de saúde do município de Campinas, Hospital e Maternidade Celso Pierro – Puccamp, e ambulatório de neurotriagem – HC Unicamp.

As gestantes não epiléticas participantes do grupo controle foram encaminhadas ou avaliadas nas dependências do Centro de Saúde Faria Lima – Prefeitura Municipal de Campinas. Todas as pacientes foram submetidas a uma entrevista preliminar e convidadas a participar do estudo.

No grupo de gestantes com epilepsia, cinco estão ainda em seguimento durante a gestação e duas pacientes abandonaram o estudo, sendo possível em uma recuperar os dados do parto por intermédio de prontuário e ficha da maternidade. Excluímos da análise de malformações as gestantes ainda em acompanhamento e uma das pacientes que abandonaram o seguimento por falta de dados.

No grupo de gestantes não epiléticas, 40 pacientes abandonaram o estudo e o pré-natal, por mudança de domicílio ou de sistema de saúde. Uma gestante permanece ainda em acompanhamento durante a gestação. Dessas 42 gestações, em 25 foram obtidas as informações referentes ao parto e presença de malformações maiores por intermédio do prontuário obstétrico. No entanto, de 17 gestações de pacientes não epiléticas não foi possível recuperar os dados do parto e malformações, por abandono do seguimento no pré-natal. Vinte e seis permanecem no acompanhamento longitudinal.

A casuística para o seguimento longitudinal da detecção de sinais dismórficos na prole foi então constituída por 50 gestantes com 52 gestações portadoras do diagnóstico de epilepsia, atendidas consecutivamente no ambulatório de menarca e epilepsia do HC - Unicamp, durante o período de maio de 2003 a maio de 2007, com idades variando de 17 a

37 anos, média de 26,7 anos, e de um grupo controle constituído por 26 gestantes não epiléticas com idades variando de 16 a 44 anos, média de 24,3 anos.

Os critérios de inclusão e exclusão seguidos no estudo foram:

4.1.1. Critérios de inclusão no grupo de gestantes com epilepsia:

1. Inclusão das Gestantes até o final do 3º trimestre gestacional.
2. Portadoras de epilepsia, diagnosticada por neurologista, de acordo com os critérios das classificações internacionais de crises epiléticas (ILAE, 1981) e de epilepsias e síndromes epiléticas (ILAE, 1989).

4.1.2. Critérios de exclusão no grupo de gestantes com epilepsia:

1. Pacientes com crise única.
2. Pacientes que não concordaram em participar através do preenchimento do consentimento informado.
3. Pacientes com histórico de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica não controlada ou sob tratamento farmacológico com medicações reconhecidas como teratogênicas, exceto medicações antiepiléticas.
4. Pacientes com crises apenas no período gestacional.
5. Consumo regular não recreativo de álcool (30g / dia ou 300ml de vinho / dia).

4.1.3. Critérios de inclusão no grupo controle de gestantes não epiléticas

1. Inclusão de todas gestantes atendidas até o final do 3º trimestre da gestação.
2. Manutenção do acompanhamento durante o período gestacional e puerpério.

4.1.4. Critérios de exclusão:

1. Pacientes com epilepsia ativa ou inativa

2. Pacientes com consumo regular não recreativo de álcool (30g / dia ou 300ml de vinho / dia).
3. Pacientes com histórico de diabetes mellitus e hipertensão arterial sistêmica não controlada ou sob tratamento farmacológico com medicações reconhecidas como teratogênicas.
4. Pacientes sob uso de medicações antiepiléticas por qualquer indicação.

4.2 METODOLOGIA

4.2.1. Identificação da amostra:

Todas as pacientes encaminhadas para acompanhamento foram convidadas a participar do estudo e assinar o termo de consentimento livre e esclarecido. (Apêndice 1)

Informações detalhadas sobre o histórico médico pessoal como doenças associadas e hábitos – tabagismo (quantidade), consumo de álcool (quantidade) e drogas ilícitas, histórico familiar (doenças médicas, degenerativas e ocorrência de malformações e defeitos de desenvolvimento fetal), aspectos sócio-econômicos (renda familiar e escolaridade), antecedentes obstétricos (número de gestações e filhos, abortos espontâneos e provocados, tipo de partos e complicações anteriores) eram obtidas nos dois grupos de acordo com protocolo padronizado (Apêndice 2).

Todas as pacientes mantiveram-se sob supervisão de um médico obstetra para a realização de suas consultas de pré-natal e foram encorajadas a procurarem o serviço do CAISM-UNICAMP por ocasião do parto.

As pacientes do grupo de gestantes com epilepsia tinham suas crises classificadas de acordo com as Classificações Internacionais de Crises Epiléticas (ILAE, 1981) e de Epilepsias e Síndromes Epiléticas (ILAE, 1989), segundo critérios clínico-eletroencefalográficos e baseados em informações obtidas com pacientes ou testemunhas (Anexo 1).

4.2.2. Controle da frequência das crises:

A frequência pré-gestacional de crises epiléticas foi obtida de modo retrospectivo através de informações fornecidas pelas pacientes e/ou acompanhantes, ou por intermédio de prontuário hospitalar quando disponível. O controle das crises durante a gestação e puerpério foi obtido através do preenchimento de calendário ou por anotações das pacientes durante as visitas mensais na gestação e doze meses do puerpério.

A frequência das crises nos nove meses antecedendo a gestação foi comparada com nove meses durante a gravidez e nove meses no puerpério.

Todas as pacientes foram orientadas a manter o uso do mesmo tipo, dose e número de DAE durante a gestação. A dose foi ajustada para obter controle das crises tônico-clônicas generalizadas em uma paciente.

As crises foram divididas em crises parciais (simples ou complexas) e generalizadas (tônico-clônicas, atônicas, tônicas, ausências e mioclônicas). As crises foram registradas pelas pacientes como “ameaços” (crises parciais) e “fortes” (crises generalizadas, tipo tônico-clônicas). Além destes tipos de crises havia o registro de abalos musculares (mioclonias) e desligamentos (crises de ausências).

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

O critério para definição de mudança na frequência de crises foi adaptado de estudo italiano e a modificação no controle das crises foi definido através da mudança nas faixas de frequências (CANGER *et al.*, 1982):

A – Pacientes livres de crises.

B – Pacientes com menos de uma crise por mês.

C – Pacientes com uma ou mais crises por mês a menos de uma crise por semana.

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 da gestação e puerpério, também classificada dentro das seis faixas de frequência. Para comparação dos valores médios das crises entre os períodos do estudo, foi definido como modificação na frequência das crises as seguintes situações, observadas em nossa amostra:

- a. O controle das crises nas gestantes que apresentam um ou mais tipos de crises, e que exibem o mesmo comportamento, foi definida através da mudança de uma faixa de frequência para outra.
- 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.

Privação de sono foi considerada apenas nas pacientes que fizeram menção espontânea.

Nível de instrução foi obtido através de questionário aplicado na consulta inicial, consistindo em nível de instrução da mãe (sem instrução; ensino fundamental incompleto; fundamental completo; médio incompleto; médio completo; superior incompleto; superior completo) e renda familiar mensal estimada em reais, sendo considerada a renda total do domicílio, incluídos todos os moradores.

4.2.3. Eletrencefalograma (EEG)

Durante a gestação, puerpério e seguimento longitudinal das mulheres com epilepsia foram solicitados exames de EEG, realizados no laboratório de EEG do HC-Unicamp, para classificação das epilepsias e síndromes epiléticas.

As montagens utilizadas foram as preconizadas pela Associação Americana de EEG (AEEGS, 1986) e a colocação de eletrodos pelo sistema 10 – 20 (JASPER, 1958).

Os aparelhos utilizados foram da marca Nihon Kohden[®], Neurofax modelos EEG 2100, EEG 2110 e EEG 7414.

A leitura dos laudos foi realizada pela equipe de eletrencefalografistas do HC-Unicamp e os exames foram realizados sob vigília e sono espontâneos.

Os resultados foram definidos como:

a. Normal.

b. Anormal.

b.1. Anormalidade não epileptiforme: achado de onda lenta focal ou generalizada.

b.2. Anormalidade epileptiforme: observação de espículas ou ondas agudas focais, multifocais e complexo espícula-onda lenta generalizada.

4.2.4. Tomografia computadorizada craniana

Foram realizadas 38 tomografias de crânio (TC), sem contraste, após o parto, agendadas no HC-UNICAMP em equipamentos de marcas 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.

4.2.5. Ressonância magnética encefálica

Os exames de ressonância magnética encefálica (RME) foram realizados em 55 pacientes após o parto e em 01 gestante antes da gravidez, nas dependências do HC-Unicamp, em aparelho 2T (Elscint 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 subseqüentes; (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.

4.2.6. Classificação de Malformações fetais

Aceitamos como malformação fetal a presença de um defeito estrutural que cause anormalidade de função ou necessite de correção cirúrgica e que esteja presente ou presumidamente presente ao nascimento, detectada por pediatra ou geneticista experiente, independente do momento do diagnóstico. Foram considerados como malformações fetais:

Anormalidades cardiovasculares.

Defeitos do tubo neural.

Defeitos urogenitais.

Defeitos orofaciais.

Defeitos gastrintestinais.

Anormalidades esqueléticas, deformidades posturais e hérnias.

4.2.7. Classificação de sinais dismórficos

Sinais dismórficos foram definidos como variações da morfologia normal que não necessitam de correção cirúrgica e não acarretam alguma repercussão médica. Foram considerados como sinais dismórficos e registrados apenas após identificação e avaliação de geneticista os achados a seguir.

Anomalias craniofaciais: crânio, orelhas, olhos, nariz, maxilar e mandíbula e boca.

Anomalias de tronco: pescoço, tórax, coluna e abdome.

Anomalias apendiculares: membros superiores e inferiores.

Outras: esqueleto e articulações, tecido celular subcutâneo, genitais e caracteres sexuais secundários, musculatura, pele e anexos.

4.2.8. Pesquisa de malformações, sinais dismórficos e defeitos do desenvolvimento

A avaliação longitudinal para detecção de defeitos de desenvolvimento e pesquisa de sinais dismórficos foi realizada em 52 crianças de 50 gestações de mulheres com epilepsia comparadas com 26 crianças de 26 gestações de mulheres não epiléticas.

Os pacientes foram avaliados por dois médicos geneticistas e uma neurologista infantil após o nascimento, em seis períodos descritos a seguir:

Avaliação 1 - (0 a 3 meses)

Avaliação 2 - (3 meses e um dia a 6 meses)

Avaliação 3 - (6 meses e um dia a 12 meses)

Avaliação 4 - (1 ano e um dia a 2 anos)

Avaliação 5 - (2 anos e um dia a 5 anos)

Avaliação 6 - (5 anos e um dia a 7 anos)

A avaliação consistiu no preenchimento de um prontuário clínico geral padronizado pelo departamento de genética médica (Anexo 2). Nenhuma informação

clínica foi obtida pelo geneticista examinador na consulta que desconhecia a que grupo a criança pertencia (expostas a DAE ou controles).

Os exames clínico e antropométrico e a pesquisa de malformações foram realizados alternando-se crianças filhas de mães com epilepsia e controles não epiléticos de maneira aleatória para preservar a metodologia do estudo duplo-cego.

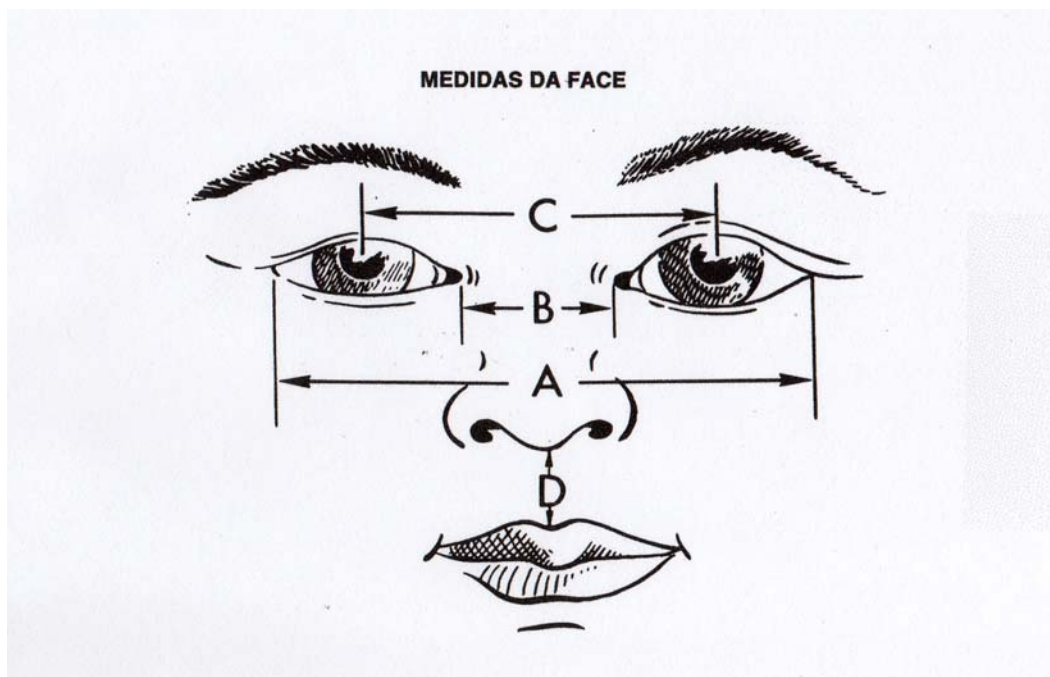
As medidas antropométricas do neonato foram obtidas com fita métrica e expressas em centímetros:

Os valores obtidos na biometria e dados gerais analisam o peso (P), estatura (E), perímetro cefálico (PC), distância intercantal interna (DICI) e externa dos olhos (DICE), medida da mão (MÃO), dedo médio (DEDO) e orelha (ORELHA) conforme a rotina do ambulatório de genética crânio-facial.

Os sinais dismórficos associados à raça foram desconsiderados como pregas epicantais em descendentes de asiáticos.

Figura 1 – Medidas antropométricas padronizadas da face

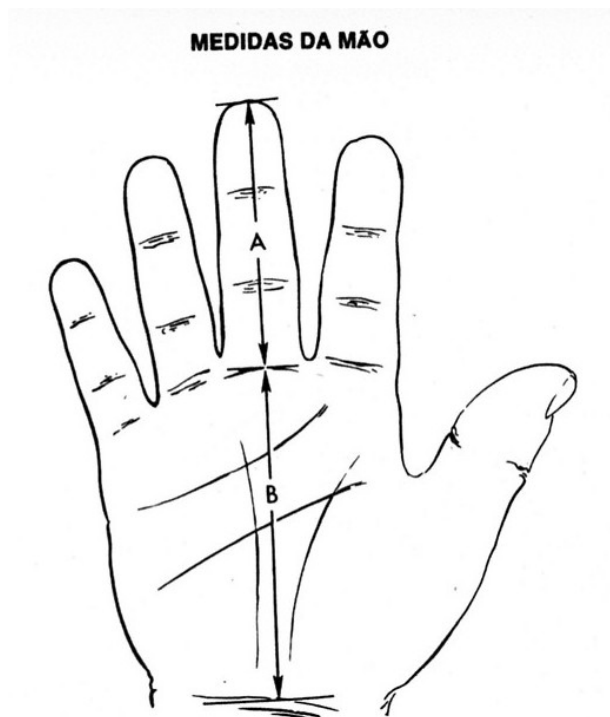
DICE (A), DICI (B), DIP (C), Filtrum (D).



adaptado de SMITH, 1985

Figura 2 – Medidas antropométricas padronizadas da mão

Mão (A+B), dedo médio (A).



adaptado de SMITH, 1985

Os resultados obtidos no seguimento longitudinal serão convertidos para curvas de crescimento e analisados os percentuais dentro dos períodos de avaliação.

As referências para as medidas do comprimento da mão e dedo médio, DICI, DICE, e pavilhão auricular estão listados abaixo:

A – Comprimento da mão, dedo médio e palma da mão (FEINGOLD & BOSSERT, 1974)

B – Medidas da face (DICE, DICI, DIP) (FEINGOLD & BOSSERT, 1974).

C – Medidas do pavilhão auricular (AASE et al., 1973; FEINGOLD & BOSSERT, 1974).

Os valores referentes ao perímetro cefálico, peso e altura foram avaliados com os novos valores de referência publicados em 30 de maio de 2000 (<http://www.cdc.gov/growthcharts>).

A pesquisa de malformações fetais, anomalias do desenvolvimento e sinais dismórficos analisa rotineiramente o crânio e face, orelhas, olhos, nariz, maxilar e mandíbula, boca, pescoço, tórax, coluna, abdome, membros superiores e inferiores, esqueleto e articulações, tecido celular subcutâneo, genitais e caracteres sexuais secundários masculinos e femininos, pele e anexos e musculatura conforme impresso padronizado pelo departamento de genética médica (Anexo 2).

4.2.9. Dosagens séricas das medicações antiepiléticas

Uma amostra de sangue venoso por punção de veia periférica foi obtida pela manhã, em jejum de 12 horas preferencialmente em cada consulta para determinação dos níveis plasmáticos totais das DAE, 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 dosadas as frações livres ou os níveis plasmáticos de valproato, lamotrigina, topiramato ou benzodiazepínicos.

As amostras foram processadas no laboratório de fisiologia do departamento de patologia clínica por método de imunofluorescência polarizada em um equipamento Axsys System (Abbott).

Os resultados foram classificados em faixas.

A – Abaixo da faixa terapêutica

B – Dentro da faixa terapêutica

C – Acima da faixa terapêutica

Os valores normais de referência utilizados pelo laboratório estão listados abaixo.

Fenitoína: 10 – 20 µg/ml (BUCHTHAL & SVENSMARK, 1971; KUTT, 1972)

Carbamazepina: 4 – 12 µg/ml (TROUPIN et al,1977; KILLIAN,1969)

Fenobarbital: 10 – 40 µg/ml (BUCHTHAL & SVENSMARK, 1971)

4.2.10. Dosagem de ácido fólico

Foram solicitadas coletas de amostras de sangue venoso pela manhã, em repouso e sob jejum de 12 horas para determinação dos níveis plasmáticos de ácido fólico durante o acompanhamento ambulatorial.

As amostras foram processadas no laboratório de fisiologia do departamento de patologia clínica por método de imunofluorescência polarizada em um equipamento Roche Elecsys 2010 e Modular Analytics.

Os resultados foram divididos em faixas de normalidade:

A – nível sérico baixo

B – faixa normal

C – nível sérico alto

Os valores considerados normais para o laboratório são:

Acido fólico: 3,2 - 9,0 ng/ml (ROTHENBERG et al., 1972).

4.2.11. Complicações da gestação e parto

O tipo de parto, realizado por via vaginal, por cesárea ou com auxílio de fórceps, a presença de complicações maternas como hemorragia vaginal, toxemia gravídica, descolamento de placenta, trabalho de parto prematuro, e complicações do conceito como aborto, óbito perinatal e óbito infantil quando disponíveis no prontuário pessoal da paciente.

Consideramos as seguintes definições:

Aborto: término da gestação antes da 24ª semana.

Óbito perinatal: morte entre a 24^a semana de idade gestacional e a 1^a semana de vida extra-uterina.

Óbito infantil: morte após a primeira semana de vida até um ano de idade

4.3. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística foi realizada com o auxílio de assessor estatístico, que utilizou os seguintes testes:

Teste de qui-quadrado: Análise da presença de malformações fetais entre o grupo de gestantes com epilepsia e controles não epiléticos.

Teste não-paramétrico de Wilcoxon: Comparação dos grupos de gestantes com epilepsia versus não epiléticas frente à presença de sinais dismórficos, índice de Apgar no 1º e 5º minutos, peso ao nascer, perímetro craniano, distancia intercantal interna e externa, medidas da mão, dedo e orelha.

Teste de Friedman: Comparação da frequência média de crises nos três momentos de acompanhamento (pré-gestação, gravidez e puerpério).

Análise de regressão logística para detecção de fatores de risco em relação à presença de sinais dismórficos, considerando idade materna, número de gestações, tabagismo, consumo de álcool, antecedentes familiares de malformações, uso de DAE individualmente (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina, valproato, lamotrigina, clobazan), tipo de crises, ganho de peso na gestação, escolaridade e regime de tratamento (mono ou politerapia).

O nível de significância adotado foi de 5% ($p \leq 0,05$).

O poder estatístico da amostra (erro beta) nos testes de qui-quadrado foi determinado através do software G*Power 3 e nos testes não-paramétricos de Wilcoxon através do programa StudySize v.2.0[©] (CreoStat HB, Suécia), considerando-se como amostra representativa os resultados maiores que 0,80 (FAUL et al., 2007).

4.4. ASPECTOS ÉTICOS E FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO

Uma cópia do formulário de consentimento foi assinada e entregue para as participantes no estudo (Apêndice 2).

Este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (parecer nº 013/2003) (Apêndice 3).

5. RESULTADOS

Tabela 1 – Amostragem geral das pacientes do estudo

<i>Resultados do estudo</i>	<i>Gestantes com epilepsia</i>	<i>Gestantes não epiléticas</i>
	<i>Nº gestações/ gestantes</i>	<i>Nº gestações/gestantes</i>
Avaliadas	69/67	68/66
Incluídas no seguimento longitudinal	52/50	26/26
Gestações não incluídas	06	42
Dados não disponíveis por abandono do seguimento	01	17
Dados recuperados referentes ao parto e malformações fetais	07	25
Abortos	01	00
Óbito perinatal	01	00
Óbito infantil	02	00
Malformações fetais maiores	10	02
Gestantes ainda em seguimento	05	01

Segundo a tabela 1 - Amostra geral da população envolvida no estudo para pesquisa de malformações fetais e sinais dismórficos nos grupos de gestantes com epilepsia e controles, de um total de 69 gestações de mulheres com epilepsia, foram selecionadas 50 gestações, e de 68 gestações de mulheres do grupo controle, selecionamos 26 para o seguimento longitudinal realizado por geneticista. A análise da presença de malformações fetais maiores foi realizada utilizando-se as informações obtidas de 61 gestações de mulheres com epilepsia e de 51 gestações do grupo controle, excluindo-se as gestações ainda em seguimento.

Tabela 2 – Características clínicas das epilepsias

<i>Idade e tempo de epilepsia</i>	
Idade	17 - 37 anos (média 26,9)
Duração da epilepsia	01- 33 anos (média 13,7)
Tipo de crise (n = 61)	
CPS	01
CPC	02
CTCG	07
CPS+CPC	06
CPC+CTCG	07
CPS+CPC+CTCG	21
CPS + CTCG	09
CM+CTCG	06
CA + CTCG	01
CM+CA+CTCG	01
Tipo de epilepsia (n = 61)	
Epilepsia de lobo temporal	37
Epilepsia extratemporal	14
Epilepsia mioclônica juvenil	07
Outras	03
Exames de ressonância magnética (n = 55)	
Atrofia hipocampo direito	08
Atrofia hipocampo esquerdo	10
Atrofia hipocampal bilateral	04
Dupla patologia*	02
Outras	12
Normal	19
Exames de tomografia de crânio (n = 38)	
Normal	26
Anormal**	12

**atrofia do hipocampo associada a outra patologia; **sequela de insulto vascular (04), calcificações intracranianas – neurocisticercose inativa (06), cistos viáveis – neurocisticercose em atividade (01), e esclerose tuberosa (1).*

A idade média observada no grupo de mulheres com epilepsia foi de 26,9 anos (17 a 37 anos), e a duração média da epilepsia de 13,7 anos (1 a 33 anos). O exame de ressonância magnética foi considerado pela equipe de neuroradiologistas como normal em 19 mulheres e não realizado em 07. Com relação aos achados dos 55 exames realizados após o período gestacional, atrofia do hipocampo direito foi observada em 08 mulheres e hipocampo esquerdo em 10. Atrofia hipocampal bilateral foi descrita em 04, atrofia do hipocampo associada a outra patologia em 02 e outras anormalidades, em 12 mulheres. Trinta e oito mulheres foram submetidas a tomografia de crânio, sendo o resultado considerado normal pela equipe da neurorradiologia em 26 mulheres e anormal em 12. Epilepsia de lobo temporal foi a síndrome epiléptica mais freqüente em nosso estudo, diagnosticada em 37 mulheres, seguida por epilepsia extratemporal em 14, mioclônica juvenil em 07 e outras síndromes epilépticas em 03 pacientes. Os tipos de crises mais freqüentes foram, parciais simples (01), complexas (02), tônico-clônicas (07) e parciais com generalização secundária tipo tônico-clônica (43) e outras (08).

Tabela 3 - Malformações fetais em filhos de mães com epilepsia e controles

	<i>Filhos de mães com epilepsia</i>		<i>Controles</i>		<i>Total</i>
	<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>N</i>
Sim	10	16,39	2	3,92	12
Não	51	83,61	49	96,08	100
Total	61	100	51	100	112

$\chi^2 p=0,0336$

$1-\beta=0,9999$

De um total de 61 gestações de mulheres com epilepsia, 10 crianças (16,39%) apresentaram malformações fetais maiores, comparadas com 2 crianças (3,92%) nascidas de 51 gestações do grupo controle. A análise pelo teste do qui-quadrado demonstra que filhos de mães com epilepsia apresentam um aumento estatisticamente significativo no número de malformações fetais, quando comparados com filhos de mães do grupo controle.

Tabela 4 – Tipos de malformações fetais observadas em filhos de mães com epilepsia e controles

<i>Tipo de malformações</i>	<i>Filhos de mães com epilepsia</i> (n=61)		<i>Controle</i> (n=51)	
	<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Malformações cardiovasculares ¹	0	0	2	3,92
Defeitos do tubo neural	0	0	0	0
Defeitos urogenitais ²	2	3,27	0	0
Fenda facial + palatina ³	1	1,63	0	0
Defeitos gastrintestinais ⁴	1	1,63	0	0
Anormalidades esqueléticas	1	1,63	0	0
Hérnias	2	3,27	0	0
Outras ⁵	3	4,91	0	0
Total	10	16,39	2	3,92

¹ – Comunicação inter-atrial + estenose pulmonar; ² – duplicidade pielocalicial bilateral / dilatação pielocalicial unilateral; ³ – múltiplas malformações (fenda labial e palatina bilateral, agenesia rim direito, útero didelfo); ⁴ – gastroschise; ⁵ – deficiência auditiva profunda unilateral.

Malformações fetais foram mais freqüentes em filhos de mães com epilepsia (16,39%) comparadas com filhos de mães do grupo controle (3,92%). Duas crianças do grupo controle apresentaram malformações cardiovasculares que não foram observadas nos filhos de mães com epilepsia. Neste grupo com 10 crianças, não houve predomínio de nenhum tipo de malformação fetal. Defeitos do tubo neural não foram observados nos dois grupos estudados. A análise estatística para a determinação de fatores de risco para a presença de malformações fetais na amostra não pode ser realizada. O reduzido número de pacientes encontrados com malformações, especialmente no grupo controle, com 02 casos, impossibilitou a realização desta análise.

Tabela 5 – Malformações fetais, doses de drogas antiepilépticas e resultado da gestação

<i>Caso N°</i>	<i>Tipo de malformação fetal</i>	<i>Dose diária DAE</i>	<i>Resultado da gestação</i>	<i>Idade materna</i>
		CBZ 1200		
06	Deficiência auditiva profunda em OD	VPA 1000	PV	20
		LTG 50		
17	Hérnia umbilical	CBZ 400	PV	24
20	Gastroschise	CBZ 400	SD	30
21	Sinéquia de pequenos lábios/ atresia vaginal	OXC 900	PC	35
22	Fenda palatina/fenda labial/agenesia renal D/útero didelfo/fóvea coccígea	CBZ 600 PB 150	PV	28
26	Hérnia umbilical	CBZ 1000	PC	33
29	Duplicidade pielocalicial D	PB 100	PC	35
35	Deficiência auditiva profunda	CBZ 600 CLOB 10	PC	31
47	Deficiência auditiva profunda	CBZ 1500	PC	29
52	Dilatação pielocalicial renal D	CBZ 1000	PC	22
GC83	Forame oval pérvio	GC	PV	25
GC108	CIA	GC	PC	35
	Estenose pulmonar leve			

CBZ – carbamazepina, VPA – valproato, LTG – lamotrigina, OXC – oxcarbazepina, PB – fenobarbital, CLOB – clobazam, OD – ouvido direito, D – direito, CIA – comunicação inter-atrial, GC – grupo controle, PV – parto vaginal, PC – parto cesárea, SD – sem dados.

Malformações fetais maiores são observadas com uma frequência estimada de 02 a 03 vezes em relação a população normal. Determinados tipos de malformações são mais frequentes em filhos de mães com epilepsia expostos a carbamazepina, valproato e fonobarbital. Em nosso estudo, carbamazepina foi a DAE mais utilizada em 38 gestantes com epilepsia, 26 em monoterapia e 12 em politerapia. Oito de 10 crianças portadoras de malformações fetais maiores foram expostas a carbamazepina durante a gestação. Três gestações foram mantidas sem DAE e não apresentaram malformações fetais maiores. Não houve diferença entre a realização de parto cesárea entre o grupo de mães com epilepsia (35,82%) e controles (32,83%), porém 06 crianças filhas de mães com epilepsia com malformações maiores nasceram de parto cesárea. No grupo de mães com epilepsia,

observamos 31 recém-nascidos do sexo masculino e 31 do sexo feminino, comparados com 27 meninos e 19 meninas no grupo controle.

Tabela 6 – Tabela comparativa entre a detecção de sinais dismórficos nos grupos de gestantes com epilepsia e controles

<i>Sinais Dismórficos entre Mães com Epilepsia e Controles</i>									
<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio-Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>P25</i>	<i>Mediana</i>	<i>P75</i>	<i>Máximo</i>	<i>p-valor</i>
Controle	26	2,62	2,14	0	1	2	5	6	
Epilepsia	52	3,37	2,17	1	1	3	6	6	0,1434

*Teste não paramétrico de Wilcoxon $p=0,1434$
 $1-\beta=0,9903$*

A análise do número de sinais dismórficos observados durante a avaliação longitudinal de filhos de mães com epilepsia e controles não demonstra diferença estatística após análise com teste não paramétrico de Wilcoxon em uma amostra com poder estatístico representativo.

Tabela 7 – Número de sinais dismórficos em filhos de mães com epilepsia e controles

<i>Número de anomalias</i>	<i>Filhos de mães com epilepsia</i>		<i>Controles</i>	
	<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Nenhuma	5	9,61	5	19,24
01	10	19,24	5	19,24
02	5	9,61	4	15,38
03	7	13,46	4	15,38
04	6	11,54	1	3,84
05	4	7,69	3	11,54
06 ou mais *	15	28,85	4	15,38
Total	52	100	26	100

*Teste não paramétrico de Wilcoxon $p=0,1434$ /
 $1-\beta=0,9903$ / * Teste de qui-quadrado $p=0,1917$*

A identificação de sinais dismórficos isolados na população geral é comum. Com seis ou mais anomalias, 15 crianças (28,85%) filhas de mães com epilepsia, apresentavam mais de 06 sinais dismórficos comparados com 04 do grupo controle (15,38%). Entretanto, mesmo neste número de anomalias não há diferença estatística entre os grupos após análise com teste do qui-quadrado ($p=0,1917$).

Tabela 8 – Sinais dismórficos observados no exame físico de filhos de mães com epilepsia e controles

<i>Sinais Dismórficos</i>	<i>Filhos de mães com Epilepsia n= 52</i>		<i>Filhos de mães não epiléticas n = 26</i>		<i>P Valor</i>	<i>1- β</i>
	<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>		
Frontal alto	07	4,02	02	3,39	0,7097	0,8389
Implantação alta / baixa de cabelos frente / nuca	18	10,34	04	6,78	0,0752	0,8710
Pálpebras oblíquas	03	1,72	00	00	0,5468	0,8389
Hipertelorismo / pseudo-hipertelorismo	00	0	00	0	0	0
Pregas epicantais	15	8,62	03	5,08	0,0872	0,8710
Base nasal alargada / plana	10	5,74	02	3,39	0,3181	0,8389
Malformação / implantação de orelhas	15	8,62	02	3,39	0,0329	0,8710
Micrognatia / retrognatia	14	8,04	06	10,17	0,7138	0,8710
Philtrum apagado / longo	08	4,60	02	3,39	0,4817	0,8389
Hipoplasia digital	08	4,60	01	1,69	0,2583	0,8389
Clinodactilia	08	4,60	06	10,17	0,5326	0,8389
Manchas mongólicas / nevos / hemangiomas / café com leite	19	10,91	13	22,04	0,2545	0,8710
Aumento da distância intermamilar	10	5,75	02	3,39	0,3181	0,8389
Outras	39	22,42	16	27,12	0,2190	0,8710
Total	174	100	59	100		

Não observamos diferença estatística entre o número de anomalias menores identificadas nos filhos de mães com epilepsia e controles, entretanto, filhos de mães com epilepsia apresentam diferença estatística em alguns sinais como malformação e anomalia na implantação das orelhas quando comparados com filhos de mães do grupo controle. Hipertelorismo e pseudo-hipertelorismo não foi descrito durante o exame físico das

crianças. Contudo, as medidas antropométricas da face apresentadas mais adiante na tabela 17, demonstram um aumento da distância intercantal interna, consistente com o diagnóstico de hipertelorismo. A tabela atual representa os achados clínicos descritos durante o exame físico das crianças no seguimento longitudinal, porém os dados do exame antropométrico não foram transcritos nesta tabela.

Tabela 9 – Fatores de risco para a presença de sinais dismórficos

<i>Análise de fatores de risco para sinais dismórficos</i>							
<i>Fatores de risco</i>	<i>Sinais dismórficos ≥ 3</i>				<i>Modo Univariado(n=78)</i>		
	<i>Não</i>	<i>(%)</i>	<i>Sim</i>	<i>(%)</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>Int.Confiança (95%)</i>	<i>p-valor</i>
Grupo							
Epilepsia	20	38,5%	32	61,5%	1,87	(0,72 ; 4,84)	0,1989
Controle	14	53,9%	12	46,2%			
Total	34	43,6%	44	56,4%			
Idade da Mãe							
Até 25 anos	20	50,0%	20	50,0%	0,58	(0,24 ; 1,44)	0,2430
≥ 26 anos	14	36,8%	24	63,2%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Número de Gestações							
1 Gestação	13	44,8%	16	55,2%	0,92	(0,37 ; 2,33)	0,8652
≥ 2 Gestações	21	42,9%	28	57,1%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Fumo							
Sim	2	28,6%	5	71,4%	2,05	(0,37 ; 11,28)	0,4092
Não	32	45,1%	39	54,9%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Álcool							
Sim	2	28,6%	5	71,4%	2,05	(0,37 ; 11,28)	0,4092
Não	32	45,1%	39	54,9%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Antecedentes Familiares de Malformações							
Sim	5	31,3%	11	68,8%	1,93	(0,60 ; 6,22)	0,2691
Não	29	46,8%	33	53,2%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			

Idade da mãe, número de gestações, consumo de álcool e tabaco e antecedentes familiares de malformações não diferiram entre filhos de mães com epilepsia e controles.

Tabela 9 – Fatores de risco para a presença de sinais dismórficos - continuação

<i>Análise de fatores de risco para sinais dismórficos</i>							
<i>Fatores de risco</i>	<i>Sinais dismórficos ≥ 3</i>				<i>Modo Univariado(n=78)</i>		
	<i>Não</i>	<i>(%)</i>	<i>Sim</i>	<i>(%)</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>Int.Confiança (95%)</i>	<i>p-valor</i>
Carbamazepina							
Sim	10	35,7%	18	64,3%	1,66	(0,64 ; 4,30)	0,2956
Não	24	48,0%	26	52,0%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Fenitoína							
Sim	2	66,7%	1	33,3%	0,37	(0,03 ; 4,29)	0,4278
Não	32	42,7%	43	57,3%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Fenobarbital							
Sim	0	0,0%	9	100,0%			0,0042*
Não	34	49,3%	35	50,7%			* t. fischer
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Oxcarbazepina							
Sim	2	50,0%	2	50,0%	0,76	(0,10 ; 5,71)	0,7912
Não	32	43,2%	42	56,8%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Valproato							
Sim	3	42,9%	4	57,1%	1,03	(0,22 ; 4,96)	0,9674
Não	31	43,7%	40	56,3%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Lamotrigina							
Sim	1	50,0%	1	50,0%	0,77	(0,05 ; 12,73)	0,8535
Não	33	43,4%	43	46,6%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Clobazam							
Sim	2	28,6%	5	71,4%	2,05	(0,37 ; 11,28)	0,4092
Não	32	45,1%	39	54,9%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Crise parcial simples							
Sim	12	38,7%	19	61,3%	1,39	(0,55 ; 3,50)	0,4809
Não	22	46,8%	25	53,2%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			

Crise parcial simples e DAEs não diferiram entre filhos de mães com epilepsia e controles. Fenobarbital esta associado a maior risco de sinais dismórficos em filhos de mães com epilepsia.

Tabela 9 – Fatores de risco para a presença de sinais dismórficos - continuação

<i>Análise de fatores de risco para sinais dismórficos</i>							
<i>Fatores de risco</i>	<i>Sinais dismórficos ≥3</i>				<i>Modo Univariado(n=78)</i>		
	<i>Não</i>	<i>(%)</i>	<i>Sim</i>	<i>(%)</i>	<i>Odds Ratio</i>	<i>Int.Confiança (95%)</i>	<i>p-valor</i>
Crise tipo tônico-clônica generalizada							
Sim	16	37,2%	27	62,8%	1,79	(0,72 ; 4,42)	0,2095
Não	18	51,4%	17	48,6%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Crise mioclônica							
Sim	4	50,0%	4	50,0%	0,75	(0,17 ; 3,24)	0,7002
Não	30	42,9%	40	57,1%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Crise de ausência							
Sim	1	50,0%	1	50,0%	0,77	(0,05 ; 12,73)	0,8535
Não	33	43,4%	43	56,6%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Varição de ganho ponderal materno							
≤ 9 kg	22	48,9%	23	51,1%			
> 9 kg	12	36,4%	21	63,6%	1,67	(0,67 ; 4,20)	0,2719
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Escolaridade							
Baixo (1,2)	15	37,5%	25	62,5%	1,67	(0,67 ; 4,11)	0,2672
Alto (>2)	19	50,0%	19	50,0%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Número de Drogas							
Nenhuma Droga	16	53,3%	14	46,7%			
Monoterapia	16	42,1%	22	57,9%	1,57	(0,60 ; 4,1)	0,3581
Politerapia	2	20,0%	8	80,0%	4,57	(0,83 ;25,21)	0,0811
Total	34	43,6%	44	43,6%			
Fatores de risco					<i>Modo multivariado (n =77)</i>		
Crise parcial complexa					<i>Odds Ratio</i>	<i>Int.Confiança (95%)</i>	<i>p – valor</i>
Sim	9	30,0%	21	70,0%	2,65	(1,01; 6,98)	0,0485
Não	25	52,1%	23	47,9%			
Total	34	43,6%	44	43,6%			

Crise parcial complexa está associada a maior risco de sinais dismórficos em filhos de mães com epilepsia.

Entre os sinais dismórficos observados, a pesquisa de fatores de risco através do teste de regressão logística com modo univariado ($n = 78$) e multivariado ($n = 77$), demonstra que filhos de gestantes com epilepsia, portadoras de crises parciais complexas ($p = 0,0485$) sob uso de fenobarbital ($p = 0,0042$) durante a gestação, apresentam maior risco para a presença de sinais dismórficos que os controles. Observa-se ainda, uma tendência de crianças filhas de mães com epilepsia expostas a politerapia ($p = 0,0811$; OR 4,57 – IC 0,83; 25,21), apresentarem um maior risco para a presença de sinais dismórficos.

Tabela 10 – Tabela comparativa dos valores do índice de Apgar no 1º minuto nos grupos de gestantes com epilepsia e controles

<i>Índice de Apgar no 1º Minuto: Epilepsia X Controle</i>									
<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio-Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>P25</i>	<i>Mediana</i>	<i>P75</i>	<i>Máximo</i>	<i>p-valor</i>
Controle	47	8,3	1,3	2	8	9	9	10	
Epilepsia	58	8,3	1,5	1	8	9	9	10	0,7726
<i>Teste não paramétrico de Wilcoxon $p=0,7726$ $1-\beta=0,9995$</i>									

Os valores obtidos do índice de Apgar no 1º minuto na prole de filhos de mães com epilepsia e do grupo controle não diferiram entre si em nosso estudo.

Tabela 11 – Tabela comparativa dos valores do índice de Apgar no 5º minuto nos grupos de gestantes com epilepsia e controles

<i>Índice de Apgar no 5º Minuto: Epilepsia X Controle</i>									
<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio-Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>P25</i>	<i>Mediana</i>	<i>P75</i>	<i>Máximo</i>	<i>p-valor</i>
Controle	47	9,7	0,6	7	10	10	10	10	
Epilepsia	58	9,5	0,7	7	9	10	10	10	0,0695
<i>Teste não paramétrico de Wilcoxon $p=0,0695$ $1-\beta=0,9995$</i>									

Não observamos diferença no índice de Apgar obtido no 5º minuto entre os filhos de mães com epilepsia e o grupo controle.

Tabela 12 – Tabela comparativa dos valores do peso ao nascer nos grupos de gestantes com epilepsia e controles

<i>Peso ao Nascer: Epilepsia X Controle</i>									
<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio-Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>P25</i>	<i>Mediana</i>	<i>P75</i>	<i>Máximo</i>	<i>p-valor</i>
Controle	48	3367,1	434,2	2505,0	2990,0	3385,0	3367,5	4300,0	
Epilepsia	58	3055,5	632,8	1325,0	2720,0	3110,0	3470,0	4520,0	0,0120
<i>Teste não paramétrico de Wilcoxon p=0,0120</i>									
<i>1-β=0,9996</i>									

Os valores do peso ao nascer, nos filhos dos grupos de mães com epilepsia e controles, foram obtidos através das informações existentes nos prontuários e nas cadernetas individuais dos lactentes. Os filhos de mães com epilepsia mostram valores médios do peso ao nascer (3055,5 g), inferiores aos observados nas crianças do grupo controle (3367,1 g). Esta diferença foi estatisticamente significativa (p = 0,0120).

Tabela 13 – Tabela comparativa dos valores referentes ao perímetro craniano nos grupos de gestantes com epilepsia e controles

<i>Perímetro Crâniano: Epilepsia X Controle</i>									
<i>Grupo</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>Desvio-Padrão</i>	<i>Mínimo</i>	<i>P25</i>	<i>Mediana</i>	<i>P75</i>	<i>Máximo</i>	<i>p-valor</i>
Controle	36	34,3	1,5	32,0	33,0	34,0	35,5	37,5	
Epilepsia	57	33,6	2,3	27,5	32,5	33,5	35,5	37,0	0,2484
<i>Teste não paramétrico de Wilcoxon p=0,2480</i>									
<i>1-β=0,9981</i>									

A análise do valor do perímetro craniano ao nascimento, encontrada nos prontuários e nas cadernetas dos lactentes, não demonstra diferença estatística nos valores médios do perímetro craniano em 57 filhos de mães com epilepsia e 36 controles ($p = 0,2480$). O método utilizado não permite a análise do poder da amostra.

Tabela 14 – Dados antropométricos do peso para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles

Grupo	Peso (3º Mês)							Total
	Baixo	P5	P10	P25	P50	P75	P90	
Controle								
Frequência	0	1	3	7	7	3	0	21
%	0,00%	4,76%	14,29%	33,33%	33,33%	14,29%	0,00%	100,00%
Epilepsia								
Frequência	2	3	6	4	5	6	1	27
%	7,41%	11,11%	22,22%	14,81%	18,52%	22,22%	3,70%	100,00%
Teste não paramétrico de Wilcoxon $p=0,9272$ $1-\beta=0,9423$ $P5 - percentual 5, P10 - percentual 10, P25 - percentual 25, P50 - percentual 50, P90 - percentual 90.$								

A avaliação dos percentuais referentes ao peso nas crianças filhas de mães com epilepsia e nas crianças do grupo controle realizada três meses após o parto não mostrou diferença estatística entre os grupos ($p = 0,9272$).

Tabela 15 – Dados antropométricos da estatura para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles

Grupo	Altura (3º Mês)						Total
	Baixo	P5	P10	P25	P50	P75	
Controle							
Frequência	1	0	5	7	7	1	21
%	4,76%	0,00%	23,81%	33,33%	33,33%	4,76%	100,00%
Epilepsia							
Frequência	5	1	3	6	7	6	28
%	17,86%	3,57%	10,71%	21,43%	25,00%	21,43%	100,00%

Teste não paramétrico de Wilcoxon $p=0,6075$

1- $\beta=0,9456$

P5 – percentual 5, P10 – percentual 10, P25 – percentual 25, P50 – percentual 50, P90 – percentual 90.

A avaliação dos percentuais da estatura nas crianças filhas de mães com epilepsia e nas crianças do grupo controle realizada três meses após o parto não mostrou diferença estatística entre os dois grupos ($p = 0,6075$).

Tabela 16 – Dados antropométricos do perímetro cefálico para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles

Grupo	Perimetro Cefálico (3º Mês)						Total
	Baixo	P5	P10	P25	P50	P90	
Controle							
N	0	1	4	5	7	3	20
%	0,00%	5,00%	20,00%	25,00%	35,00%	15,00%	100,00%
Epilepsia							
N	4	3	7	9	5	0	28
%	14,29%	10,71%	25,00%	32,14%	17,86%	0,00%	100,00%

Teste não paramétrico de Wilcoxon $p=0,0112$

1- $\beta=0,9328$

P5 – percentual 5, P10 – percentual 10, P25 – percentual 25, P50 – percentual 50, P90 – percentual 90.

Observamos através da avaliação dos percentuais do perímetro craniano, que as crianças filhas de mães com epilepsia apresentam medidas menores que as crianças do grupo controle. Perímetro craniano abaixo do P5 foi observado em 14,29% dos filhos de mães com epilepsia, com a maioria (82,14%) situada abaixo do P50. Esta diferença é estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,0112$).

Tabela 17 – Dados antropométricos da distância intercantal interna para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles

Grupo	Distância Intercantal Interna (3º Mês)						Total
	P3	P25	P50	P75	P97	Alto	
Controle							
N	1	5	6	8	0	1	21
%	4,76%	23,81%	28,57%	38,10%	0,00%	4,76%	100,00%
Epilepsia							
N	1	2	5	17	1	1	27
%	3,70%	7,41%	18,52%	62,96%	3,70%	3,70%	100,00%

Teste não paramétrico de Wilcoxon $p=0,0442$

1- $\beta=0,9423$

P3 – percentual 3, P25 – percentual 25, P50 – percentual 50, P75 – percentual 75, P97 – percentual 97.

Observamos através da avaliação dos percentuais da distância intercantal interna, que crianças filhas de mães com epilepsia apresentam medidas superiores às crianças do grupo controle. Aumento da distância intercantal interna acima do P75 foi observado em 62,96% dos filhos de mães com epilepsia, comparados com 38,10% dos controles. A descrição clínica de hipertelorismo não foi feita durante as consultas pelo examinador, porém confirmada pela biometria. Esta diferença é estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,0442$).

Tabela 18 - Dados antropométricos da distancia intercantal externa para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles

Grupo	Distância Intercantal Externa (3º Mês)						Total
	P3	P25	P50	P75	P97	Alto	
Controle							
N	1	1	7	10	2	0	21
%	4,76%	4,76%	33,33%	47,62%	9,52%	0,00%	100,00%
Epilepsia							
N	1	1	4	17	2	3	27
%	3,57%	3,57%	14,29%	60,71%	7,14%	10,71%	100,00%

Teste não paramétrico de Wilcoxon $p=0,1160$

$1-\beta=0,9423$

P3 – percentual 3, P25 – percentual 25, P50 – percentual 50, P75 – percentual 75, P97 – percentual 97.

A avaliação dos percentuais da distância intercantal externa, nas crianças filhas de mães com epilepsia e nas crianças do grupo controle realizada três meses após o parto, não mostrou diferença estatística entre os dois grupos ($p = 0,1160$).

Tabela 19 – Dados antropométricos da mão para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles

Grupo	Mão (3º Mês)						Total
	Baixo	P3	P25	P50	P75	P97	
Controle							
N	0	0	10	6	4	1	21
%	0,00%	0,00%	47,62%	28,57%	19,05%	4,76%	100,00%
Epilepsia							
N	1	1	5	8	6	0	21
%	4,76%	4,76%	23,81%	38,10%	28,57%	0,00%	100,00%

Teste não paramétrico de Wilcoxon $p=0,0618$

$1-\beta=0,9143$

P3 – percentual 3, P25 – percentual 25, P50 – percentual 50, P75 – percentual 75, P97 – percentual 97.

A avaliação dos percentuais de crescimento da mão, nas crianças filhas de mães com epilepsia e nas crianças do grupo controle, realizada três meses após o parto não mostrou diferença estatística entre os dois grupos ($p = 0,0618$), porém observamos um predomínio dos percentuais abaixo de P25 (9,52%) em filhos de mães com epilepsia sugerindo que estas crianças apresentam um menor crescimento da mão.

Tabela 20 – Dados antropométricos do dedo médio para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles

Grupo	Dedo (3º Mês)				Total
	Baixo	P25	P50	P75	
Controle					
N	0	2	7	11	20
%	0,00%	10,00%	35,00%	55,00%	100,00%
Epilepsia					
N	1	2	10	6	19
%	5,26%	10,53%	52,63%	31,58%	100,00%

Teste não paramétrico de Wilcoxon $p=0,4709$

1- $\beta=0,8930$

P25 – percentual 25, P50 – percentual 50, P75 – percentual 75

A avaliação dos percentuais de crescimento do dedo médio, nas crianças filhas de mães com epilepsia e nas crianças do grupo controle, realizada três meses após o parto não mostrou diferença estatística entre os dois grupos ($p = 0,4709$).

Tabela 21 – Dados antropométricos da orelha para análise de crescimento e desenvolvimento em filhos de mães com epilepsia e controles

Grupo	Orelha (3º Mês)						Total
	P3	P25	P50	P75	P97	Alto	
Controle							
N	0	2	6	6	3	1	18
%	0,00%	11,11%	33,33%	33,33%	16,67%	5,56%	100,00%
Epilepsia							
N	1	1	6	3	0	0	11
%	9,09%	9,09%	54,55%	27,27%	0,00%	0,00%	100,00%

Teste não paramétrico de Wilcoxon $p=0,0121$

$1-\beta=0,7610$

P3 – percentual 3, P25 – percentual 25, P50 – percentual 50, P75 – percentual 75, P97 – percentual 97.

Observamos durante a avaliação dos percentuais do crescimento da orelha, que crianças filhas de mães com epilepsia apresentam medidas inferiores às crianças do grupo controle. Percentuais abaixo do P75 foram observados em 72,7% dos filhos de mães com epilepsia, comparados com 44,4% dos controles. Valores abaixo do P50 foram observados em 18,1% dos filhos de mães com epilepsia e 11,11% dos controles. Esta diferença é estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,0121$).

Tabela 22 – Distribuição por faixa etária entre os grupos de gestantes em acompanhamento

<i>Idade</i>	<i>Grupo A – mulheres com epilepsia</i>		<i>Grupo B – mulheres sem epilepsia</i>	
	<i>Nº de gestações</i>	<i>%</i>	<i>Nº de gestações</i>	<i>%</i>
15 – 20	06	9,0	12	18,2
20 – 25	19	28,4	15	22,7
25 – 30	22	32,8	19	27,3
30 – 35	12	17,9	11	18,2
35 – 40	8	11,9	6	9,1
40 –	0	0	3	4,5
Total	67	100	66	100
Média	26,9		26,6	

*Teste não paramétrico de Wilcoxon $p=0,5731$
 $1-\beta=0,9999$*

A idade média das participantes foi semelhante e a análise estatística não mostra diferença entre os dois grupos ($p = 0,5731$).

Tabela 23 – Renda total familiar em reais por domicílio.

<i>Renda familiar em reais</i>	<i>Grupo A – mulheres com epilepsia</i>		<i>Grupo B – mulheres sem epilepsia</i>	
	<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
0 – 500	12	17,9	3	4,6
500 – 1000	24	35,8	25	37,9
1000 – 1500	13	19,4	14	21,2
1500 – 2000	13	19,4	7	10,6
2000 – 2500	3	4,5	8	12,1
2000 -	2	3,0	9	13,6
Total	67	100	66	100

*Teste não paramétrico de Wilcoxon $p=0,0286$
 $1-\beta=0,9999$*

A análise da renda total familiar, nos grupos compostos pelas mães com epilepsia e sem epilepsia, mostra que mães com epilepsia exibem renda familiar total inferior ao grupo controle. Esta diferença é estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,0286$).

Tabela 24 – Distribuição por escolaridade entre os grupos de gestantes com epilepsia e não epiléticas

<i>Escolaridade</i>	<i>Grupo A – mulheres com epilepsia</i>		<i>Grupo B – mulheres sem epilepsia</i>	
	<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
EF incompleto	21	31,4	13	19,7
EF completo	15	22,4	10	15,2
EM incompleto	08	11,9	10	15,2
EM completo	22	32,8	27	40,9
ES incompleto	01	1,5	02	3,0
ES completo	00	0	03	4,5
Sem dados	00	0	01	1,5
Total	67	100	66	100

Teste não paramétrico de Wilcoxon $p=0,0284$

1- $\beta=0,9999$

EF – ensino fundamental, EM – ensino médio, ES ensino superior.

O estudo para a pesquisa de malformações fetais e sinais dismórficos em mulheres com epilepsia e sem epilepsia envolveu gestantes atendidas no Sistema Único de Saúde. Mesmo com este critério de seleção, observamos que mães com epilepsia apresentam menor escolaridade quando comparadas com o grupo controle. Nível de instrução fundamental foi observado em 53,73% das mães com epilepsia, comparadas com 34,85% dos controles. Mães do grupo controle apresentam percentuais referentes ao ensino médio (56,06%) e superior (7,58%) significativamente maiores que mães com epilepsia. Esta diferença é estatisticamente significativa entre os dois grupos ($p = 0,0284$).

Avaliamos o controle das crises durante a gestação e puerpério, comparando estes momentos com o período pré-gestacional. A análise da média de crises entre os três períodos analisados não mostrou diferença estatística ($p = 0,0513$). As tabelas estão

localizadas no anexo 3 . Durante a gestação, 61,67% das mulheres mantiveram-se livres de crises ou com a frequência inalterada. Melhora no controle das crises foi observado em 10% e 28,33% apresentaram piora. Durante os 09 meses do período pré-gestacional, 29 mulheres estavam livres de crises e 18 apresentavam menos de 01 crise por mês. Duas mulheres apresentavam crises diárias. Durante a gestação, a maioria das mulheres permaneceram com um bom controle das crises, com 22 gestantes apresentando menos de uma crise por mês e 22 mantiveram-se completamente controladas. Das 29 mulheres que estavam livres de crises no período pré-gestacional, 17 mantiveram-se controladas durante a gestação e 16 durante o puerpério.

Os resultados referentes as análises dos níveis séricos das drogas antiepiléticas e ácido fólico estão localizadas no anexo 3, bem como os dados complementares dos exames de EEG.

6. DISCUSSÃO

O objetivo principal do tratamento da epilepsia na gestação deve ser a manutenção da gestante em um estado livre de crises, minimizando a ocorrência dos efeitos adversos das crises e possível teratogenicidade das DAE sobre o feto (DALESSIO, 1985). A presença de crises não controladas, especialmente tônico-clônicas generalizadas está associada a sofrimento fetal e maior morbidade materna, desencadeadas em muitos casos por uma provável falta de adesão ao tratamento farmacológico. Entre as possíveis razões para a inobservância ao esquema terapêutico preconizado está o receio de gerar uma criança portadora de malformações fetais (PERUCCA, 2005). No estado atual do conhecimento, a classe de medicações disponíveis para o tratamento clínico das epilepsias são teratogênicas, principalmente as medicações mais antigas, porém informações conclusivas sobre os efeitos tóxicos destas medicações e de novos compostos sobre o desenvolvimento humano ainda estão em aberto, principalmente por falta de estudos com nível de evidência classe I (TOMSON & BATTINO, 2005; PENNEL, 2005) e muitas decisões sobre o tratamento são tomadas com base em conhecimentos adquiridos através de estudos metodologicamente inadequados.

Em um ambiente ideal, os efeitos das DAE sobre a mãe e o feto seriam analisados em estudos prospectivos, duplo cego, randomizados para as diferentes medicações disponíveis, sob monoterapia e em amostras adequadas para obtenção de casuísticas suficientes tendo em vista a baixa incidência de malformações fetais. Infelizmente não existem até o presente momento, estudos publicados que satisfaçam estes níveis de exigência (TOMSON *et al.*, 2004a).

Como alternativa, as informações atualmente disponíveis foram obtidas de estudos geralmente descritivos, observacionais, tipo caso–controle e compostos por pequenas amostras, na grande maioria retrospectivos. Há aproximadamente uma década, grandes registros prospectivos em andamento sobre gestações em mulheres com epilepsia têm regularmente apresentado dados sobre os efeitos de DAE sobre filhos de mães com epilepsia (BARRET & RICHENS, 2003). Entretanto, mesmo após 43 anos da publicação de JANZ & FUCHS em 1964, as mesmas questões sobre o potencial intrínseco das DAE de causar dano sobre o feto permanecem sem respostas conclusivas.

A principal dificuldade em comparar os estudos realizados em gestantes epiléticas é a grande diferença na metodologia empregada. Muitos estudos não definem claramente os critérios de seleção e inclusão, a metodologia e definição de malformações, não há homogeneidade e número suficiente de pacientes nas amostras bem como o seguimento das pacientes durante a gestação e puerpério em muitos estudos são retrospectivos. Muitos estudos apresentam dificuldade em separar o papel de outras causas de malformações presentes nas casuísticas como fumo, álcool e uso de outras medicações potencialmente nocivas ao feto. Sabe-se que alguns fatores possivelmente não podem ser eliminados, como politerapia em altas doses, tradicionalmente prescritas para formas graves de epilepsia e pacientes com crises muito frequentes. Alguns aspectos são relevantes na análise da presença de malformações e anomalias menores em filhos de mães com epilepsia, como discutiremos a seguir.

ASPECTOS METODOLÓGICOS

- Tipos de estudos

Não existem na literatura, estudos randomizados para análise de malformações fetais, defeitos do desenvolvimento, sinais dismórficos e controle de crises em mulheres com epilepsia. Todos os estudos publicados até o presente se baseiam na observação prospectiva (ANDERMAN *et al.*, 1982; DANSKY *et al.*, 1982; HIILESMAA *et al.*, 1985; JÄGER-ROMAN *et al.*, 1986; DANSKY *et al.*, 1987; KENKO *et al.*, 1988; OGAWA *et al.*, 1991; LEAVITT, *et al.*, 1992; OGUNI *et al.*, 1992; OMTZIGT *et al.*, 1992; TANGANELLI & REGESTA, 1992; YERBY *et al.*, 1992; KENKO *et al.*, 1992; DRAVET *et al.*, 1992; STEEGERS-THEUNISSEN *et al.*, 1992; SAMRÉN *et al.*, 1997; CANGER *et al.*, 1999; KANEKO *et al.*, 1999; BATTINO *et al.*, 1999; ARPINO *et al.*, 2000; CARLIN *et al.*, 2000; DIAV-CITRIN *et al.*, 2001; TENNIS & ELDRIDGE, 2002; BOKHARI *et al.*, 2002; HARVEY *et al.*, 2003; MONTOURIS, 2003; KAAJA *et al.*, 2003; CUNNINGTON, 2004; HOLMES & WYSZYNSKI, 2004; HOLMES *et al.*, 2004; MEISCHENGUISER *et al.*, 2004; TOMSON *et al.*, 2004b; VAJDA *et al.*, 2004; WIDE *et al.*, 2004; RUSSEL *et al.*, 2004; WYSZYNSKY *et al.*, 2005; HUNT *et al.*, 2006; VAJDA *et al.*, 2006; MORROW *et al.*, 2006; VIINIKAINEN *et al.*, 2006) ou retrospectiva (JANZ

& FUCHS, 1964; BJERKEDAL & BAHNA, 1973; FRIIS, 1979; SVIGOS, 1984; FRIIS & HAUGE, 1985; NELSON & ELLENBERG, 1982; YERBY *et al.*, 1985; KÄLLÉN, 1986; AKHTAR & MILLAC, 1987; ANNEGERS *et al.*, 1988; KOCH *et al.*, 1992; LINDHOUT *et al.*, 1992a; LINDHOUT *et al.*, 1992b; SAWHNEY *et al.*, 1996; OLAFSSON *et al.*, 1998; SABERS *et al.*, 1998; SAMRÉN *et al.*, 1999; HVAS *et al.*, 2000; WIDE *et al.*, 2000; KATZ *et al.*, 2001; HOLMES *et al.*, 2001; BELL *et al.*, 2002; RICHMOND *et al.*, 2003; KINI *et al.*, 2004; ARTAMA *et al.*, 2006) da evolução da gestação, para coleta e interpretação dos resultados. Estes estudos apresentam vieses metodológicos que podem influenciar a análise e interpretação dos resultados. Estudos retrospectivos ou históricos, são realizados a partir de registros do passado, sendo fundamental a presença de alto grau de confiabilidade dos dados em relação à exposição. Apresentam a vantagem da facilidade em obter dados, baixo custo e praticamente não apresentarem perdas de seguimento quando conduzidos como caso-controle (HOCHMAN *et al.*, 2005).

Estudos prospectivos por outro lado, exigem uma padronização e boa qualidade na coleta dos dados para sua reprodução e comparação, porém apresentam um alto custo, exigem tempo longo para sua conclusão e grandes perdas na amostragem, especialmente quando realizados como coortes (HOCHMAN *et al.*, 2005). Nosso estudo foi desenhado como um seguimento tipo caso-controle prospectivo, observacional, não randomizado e longitudinal de filhos de mães com epilepsia. Estudos deste tipo são pouco freqüentes na literatura por conta do tempo de seguimento, custo e dificuldade na execução (ANDERMAN *et al.*, 1982; DANSKY *et al.*, 1982; HIILESMAA *et al.*, 1985; JÄGER-ROMAN *et al.*, 1986; DANSKY *et al.*, 1987; KANEKO *et al.*, 1988; OGAWA *et al.*, 1991; OGUNI *et al.*, 1992; TANGANELLI & REGESTA, 1992; KANEKO *et al.*, 1992; STEEGERS-THEUNISSEN *et al.*, 1994; CANGER *et al.*, 1999; CARLIN *et al.*, 2000; KAAJA *et al.*, 2003), sendo substituídos gradualmente por grandes registros multicêntricos (SAMRÉN *et al.*, 1997; KANEKO *et al.*, 1999; BATTINO *et al.*, 1999; ARPINO *et al.*, 2000; DIAV-CITRIN *et al.*, 2001; TENNIS & ELDRIDGE, 2002; MONTOURIS, 2003; MEISCHENGUISER *et al.*, 2004; HOLMES & WYSZYNSKI, 2004; HOLMES *et al.*, 2004; TOMSON *et al.*, 2004b; VAJDA *et al.*, 2004; RUSSEL *et al.*, 2004; WIDE *et al.*, 2004; WYSZYNSKI *et al.*, 2005; HUNT *et al.*, 2006; VAJDA *et al.*, 2006; MORROW *et al.*, 2006) ou populacionais (OLAFSSON *et al.*, 1998; VIINIKAINEN *et al.*, 2006;

ARTAMA *et al.*, 2006) em oposição a estudos retrospectivos (JANZ & FUCHS, 1964; BJERKEDAL & BAHNA, 1973; FRIIS, 1979; SVIGOS, 1984; FRIIS & HAUGE, 1985; NELSON & ELLENBERG, 1982; YERBY *et al.*, 1985; AKHTAR & MILLAC, 1987; ANNEGERS *et al.*, 1988; KOCH *et al.*, 1992; LINDHOUT *et al.*, 1992; SAWHNEY *et al.*, 1996; SABERS *et al.*, 1998; SAMRÉN *et al.*, 1999; HVAS *et al.*, 2000; WIDE *et al.*, 2000; KATZ *et al.*, 2001; HOLMES *et al.*, 2001; BELL *et al.*, 2002; RICHMOND *et al.*, 2004; KINI *et al.*, 2006). Estudos prospectivos com observador único são raros (OGUNI *et al.*, 1992; TANGANELLI & REGESTA, 1992; DRAVET *et al.*, 1992), com tempo de seguimento longo, variando de 05 a 07 anos.

Nosso estudo minimiza a interferência causada por múltiplos investigadores sobre a gestação e epilepsia, porém apresenta a desvantagem da perda de pacientes no seguimento por conta do longo prazo. Abandono durante o acompanhamento pelas pacientes é descrito (KANEKO *et al.*, 1999) em cerca de 1 a 8% (KAAJA *et al.*, 2003; VAJDA *et al.*, 2004; MORROW *et al.*, 2006), contudo na maioria dos estudos publicados, ou a perda não ocorre ou é omitida na descrição da amostra. HOLMES *et al.* (2001) detectou uma taxa de abandono no grupo controle de 48,4%. No grupo de gestantes com epilepsia, duas (2,98%) pacientes abandonaram o seguimento durante a gestação. Destas, em uma não foi possível a recuperação dos dados para análise de malformações. É possível que a motivação pela ocorrência de crises e a perspectiva de malformações fetais deva manter as pacientes em acompanhamento regular. Entretanto, o mesmo comportamento não é observado no grupo de gestantes não epiléticas. A ausência de preocupação com a integridade fetal, a rotina de visitas mensais e a perspectiva de seguimento em longo prazo aumentam a tendência das gestantes saudáveis a abandonar o acompanhamento. Artigos prospectivos publicados com grupo controle não citam as perdas de seguimento de gestantes não epiléticas.

No grupo controle, como o seguimento de gestantes sem anormalidades é realizado na rede municipal, o recrutamento foi feito predominantemente em uma unidade básica de saúde (UBS) localizada no centro de Campinas. Mais da metade das gestantes incluídas no estudo abandonaram o acompanhamento, sendo que os motivos mais prováveis para a desistência são a distância entre a UBS e o Hospital das Clínicas, muitas vezes exigindo quatro ônibus ou mais e até duas horas de viagem. Além disso, algumas

pacientes aderiram ao sistema de saúde suplementar e transferiram suas consultas de pré-natal na rede pública para clínicas privadas. Em 25 gestantes, os dados do parto e concepto foram recuperados para análise das complicações do parto e malformações fetais como em estudos publicados anteriormente (SAMRÉN *et al.*, 1999; HOLMES *et al.*, 2001).

- Critérios de inclusão e exclusão

Entre os vários estudos publicados, incluindo-se os atuais registros multicêntricos, existem diferenças entre os critérios de inclusão, exclusão e seleção das pacientes. Comparações entre estes projetos dificultam análises comparativas (TOMSON *et al.*, 2004a). A maioria inclui pacientes prospectivamente durante o curso da gestação, geralmente no início da gravidez (DANSKY *et al.*, 1987; OGUNI *et al.*, 1992; KANEKO *et al.*, 1999; CANGER *et al.*, 1999; TENNIS *et al.*, 2002; TOMSON *et al.*, 2004b; CUNNINGTON, 2004) em qualquer momento desta (DRAVET *et al.*, 1992; KAAJA *et al.*, 2003; HOLMES *et al.*, 2004; VAJDA *et al.*, 2004) ou não fornecem informações (KANEKO *et al.*, 1988; OGAWA *et al.*, 1991; TANGANELLI & REGESTA, 1992; KOCH *et al.*, 1992; RUSSELL *et al.*, 2004). Um estudo realizado entre Japão, Itália e Canadá incluiu entre 1978 a 1991 um total de 983 pacientes de um total de 1072, a maioria no primeiro trimestre. Destas, foram excluídas 89 pacientes por falta de seguimento e abortos (KANEKO *et al.*, 1999). Um estudo prévio com menor casuística do mesmo autor, possivelmente com casos descritos no estudo acima, avaliou 172 crianças entre 1978 e 1984, sem mencionar os critérios de inclusão e exclusão e aparentemente sem perdas de seguimento (KANEKO *et al.*, 1988). Outros não citam o período do seguimento, frequência das consultas, critérios de inclusão ou exclusão (OGAWA *et al.*, 1991). Em uma situação ideal, mulheres com epilepsia em idade fértil, seriam regularmente acompanhadas, com uma frequência mensal ou bimensal para diminuir a possibilidade de falta de adesão ao tratamento (CRAMER *et al.*, 1990), sob uso regular de folato, B12 e monoterapia em doses fracionadas de DAE incluindo-se novas compostos disponíveis comercialmente. As informações médico-obstétricas estariam atualizadas, com documentação do controle do tipo, intensidade e duração de suas crises e finalmente, seguidas no mesmo sistema com a mesma equipe médica durante a gestação e puerpério. Infelizmente em nosso sistema nada

disto é possível por vários motivos. Deste modo, como o objetivo principal foi analisar a presença de malformações fetais, decidimos incluir todas as gestantes com epilepsia e controles não epiléticas, excluindo apenas aquelas com fatores de risco associados como diabetes e alcoolismo. Este projeto pretende acompanhar as crianças até o início da idade escolar com sete anos. Certamente o número de pacientes incluídas futuramente será maior, minimizando o principal defeito do estudo que é o pequeno número de pacientes incluídos na amostra.

- Malformações fetais

Malformações fetais maiores são definidas na literatura como anormalidades em estruturas essenciais embrionárias ou anormalidades que necessitem de terapia especial (CANGER *et al.*, 1999), com conseqüências médicas, cirúrgicas ou de importância cosmética (MONTOURIS, 2003; HOLMES *et al.*, 2004; WYSZYNSKI *et al.*, 2005) presentes ao nascimento (OGUNI *et al.*, 1992; MORROW *et al.*, 2006) ou se forem fatais, causarem sério prejuízo ou necessitem de cirurgia (KAAJA *et al.*, 2003), baseadas na classificação internacional de doenças (WIDE *et al.*, 2003; TENNIS & ELDRIDGE, 2002) ou centros de controle de doenças (CUNNINGTON, 2004) e identificadas dentro de um mês (MEISCHENGUISER *et al.*, 2004), seis semanas de vida (MORROW *et al.*, 2006) ou primeiro ano (CANGER *et al.*, 1999). Em outros estudos não são citados os critérios usados para classificar as malformações (KANEKO *et al.*, 1988; DRAVET *et al.*, 1992; TANGANELLI & REGESTA, 1992; OLAFSSON *et al.*, 1998; KENEKO *et al.*, 1999; TOMSON *et al.*, 2004b; VIINIKAINEN *et al.*, 2006; HUNT *et al.*, 2006; VAJDA *et al.*, 2006). Mesmo com todas estas variações, os achados são semelhantes em que defeitos do tubo neural, malformações cardíacas, fendas orofaciais, anomalias esqueléticas e urogenitais estão entre os mais descritos.

Diferença estatisticamente significativa ($p=0,0336$) foi identificada entre a presença de malformações fetais em 10 (16,39%) pacientes do grupo de gestantes com epilepsia comparadas com 02 (3,92%) em filhos de mães não epiléticas. Destas, oito (13,11%) crianças apresentavam-se com defeitos do desenvolvimento e duas com deformidades posturais e hérnias, comparadas com duas apresentando defeitos do

desenvolvimento no grupo controle. Estes achados apresentam valores próximos do descrito na literatura, que aponta taxas com variações de 3,3% (SAMRÉN *et al.*, 1999; KAAJA *et al.*, 2003) a 14,0% (KANEKO *et al.*, 1988), muito semelhantes aos achados de 15,9% descritos nos estudos realizados em Montreal (DANSKY *et al.*, 1982a) para filhos de mães com epilepsia e 4,47% em controles (RICHMOND *et al.*, 2003). KANEKO *et al.* (1988) analisou dados obtidos prospectivamente de 1978 a 1984 de 172 filhos de mães com epilepsia, encontrando 24 crianças com malformações, não conseguindo correlacionar o tipo de malformação com DAE específica, porém doses altas e politerapia, especialmente com valproato, estavam associados com maior risco de malformações. Dados de Montreal de 1991, comparando duas series de pacientes expostos a DAE em dois períodos diferentes durante a gestação, encontraram uma redução no número de malformações fetais ao longo de 1971 a 1989, concluindo que a modificação do esquema terapêutico, com substituição de fenobarbital, primidona e fenitoína por carbamazepina e valproato assim como utilização de monoterapia em detrimento a politerapia refletiram-se em menores índices de malformações fetais (OGUNI *et al.*, 1992). CANGER *et al.* (1999) acompanharam prospectivamente 689 gestações de 1971 a 1996 com um risco geral de malformações de 9,7%. Malformações severas, equivalentes a defeitos do desenvolvimento foram descritas em 5,3% e 2,2% como leves (deformidades posturais e hérnias). Este estudo não incluiu grupo controle bem como outro estudo realizado em três centros, Japão, Itália e Canadá. Neste estudo, foram incluídos 983 filhos de mães com epilepsia de 1978 a 1991 concluindo que crianças expostas à DAE apresentavam 9,0% de malformações, comparadas com 3,1% entre as não expostas, relacionadas ao número de DAE em associação. Ensaios que incluem grupo controle em sua amostra foram realizados como coortes (SAMRÉN *et al.*, 1999; RICHMOND *et al.*, 2004; ARTAMA *et al.*, 2005), exibindo maior número de pacientes. Estudo retrospectivo realizado na Holanda, recrutou 1411 crianças entre 1972 e 1992, comparando com 2000 controles, observando que malformações entre crianças expostas à DAE eram maiores que no grupo controle e correlacionadas com valproato e carbamazepina em monoterapia e fenobarbital em combinação com cafeína (SAMRÉN *et al.*, 1999). Em Montreal, estudo retrospectivo incluindo grupo controle, analisou um período de 22 anos (1978-2000) e incluiu 414 mulheres comparando com 81759 mulheres que deram a luz no mesmo serviço. Malformações maiores foram identificadas em 6,28%

comparando com 4,47% no grupo controle (RICHMOND *et al.*, 2004). ARTAMA *et al.* (2006) conduziu um estudo tipo coorte populacional, sem contato com pacientes, comparando 6535 mulheres identificadas sob uso de DAE para epilepsia versus 14704 controles entre 1985 a 1994 e encontrou uma prevalência de malformações maiores para filhos de mães com epilepsia na ordem de 54/1000 contra 28/1000 nos controles. Estudos recentes procedentes de registros multicêntricos têm demonstrado taxas de malformações fetais semelhantes entre si, dependentes de notificações das malformações para sua identificação. Muitas malformações não são identificadas ao nascimento, principalmente anomalias urogenitais e gastrintestinais. A limitação da detecção das malformações em um tempo muito curto provavelmente gera amostras com vícios de metodologia (ARTAMA *et al.*, 2006). Em nosso estudo, devido ao pequeno número da amostra, não foi possível estabelecer correlações para identificação de fatores de risco. Em estudos atuais, carbamazepina, valproato e lamotrigina são as DAE mais prescritas em monoterapia (TOMSON *et al.*, 2004b; RUSSEL *et al.*, 2004) nos países do hemisfério norte. Contudo, fenobarbital tem sido receitado e descrito como responsável por 6,5% das malformações maiores em um registro norte-americano (HOLMES *et al.*, 2004). Apesar de publicações afirmarem que lamotrigina exibe taxas menores de malformações fetais quando comparadas com as demais DAE clássicas, seu custo ainda é alto para nossa população. Mais importante, como as diretrizes não recomendam a modificação do esquema terapêutico durante a gestação, DAE mais novas deveriam ser prescritas rotineiramente no período pré-concepção. Nosso estudo reflete a tendência de prescrição de DAE no tratamento de epilepsia em mulheres da região de Campinas. Das pacientes que apresentaram malformações maiores, sete foram mantidas sob monoterapia e duas sob politerapia com duas DAE e uma com três DAE. Carbamazepina foi a DAE mais usada em monoterapia em cinco pacientes com uma dose média de 837 mg/dia e em politerapia com três pacientes sob dose média de 800 mg/dia associada a valproato e lamotrigina.

Lamotrigina e topiramato foram prescritos em monoterapia para duas pacientes. Em nenhum dos dois casos os fetos apresentaram malformações maiores.

Filhos de mães com epilepsia contudo estão sabidamente expostos a uma constelação de sinais físicos que não tem sido investigados pelos estudos baseados em registros multicêntricos como EURAP, NAREP, Reino Unido e Australiano. Estes sinais

dismórficos podem servir como pista para detecção do comprometimento causado pela exposição à DAE (KINI *et al.*, 2006).

- Sinais dismórficos

O achado de sinais dismórficos na população em geral é comum, observado em até 14% dos recém nascidos e não está associado com a presença de malformações fetais. Entretanto, o aumento no número de detecções de sinais dismórficos está associado com um aumento no número de malformações fetais. O achado de três ou mais sinais dismórficos associa-se à cerca de 90% de malformações fetais (SMITH, 1985).

Não foram observados sinais dismórficos em cinco filhos de mães com epilepsia e cinco do grupo controle. Nas crianças que apresentaram sinais dismórficos, mais de um sinal foi registrado.

Não observamos diferença estatisticamente significativa entre os grupos de filhos de mães com epilepsia e não epiléticas em relação ao número de sinais dismórficos. Contudo, alguns achados foram mais observados no grupo de filhos de mães com epilepsia, atingindo significância estatística. O único achado relevante foi anomalia na implantação e malformação de orelhas. Anomalias na implantação dos cabelos e pregas epicantais não foram significantes na amostra. Frontal alto, fendas palpebrais oblíquas, base nasal larga ou plana, micro ou retrognatia, philtrum apagado ou longo, hipoplasia digital, clinodactilia, manchas mongólicas, manchas café com leite, nevus, hemangiomas e aumento da distância intermamilar não diferiram entre os dois grupos. A presença de sinais dismórficos está associada na literatura à exposição à DAE, sugerindo uma morfogênese alterada (ANDERMANN *et al.*, 1982). Estudo realizado em Montreal analisou a presença de sinais dismórficos em filhos de mães com epilepsia expostos à DAE comparados com não expostos à DAE, encontrando evidência de associação entre uso de DAE e a presença de hipoplasia de falanges distais e sinais dismórficos craniofaciais. Um dado importante neste estudo de Montreal é a sugestão de pesquisa de padrões dermatoglíficos como método de detecção de efeitos adversos de DAE e sua correlação com malformações fetais (ANDERMANN *et al.*, 1982;). Estudo realizado em Boston encontrou um padrão de anomalias presentes em 66 crianças com exposição à fenitoína e fenobarbital (BOKHARI

et al., 2002). Este dado não foi pesquisado em nosso estudo até o momento por limitação no número de pacientes incluídos, porém é possível aguardar uma inclusão maior de pacientes devido ao caráter permanente do padrão das linhas dermatoglíficas após sua instalação embrionária.

Um estudo conduzido na Alemanha procurou investigar a presença de sinais dismórficos em uma população de mulheres com epilepsia incluindo entre 1976 e 1990, cento e sessenta e três pacientes divididos em três grupos comparados com controles (KOCH *et al.*, 1992). A pesquisa de sinais dismórficos foi realizada por 5 pediatras em modo não cego. Os grupos com epilepsia foram divididos em pacientes com epilepsia sob uso de DAE, sem uso de DAE e esposas de homens com epilepsia. A característica dos grupos controles não é fornecida no estudo. Os autores concluíram que sinais dismórficos são mais freqüentes nos grupos com exposição a DAE comparados com seus controles e com mulheres com epilepsia sem uso de DAE. Esposas de homens com epilepsia comportam-se como o respectivo grupo controle. Politerapia foi responsável por maior número de sinais dismórficos comparados com monoterapia e valproato foi responsável por maior comprometimento. Um dado interessante deste estudo foi a constatação, já descrita em Montreal (ANDERMANN *et al.*, 1982) que os achados craniofaciais tendem a desaparecer com o tempo. No estudo de KOCH *et al* (1992), as crianças foram reavaliadas após 4 anos, sendo observado um menor número de anomalias no grupo de filhos de mães sob uso de DAE. Uma crítica a estes estudos é a possível tendência a valorização dos achados de sinais dismórficos em filhos de mães com epilepsia expostos à DAE. Procuramos evitar este viés através de avaliação unicega (HOCHMAN *et al.*, 2005) em que o examinador desconhece o grupo a que o paciente pertence.

Estudo realizado em Boston entre 1986 e 1993 envolvendo cinco hospitais e maternidades através de identificação de mulheres por enfermeiras de um total de 128.049 gestantes foram selecionadas 1018 mulheres em uso de uma ou mais DAE, divididas em três grupos. Excluíram gestantes com múltiplas gestações, portadoras de diabetes tipo I e aquelas sem domínio do idioma. Entre as pacientes que não concordaram em participar do estudo, dados do parto e do exame realizado pelo pediatra foram revisados para obtenção das informações referentes ao peso, estatura, perímetro craniano e ocorrência de malformações fetais. Foram examinados 223 filhos de mães expostas a uma DAE, 93

expostas a duas ou mais DAE, 98 filhos de mães com história de crises sem uso de DAE e 508 filhos de mães do grupo controle. As crianças dos três grupos foram avaliadas por examinador cego para o estado de exposição em 93% dos exames. Os pesquisadores concluíram que a exposição à DAE estava associada a maior número de sinais dismórficos especialmente hipoplasia ungueal associada à rigidez das articulações dos dedos quando comparados com controles e mulheres com epilepsia sem uso de DAE.

Uma crítica a detecção de sinais dismórficos refere-se a subjetividade dos achados, exceção feita ao padrão de linhas dermatoglíficas. CARLIN *et al* (2000) investigou o papel do examinador, comparando os resultados e a concordância entre descrições de sinais dismórficos de face e mãos entre examinadores com maior ou menor experiência, concluindo que a experiência e prática de pesquisadores assistentes aumenta a concordância com o investigador principal.

Outro modo de analisar sinais dismórficos foi realizado em um estudo conduzido na Inglaterra em dois centros – Liverpool e Manchester entre 1989 a 1999, avaliando 375 crianças expostas e não expostas à DAE durante a gestação, com idade entre 6 e 16 anos. Obtiveram 340 fotografias incluindo a face, perfil, mãos e pés. A análise das fotografias ficou a cargo de dismorfologistas que graduaram os achados em uma escala de 0 a 10 para detecção de “síndrome fetal de anticonvulsivantes” em um universo de 250 crianças expostas à DAE e 90 não expostas, concluindo que a exposição a valproato e politerapia esta associada com maior número de sinais dismórficos, especialmente orelhas displásicas.

Nosso estudo foi conduzido por uma única examinadora, unicega em 100% dos casos e que revisou os achados do pesquisador associado, sendo considerado para análise dos resultados os dados da sua avaliação. Os resultados refletem a avaliação de examinador único com formação em dismorfologia. Outro estudo analisando o papel do observador cego encontrou uma maior taxa de detecção de sinais dismórficos quando havia a possibilidade de entre as crianças examinadas haver expostas à DAE intrautero (HARVEY *et al.*, 2003).

Os filhos de mães com epilepsia foram submetidos a exame antropométrico durante o seguimento longitudinal. Entre os grupos de mães com epilepsia e não epiléticas

não observamos diferença na avaliação realizada na análise 1 (0 – 3 meses) entre os percentuais de peso, estatura, distância intercantal externa, mão e dedo médio. Entretanto, observamos diferença significativa relacionada com menor perímetro craniano em filhos de mães com epilepsia, maior distância intercantal interna e menor tamanho de orelha.

Hipertelorismo e orelhas dismórficas são descritas freqüentemente em crianças expostas à DAE durante a gestação e sugerem um efeito decorrente da medicação durante o período da organogênese (GAILY & GRANSTRÖM, 1992). Um achado interessante de nosso estudo, é a observação de menor perímetro cefálico em filhos de mães com epilepsia, comparados com controles no período de 3 meses de seguimento, e que não foi observado ao nascimento.

Dados do parto de filhos de mães com epilepsia não demonstram diferença entre peso, perímetro craniano e apgar ao 1º e 5º minutos, entretanto é ainda uma amostra pequena de pacientes para conclusões definitivas. Estudo realizado em Oregon comparou 64 mulheres com epilepsia comparadas com 46 controles e avaliou a presença de sinais dismórficos ao 02, 12, 24 e 36 meses após o parto por pediatra cego para o estado de exposição das crianças (YERBY *et al.*, 1992). Por ocasião da publicação, apenas os dados referentes da avaliação de 2 meses estavam disponíveis. Entre os resultados do parto dos filhos de mães com epilepsia e controles, apenas o índice Apgar ao 5º minuto atingiu significância estatística. Os autores descrevem os achados de vários sinais dismórficos e apenas occipital proeminente foi associado com exposição à DAE. É possível que a variação de achados entre os estudos publicados sobre sinais dismórficos sejam na verdade um espelho da formação ou aptidão do examinador ou eventualmente um reflexo da população estudada.

Ao avaliarmos os fatores de risco para dismorfismos observamos que o uso de fenobarbital e crises parciais complexas estão relacionados com a ocorrência de sinais dismórficos na população estudada. Publicação recente do registro norte americano associou o uso de fenobarbital a alta taxa de malformações fetais (6,5%) sem apresentar os dados relativos a pesquisa de sinais dismórficos sendo razoável supor que estes achados podem ser aplicados em nossa casuística (HOLMES *et al.*, 2004). É possível que a associação entre crises parciais complexas e sinais dismórficos esteja relacionada ao uso

tradicionalmente de doses maiores de DAE ou a esquemas posológicos potencialmente mais nocivos ao feto. A análise de politerapia versus monoterapia ou ausência de exposição à DAE não mostrou diferença entre os grupos. Outros fatores como idade materna, variação de peso materno, número de gestações, uso de fumo e álcool, antecedentes familiares de malformações, monoterapia com carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, oxcarbazepina, valproato lamotrigina e clobazam, crises parciais simples, crises mioclônicas, crises tônico-clônicas, crises de ausência e escolaridade não influenciaram a presença de sinais dismórficos em nosso estudo.

- Complicações da Gestação e Parto

Mulheres com epilepsia estão tradicionalmente sujeitas a maior número de complicações médicas e obstétricas comparadas com a população geral (WEBER *et al.*, 1977), dados não observados em estudos mais recentes (RICHMOND *et al.*, 2003).

Em nossa casuística não observamos a ocorrência de trabalho de parto prematuro, pré-eclampsia e complicações hemorrágicas. Trabalho de parto prematuro não difere entre gestantes com epilepsia e a população em geral (ANDERMANN *et al.*, 1982a., HIILESMAA *et al.*, 1985; TANGANELLI & REGESTA, 1992). Melhores cuidados médicos são possíveis justificativas para a ausência de pré-eclampsia e sangramentos (ANDERMANN *et al.*, 1982a., TANGANELLI & REGESTA, 1992; KOCH *et al.*, 1982; RICHMOND *et al.*, 2004; VIINIKAINEN *et al.*, 2006). Nenhuma paciente apresentou estado de mal convulsivo. Estado de mal convulsivo na gravidez ocorre em menos de 1% e a maioria dos estudos não observa diferença entre a gestação e a população geral (SCHMIDT, 1982; OTANI, 1985; HIILESMAA *et al.*, 1985; GJERDE *et al.*, 1988; TOMSON *et al.*, 1994a; TOMSON, 1997; SAWHNEY *et al.*, 1996; COSTA *et al.*, 2005).

Mulheres com epilepsia estão sujeitas a apresentar piora no controle das crises durante a gestação (KNIGHT & RHIND, 1975; REMILLARD *et al.*, 1982; CANGER *et al.*, 1982; GAETE, 1986; BARDY, 1987; GJERDE *et al.*, 1988; LOPES-CENDES *et al.*, 1992; TANGANELLI & REGESTA, 1992; TOMSON *et al.*, 1994a; TOMSON, 1997). Falta de adesão ao tratamento proposto, motivado pelo receio de gerar uma criança com malformações fetais, supressão do sono e mudanças na farmacocinética das DAE, são

alguns dos fatores descritos como possíveis causas para aumento na frequência das crises. Em nossa amostra não houve menção espontânea para a falta de sono durante a gestação. Ao compararmos a frequência das crises durante os três momentos estudados, pré-gestacional, gravídico e puerperal, não observamos diferença entre a média das crises nos períodos. Trinta e sete gestantes (61,67%) mantiveram-se livres de crises ou com frequência inalterada durante a gestação, comparadas com o período pré-gestacional e 38 (63,33%), durante o puerpério, semelhantes a estudos recentes (VIINIKAINEN *et al.*, 2006). É possível que melhores cuidados médicos, oferecidos para estas pacientes no período pré-gestacional tenham contribuído para este resultado, aliados possivelmente a características das epilepsias apresentadas pelas pacientes deste estudo. Uma orientação pré-gestacional adequada pode aumentar a obediência ao tratamento, com repercussão no controle das crises. Estes resultados foram melhores que os obtidos no estudo realizado em 2002, obedecendo a mesma metodologia empregada atualmente (COSTA *et al.*, 2005).

No grupo com epilepsia, três gestantes apresentaram partos com complicações. Uma criança apresentou sinais de encefalopatia hipóxico-isquêmica, uma apresentou pneumotórax no parto e uma nasceu de parto com placenta prévia. Nossos achados parecem estar de acordo com a literatura, onde asfixia e encefalopatia hipóxico-isquêmica parece ser mais frequente na prole de mães com epilepsia comparadas com a população em geral (YERBY *et al.*, 1985; JAGER-ROMAN *et al.*, 1985).

Não observamos diferença entre o tipo de parto. Parto cesárea foi realizado em 35,82% das gestantes com epilepsia comparadas com 32,83% das gestantes não epiléticas. Uma preocupação excessiva com a integridade da mãe e do feto, justificava um aumento no número de partos por cesareana em mulheres com epilepsia (BJERKEDAHN & BAHNA, 1973; ANDERMANN *et al.*, 1982a). Estudos recentes, entretanto, não observam diferença entre parto cesárea ou vaginal (HUNTER & ALLEN, 1990; TANGANELLI & REGESTA, 1992; SABERS, 1997; KATZ *et al.*, 2001; RICHMOND *et al.*, 2004; VIINIKAINEN *et al.*, 2006).

Observamos a ocorrência de 01 caso de aborto com 10 semanas de gestação e 01 natimorto aos sete meses de gestação. Esta gestante apresentou hipertensão arterial, descolamento prematuro de placenta, síndrome HELLP (hemólise, elevação de enzimas

hepáticas e baixa contagem de plaquetas) e óbito fetal. A investigação desta mãe demonstrou a presença de anticoagulante lúpico. Não temos dados sobre a presença ou ausência de malformações neste feto. Observamos 01 caso de óbito infantil após a realização de cirurgia para correção de malformação do tubo digestivo (gastroschise), dois meses após o parto e 01 caso de óbito infantil decorrente de um acidente doméstico não relacionado com a epilepsia materna, dois meses após o parto. Estudos recentes não demonstram um aumento significativo do número de abortos e mortalidade perinatal e infantil em mulheres com epilepsia, comparadas com a população geral (KATZ *et al.*, 2001; RICHMOND *et al.*, 2004; VIINIKAINEN *et al.*, 2006). Não observamos abortos ou complicações no grupo controle.

- Perspectivas

A luz dos conhecimentos atuais acerca dos efeitos das medicações antiepilépticas sobre o feto, o conhecimento tem evoluído através de estudos com limitações metodológicas causadas por aspectos éticos intransponíveis. Na falta de estudos com grupos controles, com casuísticas suficientes e randomizados para as diferentes drogas disponíveis, estudos recentes realizados através de grandes registros de informações sobre medicações antiepilépticas em gestantes têm cumprido o papel de fornecer dados que não são possíveis de obter através de pequenas casuísticas. Entretanto, as mesmas dúvidas sobre o papel de fármacos na teratogênese e o papel de fatores associados como a bagagem genética. Estudos futuros devem prover conhecimento sobre os riscos de diferentes regimes em monoterapia e desenvolver métodos de rastrear famílias susceptíveis a malformações fetais. Idealmente, futuros registros multicêntricos, cooperativos, utilizando a mesma metodologia de inclusão, exclusão e seleção de pacientes, com os mesmos critérios de definições de malformações podem contribuir para o conhecimento dos efeitos das DAE e seus diferentes regimes de prescrição.

Finalmente, permanece em aberto a grande questão sobre o papel da epilepsia e tratamento sobre o desenvolvimento cognitivo de filhos de mães com epilepsia expostos a DAE intraútero em um longo prazo.

7. CONCLUSÕES

A partir da análise da pesquisa de malformações e sinais dismórficos em filhos de mulheres com epilepsia e controles, pode-se concluir que:

1. Malformações fetais maiores são mais freqüentes em filhos de mães com epilepsia comparadas com controles.
2. Não há diferença estatisticamente significativa no número total de sinais dismórficos observados entre filhos de mães com epilepsia e controles, porém anomalias de orelhas e hipertelorismo estão associadas com exposição à medicação antiepiléptica na amostra.
3. Filhos de mães com epilepsia apresentam menor peso ao nascer comparados com controles na amostra.
4. Uso de fenobarbital e crises parciais complexas são fatores de risco para sinais dismórficos na amostra.
5. Filhos de mães com epilepsia apresentam menor perímetro cefálico, menor tamanho de orelhas e aumento da distância intercantal interna ao 3º mês comparados com controles no desenvolvimento pós-natal.
6. Complicações fetais, abortos e mortes perinatais são mais freqüentes em filhos de mães com epilepsia comparados com controles.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AASE, J.M.; WILSON, A.C.; SMITH, D.W. Small ears in Down's syndrome: a helpful diagnostic aid. **J Pediatr** 1973;82(5):845-847.

ADAB, N.; JACOBY, A.; SMITH, D.; CHADWICK, D. Additional education needs in children born to mothers with epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2001;70(1):15-21.

ADAB, N.; KINI, U.; VINTEN, J.; AYRES, J.; BAKER, G.; CLAYTON-SMITH, J.; COYLE, H.; FRYER, A.; GORRY, J.; GREGG, J.; MAWER, G.; NICLAIDES, P.; PICKERING, L.; TUNNICLIFFE, L.; CHADWICK, D.W. The longer term outcome of children born to mothers with epilepsy. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2004a; 75(11):1575-1583.

ADAB, N.; SMITH, T.; VINTEN, J.; WILLIAMSOM, P.R.; WINTERBOTTOM, J.B. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. **Cochrane Database Syst Rev**. 2004b;(3):Art. No. CD004848. DOI:10.1002/14651858.CD004848.

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.

ARPINO, C.; BRESCIANINI, S.; ROBERT, E.; CASTILLA, E.E.; COCCHI, G.; CORNEL. M.C.; de VIGAN. C.; LANCASTER. P.A.L.; MERLOB, P.; SUMIYOSHI, Y.; ZAMPINO, G.; RENZI, C.; ROSANO, A.; MASTROIACOVO, P. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an international database on malformations and drug exposure (MADRE). **Epilepsia** 2000; 41(11):1436-1443.

ARTAMA, M.; RITVANEN, A.; GISSLER, M.; ISOJÄRVI, J.; AUVINEN, A. Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy – a population-based cohort study in Finland. **Int J Epidemiol** 2006; 35:280-287.

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.

BARRET, C.; RICHENS, A. Epilepsy and pregnancy: report of an epilepsy research foundation workshop. **Epilepsy Res** 2003; 52:147-187.

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.

BELL, G.S.; NASHEF, L.; KENDALL, S.; SOLOMON, J.; POOLE, K.; JOHNSON, A.L.; MORAN, N.F.; McCARTHY, M.; McCORMICK, D.; SHORVON, S.D.; SANDER, J.W. Information recalled by women taking anti-epileptic drugs for epilepsy: a questionnaire study. **Epilepsy Res** 2002; 52:139-146.

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.

BERRY, R.J.; LI, Z.; ERICKSON, J.D.; LI, S.; MOORE, C.A.; WANG, H.; MULLINARE, J.; ZHAO, P.; WOONG, L.Y.; Prevention of neural-tube defects with folic acid – China. **N Engl Med** 1999; 341:1485 -1490.

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.

BOKHARI, A.; COULL, B.A.; HOLMES, L.B. Effect of prenatal exposure to anticonvulsant drugs on dermal ridge patterns of fingers. **Teratology** 2002;66:19-23.

BORGES, M.A.; LI MIN, L.; GUERREIRO, C.A.M.; YACUBIAN, E.M.T.; CORDEIRO, J.A.; TOGNOLA, W.A.; BORGES, A.P.P.; ZANETTA, D.M.T. Urban prevalence of epilepsy. Populational study in São José do Rio Preto, a medium-sized city in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr** 2004;62(2-A):199-205.

- BRODIE, M.J. Major congenital malformations and antiepileptic drugs: prospective observations. **J Neurol Neurosug Psychiatry** 2006; 77:145.
- 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.
- BUCHTHAL, F.; SVENSMARK, O. Serum concentrations of diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital and their relation to therapeutic and toxic effects. **Psychiatr Neurol Neurochir** 1971; 74(2):117-136.
- CANDITO, M.; NAIMI, M.; BOISSON, C.; RUDIGOZ, JC.; GAUCHERAND, P.; GUÉANT, JL.; LUTON, D.; Van OBBERGHEN, E. Plasma vitamin values and antiepileptic therapy: case reports of pregnancy outcomes affected by a neural tube defect. **Birth Defects Res** 2007; 79:62-64.
- 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.
- CARLIN, J.B.; RYAN, L.M.; HARVEY, E.A.; HOLMES, L.B. Anticonvulsant teratogenesis 4: inter-rater agreement in assessing minor physical features related to anticonvulsant therapy. **Teratology** 2000; 62:406-412.
- 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.
- CAVENESS, 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.

CHE SCHIER, N. ACOG practice bulletin. Neural tube defects. **Int J Gynecol Obstet** 2003; 44:123-133.

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; LOPES-CENDES, I.; GUERREIRO, C.A.M. Seizure frequency during pregnancy and the puerperium. **Int J Gynecol Obstet** 2005; 88: 148-149.

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.

CUNNINGTON, M.C. The international lamotrigine pregnancy registry update for the epilepsy foundation. **Epilepsia** 2004; 45(11):1468.

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.; ANDERMANN, E.; ROSENBLATT, D.; SHERWIN, A.L.; ANDERMANN, F. Anticonvulsants, folate levels, and pregnancy outcome: a prospective study. **Ann Neurol** 1987; 21:176-182.

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.

DENCKER, L. Fetal development and sensitivity periods in man. In: TOMSOM, T. *et al.* (eds). **Epilepsy and pregnancy**, Petersfield, Wrightson biomedical publishing Ltd, 1997; p.01-09.

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.

DUNCAN, S. Teratogenesis of sodium valproate. **Curr Opin Neurol** 2007; 20:175-180.

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.

De HAAN, G.-J.; EDELBROEK, P.; SEGERS, J.; ENGELSMAN, M.; LINDHOUT, D.; DÉVILÉ-NOTSCHAELE, M.; AUGUSTIJN, P. Gestation-induced changes in lamotrigine pharmacokinetics: a monotherapy study. **Neurology** 2004; 63:571-573.

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.

ERIKSSON, K.; VIINIKAINEN, K.; MÖNKKÖNEN, A.; ÄIKIÄ, M.; NIEMINEN, P.; HEINONEN, S.; KÄLVIÄINEN, R. Children exposed to valproate in utero- Population based evaluation of risks and confounding factors for long - term neurocognitive development. **Epilepsy Res** 2005; 65:189-200.

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.

FAUL, F., ERDFELDER, E., LANG, A-G., BUCHNER, A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. **Behav Res Methods** 2007; 39:175-191.

FEINGOLD, M.; BOSSERT, W.H. Normal values for selected physical parameters: an aid to syndrome delineation. **Birth Defects** 1974; 10(13):1-16.

FERNANDES, J.G.; SANDER, J.W.A.S. Epidemiologia e história natural das epilepsias. In: Costa, J.C.da.; Palmieri, A.; Yacubian, E.M.T.; Cavaleiro, 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.

FINNELL, 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.

FORSGRÉN, L. Prevalence of epilepsy in adults in northern Sweden. **Epilepsia** 1992; 33(3):450-458.

FRIED, S.; KOZER, E.; NULMAN, I.; EINARSON, T.R.; KOREN, G. Malformation rates in children of women with untreated epilepsy. A meta analysis. **Drug Saf** 2004; 27(3):197-202.

FRIIS, M.L. Epilepsy among parents of children with facial clefts. **Epilepsia** 1979; 20:69-76.

FRIIS, M.L.; HAUGE, M. Congenital heart defects in live-born children of epileptic parents. **Arch Neurol** 1985; 42:374-376.

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.
- FROESCHER, W.; GUGLER, R.; NIELSEN, M.; HOFFMANN, F. Protein binding of valproic acid in maternal and umbilical cord serum. **Epilepsia** 1984; 25:244-249.
- 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.
- GENTON, P.; SEMAH, F.; TRINKA, E. Valproic acid in epilepsy. Pregnancy-related issues. **Drug Saf** 2006; 29(1):1-21.
- GIACINTO, S.; MARCIANO, F.; NOLFE, G. Alpha increase in puerperium. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol** 1979; 46:197-204.
- 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.
- 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.

- GOMES, M.M.; ZEUITOUNE, R.G.; KROPF, L.A.L.; van BEECK, E.S. A house-to-house survey of epileptic seizures in an urban community of Rio de Janeiro, Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**. 2002;60(3-B):708-711.
- 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.
- GUDEMUNDSSON, 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**, 3ª 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], Campinas, Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas).
- HARVEY, E.A.; COULL, B.A.; HOLMES, L.B. Anticonvulsant teratogenesis 5: observer bias in a cohort study. **Birth Defects Research** 2003;67:452-456.
- 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 Teratogenesis. In: **Epilepsy: Frequency, causes, and consequences**. New York, Demos Publication, 1990; p.147-196.
- HERNANDEZ-DIAZ, S.; WERLER, M.; WALKER, A. Folic acid antagonists during pregnancy and the risk of birth defects. **N Engl J Med** 2000; 343:1608-1614.
- 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.

HOCHMAN, B.; NAHAS, F.X.; OLIVEIRA FILHO, R.S.; FERREIRA, L.M. Desenhos de pesquisa. **Acta Cir Bras** [serial online] 2005; 20 Suppl.2:02-09. Disponível em URL:<http://www.scielo.br/acb>

HOLMES, G.L.; WEBER, D.A. Effect of pregnancy on development of seizures. **Epilepsia** 1985; 26:299-302.

HOLMES, L.B.; HARVEY, E.A.; COULL, B.A.; HUNTINGTON, K.B.; KHOSHBIN, S.; HAYES, A.M.; RYAN, L.M. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. **N Engl J Med** 2001; 344(15):1132-1138.

HOLMES, L.B.; WYSZYNSKI, D.F. North american antiepileptic drug pregnancy registry. **Epilepsia** 2004;45(11):1465.

HOLMES, L.B.; WYSZYNSKI, D.F.; LEBERMAN, E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. **Arch Neurol** 2004; 61:673-678.

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.

HUNT, S.; CRAIG, J.; RUSSEL, A.; GUTHRIE, E.; PARSONS, L.; ROBERTSON, I.; WADDEL, R.; IRWIN, B.; MORRISON, P.J.; MORROW, J. Levetiracetam in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and pregnancy register. **Neurology** 2006; 67:1876-1879.

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.

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. **N Engl J Med** 1989; june 22, vol 320, 25:1661-1666.

JUUL-JENSEN, P.; FOLDSPANG, A. Natural history of epileptic seizures. **Epilepsia** 1983; 24:297-312.

KAAJA, E.; KAAJA, R.; HIILESMAA, V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. **Neurology** 2003; 60:575-579.

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(suppl.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). **N Engl J Med** 1983; 308(8):424-431.

KANEKO, S. Epilepsy, pregnancy, and the child. **Epilepsia** 2000; 41(suppl 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(suppl 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-CENDES, I.; SHERWIN, A.; ANDERMANN, F.; SENI, M.-H.; OKADA, M.; TERANISHI, T. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. **Epilepsy Res** 1999; 33:145-158.

KAPLAN, P.W. Reproductive health effects and teratogenicity of antiepileptic drugs. **Neurology** 2004; 23;63(10 suppl 4):S13-S23.

KATZ, J.M.; PACIA, S.V.; DEVINSKY, O. Current management of epilepsy and pregnancy: fetal outcome, congenital malformations, and developmental delay. **Epilepsy behav** 2001; 2:119-123.

KERÄNEN, T.; RIEKKINEN, P.J.; SILLANPÄÄ, M. Incidence and prevalence of epilepsy in adults in eastern Finland. **Epilepsia** 1989; 30:413-421.

KILLIAN, J.M. Tegretol in trigeminal neuralgia with special reference to hematopoietic side effects. **Headache** 1969; 9(1):58-63

KINI, U.; ADAB, N.; VINTEN, J.; FRYER, A. CLAYTON-SMITH, J.; and behalf of the Liverpool and Manchester Neurodevelopmental Study Group. Dismorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. **Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed** 2006; 91:F90-F95.

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.; JAGER-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.

KOZMA, C. Valproic acid embryopathy: report of two siblings with further expansion of the phenotypic abnormalities and a review of the literature. **Am J Med Genet** 2001; 98:168-175.

KOUL, R.; RAZDAN, R.; MOTTA, A. Prevalence and pattern of epilepsy (Lath/Mirgi/Laran) in rural Kashmir, India. **Epilepsia** 1988; 29:116-122.

KUTT, H. Diphenylhydantoin: relations of plasma levels to clinical control. In: Woodsbury, D.M.; Penry, J.K.; Schmidt, R.P. (Eds). **Antiepileptic drugs**. New York, Raven Press, 1972:211-218

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. Seizure precipitants. In: ENGEL, J.; PEDLEY, T.A. (eds). **Epilepsy: A comprehensive textbook**. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997; 93-97.
- LONG, L. Levetiracetam monotherapy during pregnancy: a case series. **Epilepsy Behav** 2003; 4:447-448.
- 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.
- MALM, H.; KAJANTIE, E.; KIVIRIKKO, S.; KAARIAINEN, H.; PEIPPO, M.; SOMER, M. Valproate embryopathy in three sets of siblings: further proof of hereditary susceptibility. **Neurology** 2002; 59:630-633.
- 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.
- 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.
- MATALON, S.; SCHECHTMAN, S.; GOLDZWEIG, G.; ORNOY, A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. **Reprod Toxicol** 2002; 16(1):09-17.
- 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.
- MEISCHENGUISER, R.; D'GIANO, C.H.; FERRARO, S.M. Oxcarbazepine in pregnancy: clinical experience in Argentina. **Epilepsy behav** 2003; 5:163-167.
- 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.
- MONTOURIS, G. Gabapentin exposure in human pregnancy: results from the Gabapentin Pregnancy Registry. **Epilepsy Behav** 2003;4:310-317.
- MOORE, K.L.; PERSAUD, T.V.N. **The developing human : clinically oriented embryology**. 6th ed. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1998.
- MORRELL, M.J. Hormones and epilepsy through the lifetime. **Epilepsia** 1992; 33(suppl 4):S49-S61.
- MORROW, J.; RUSSEL, A.; GUTHRIE, E.; PARSONS, L.; ROBERTSON, I.; WADDELL, R.; IRWIN, B.; McGIVERN, R.C.; MORRISON, P.J.; CRAIG, J. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 2006; 77:193-198.
- MOSHÉ, S.L. Mechanisms of action of anticonvulsant agents. **Neurology** 2000; 55(suppl 1):S32-S40.
- 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.

NORONHA, A.L.A.; BORGES, M.A; MARQUES, L.H.N.; ZANETA, D.M.T.; FERNANDES, P.T.; de BOER, H.; ESPÍNDOLA, J.; MIRANDA, C.T.; PRILIPKO, L.; BELL, G.S.; SANDER, J.W.; LI, L.M. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. **Epilepsia** 2007; 48(5):880-885.

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.

OGAWA, Y.; KANEKO, S.; OTNI, K.; FUKUSHIMA, Y. Serum folic acid levels in epileptic mothers and their relationship to congenital malformations. **Epilepsy Res** 1991; 8:75-78.

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.
- ORNOY, A. Neuroteratogens in man: an overview with spacial emphasis on the teratogenicity of antiepileptic drugs in pregnancy. **Reprod Toxicol** 2006; 22:214-226.
- 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.
- PENNEL, P.B. The importance of monotherapy in pregnancy. **Neurology** 2003;60:S31-S38.
- PENNEL, P.B. Using current evidence in selecting antiepileptic drugs for use during pregnancy. **Epilepsy Curr** 2005; 5(2):45-51.
- PENOVICH, P.E. The effects of epilepsy and its treatment on sexual and reproductive function. **Epilepsia** 2000; 41(suppl.2):S53-S61.
- 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.
- PERUCCA, E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. **Lancet Neurol** 2005; 4:781-786.

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.

MRC VITAMIN STUDY RESEARCH GROUP. Prevention of neural tube defects: Results of the medical research council vitamin study. **Lancet** 1991;338:131-137.

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.

RAY, J.G.; BLOM, H.J. Vitamin B12 insufficiency and the risk of fetal neural tube defects. **Q J Med** 2003; 96:289-295.

RAY, J.G.; WYATT, P.R.; THOPSON, M.D.; VERMEULEN, M.J.; MEIER, C.; WONG, P-Y.; FARREL, S.A.; COLE, D.E.C. Vitamin B12 and the risk of neural tube defects in a folic-acid-fortified population. **Epidemiol** 2007; 18:362-366.

REINISCH, J.M.; SANDERS, S.A.; MORTENSEN, E.L.; RUBIN, D.B. In utero exposure to phenobarbital and intelligence deficits in adult men. **JAMA** 1995; 15;274(19):1518-1525.

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.

RICHMOND, J.R.; KRISHNAMOORTHY, P.; ANDERMANN, E.; BENJAMIN, A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. **Am J Obstet Gynecol** 2004; 190:371-379.

ROSA, F.W. Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. **N Engl J Med** 1991; 674-677.

ROTHENBERG, S.P.; DaCOSTA, M.; ROSENBERG, Z. A radioassay for serum folate: use of a two-phase sequential-incubation, ligand-binding system. **N Engl J Med** 1972; 285(25):1335-1339.

RUSSEL, A.J.C.; CRAIG, J.J.; MORRISON, P.; IRWIN, B.; WADDELL, R.; PARSONS, L.; RPBERTSON, I.; GUTHRIE, E.; MORROW, J.I. UK epilepsy and pregnancy group. **Epilepsia** 2004;45(11)1467.

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.

SCHACHTER, S.S. Endocrine aspects of epilepsy in women. In: DEVINSKY, O.; FELDMAN, E.; HAINLINE, B. (eds). **Neurological Complications of Pregnancy**, New York, Raven Press, Ltd., 1994.

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.

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.

SMITH, D.W. Parâmetros normais In: SMITH, D.W.; JONES, K.L.(Eds). **Síndromes de malformações congênitas: aspectos genéticos, embriológicos e clínicos**, 3ªed. São Paulo Editora Manole Ltda, 1985; p.607-631.

SPARK, R.F.; WILLS, C.A.; ROYAL, H. Hypogonadism, hyperprolactinemia, and temporal lobe epilepsy in hyposexual 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.
- SUAREZ, L.; HENDRICKS, K.; FELKNER, M.; GUNTER, E. Maternal serum B12 levels and the risk for neural tube defects in a Texas-Mexico border population. **Ann Epidemiol** 2003; 13:81-88.
- 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.
- TENNIS, P.; ELDRIDGE, R.R.; and the International Lamotrigine Pregnancy registry Scientific Advisory Committee. **Epilepsia** 2002; 43:1161-1167.
- 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.; BATTINO, D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. **Curr Opin Neurol** 2005; 18:135-140.

TOMSON, T.; BATTINO, D. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of newer antiepileptic drugs during pregnancy and the puerperium. **Clin Pharmacokinet** 2007; 46(3):209-219.

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.; PERUCCA, E.; BATTINO, D. Navigating toward fetal and maternal health: the challenge of treating epilepsy in pregnancy. **Epilepsia** 2004a; 45(10):1171-1175.

TOMSON, T.; BATTINO, D.; BONIZZONI, E.; CRAIG, J.; LINDHOUT, D.; PERUCCA, E.; SABERS, A.; VAJDA, F.; on behalf of the collaborative EURAP Study Group. **Epilepsia** 2004b; 45(11):1463-1464.

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.

TROUPIN, A.; OJEMANN, L.M.; HALPERN, L.; DODRILL, C.; WILKUS, R.; FRIEL, P.; FREIGL, P. Carbamazepine – a double blind comparison with phenytoin. **Neurology** 1977; 27(6):511-519.

VAJDA, F.; LANDER, C.; O'BRIEN, T.; HITCHCOCK, A.; GRAHAN, J.; SOLINAS, C.; EADIE, M.; COOCK, M. Australian pregnancy registry of women taking antiepileptic drugs. **Epilepsia** 2004;45(11):1466.

VAJDA, F.J.E.; HITCHCOCK, A.; GRAHAN, J.; SOLINAS, C.; O'BRIEN, T.J.; LANDER, C.M.; EADIE, M.J. Foetal malformations and the seizure control: 52 months data of the Australian Pregnancy Registry. **Eur J Neurol** 2006; 13:645-654.

VALE, T.G. Efeito de crises epiléticas maternas sobre o desenvolvimento da prole [Tese – Doutorado]. São Paulo (SP): Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina; 2007.

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.

VIINIKAINEN, K.; HEINONEN,S.; ERIKSSON,K.; KÄLVIÄINEN,R. Community-based, prospective, controlled study of obstetric and neonatal outcome of 179 pregnancies in women with epilepsy. **Epilepsia** 2006;47(1):186-192.

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 2.052.922 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 antiepiléptiques et grossesse. **Arch Franc Pédiatr** 1977; 34:374-383.

WIDE, K. WINBLADH, B.; KÄLLEN, B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nationwide, population-based register study. **Acta Paediatr** 2004; 93:174-176.

WIDE, K. WINBLADH, B.; TOMSON, T.; KÄLLEN, B. Body dimensions of infants exposed to antiepileptic drugs in utero: observations spanning 25 years. **Epilepsia** 2000; 41(7):854-861.

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.

WILLHELM, 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.

WYSZYNSKI, D.F.; NAMBIAN, M.; SURVE, T.; ALSDORF, R.M.; SMITH, C.R.; HOLMES, L.B. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. **Neurology** 2005; 64:961-965.

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.

9. ANEXOS

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).

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

2.3 Sintomática

2.3.1 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 Epiléticas (Commission, 1989).

 UNICAMP NOME		PRONTUÁRIO CLÍNICO GERAL		RDGM	HC No.																
DATA	MÉDICO	SUPERVISOR	INFORMANTE																		
MOTIVO DO ENCAMINHAMENTO SUSPEITA DE DOENÇA GENÉTICA EM PACIENTE QUE APRESENTA: <table border="0"> <tr> <td>☐ MALFORMAÇÃO ISOLADA OU MÚLTIPLA</td> <td>☐ RETARDAMENTO NEUROPSICOMOTOR E/OU DEFICIÊNCIA MENTAL</td> </tr> <tr> <td>☐ DEFICIÊNCIA DE CRESCIMENTO E/OU DISTÚRBO ÓSTEO-ARTICULAR</td> <td>☐ DEFICIÊNCIA VISUAL</td> </tr> <tr> <td>☐ DEFICIÊNCIA AUDITIVA</td> <td>☐ DISTÚRBIOS NA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL</td> </tr> <tr> <td>☐ INFERTILIDADE</td> <td>☐ ESTERILIDADE</td> </tr> <tr> <td>☐ DISTÚRBO METABÓLICO</td> <td>☐ OUTRO</td> </tr> </table>						☐ MALFORMAÇÃO ISOLADA OU MÚLTIPLA	☐ RETARDAMENTO NEUROPSICOMOTOR E/OU DEFICIÊNCIA MENTAL	☐ DEFICIÊNCIA DE CRESCIMENTO E/OU DISTÚRBO ÓSTEO-ARTICULAR	☐ DEFICIÊNCIA VISUAL	☐ DEFICIÊNCIA AUDITIVA	☐ DISTÚRBIOS NA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL	☐ INFERTILIDADE	☐ ESTERILIDADE	☐ DISTÚRBO METABÓLICO	☐ OUTRO						
☐ MALFORMAÇÃO ISOLADA OU MÚLTIPLA	☐ RETARDAMENTO NEUROPSICOMOTOR E/OU DEFICIÊNCIA MENTAL																				
☐ DEFICIÊNCIA DE CRESCIMENTO E/OU DISTÚRBO ÓSTEO-ARTICULAR	☐ DEFICIÊNCIA VISUAL																				
☐ DEFICIÊNCIA AUDITIVA	☐ DISTÚRBIOS NA DIFERENCIAÇÃO SEXUAL																				
☐ INFERTILIDADE	☐ ESTERILIDADE																				
☐ DISTÚRBO METABÓLICO	☐ OUTRO																				
ACONSELHAMENTO GENÉTICO ☐ CASAL CONSANGÜÍNEO ☐ DOENÇA GENÉTICA JÁ DIAGNOSTICADA ☐ OUTRO																					
DIAGNÓSTICO CLÍNICO MIM POSSUM BOEN																					
DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO <table border="0"> <tr> <td>☐ AD</td> <td>☐ DLX</td> <td>☐ TERATOGENESE</td> <td>☐ FAMILAR</td> </tr> <tr> <td>☐ AR</td> <td>☐ POLIGÊNICO</td> <td>☐ INDEFINIDO</td> <td>☐ ESPORÁDICO</td> </tr> <tr> <td>☐ RLX</td> <td>☐ ANOMALIA CROMOSSÔMICA</td> <td></td> <td>☐ EXPRESSIVIDADE VARIÁVEL</td> </tr> <tr> <td>☐ OUTRO</td> <td></td> <td></td> <td>☐ PENETRÂNCIA INCOMPLETA</td> </tr> </table>						☐ AD	☐ DLX	☐ TERATOGENESE	☐ FAMILAR	☐ AR	☐ POLIGÊNICO	☐ INDEFINIDO	☐ ESPORÁDICO	☐ RLX	☐ ANOMALIA CROMOSSÔMICA		☐ EXPRESSIVIDADE VARIÁVEL	☐ OUTRO			☐ PENETRÂNCIA INCOMPLETA
☐ AD	☐ DLX	☐ TERATOGENESE	☐ FAMILAR																		
☐ AR	☐ POLIGÊNICO	☐ INDEFINIDO	☐ ESPORÁDICO																		
☐ RLX	☐ ANOMALIA CROMOSSÔMICA		☐ EXPRESSIVIDADE VARIÁVEL																		
☐ OUTRO			☐ PENETRÂNCIA INCOMPLETA																		
I - IDENTIFICAÇÃO NOME DATA DE NASCIMENTO IDADE																					
COR ☐ B ☐ P ☐ N ☐ A		SEXO ☐ M ☐ F	NATURAL DE																		
PROFISSÃO																					
ESCOLARIDADE ☐ ANALFABETO SÉRIE GRAU ☐ COMPLETO ☐ INCOMPLETO NA ÁREA																					
CÔNJUGE ☐ B ☐ P ☐ N ☐ A COR NATURAL DE PROFISSÃO IDADE																					
PAI ☐ B ☐ P ☐ N ☐ A COR NATURAL DE PROFISSÃO IDADE																					
MÃE ☐ B ☐ P ☐ N ☐ A COR NATURAL DE PROFISSÃO IDADE																					
ESCOLARIDADE ☐ ANALFABETO SÉRIE GRAU ☐ COMPLETO ☐ INCOMPLETO NA ÁREA																					

T00801 - FCM/DGM - 97079 - mai/97

ENFERMIDADES AGUDAS

☐ NEGATIVA
 ☐ GRIPE
 ☐ RUBÉOLA
 ☐ SARAMPO
☐ CAXUMBA
 ☐ ITU
 ☐ VARICELA
 ☐ OUTRA

PERÍODO

ENFERMIDADES CRÔNICAS

☐ NEGATIVA
 ☐ ASMA BRÔNQUICA
 ☐ DIABETES
 ☐ INSUFICIÊNCIA CARDÍACA
☐ HANSENÍASE
 ☐ DST
 ☐ GASTRITE E/OU ÚLCERA GASTRODUODENAL
☐ EPILEPSIA
 ☐ OUTRA

IMUNIZAÇÕES

☐ NEGATIVA
 ☐ ANTI-TETÂNICA
 ☐ OUTRA

PERÍODO

OBSERVAÇÕES
FATORES FÍSICOS

☐ NEGATIVO
 ☐ RADIOTERAPIA
 ☐ TRAUMATISMO
 ☐ RADIOSCOPIA
 EXPOSIÇÃO À RADIAÇÃO
 TIPO _____
 PERÍODO _____
 RADIOGRAFIA
☐ DENTÁRIA
☐ ABDOMINAL
☐ OUTRA

OBSERVAÇÕES
FATORES QUÍMICOS

☐ NEGATIVO
 ☐ VITAMINAS
 ☐ ANTIBIÓTICOS
 ☐ ANTI-EMÉTICOS
☐ TRANQUILIZANTES
 ☐ CORTICÓIDES
 ☐ ANOREXÍGENOS
 ☐ HORMÔNIOS
☐ ANALGÉSICOS
 ☐ OUTRO

ESPECIFICAR DROGAS E DOSES

PERÍODO _____ FUMO _____
 CIGARROS / DIA _____
 ALCOOL _____
☐ USO CRÔNICO

OBSERVAÇÕES

ENGRAVIDOU EM USO DE ANTICONCEPCIONAIS

☐ NEGATIVO
 ☐ ANOVULATÓRIO
 ☐ OUTRO

OBSERVAÇÕES
EXAMES SUBSIDIÁRIOS

☐ NEGATIVO
 ☐ GLICEMIA
 SOROLOGIA _____
 EXAMES PRÉ-NATAIS DE ROTINA _____
 ULTRASSOM _____
☐ OUTRO

PERÍODO

DADOS PATERNOS

☐ NEGATIVO
 ☐ OUTRO
☐ ENFERMIDADE CRÔNICA
 ☐ EXPOSIÇÃO A RADIAÇÕES ATÉ 3 MESES ANTES DA FECUNDAÇÃO

C - PARTO
TIPO

☐ NORMAL
 ☐ FÓRCEPS
 ☐ CESARIANA

LOCAL

☐ HOSPITALAR
 ☐ DOMICILIAR
 ☐ OUTRO

ASSISTIDO POR

☐ MÉDICO
 ☐ PARTEIRA
 ☐ OUTRO

ANESTESIA

☐ NEGATIVA
 ☐ BLOQUEIO PUDENDO
 ☐ PERIDURAL/RAQUI
 ☐ GERAL

☐ SEDAÇÃO

☐ INDUÇÃO

TRABALHO DE PARTO
PERÍODO EXPULSIVO
RUPTURA DA BOLSA

HORAS

MINUTOS

☐ OPORTUNA

☐ PRECOCE

APRESENTAÇÃO

☐ CEFÁLICA
 ☐ PÉLVICA
 ☐ CÔRMICA

CIRCULAR DE CORDÃO

☐ NÃO
 ☐ SIM

LÍQUIDO AMNÍOTICO

☐ CLARO
 ☐ MECONIAL
☐ NÃO INF

OBSERVAÇÕES

D - CONDIÇÕES DO RN															
PESO g	COMPRIMENTO cm	PC cm	CHORO ☐ IMEDIATO ☐ DEMORADO ☐ NÃO CHOROU ☐ ?												
CIANOSE ☐ NEGATIVO ☐ EXTREMIDADES ☐ GENERALIZADA ☐ ?			SUCÇÃO ☐ EFICIENTE ☐ DÉBIL ☐ ?												
TÔNUS ☐ NORMAL ☐ DIMINUÍDO ☐ AUMENTADO ☐ ?			ICTERÍCIA ☐ NEGATIVO 1as. ☐ 24h ☐ 48h ☐ após 48h												
☐ FOTOTERAPIA ☐ EXSANGÜÍNEO-TRANSFUSÃO			INTERCORRÊNCIAS ☐ NEGATIVO ☐ FEBRE ☐ CONVULSÕES ☐ OUTRA												
PERMANÊNCIA NA MATERNIDADE DIAS		APGAR	OBSERVAÇÕES												
E - EVOLUÇÃO															
DESENVOLVIMENTO NEURO PSICOMOTOR															
EVOLUÇÃO	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15 - 24	> 24
SORRISO SOCIAL															
FIRMOU CABEÇA															
SENTOU COM APOIO															
SENTOU SEM APOIO															
PALAVRA															
ANDOU SEM AUXÍLIO															
FRASES															
* A PARTIR DE 15 MESES ESPECIFICAR O MÊS NO RETÂNGULO															
CONCLUSÃO ☐ NORMAL ☐ ATRASADO		CONTROLE VESICAL DIURNO			NOTURNO			ANAL							
FECHOU FONTANELA MESES ☐ NL ☐ ATRASOU ☐ ADIANTOU					PRIMEIRO DENTE MESES ☐ NL ☐ ATRASOU ☐ ADIANTOU										
OBSERVAÇÕES															
FREQUENTE APAE OU INSTITUIÇÕES CONGÊNERES ☐ NÃO ☐ SIM				IDADE DE INGRESSO		ESCOLARIDADE ☐ NENHUMA ☐ CLASSE ESPECIAL ☐ ESCOLA REGULAR ☐ AMBAS									
ANOS DE ESCOLARIDADE ATUALMENTE NA SÉRIE DO GRAU				REPETIU ? ANOS		INDICAÇÃO DE ESCOLA ESPECIAL - ENCAMINHADO ☐ APÓS FREQUENTAR ESCOLA REGULAR ☐ DIRETAMENTE À INSTITUIÇÃO									
OBSERVAÇÕES															
ANTECEDENTES MÓRBIDOS															
DOENÇAS PRÓPRIAS DA INFÂNCIA										ÉPOCA			COMPLICAÇÕES		
☐ CATAPORA ☐ CAXUMBA ☐ RUBÉOLA															
PELE ☐ NDN ☐ MANCHAS ☐ OUTRO										GARGANTA ☐ NDN ☐ INFECÇÕES ☐ OUTRO					
OLHOS ☐ NDN ☐ ESTRABISMO ☐ CONJUNTIVITE ☐ LACRIMEJAMENTO ☐ VÍCIO DE REFRAÇÃO ☐ OUTRO															
OUVIDOS ☐ NDN ☐ INFECÇÕES ☐ HIPOACUSIA ☐ OUTRO															
NARIZ ☐ NDN ☐ HIPERTROFIA DE ADENÓIDES ☐ OUTRO															
APARELHO CARDIOVASCULAR ☐ NDN ☐ SOPRO ☐ CIANOSE ☐ DISPNEIA AOS ESFORÇOS ☐ OUTRO															
APARELHO RESPIRATÓRIO ☐ NDN ☐ IVAS DE REPETIÇÃO ☐ PNEUMONIAS (No.) ☐ ASMA BRÔNQUICA ☐ OUTRO															
TGI ☐ NDN ☐ VÔMITOS ☐ DIARRÉIA ☐ PRISÃO DE VENTRE ☐ INTOLERÂNCIA ALIMENTAR ☐ HÁBITO INTESTINAL ☐ OUTRO															
TGU ☐ NDN ☐ CRIPTORQUIDIA ☐ HIPOSPADIA ☐ ITU (No.)										MENARCA			ANOS		

CICLOS
☐ REGULARES ☐ IRREGULARES ☐ OUTRO

SNC ☐ NDN ☐ MENINGITE

CONVULSÕES
☐ TÔNICO-CLÔNICAS GENERALIZADAS ☐ OUTRA

IDADE DE APARECIMENTO ÚLTIMO EPISÓDIO MEDICAÇÃO ATUAL

ANTECEDENTES CIRÚRGICOS
☐ NDN ☐ ORQUIDOPEXIA ☐ HERNIORRAFIA ☐ INGUINAL ☐ UMBILICAL ☐ OUTRA

EXAMES SUBSIDIÁRIOS JÁ REALIZADOS

COMPORTAMENTO
☐ SOCIÁVEL ☐ AGRESSIVO ☐ APÁTICO ☐ OUTRO

F - IRMANDADE

GEST.	CONCEPTO *	NOME	SEXO	IDADE	OBSERVAÇÕES
01					
02					
03					
04					
05					
06					
07					
08					
09					
10					
11					
12					
13					
14					
15					

* NV = NATIVO NM = NATIMORTO AE = ABORTO ESPONTÂNEO AP = ABORTO PROVOCADO

OBSERVAÇÕES

G - ANTECEDENTES FAMILIARES

DIABETES ☐ LEPRO ☐ DST

ATOPIA ☐ REAÇÃO MEDICAMENTOSA ☐ DROGA

EPILEPSIA ☐

OUTRAS DOENÇAS NA FAMÍLIA

RECORRÊNCIA FAMILIAR DE PROBLEMA SEMELHANTE

RECORRÊNCIA FAMILIAR DE ALGUMA OUTRA DOENÇA

RECORRÊNCIA FAMILIAR DE MALFORMAÇÕES E/OU DEFICIÊNCIA MENTAL

ANTEPASSADOS

☐ EUROPEUS LATINOS ☐ EUROPEUS NÃO LATINOS ☐ JUDEUS ☐ ÍNDIOS ☐ ÁRABES

☐ NEGROS ☐ ORIENTAIS ☐ OUTROS

PAÍS DE NASCIMENTO DOS AVÓS ☐ MATERNOS ☐ CONSANGÜINIDADE ENTRE OS PAIS ☐ CASAMENTOS CONSANGÜÍNEOS NA FAMÍLIA

☐ NÃO ☐ SIM ☐ NÃO ☐ SIM

A MÃE CONCEBE FACILMENTE ? ☐ NÃO ☐ SIM

O CASAL ADOTA PLANEJAMENTO FAMILIAR ? ☐ NÃO ☐ SIM

MÉTODO

T00001 (5) - FCM/DGM - 97079 - mai/97

O CASAL DESEJOU ESTE FILHO ?

☐ NÃO☐ SIM

OBSERVAÇÕES

GENEALOGIA

III - EXAME FÍSICO

DATA

MÉDICO

FICHA No.

BIOMETRIA E DADOS GERAIS

PESO

Kg

pt

ESTATURA

cm

pt

PC

cm

ENVERGADURA

pt

cm

PT

cm

DIM

cm

DBA

cm

DAP

cm

ÍNDICE CEFÁLICO (BA / AP)

%

DICE

cm

DICI

cm

MÃO

cm

DEDO MÉDIO

cm

DEDO MÉDIO / MÃO

%

pt

BREGMA

X

cm

ESTADO GERAL

☐ BOM☐ SATISFATÓRIO☐ MAU

MUCOSAS

☐ CORADAS☐ DESCORADAS

/4+

CIANOSE

ICTERÍCIA

OBSERVAÇÕES

CRÂNIO E FACE

☐ NDN☐ MICROCEFALIA☐ MACROCEFALIA☐ HIDROCEFALIA☐ BRAQUICEFALIA☐ DOLICOCEFALIA

OCCIPITAL

☐ PLANO☐ PROEMINENTE

FRONTAL

☐ ALTO☐ ABAULADO☐ GLABELA PROEMINENTE☐ CRANIOSSINOSTOSE

ASSIMETRIA CRANIANA

☐ DISJUNÇÕES DE SUTURAS☐ ÁREAS DE APLASIA DO COURO CABELUDO

IMPLANTAÇÃO DOS CABELOS NA FRONTE

☐ ALTA☐ BAIXA

IMPLANTAÇÃO DOS CABELOS NA NUCA

☐ ALTA☐ BAIXA

FACE

☐ ACHATADA☐ ALONGADA☐ TRIANGULAR☐ HIPOPLASIA MALAR☐ ASSIMÉTRICA

ORELHAS				
☐ NDN	☐ IMPLANTAÇÃO BAIXA	☐ ROTAÇÃO POSTERIOR	☐ EM ABANO	☐ DISMÓRFICAS
☐ MICROTIA/GRAU	☐ "PITS" PRÉ-AURICULARES	☐ APÊNDICES PRÉ-AURICULARES	☐ OUTRO	
CONDUTO AUDITIVO EXTERNO		OBSERVAÇÕES		
☐ AUSÊNCIA OU ESTENOSE				
OLHOS				
☐ NDN	☐ SINOFRE	☐ HIPERTELORISMO	☐ PREGAS EPICÂNTICAS	☐ TELECANTO
FENDAS PALPEBRAIS OBLÍQUAS		☐ PTOSE PALPEBRAL	☐ FENDAS PALPEBRAIS ESTREITAS	
☐ PARA CIMA	☐ PARA BAIXO			
ESTRABISMO		☐ NISTAGMO	☐ LACRIMEJAMENTO	☐ EXOFTALMIA
☐ CONVERGENTE	☐ DIVERGENTE	☐ MICRO/ANOFTALMIA	☐ ESCLERÓTICA AZULADA	☐ OPACIDADE DE CÔRNEA
COLOBOMA (LOCALIZAÇÃO)				
☐ ÍRIS	☐ CORÓIDE	☐ CRISTALINO	☐ RETINA	☐ PÁLPEBRA
☐ ANIRIDIA	☐ MANCHAS NA ÍRIS	☐ CATARATA	☐ GLAUCOMA	☐ RETINOSE PIGMENTAR
☐ OUTRO				
NARIZ				
☐ NDN	☐ EM SELA	☐ PEQUENO	☐ PROEMINENTE	☐ BASE NASAL ALARGADA
☐ HIPOPLASIA ALAR	☐ NARINAS ANTEVERTIDAS			
ESTENOSE DOS ORIFÍCIOS NASAIS				
☐ ANTERIORES	☐ POSTERIORES	☐ DESVIO DO SEPTO	☐ OUTRO	
MAXILIAR E MANDÍBULA				
☐ NDN	☐ HIPOPLASIA MAXILAR	☐ MICROGNATIA	☐ RETROGNATISMO	☐ PROGNATISMO
☐ OUTRO				
BOCA				
☐ DN	☐ MICROSTOMIA	☐ MACROSTOMIA	☐ COMISSURAS BUCAIS DESVIADAS PARA BAIXO	
"PHILTRUM"		LÁBIOS		
☐ LONGO	☐ APAGADO	☐ VOLUMOSOS	☐ FINOS	☐ FOSSETAS LÁBIO INFERIOR
FISSURA LABIAL		FISSURA DE PALATO		
☐ D	☐ E	☐ M	☐ ANTERIOR	☐ POSTERIOR
☐ EM "U"		☐ EM "V"		
☐ ÚVULA BÍFIDA				
PALATO		LÍNGUA		
☐ ALTO	☐ OGIVAL	☐ ESTREITO	☐ MACROGLOSSIA	☐ PLICADA
☐ FENDIDA		☐ PROTRUSA		
FREIO LINGUAL		☐ HIPERTROFIA GENGIVAL		
☐ CURTO	☐ HIPERTROFIADO			
☐ MÁ OCLUSÃO DENTÁRIA		☐ OUTRAS ANOMALIAS DENTAIS	☐ ANODONTIA	☐ HIPODONTIA
☐ OUTRO				
PESCOÇO				
☐ NDN	☐ CURTO	☐ ALADO	☐ EXCESSO DE PELE	☐ TORCICOLO CONGÊNITO
☐ BÓCIO		☐ OUTRO		
TÓRAX				
☐ NDN	☐ PEQUENO	☐ EM BARRIL	☐ ESTERNO CURTO	☐ PROEMINENTE
PEITO		MAMILOS		
☐ ESCAVADO	☐ CARENADO	☐ HIPOPLÁSICOS	☐ SUPERNUMÉRARIOS	☐ AUMENTO DA DISTÂNCIA INTERMAMILAR
☐ DEFEITOS COSTAIS		☐ OUTRO		
SEMILOGIA PULMONAR		OBSERVAÇÃO		FR
☐ NORMAL	☐ ANORMAL			MR/min
SEMILOGIA CÁRDIO-VASCULAR		OBSERVAÇÃO		
☐ NORMAL	☐ ANORMAL			
FC	PA	DIFERENÇA DE PRESSÃO ENTRE OS MEMBROS	OBSERVAÇÕES	
bpm	X mmHg			
COLUNA				
☐ NDN	☐ FÓVEA COCCÍGEA	☐ APÊNDICE PRÉ-SACRAL	☐ CIFOSE	
☐ LORDOSE		☐ ESCOLIOSE		
☐ MIELOMENINGOCELE				

ABDOMEN					
☐ NDN	☐ DIÁSTASE DE RETOS ABDOMINAIS	HÉRNIA ☐ UMBILICAL ☐ INGUINAL ☐ D ☐ E			
☐ HEPATOMEGALIA		☐ ESPLENOMEGALIA			
☐ TUMORAÇÕES ANORMAIS PALPÁVEIS					
MEMBROS SUPERIORES					
☐ NDN	☐ MÃOS PEQUENAS	☐ BRAQUIDACTILIA	☐ ARACNODACTILIA	POLIDACTILIA ☐ PRÉ-AXIAL ☐ PÓS-AXIAL	
☐ HIPOPLASIA DE METACARPIANOS					
☐ CLINODACTILIA		☐ CAMPTODACTILIA			
SINDACTILIA					
☐ CUTÂNEA	☐ PREGA ÚNICA NO DEDO MÍNIMO		☐ HIPOPLASIA DA FALANGE MÉDIA DO DEDO MÍNIMO		
☐ ÓSSEA	☐ ACAVALGAMENTO DE DEDOS				
POLEGAR					
☐ TRIFALÂNGICO	☐ ALARGADO	☐ ADUTO	☐ IMPLANTAÇÃO PROXIMAL	☐ DEDOS EM FUSO	
☐ AMELIA ☐ FOCOMELIA		AUSÊNCIA OU HIPOPLASIA CONGÊNITA DE ☐ DEDOS ☐ ANTEBRAÇO ☐ MÃO ☐ BRAÇO			
CONSTRIÇÕES ANULARES					
☐ NÃO ☐ SIM					
PREGA PALMAR ÚNICA					
COMPLETA	☐ D ☐ E	INCOMPLETA	☐ D ☐ E	PADRÕES DERMATOGLÍFICOS EM ÁREAS PALMARES ☐ TENAR ☐ ÁREA II ☐ ÁREA III ☐ ÁREA IV ☐ HIPOTENAR	
FÓRMULA DATILOSCÓPICA					
D	t	A	B	C	D
E	t	A	B	C	D
MEMBROS INFERIORES					
☐ NDN	☐ PÉS PEQUENOS	☐ BRAQUIDACTILIA	☐ ARACNODACTILIA		
POLIDACTILIA					
☐ PRÉ-AXIAL	☐ PÓS-AXIAL	☐ HIPOPLASIA DE METATARSIAIS	ESPECIFICAR		
☐ CLINODACTILIA	☐ ACAVALGAMENTO DE ARTELHOS		☐ SULCO PLANTAR ENTRE HÁLUX E 2o. ARTELHO		
☐ CAMPTODACTILIA	☐ SINDACTILIA CUTÂNEA ☐ ÓSSEA		☐ DISTÂNCIA AUMENTADA ENTRE HÁLUX E 2o. ARTELHO		
PÉ TORTO CONGÊNITO					
☐ EQUÍNO	☐ CALCÂNEO	☐ VALGO	☐ VARO	☐ D	☐ E
☐ PÉ PLANO	☐ CALCÂNEO PROEMINENTE		HÁLUX ☐ ALARGADO ☐ VARO ☐ VALGO		
☐ PÉ EM "MATA BORRÃO"		☐ OUTRO			
☐ AMELIA ☐ FOCOMELIA		AUSÊNCIA OU HIPOPLASIA CONGÊNITA DE ☐ ARTELHOS ☐ PÉ ☐ PERNA ☐ COXA		CONSTRIÇÕES ANULARES ☐ NÃO ☐ SIM	
PADRÕES DERMATOGLÍFICOS PLANTARES ANÔMALOS					
OBSERVAÇÕES					
ESQUELETO E ARTICULAÇÕES					
☐ NDN	☐ CÚBITO VALGO	☐ COXA VALGA	☐ LIMITAÇÕES ARTICULARES	☐ LUXAÇÕES CONGÊNITAS	
☐ HIPEREXTENSIBILIDADE ARTICULAR		☐ CONTRATURA GENERALIZADA POR FLEXÃO DAS ARTICULAÇÕES DO MEMBROS			
TECIDOS CELULAR SUBCUTÂNEO					
DESENVOLVIMENTO		TURGOR			
☐ NDN	☐ ESCASSO	☐ ABUNDANTE	☐ FROUXO	☐ PASTOSO	
LINFEDEMA					
☐ MÃOS	☐ PÉS	☐ EDEMA			

T00601 (8) - FCM/DGM - 97079 - mai/97

GENITAIS E CARACTERES SEXUAIS SECUNDÁRIOS
MASCULINOS

☐ NDN ☐ CRIPTORQUIDIA ☐ MICRORQUIDIA ☐ MACRORQUIDIA D ☐ E
☐ TESTÍCULO RETRÁTIL ☐ HIDROCELE ☐ HIPOPLASIA DE BOLSA ESCROTAL

PÊNIS

COMPRIMENTO

cm ☐ NL ☐ DIMINUIDO ☐ AUMENTADO ☐ RECURVADO

HIPOSPADIA

☐ BALANO-PREPUCIAL ☐ PENIANA ☐ PENESCROTAL ☐ PERINEAL ☐ FIMOSE

☐ GINECOMASTIA ☐ HÁBITO EUNUCÓIDE ☐ DISTRIBUIÇÃO GINECÓIDE DE GORDURA ☐ TANNER P ☐ DISTRIBUIÇÃO GINECÓIDE

PELOS AXILARES

☐ AUSENTES ☐ ESCASSOS

FEMININOS

GRANDES LÁBIOS

☐ NDN ☐ HIPOPLÁSICOS ☐ DESPIGMENTADOS ☐ CLITOROMEGALIA ☐ TANNER P

DESENVOLVIMENTO MAMÁRIO

PELOS PUBIANOS

☐ TANNER P ☐ DISPOSIÇÃO ANDRÓIDE ☐ AUSENTES ☐ ESCASSOS

PELOS AXILARES

AMBÍGUOS

MUSCULATURA

☐ NDN ☐ HIPOTRÓFICA ☐ HIPERTRÓFICA

☐ AGENESIA MUSCULAR CONGÊNITA

☐ HIPOTÔNICA ☐ HIPERTÔNICA

PELE E ANEXOS

☐ NDN ☐ ALTERAÇÃO DA PIGMENTAÇÃO

ALBINISMO

☐ TOTAL ☐ PARCIAL ☐ MANCHAS PERIOAIS ☐ MANCHAS "MONGÓIS" ☐ MANCHAS CAFÉ-COM-LEITE

☐ OUTRAS MANCHAS ☐ HEMANGIOMAS

☐ TELANGIECTASIAS ☐ NEVOS PIGMENTADOS ☐ ALOPECIA ☐ TOTAL ☐ PARCIAL ☐ HIRSUTISMO

HIPOPLASIA OU DISPLASIA DAS UNHAS

☐ MÃOS ☐ PÉS ☐ UNHAS HIPERCONVEXAS ☐ TUMORAÇÕES ☐ OUTRO

EXAME NEUROLÓGICO

☐ NORMAL ☐ ALTERADO

DESCREVER

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue or grey ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

[illegible]

VIII - SETOR DE PSICOLOGIA

REDA FAMILIAR (PER CAPITA)

☐ MENOS DE UM SALÁRIO MÍNIMO ☐ UM SALÁRIO MÍNIMO ☐ MAIS DE 1(UM) SALÁRIO MÍNIMO

ZONA RESIDENCIAL

☐ URBANA ☐ SUBURBANA ☐ RURAL

RELIGIÃO

☐ CATÓLICA ☐ PROTESTANTE ☐ ESPÍRITA ☐ CRENTE ☐ OUTRA

REAÇÃO EMOCIONAL

☐ TRANQUILIDADE ☐ ANSIEDADE ☐ PASSIVIDADE

CONDIÇÕES COGNITIVAS

☐ CONGRUENTES ☐ INCONGRUENTES

AUTO-PERCEPÇÃO

☐ POSITIVA ☐ NEGATIVA

POSTURA FRENTE À SITUAÇÃO

☐ PASSIVA ☐ ATIVA

ALTERAÇÃO DA DINÂMICA FAMILIAR

☐ NÃO ☐ SIM

NÍVEL DE ADAPTAÇÃO

☐ ÓTIMO ☐ BOM ☐ REGULAR ☐ MAU

CONHECE OUTRAS PESSOAS COM O MESMO QUADRO DO PROPÓSITO?

☐ NÃO ☐ SIM

POSIÇÃO FRENTE AO ABORTO

☐ FAVORÁVEL ☐ DESFAVORÁVEL

COMPORTAMENTO SOBRE FUTURAS GESTAÇÕES

☐ FAVORÁVEL ☐ DESFAVORÁVEL

PROVÁVEL ORIGEM DO PROBLEMA, SEGUNDO A FAMÍLIA

☐ RACIONAL ☐ IRRACIONAL

ATENDIMENTO ESPECIALIZADO

☐ NÃO ☐ SIM ☐ FISIOTERAPIA ☐ FONOAUDIOLOGIA ☐ PSICOLOGIA ☐ TERAPIA OCUPACIONAL

EXPECTATIVA QUANTO AO ATENDIMENTO

☐ POSITIVA ☐ NEGATIVA

EXPECTATIVA QUANTO AO PROGNÓSTICO

☐ POSITIVA ☐ NEGATIVA

QUAL DOS RESPONSÁVEIS ESTA MELHOR ADAPTADO À SITUAÇÃO?

☐ PAI ☐ MÃE ☐ AMBOS ☐ OUTRO

NÍVEL DE ASSIMILAÇÃO DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

☐ SATISFATÓRIO ☐ INSATISFATÓRIO

QI

☐ NÃO REALIZADO ☐ NÃO AVALIÁVEL ☐ COLÚMBIA ☐ WISC ☐ OUTROS

IX - SEGUIMENTO

Θ ESPECIFICAR DATAS DA CONSULTA E DO RETORNO

T00601 (12) - FCM/DGM - 97079 - mai/97

Tabela 25 – Características clínicas das epilepsias

Idade	Duração da epilepsia (anos)	Achados de Tomografia de Crânio	Achados de Ressonância Magnética Encefálica	Síndrome epileptica	Tipos de crises				
					CPS	CPC	CTCG	CM	CA
35	14	NL	AHD/E	ELT	•	•			
31	25	NL	AHD/E	ELT	•	•			
20	6	NL	Displasia frontal	EET		•	•		
26	9	Atrofia focal têmporo-parietal	Gliose parieto-occipital	EET	•	•	•		
17	15	Atrofia cortical temporal E	AHE	ELT	•	•	•		
24	19	NR	NL	EET	•		•		
28	15	Calcificação punctiforme frontal E	NL	EMJ			•	•	
32	16	NL	NL	EA			•		•
27	7	NR	NL	EET		•	•		
28	10	NL	AHD	ELT		•	•		
28	22	NL	Displasia occipital	EET	•	•			
22	3	NR	NR	EET	•		•		
24	14	NR	AHD	EET	•		•		
18	15	Calcificações grosseiras múltiplas + tuber cortical	Esclerose tuberosa	EET	•		•		
35	8	NL	AHE	ELT	•	•	•		
21	4	NL	NL	ELT	•	•			
36	4	NL	NL	ELT		•	•		
33	6	NR	Ganglioglioma	ELT	•	•	•		
25	5	NL	AHE	CR			•		
18	13	NL	NR	ELT	•	•			
35	28	NR	Gliose periventricular	ELT	•	•	•		
20	3	NR	NR	ELT	•	•			
28	10	Múltiplas calcificações	AHD/E	ELT	•		•		
24	17	NL	AHE	ELT	•	•	•		
24	7	NR	NL	ELT	•		•		
33	29	Múltiplas calcificações	AHE	ELT	•	•	•		
27	10	NR	NL	ELT		•			
24	13	NR	NL	EMJ			•	•	
33	8	NL	AHD	ELT			•		
25	12	NR	NL	ELT	•	•	•		
17	5	NR	NL	EMJ			•	•	•
37	26	NR	NL	ELT	•	•	•		
19	9	NR	Encefalomalácia frontal	EET			•		

Tabela 25 – Características clínicas das epilepsias - continuação

Idade	Duração da epilepsia (anos)	Achados de Tomografia de Crânio	Achados de Ressonância Magnética Encefálica	Síndrome epileptica	Tipos de crises				
					CPS	CPC	CTCG	CM	CA
33	1	NL	NL	ELT		•	•		
28	21	NL	Gliose parietal bilateral	EET	•		•		
29	17	NL	NL	EMJ			•	•	
20	17	NL	AHE	ELT		•	•		
27	2	Calcificação frontal D	AHD	ELT			•		
22	14	NR	NL	ELT	•	•	•		
32	18	NL	NL	EMJ			•	•	
24	10	NL	NL	EMJ			•	•	
23	16	NR	NL	ELT	•	•	•		
33	33	NL	AHD / Gliose parietal	ELT	•	•	•		
21	3	NR	Cisticercose	EET	•				
31	21	Múltiplas calcificações	AHD	ELT	•	•	•		
23	2	NL	AHD/E	ELT	•	•	•		
21	12	NR	Gliose parietal	ELT	•	•	•		
19	13	NR	AHD	ELT	•	•	•		
34	31	Gliose fronto-parietal	Gliose fronto parietal	EET			•		
35	22	NR	AHD	ELT	•	•	•		
36	31	NL	AHD	ELT		•			
25	17	NR	AHE	ELT	•		•		
23	20	NL	AHE	ELT	•	•	•		
26	16	NR	NR	ELT		•	•		
31	28	NR	AHD	ELT	•	•	•		
37	17	NL	NL	ELT			•		
28	21	NR	NR	CTCGSONO			•		
25	9	Múltiplos cistos viáveis	AHE / Cisticercose	EET	•		•		
27	9	Cisto porencefálico parieto-occipital	Gliose parieto-occipital	EET	•	•	•		
30	17	Calcificação frontal	NR	ELT	•	•	•		
28	14	NR	NR	EMJ			•	•	

ELT – epilepsia de lobo temporal, EET – epilepsia extra-temporal, EMJ – epilepsia mioclônica juvenil, EA – epilepsia ausência, CR – crises reflexas, CTCGSONO – crises tipo tônico-clônicas generalizadas durante o sono, CPS – crise tipo parcial simples, CPC – crise parcial complexa, CTCG – crise tipo Tônico-clônica generalizada, CM – crise mioclônica, CA – crise de ausência. AHE – atrofia hipocampal esquerda, AHD – atrofia hipocampal direita, AHB – atrofia hipocampal bilateral, NL – normal, NR – não realizada, * Gestações em andamento.

Tabela 26 – Comparação do número de crises epiléticas nos períodos pré-gestacional, gestação e puerpério

<i>Momentos</i>	<i>N</i>	<i>Média</i>	<i>DP</i>	<i>P50% (Mediana)</i>	<i>P25%</i>	<i>P75%</i>	<i>Mínimo</i>	<i>Máximo</i>	<i>p-valor</i>
Pré-Gestac.	60	21	72,0	1	0	8	0	525	p=0,0513
Gestação	60	16	55,9	1,5	0	11	0	425	
Puerpério	60	11	27,8	0,5	0	7	0	174	

Teste de Friedman P=0,0513

Não observamos diferença na frequência média de crises nos três momentos de acompanhamento no nível de 5% ($p = 0,0513$).

Tabela 27 – Frequência de crises nos períodos pré-gestacional, gravídico e puerperal em 60 gestações

<i>Faixas de frequência</i>	<i>PRÉ-GESTACÃO</i>		<i>GESTACÃO</i>		<i>PUERPÉRIO</i>	
	<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
A - Livres de crises	29	48,34	22	36,67	31	51,67
B - < 1 crise ao mês	18	30,00	22	36,67	14	23,33
C - > 1 crise / mês a < 1 crise / semana	05	8,33	05	8,33	08	13,33
D - 1 a 6 crises / semana	06	10,00	10	16,67	07	11,67
E - crises diárias	02	3,33	01	1,67	-	-
F - > 1 crise ao dia	-	-	-	-	-	-
TOTAL	60	100	60	100	60	100

Durante os 09 meses do período pré-gestacional, 29 mulheres estavam livres de crises e 18 apresentavam menos de 01 crise por mês. Duas mulheres apresentavam crises diárias. Durante a gestação, a maioria das mulheres permaneceram com um bom controle das crises, com 22 gestantes apresentando menos de uma crise por mês e 22 mantiveram-se completamente controladas. Durante os nove meses do período puerperal, 31 mulheres não apresentaram crises e 14 descreviam menos de uma crise por mês. Como visto na tabela 26, não observamos diferença na frequência média de crises entre os três períodos estudados. Das 29 mulheres que estavam livres de crises no período pré-gestacional, 17 mantiveram-se controladas durante a gestação e 16 durante o puerpério. Doze apresentaram uma piora no controle das crises durante a gestação e 01 durante o puerpério.

Tabela 28 – Frequência de crises de 60 gestações durante a gestação em relação ao período pré-gestacional

<i>Resultado</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Livre de crises / inalteradas	37	61,67
Melhora	06	10,00
Piora	17	28,33
Total	60	100

A maioria das mulheres com epilepsia (61,67%) não apresentou modificação no controle de suas crises durante a gestação, quando comparadas com o mesmo período de acompanhamento pré-gestacional.

Tabela 29 – Frequência de crises de 60 gestações durante o puerpério em relação ao período pré-gestacional

<i>Resultado</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Livre de crises / inalteradas	38	63,33
Melhora	12	20,00
Piora	10	16,67
Total	60	100

Durante o puerpério, a maioria das mulheres se manteve controlada (63,33%) ou melhoraram (20%) o controle de suas crises, em relação ao período pré-gestacional.

Tabela 30 – Frequência de crises de 60 gestações durante a gestação em relação ao puerpério

<i>Resultado</i>	<i>Nº</i>	<i>%</i>
Livre de crises / inalteradas	35	58,33
Melhora	10	10,00
Piora	19	31,67
Total	60	100

Utilizando-se o puerpério como referência para o cálculo do controle das crises, observamos que a maior parte das gestantes se manteve controlada ou livres de crises

durante a gestação (58,33%), 10% obtiveram melhora e 31,67% aumentaram a frequência das crises.

Tabela 31 – Tipo de crise e doses de medicações antiepilépticas usadas no grupo de gestantes com epilepsia

NOME	IDADE	TIPO DE CRISE						DOSES DAS DROGAS ANTIEPILÉPTICAS							
		CPS	CPC	CTCG	CM	CA	CBZ	DPH	PB	OXC	VPA	LTG	TPM	CLOB	S/DAE
APM	35	•	•							1800				10	
SMVAA	31	•	•				800								
TAM	20		•	•			1200				1000	50			
MCRS	26	•	•	•			600								
ADT	17	•	•	•			800							20	
SAP	24	•		•			600		50						
GSMM1	28			•	•			300							
GSMM2	29			•	•			300							
MMS	32			•		•					1500				
SAS	27		•	•					100						
KRSS	28			•	•				200						
PB	28	•	•							1500				20	
ICOJ	22	•		•			200								
LFA	24	•		•			400								
KSM	18	•		•			600								
MALO	27	•	•	•			600								
EAC	30	•	•	•			400								
SFL	35	•	•	•						900					
SCSR	28			•	•		600		150						
TM	23	•	•	•			1000								
CAJR	21	•	•				600								
LV	36		•	•					100						
ISP	33	•	•	•			1000								
VLCSC	25			•							500				
RBS	18	•	•					300							
VPS	35	•	•	•					100						
NMC	20	•	•												•
SLSA	28	•		•			400								
JRF	24	•	•	•			1200				750			30	
MFS	24	•		•							1500				
KDS	26		•	•				100	100						
ITML	31	•	•	•			600							10	
SPSSA	33	•	•	•			1000								
CFSL1	27		•				1200								
CFSL2	29		•				1200								
GSVP	24			•	•						1250				
CROP	33			•					100						

Tabela 31 – Tipo de crise e doses de medicações antiepilépticas usadas no grupo de gestantes com epilepsia - continuação

NOME	IDADE	TIPO DE CRISE					DOSES DAS DROGAS ANTIEPILÉPTICAS									
		CPS	CPC	CTCG	CM	CA	CBZ	DPH	PB	OXC	VPA	LTG	TPM	CLOB	S/DAE	
VAF	25	•	•	•			1200							5		
SRSM	17			•	•	•									•	
CD	37	•	•	•			1500							40		
VSGV	19			•			600									
GASS	33		•	•					125							
BABSR	28	•		•			600									
EAP	29			•	•		1500									
GGM	37			•			600									
AASM	20		•	•			1200						200			
CMO	25			•			600									
MAS	27			•			1200							10		
AMA	22	•	•	•			1000									
VAF	32			•	•						400					
MAC	24			•	•							200				
ECDR	28															
SRS	23	•	•	•						600						
MOL	33	•	•	•											•	
MCR	25	•		•			800		100							
TCSS	21	•					600									
ECS	31	•	•	•			400		200							
RSRN	23	•	•	•					200							
SMS	36						400									
FOIP	21	•	•	•			1100									
DPC	25	•		•			600									
CR	19	•	•	•									200			
RL	34			•			1000									
ICS	35	•	•	•			200									
MRB	29			•			200	100								
JTBS	29						600									
RTO	28	•		•			600									
GJO	22	•		•			300									
APSL	21			•							500					

CPS – crise parcial simples, CPC – crise parcial complexa, CTCG – crise tônico-clônica generalizada, CM – crise mioclônica, CA – crise de ausência, CBZ – carbamazepina, DPH – fenitoína, PB – fenobarbital, OXC – oxcarbazepina, VPA – valproato, LTG – lamotrigina, TPM – topiramato, Clob – clobazam, S/DAE – sem droga antiepiléptica

Tabela 32 – Resultado do eletrencefalograma realizado no grupo de gestantes com epilepsia

<i>Resultado</i>	<i>Período gestacional</i>							
	<i>1T</i>	<i>%</i>	<i>2T</i>	<i>%</i>	<i>3T</i>	<i>%</i>	<i>Puerp</i>	<i>%</i>
Normal	05	8,33	17	28,33	15	25,00	15	25,00
Anormalidade epileptiforme	07	11,67	17	28,33	15	25,00	11	18,33
Anormalidade não epileptiforme	04	6,67	07	11,67	17	28,33	22	36,67
Não realizado	44	73,33	19	31,67	13	21,67	12	20,00
Total	60	100	60	100	60	100	60	100

1T – primeiro trimestre gestacional, 2T – segundo trimestre gestacional, 3T – terceiro trimestre gestacional, PUERP – puerpério, anormalidade epileptiforme (espículas ou ondas agudas focais, multifocais e complexo espícula-onda lenta generalizada), anormalidade não epileptiforme (onda lenta focal ou generalizada).

Tabela 33 – Dosagens plasmáticas das medicações antiepilépticas usadas no grupo de gestantes com epilepsia

<i>Nível plasmático</i>	<i>Período gestacional</i>							
	<i>1T</i>	<i>%</i>	<i>2T</i>	<i>%</i>	<i>3T</i>	<i>%</i>	<i>Puerp</i>	<i>%</i>
Baixo	01	1,67	01	1,67	01	1,67	-	-
Normal	09	15,00	22	36,67	17	28,33	08	13,33
Alto	-	-	01	1,67	02	3,33	01	1,67
Não realizado	50	83,33	36	60,00	40	66,67	51	85,00
Total	60	100	60	100	60	100	60	100

1T – primeiro trimestre gestacional, 2T – segundo trimestre gestacional, 3T – terceiro trimestre gestacional, PUERP – puerpério

Não foi possível a dosagem dos níveis séricos totais de todas as pacientes em todos os trimestres durante a gestação e puerpério. Absenteísmo, ausência de jejum pela manhã, ingesta da dose matinal antes da consulta, dificuldade para retornar em dias adicionais para coleta e dificuldades técnicas no laboratório foram os motivos mais comuns para a falha na obtenção destes dados.

Tabela 34 – Valores dos níveis séricos de ácido fólico obtidos durante a gestação de mulheres com epilepsia

<i>Nível sérico de ácido fólico</i>	<i>Período gestacional</i>					
	<i>1T</i>	<i>%</i>	<i>2T</i>	<i>%</i>	<i>3T</i>	<i>%</i>
Baixo	-	-	01	1,56	01	1,56
Normal	11	17,19	20	31,25	28	43,75
Alto	19	29,69	32	50,00	27	42,19
Não realizado	34	53,12	11	17,19	08	12,50
Total	64	100	64	100	64	100

1T – primeiro trimestre gestacional, 2T – segundo trimestre gestacional, 3T – terceiro trimestre gestacional, PUERP – puerpério

As dosagens dos níveis séricos de ácido fólico em 64 gestantes com epilepsia, abaixo de 3,2, foram observadas em duas pacientes, uma no segundo trimestre e uma no terceiro trimestre. A maioria das gestantes ingeriu regularmente uma dose diária de 5 mg de ácido fólico. Observamos que a dosagem sérica da maioria das pacientes estava entre a faixa normal a alta (3,2 a 9,0 ng/ml).

10. APÊNDICE

**FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO
PARA PESQUISA COM SERES HUMANOS**

Título do projeto: Malformações fetais e defeitos do desenvolvimento em filhos de gestantes epiléticas

Nome dos responsáveis pela condução das pesquisas:

Prof. Dr Carlos Alberto Mantovani Guerreiro (tel. 19-3788-7372) e Alberto Luiz Cunha da Costa (tel. 3243-9854)

Dados da paciente:

Nome: _____

Idade: _____ **RG:** _____

Número de registro no hospital: _____ **tel:** _____

Objetivo da pesquisa:

Esta pesquisa tem por finalidade avaliar a ocorrência de malformações fetais em filhos de gestantes epiléticas durante acompanhamento ambulatorial no hospital das clínicas do HC - Unicamp.

Procedimento:

A gestante será submetida a um questionário clínico sobre aspectos de antecedentes pessoais e familiares, em que se solicitará dados físicos e a história menstrual e obstétrica. Será também solicitado o preenchimento de um calendário para avaliação da frequência de crises durante a gestação e até 12 semanas após o parto, onde constará dia da crise, duração, intensidade e tipo de crise. As consultas serão realizadas a cada 4 semanas com um neurologista e na ocasião da consulta será colhida uma amostra de sangue para determinação da dosagem do nível sanguíneo da medicação antiepilética e também para determinação do nível sanguíneo de ácido fólico.

Benefícios:

A paciente não obterá nenhuma vantagem direta com a participação no estudo. No entanto seu histórico médico e menstrual, assim como seus dados obstétricos serão analisados cuidadosamente por especialistas podendo a paciente ser então encaminhada para assistência ginecológica e obstétrica no CAISM-UNICAMP gratuitamente. Além disso, os resultados deste estudo, podem oferecer vantagens para mulheres com epilepsia que se tornem grávidas.

Sigilo:

Todas as informações médicas decorrentes deste projeto de pesquisa farão parte do prontuário médico da paciente e serão submetidos aos regulamentos do HC-UNICAMP referentes ao sigilo de informação médica. Se os resultados ou informações fornecidos forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será divulgado.

Fornecimento de Informação adicional:

A paciente pode requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. Os responsáveis pela pesquisa, o Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro e o discente Alberto Luiz Cunha da Costa estarão disponíveis para responder qualquer questão, dúvida ou preocupação. Em caso de recurso ou reclamação a paciente poderá contactar a secretaria da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, tel. (19)- 3521-8936.

Recusa ou descontinuação da participação:

A participação da paciente é voluntária e ela pode se recusar a participar ou retirar seu consentimento e interromper sua participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebe atualmente ou receberá no futuro no HC-UNICAMP. A paciente deve estar ciente de que os responsáveis pela pesquisa podem interromper a participação dela nesse estudo a qualquer momento que julguem apropriados. Eu confirmo que o Dr _____ me explicou os objetivos deste estudo, os procedimentos aos quais serei submetida e os

benefícios advindos deste projeto de pesquisa. Eu li e compreendi este formulário de consentimento livre e informado e estou de pleno acordo em participar deste estudo.

_____/_____/_____
Assinatura da paciente data

Responsabilidade do Pesquisador:

Eu expliquei a: _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e as possíveis vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia deste formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado

_____/_____/_____
Assinatura data

FORMULÁRIO DE CONSENTIMENTO INFORMADO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA COM SERES HUMANOS

Título do projeto: Malformações fetais e defeitos do desenvolvimento em filhos de gestantes epiléticas

Nome dos responsáveis pela condução das pesquisas:

Prof. Dr Carlos Alberto Mantovani Guerreiro (tel. 19-3788-7372) e Alberto Luiz Cunha da Costa (tel. 3243-9854)

Dados da paciente:

Nome: _____

Idade: _____ **RG:** _____

Número de registro no hospital: _____ **tel:** _____

Objetivo da pesquisa:

Esta pesquisa tem por finalidade avaliar a ocorrência de malformações fetais e defeitos do desenvolvimento em filhos de gestantes epiléticas durante acompanhamento ambulatorial no Hospital das Clínicas da Unicamp, comparadas com controles compostos por filhos de gestantes não epiléticas.

Procedimento:

A puérpera será submetida voluntariamente a um questionário clínico sobre aspectos de seus antecedentes pessoais, familiares e médico-obstétricos, especialmente relacionados a seu pré-natal e o lactente a uma avaliação realizada no ambulatório de Genética Crânio-Facial, no terceiro andar do HC-Unicamp. Esta avaliação consiste apenas em um exame clínico onde serão analisadas medidas antropométricas como peso, estatura, perímetro cefálico e torácico conforme ficha padronizada pela disciplina de Genética Médica e observação de defeitos do desenvolvimento e malformações. Não será colhido nenhum tipo de material ou realizado qualquer tipo de exame na puérpera ou em seu filho.

Benefícios:

A paciente não obterá nenhuma vantagem direta com a participação no estudo. No entanto seu histórico médico e menstrual, assim como seus dados obstétricos e os resultados da avaliação da criança serão analisados cuidadosamente por especialistas podendo a paciente ou sua criança ser então encaminhada para assistência médica no HC-UNICAMP gratuitamente. Além disso, os resultados deste estudo, podem oferecer vantagens para mulheres com epilepsia que se tornem grávidas.

Sigilo:

Todas as informações médicas decorrentes deste projeto de pesquisa farão parte do prontuário médico da paciente e serão submetidos aos regulamentos do HC/ CAISM referentes ao sigilo de informação médica. Se os resultados ou informações fornecidos forem utilizados para fins de publicação científica, nenhum nome será divulgado.

Fornecimento de Informação adicional:

A paciente pode requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. Os responsáveis pela pesquisa, o Dr. Carlos Alberto Mantovani Guerreiro e o discente Alberto Luiz Cunha da Costa estarão disponíveis para responder qualquer questão, dúvida ou preocupação. Em caso de recurso ou reclamação a paciente poderá contactar a secretaria da Comissão de Ética da Faculdade de Ciências Médicas – UNICAMP, tel. (19)- 3521-8936.

Recusa ou descontinuação da participação:

A participação da paciente é voluntária e ela pode se recusar a participar ou retirar seu consentimento e interromper sua participação no estudo a qualquer momento sem comprometer os cuidados médicos que recebe atualmente ou receberá no futuro no HC-UNICAMP. A paciente deve estar ciente de que os responsáveis pela pesquisa podem interromper a participação dela nesse estudo a qualquer momento que julguem apropriados. Eu confirmo que o Dr _____ me explicou os objetivos deste estudo, os procedimentos aos quais serei submetida e os

benefícios advindos deste projeto de pesquisa. Eu li e compreendi este formulário de consentimento livre e informado e estou de pleno acordo em participar deste estudo.

Assinatura da paciente

_____/_____/_____
data

Responsabilidade do Pesquisador:

Eu expliquei a: _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e as possíveis vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia deste formulário de consentimento ao participante ou responsável.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura

_____/_____/_____
data

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: _____

FREQUENCIA DAS CRISES

1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	4	5	6	7	8	9

Número total de crises pré-gestacional

Etiologia:

Descrição das

crises: _____

Classificação das crises:

Uso de DAE:

Uso de DAE	
sim	Não

Número de DAE

Número de DAE					
1	2	3	4	5	6

Classificação das Epilepsias:

CPS	CPC	CTCG	CM	CA	CT	CC	Atônicas	CNC

OBS: _____

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

c) Antecedentes obstétricos

Antecedentes obstétricos														
eclampsia		Abortos		natimortos		malformações		TPP		DPP		parto		
sim	não	sim	não	sim	não	Sim	não	sim	não	sim	não	PC	PV	PVF

OBS: _____

d) Antecedentes familiares / cônjuge

Epilepsia		M. Fetal		Fumo		Álcool		Drogas		HAS		Diabetes	
MAE	PAI	MAE	PAI	S	N	S	N	S	N	S	N	S	N

Dose álcool:

Dose de álcool					
< 1 / mes	1 – 2/mes	3 – 4/ mes	1 X semana	< 6 X semana	diária

**FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA**

 www.fcm.unicamp.br/pesquisa/etica/index.html

CEP, 21/01/03
(Grupo III)

PARECER PROJETO: Nº 013/2003

I-IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “MALFORMAÇÃO FETAIS E DEFEITOS DE DESENVOLVIMENTO EM FILHOS DE GESTANTES EPILÉPTICAS”

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Alberto Luiz Cunha da Costa

INSTITUIÇÃO: Departamento de Neurologia/FCM/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 07/01/2003

II - OBJETIVOS

Analisar a ocorrência de malformações fetais em filhos de mães epiléticas. Analisar a ocorrência de atraso do desenvolvimento e crescimento intra-uterino na mesma amostra. Identificar possíveis fatores de risco para malformações fetais nesta população.

III - SUMÁRIO

Serão selecionadas 100 pacientes, portadoras de epilepsia tratadas no ambulatório de neurologia do HC/UNICAMP, durante o período de janeiro de 2003 a janeiro de 2005 dentro dos critérios de inclusão e exclusão.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES

Segundo nosso parecer este projeto está de acordo com as normas da Resolução 196/96 CNS-MS. Sugerimos sua aprovação.

V - PARECER DO CEP

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e 251/97, bem como ter aprovado o Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, assim como todos os anexos incluídos na Pesquisa, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa supracitado.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13084-971 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

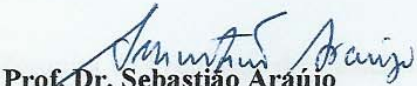
Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e)

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

Atenção: Projetos de Grupo I serão encaminhados à CONEP e só poderão ser iniciados após Parecer aprovatório desta.

VII - DATA DA REUNIÃO

Homologado na I Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 21 de janeiro de 2003.


Prof. Dr. Sebastião Araújo
PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP