

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO



Artigo de Investigação Médica
Mestrado Integrado em Medicina

**PROGNÓSTICO DA GRAVIDEZ NA MULHER EPILÉPTICA –
CONSEQUÊNCIAS OBSTÉTRICAS E NEONATAIS DA EPILEPSIA E
DOS ANTI-EPILÉPTICOS**

Francisco José de Barros e Castro Bento Soares

Orientador

Dra. Maria Clara Domingues da Silva Pinto Moreira, Assistente Hospitalar de Obstetrícia

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Porto, 2012

**Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina pelo Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar**

Francisco José de Barros e Castro Bento Soares

Endereço: Rua Nova do Estádio, 261 4450-358 Matosinhos

Contacto Telefónico: 934113070

Correio Electrónico: fjbcbcs@gmail.com

Orientadora: Maria Clara Domingues da Silva Pinto Moreira

Grau Académico: Licenciatura em Medicina, Especialidade de Ginecologia/Obstetrícia

Título Profissional: Assistente Hospitalar Graduado

RESUMO

Introdução: A epilepsia é o distúrbio neurológico major mais comum durante a gravidez. Apesar da maioria das grávidas epiléticas apresentar uma gestação sem complicações e dar origem a recém-nascidos saudáveis, existe um risco acrescido de ocorrerem complicações obstétricas e neonatais. Este risco aumentado pode ser devido quer às crises epiléticas em si quer aos efeitos da terapêutica anti-epilética. Devido ao potencial risco de complicações a mulher epilética deve realizar uma vigilância adequada e multidisciplinar durante toda a gravidez.

Objectivo: Comparar a ocorrência de complicações obstétricas, malformações fetais e outras alterações neonatais em grávidas epiléticas a realizar monoterapia, politerapia ou ausência de medicação anti-epilética.

Metodologia: Foi realizado um estudo do tipo coorte retrospectivo com os registos clínicos de grávidas com o diagnóstico de epilepsia seguidas no Centro Hospitalar do Porto entre 2001 e 2011. As grávidas foram divididas em três grupos, de acordo com a terapêutica anti-epilética em curso – monoterapia, politerapia ou ausência de terapêutica. Estes grupos foram posteriormente comparados relativamente à ocorrência de complicações obstétricas, de malformações fetais major e de alterações antropométricas/fisiológicas nos recém-nascidos.

Resultados: Foi conseguida uma amostra de 155 mulheres, um total de 141 recém-nascidos e 16 gravidezes não evolutivas. A percentagem de mulheres que registou um agravamento das crises epiléticas durante a gestação foi de 15,5%. Quanto ao tipo de terapêutica anti-epilética, 31% estavam em politerapia, 51,6% em monoterapia e 17,4% sem terapia. A cesariana foi o tipo de parto mais frequente nas grávidas epiléticas. Neste estudo verificou-se que a ocorrência de abortamentos, indução do parto e hemorragias pós-parto são variáveis independentes do tipo de terapêutica anti-epilética realizada durante a gestação. Também a idade gestacional, peso, comprimento, perímetro cefálico e índice de Apgar dos recém-nascidos foram variáveis independentes do tipo de terapêutica anti-epilética. Apenas o tipo de parto registou uma associação estatisticamente relevante com o tipo de terapêutica realizada, sendo os partos eutócicos mais comuns na ausência de terapia, e a monoterapia mais comum nos partos instrumentais.

Conclusões: Com a realização deste estudo não foi possível comprovar que o tipo de terapêutica anti-epilética realizada por grávidas com epilepsia influenciasse de forma significativa a ocorrência de complicações obstétricas e do parto bem como a ocorrência de malformações fetais e de alterações antropométricas e fisiológicas nos recém-nascidos.

Palavras-chave: epilepsia; gravidez; anti-epiléticos; efeito teratogénico; malformações congénitas; risco obstétrico.

ABSTRACT

Background: Epilepsy is the most common major neurological disorder during pregnancy. Although most pregnant women with epilepsy presents an uncomplicated pregnancy and give birth to healthy newborns there is an increased risk of obstetric and neonatal complications. This increased risk may be due either to epilepsy itself or to the effects of antiepileptic drug therapy. Because of the potential risk of complications epileptic woman should undergo an adequate and multidisciplinary surveillance throughout pregnancy.

Objective: To compare the occurrence of obstetric complications, fetal malformations and other neonatal alterations in pregnant women with epilepsy who are in monotherapy, polytherapy or in absence of antiepileptic drug therapy.

Methods: We conducted a retrospective cohort study with medical records of pregnant women with epilepsy followed at Centro Hospitalar do Porto between the years 2001 and 2011. Pregnant women were divided into three groups according to the antiepileptic drug therapy in progress –monotherapy, polytherapy or absence of drug therapy. These groups were then compared for the occurrence of obstetric complications, major fetal malformations and anthropometric/physiological alterations in newborns.

Results: We obtained a sample of 155 pregnant women, 141 infants and 16 abortions. The incidence of women experiencing a worsening of seizures during pregnancy was 15.5%. Regarding the type of antiepileptic drug therapy, 31% of the women were on polytherapy, 51,6% on monotherapy and 17.4% were not doing any medication. Cesarean was the most common type of delivery among women with epilepsy. We found that the occurrence of abortion, labor induction and postpartum haemorrhage were independent variables of the type of antiepileptic drug therapy performed during pregnancy. Also the gestational age, weight, length, head circumference and Apgar score of the newborn were independent variables of the type of antiepileptic drug therapy. Only the type of delivery showed a statistically relevant association with the type of treatment performed, with the eutocic delivery being most common in the absence of therapy and monotherapy more common in instrumental deliveries.

Conclusion: This study was unable to prove that the type of antiepileptic drug therapy performed by pregnant women with epilepsy could influence the occurrence of obstetric and delivery complications and the occurrence of fetal malformations and anthropometric and physiological alterations in the neonates.

Keywords: epilepsy; pregnancy; antiepileptic drugs; teratogenic effects; congenital malformations; obstetric risk.

ÍNDICE GERAL

Resumo.....	II
Abstract.....	III
Índice	IV
Índice de Gráficos.....	IV
Índice de Tabelas	IV
Introdução.....	1
Material e Métodos	3
Análise estatística	4
Resultados.....	5
Discussão	15
Conclusão.....	18
Agradecimentos.....	19
Referências.....	20

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1 - Distribuição de idades das grávidas à data do parto	5
Gráfico 2 - Tipo de terapia anti-epiléptica	6
Gráfico 3 - Realização de consulta de pré-concepção.....	7

ÍNDICE DE TABELAS

Tabela I - Paridade	5
Tabela II - Tipo de crises epiléticas e Evolução da doença na gravidez	6
Tabela III - Fármacos anti-epiléticos usados durante a gravidez.....	7
Tabela IV – Idade materna e Consulta de pré-concepção.....	8
Tabela V - Suplementação vitamínica com ácido fólico e vitamina K.....	8
Tabela VI – Abortamentos, Indução do parto e Terapêutica anti-epiléptica	9
Tabela VII - Abortamentos e Fármacos anti-epiléticos.....	10
Tabela VIII - Tipo de parto e Terapêutica anti-epiléptica.....	11
Tabela IX - Idade Gestacional e Terapêutica anti-epiléptica.....	11
Tabela X - Percentis de peso, comprimento e perímetro cefálico e Terapêutica anti-epiléptica.....	12
Tabela XI - Malformações congénitas e Terapêutica anti-epiléptica	13
Tabela XII - Malformações congénitas e Fármacos anti-epiléticos.....	14

INTRODUÇÃO:

A epilepsia é o distúrbio neurológico major mais comum durante a gravidez, com uma prevalência que varia entre 0,2-0,7%.¹ A maioria das mulheres com epilepsia requer terapia anti-epiléptica durante a gravidez de forma a controlar as crises, as quais podem resultar em consequências adversas para o feto.² O objectivo é atingir um controlo das crises epiléticas através da monoterapia com a menor dose eficaz do fármaco.^{2;3;4;5}

Cerca de 95% das mulheres epiléticas que engravida apresenta uma gestação sem complicações e dão origem a recém-nascidos saudáveis. No entanto, a epilepsia durante a gravidez comporta riscos acrescidos de vir a desenvolver agravamento na frequência e intensidade das crises convulsivas, complicações obstétricas e complicações neonatais.^{2;6;7;8}

Em cerca de 17-33% das mulheres há um aumento da frequência das crises epiléticas durante a gravidez.^{4;9} Este aumento pode dever-se a uma alteração da farmacocinética dos anti-epilépticos; ao stress, privação do sono e alterações hormonais que diminuem o limiar das crises e aumentam a sua frequência; ou devido ao abandono da medicação por preocupações com a saúde do feto.^{2;4;6;9}

Alguns estudos afirmam que as grávidas epiléticas têm um risco superior de abortamentos espontâneos, interrupção médica da gravidez, indução do parto, parto por cesariana e hemorragias pós-parto. Este risco é maior se a grávida estiver a realizar terapia anti-epiléptica.^{2;6;10} No entanto, outros estudos afirmam não haver um aumento significativo do risco de complicações obstétricas nas grávidas epiléticas quando comparadas com grávidas sem essa patologia.¹¹

Existe também uma maior incidência de anomalias nos recém-nascidos de grávidas epiléticas (4-6%), cerca do dobro quando comparadas com mulheres sem essa patologia (2-3%).^{2;4;8;12}

Diversos estudos demonstram haver um maior risco dos recém-nascidos de grávidas epiléticas terem atraso de crescimento intra-uterino, serem pequenos para a idade gestacional, terem um nascimento pré-termo, baixo peso ao nascer, perímetro cefálico mais pequeno, baixo índice de Apgar, maior risco de malformações congénitas, atraso cognitivo e do desenvolvimento em geral.^{2;6;10;13;14;15} A maior incidência de anomalias congénitas deve-se sobretudo aos efeitos teratogénicos dos anti-epilépticos, tanto mais graves quanto maior a dose e o número de fármacos usados.^{2;3;4;12;14}

Em diversos estudos as malformações congénitas major mais comumente encontradas secundárias à exposição in-utero a anti-epilépticos foram os defeitos do tubo neural, malformações cardíacas, dismorfismo facial, hipospadias, fendas labiais e palatinas, anomalias ósseas, hipoplasia digital e displasia ungueal.^{8;14;16}

Devido ao potencial risco de complicações durante a gravidez, a mulher epilética deve realizar uma consulta de pré-concepção para eventuais adaptações terapêuticas.^{16;17}

A diminuição dos níveis de ácido fólico durante a gravidez, conjuntamente com um efeito anti-folato de alguns anti-epiléticos, parece estar associado uma maior incidência de malformações congénitas, nomeadamente defeitos do tubo neural.^{5;12} As grávidas devem por isso realizar suplementos de ácido fólico (1-4mg/dia) iniciados um mês antes da concepção e continuados pelo menos durante o primeiro trimestre da gravidez.^{5;10}

Durante a gravidez, rastreios específicos e detalhados estão aconselhados para pesquisa de malformações fetais, bem como vigilância multidisciplinar por obstetria e neurologia.^{2;4;5;10}

Nas últimas semanas de gravidez muitos clínicos recomendam a suplementação da grávida com vitamina K devido ao risco aumentado de complicações hemorrágicas do recém-nascido associadas ao uso de determinados anti-epiléticos capazes de causar um défice dos factores de coagulação dependentes da vitamina K.^{6;7} No entanto, actualmente esta prática é controversa.⁴

Na altura do parto, é importante que este ocorra sob a supervisão adequada, devendo existir um plano de intervenção caso seja necessário prestar apoio específico à grávida e/ou ao recém-nascido.^{4;10}

Constituem-se, deste modo, os objectivos deste estudo:

- Fazer uma análise descritiva de um grupo de mulheres epiléticas grávidas seguidas no Centro Hospitalar do Porto desde 2001 até 2011, quanto ao tipo de epilepsia, terapêutica anti-epilética, evolução da doença durante a gravidez e complicações obstétricas e neonatais;
- Dividir as mulheres epiléticas grávidas em três grupos, consoante as mulheres estejam a realizar monoterapia, politerapia ou ausência de terapia com anti-epiléticos e verificar se existem diferenças significativas entre os grupos quanto à:
 - Ocorrência de complicações obstétricas e do parto (abortamentos, indução do parto, parto por cesariana, hemorragias pós-parto);
 - Ocorrência de malformações fetais major e de alterações antropométricas e fisiológicas nos recém-nascidos (atraso de crescimento intra-uterino, nascimento pré-termo, baixo peso ao nascer, menor perímetro cefálico e baixo índice de Apgar).

MATERIAL E MÉTODOS:

Trata-se de um estudo do tipo coorte retrospectivo.

A população sobre qual incide o estudo é composta por grávidas com o diagnóstico de epilepsia seguidas no Centro Hospitalar do Porto entre 2001 e 2011. O objectivo inicial incluía também os registos relativos ao ano 2000, no entanto não foi possível obter esses registos.

Para a recolha de dados foram consultados os processos clínicos, electrónicos e em papel, das grávidas.

Os dados colhidos dos processos incluíram a idade da grávida à data do parto; o número de gestações e de partos anteriores; as características da epilepsia, nomeadamente o tipo de epilepsia (de acordo com a classificação feita pelo neurologista e registada no processo clínico), a evolução da doença durante a gravidez (aumento, manutenção ou diminuição do número de crises), e a terapêutica anti-epiléptica realizada; a realização ou não de uma consulta de pré-concepção e a realização de suplementação vitamínica com ácido fólico e vitamina K. Foram também colhidos dados obstétricos da gravidez em curso tais como a ocorrência de abortamentos espontâneos ou induzidos, a idade gestacional à data do parto, a necessidade de indução do parto, e o tipo de parto (eutócico, cesariana ou instrumental). Quanto à informação dos recém-nascidos foram registados dados relativos ao peso, perímetro cefálico, comprimento, índice de Apgar no primeiro e quinto minutos, malformações congénitas major e outras alterações consideradas relevantes.

Durante todo o estudo foi garantida a total confidencialidade dos dados.

O protocolo do presente estudo foi analisado e aprovado pelo Conselho de Administração, pelo Gabinete de Ética para a Saúde e pelo Gabinete Coordenador de Investigação do Departamento de Ensino, Formação e Investigação do Centro Hospitalar do Porto.

Como critérios de exclusão foram considerados: grávidas com suspeita de epilepsia mas cujo diagnóstico não se veio a confirmar em consulta de neurologia; grávidas a fazer medicação anti-epiléptica por outras patologias que não a epilepsia; e grávidas seguidas no Centro Hospitalar do Porto mas cujo parto foi realizado noutra instituição.

Para a realização do estudo as grávidas foram divididas em três grupos, de acordo com a terapêutica anti-epiléptica em curso – monoterapia, politerapia ou ausência de terapêutica. Estes grupos foram depois comparados relativamente à ocorrência de complicações obstétricas e de malformações fetais major ou alterações antropométricas/fisiológicas nos recém-nascidos.

Análise estatística

A análise estatística dos dados foi realizada recorrendo ao programa *SPSS Statistics 19*.

A caracterização das variáveis em estudo foi feita por tabelas de distribuição no caso das variáveis nominais e por estatísticas descritivas, média, desvio padrão, máximo e mínimo para as variáveis contínuas.

Para comparar as ocorrências das variáveis em estudo nos três grupos definidos pelo tipo de terapêutica anti-epiléptica (ausência de tratamento, monoterapia e politerapia) utilizou-se o teste do *Qui-Quadrado*.

RESULTADOS:

Após a consulta dos processos clínicos das grávidas com o diagnóstico de epilepsia seguidas no Centro Hospitalar do Porto entre 2001 e 2011 foi conseguida uma amostra de 155 mulheres e um total de 141 recém-nascidos (incluindo dois pares de gémeos).

Características Gerais

Relativamente à idade das mulheres à data do parto (Gráfico 1), registou-se uma variação entre os 16 e os 42 anos, com uma idade média de cerca de 28 anos. Cerca 90,3% das grávidas tinham uma idade igual ou inferior a 35 anos e as restantes 9,7% tinham uma idade superior a 35 anos.

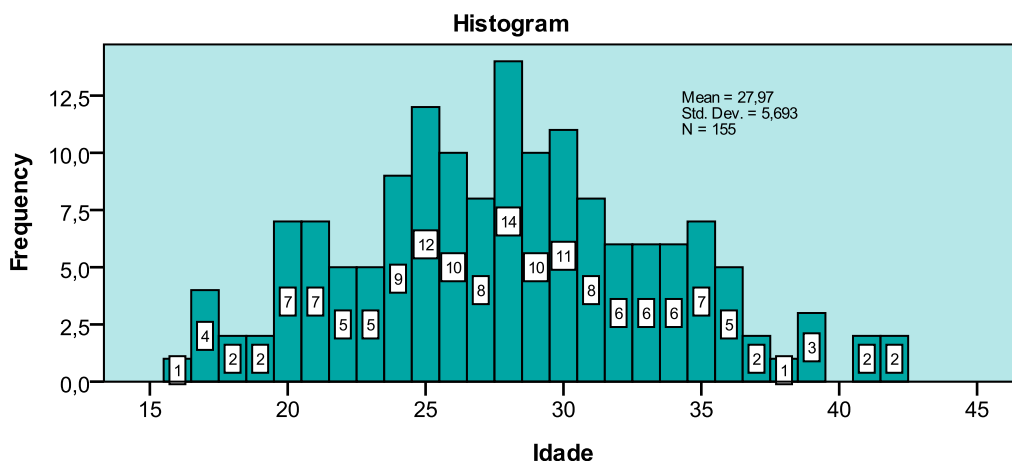


Gráfico 1 - Distribuição de idades das grávidas à data do parto

Quanto à paridade (Tabela I) verificou-se que a maioria das mulheres (55,5%) se encontrava na sua primeira gravidez, 29% na sua segunda gravidez e 14,4% na terceira ou superior. Relativamente ao número de partos anteriores, a maioria das mulheres (69%) nunca tinha realizado nenhum parto, 24,5% já tinha realizado um parto e as restantes 6,5% tiveram dois ou mais partos.

Tabela I - Paridade

		Frequência	%
N.º de Gravidezes	1	86	55,5
	2	45	29,0
	3	12	7,7
	4	7	4,5
	5	5	3,2
	Total	155	100,0
N.º de Partos Anteriores	0	107	69,0
	1	38	24,5
	2	8	5,2
	4	2	1,3
	Total	155	100,0

Características da Doença Epiléptica

Quanto ao tipo de crises epilépticas das grávidas e a evolução da sua doença durante gravidez, em termos de manutenção, agravamento ou melhoria no número de crises, os dados obtidos podem ser consultados na Tabela II. Verificou-se que a grande maioria das grávidas manteve o mesmo padrão de doença prévio à gravidez. Apenas 15,5% agravaram a frequência das crises epilépticas e uma pequena percentagem registou uma melhoria da doença de base.

Tabela II - Tipo de crises epilépticas e Evolução da doença na gravidez

		Frequência	%
Tipo de crises epilépticas	Generalizada	92	59,4
	Parcial	52	33,5
	Mioclónica	6	3,9
	Focal criptogénica	5	3,2
	Total	155	100,0
Evolução da doença na gravidez	Mantém	129	83,2
	Agrava	24	15,5
	Melhora	2	1,3
	Total	155	100

Quanto à medicação anti-epiléptica em curso durante a gravidez, 48 grávidas (31%) realizaram politerapia, 80 grávidas (51,6%) realizaram monoterapia e 27 grávidas (17,4%) não se encontravam a fazer qualquer tipo de medicação anti-epiléptica (Gráfico 2). Relativamente ao tipo de fármacos verificou-se que os mais utilizados durante a gravidez foram a Carbamazepina, seguida do Valproato, Clobazam e Lamotrigina (Tabela III).

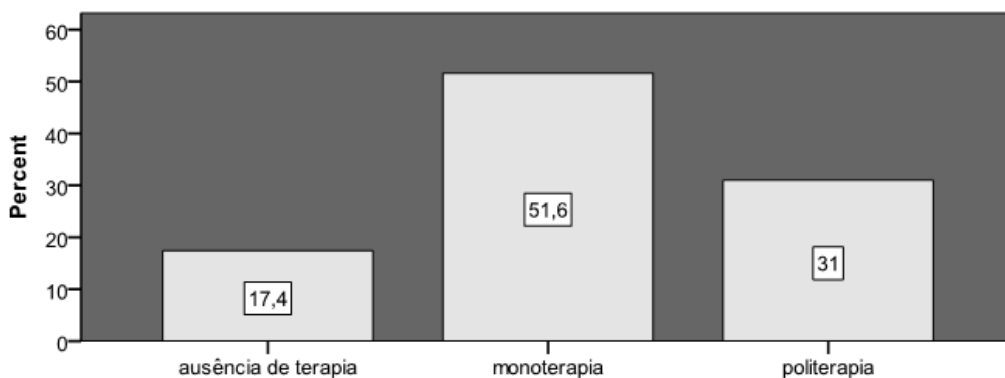


Gráfico 2 - Tipo de terapia anti-epiléptica

Tabela III - Fármacos anti-epilépticos usados durante a gravidez

Fármaco	N.º de casos	%
Acetato de eslica	1	,5%
Alprazolam	1	,5%
Biazepam	1	,5%
Carbamazepina	57	30,0%
Clobazam	26	13,7%
Clonazepam	1	,5%
Diazepam	1	,5%
Difenilhidantoína	1	,5%
Fenitoína	1	,5%
Fenobarbital	7	3,7%
Gabapentina	1	,5%
Lamotrigina	16	8,4%
Levetiracetam	6	3,2%
Oxcarbazepina	3	1,6%
Pregabalina	2	1,1%
Tiagabina	1	,5%
Topiramato	8	4,2%
Valproato	56	29,5%
Total		100,0%

Dados de pré-concepção e suplementação vitamínica

Quanto à realização de uma consulta de pré-concepção verificou-se que em 42 casos (27,1%) havia registos de que esta consulta tinha sido realizada enquanto que nos restantes 113 casos (72,9%) não havia qualquer registo da realização de uma consulta de pré-concepção. (Gráfico 3)

Verificou-se também que nas grávidas com idade igual ou inferior a 35 anos, 25,7% realizaram uma consulta de pré-concepção, enquanto que nas grávidas com mais de 35 anos essa percentagem sobe para 40%. Apesar disso esta diferença não é estatisticamente significativa. (Tabela IV)

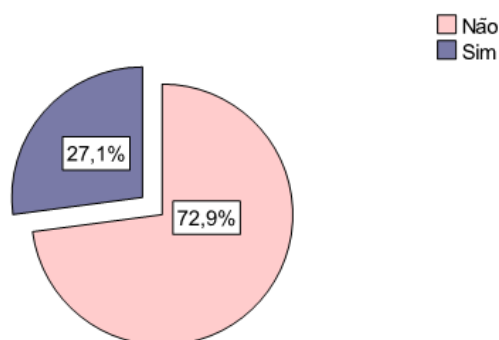


Gráfico 3 - Realização de consulta de pré-concepção

PROGNÓSTICO DA GRAVIDEZ NA MULHER EPILÉPTICA – CONSEQUÊNCIAS OBSTÉTRICAS E NEONATAIS
DA EPILEPSIA E DOS ANTI-EPILÉPTICOS

Tabela IV – Idade materna e Consulta de pré-concepção

		Idade Materna		Total	
		≤35 anos	>35 anos		
Consulta de pré-concepção	Não	N.º	104	9	113
		% within pré-concepção	92,0%	8,0%	100,0%
		% within idade	74,3%	60,0%	72,9%
	Sim	N.º	36	6	42
		% within pré-concepção	85,7%	14,3%	100,0%
		% within idade	<u>25,7%</u>	<u>40,0%</u>	27,1%
Total	N.º	140	15	155	
	% within pré-concepção	90,3%	9,7%	100,0%	
	% within idade	100,0%	100,0%	100,0%	

Relativamente à suplementação com ácido fólico, apenas 43 mulheres (27,7%) iniciaram este suplemento antes da concepção, enquanto 111 mulheres (71,6%) iniciaram a sua toma após o diagnóstico de gravidez. Apenas 1 mulher não realizou qualquer suplementação com ácido fólico, sendo este caso correspondente à gravidez anembrionica. (Tabela V)

A percentagem de mulheres que iniciou o ácido fólico antes da concepção é sobreponível com a percentagem das mulheres que realizou consulta de pré-concepção.

Quanto à suplementação com vitamina K nas últimas semanas de gravidez verificou-se que esta vitamina foi prescrita a 87 das grávidas (56,1%), enquanto que em 52 grávidas não houve registo da prescrição da vitamina K (33,5%). Dezasseis mulheres (10,3%) registaram uma gravidez não evolutiva, pelo que a essas também não foi prescrita vitamina K. (Tabela V)

Tabela V - Suplementação vitamínica com ácido fólico e vitamina K

		Frequência	%
Ácido Fólico	Não Fez	1	0,6
	Antes	43	27,7
	Durante	111	71,6
	Total	155	100,0
Vitamina K	Não	52	33,5
	Não*	16	10,3
	Sim	87	56,1
	Total	155	100,0

*Mulheres que não realizaram suplementação com vitamina K devido a gravidez não evolutiva.

Dados Obstétricos

Neste estudo foram registadas 16 gravidezes não evolutivas (Tabela VI). Na maioria delas a grávida encontrava-se a realizar terapêutica anti-epiléptica e em apenas dois casos a grávida não estava a fazer qualquer medicação. Cruzando estes dados com o tipo de terapêutica anti-epiléptica das grávidas verificou-se que o grupo que estava a realizar politerapia foi o que registou uma maior incidência de gravidezes não evolutivas (16,7%). O grupo que realizou monoterapia e o grupo que não realizou qualquer tipo de terapêutica anti-epiléptica tiveram uma incidência relativa de gravidezes não evolutivas semelhante entre os dois grupos. Apesar disso, não existem diferenças estatisticamente significativas que permitam estabelecer uma relação de dependência entre as variáveis.

Ainda relativamente aos abortamentos, os fármacos anti-epilépticos mais associados à sua ocorrência foram a Carbamazepina, o Clobazam e o Valproato. Outros fármacos associados a abortamentos podem ser consultados na Tabela VII.

Verificou-se ainda que metade das grávidas (50%) que realizaram abortamentos fez suplementação com ácido fólico antes do início da concepção.

Relativamente à indução do parto foram registados 12 casos de indução do parto. Foi nas mulheres sem terapêutica anti-epiléptica que se registou um maior percentagem relativa de induções do parto. No entanto, as diferenças entre os três grupos não foram estatisticamente significativas para permitirem estabelecer uma relação de dependência entre as variáveis. (Tabela VI)

Tabela VI – Abortamentos, Indução do parto e Terapêutica anti-epiléptica

		Terapêutica anti-epiléptica			Total
		Ausência de Terapêutica	Monoterapia	Politerapia	
Abortamentos	Abortamento espontâneo	1	4	7	12
	Interrupção voluntária da gravidez	0	2	1	3
	Gestação anembrionica	1	0	0	1
	Total	2 (7,4%)	6 (7,5%)	8 (16,7%)	16 (10,3%)
Indução do Parto		4 (14,8%)	5 (6,3%)	3 (6,3%)	12 (7,7%)

PROGNÓSTICO DA GRAVIDEZ NA MULHER EPILÉPTICA – CONSEQUÊNCIAS OBSTÉTRICAS E NEONATAIS
DA EPILEPSIA E DOS ANTI-EPILÉPTICOS

Tabela VII - Abortamentos e Fármacos anti-epiléticos

	Gravidezes não evolutivas	Terapêutica Anti-epilética
1	• Abortamento espontâneo	– Carbamazepina – Fenobarbital
2	• Abortamento espontâneo	– Carbamazepina – Lamotrigina
3	• Abortamento espontâneo	– Carbamazepina – Clobazam
4*	• Abortamento espontâneo	– Carbamazepina
5*	• Abortamento espontâneo	– 0
6	• Abortamento espontâneo	– Carbamazepina – Clobazam
7*	• Abortamento espontâneo	– Carbamazepina – Levetiracetam
8*	• Abortamento espontâneo	– Levetiracetam – Lamotrigina
9*	• Abortamento espontâneo	– Acetato de eslicarbazepina – Clobazam
10	• Abortamento espontâneo	– Clobazam
11	• Abortamento espontâneo	– Valproato – Fenobarbital
12*	• Abortamento espontâneo	– Carbamazepina
13*	• Interrupção médica da gravidez (mielomeningocelo)	– Valproato
14	• Interrupção médica da gravidez (mielomeningocelo)	– Carbamazepina – Clobazam
15*	• Interrupção médica da gravidez (anidrámnio)	– Valproato
16	• Gestação anembrionica	– 0

* Mulheres que se encontravam a fazer suplementação com ácido fólico antes da concepção

Quanto ao tipo de parto, foram registados 141 partos incluindo dois partos de gémeos. A cesariana foi o tipo de parto mais frequente (44,6%), seguida do parto eutócico (33,1%) e por último o parto instrumental (12,1%). Em 16 casos não houve registo de parto devido à interrupção da gravidez. Relativamente à relação entre o tipo de parto e o tipo de terapêutica anti-epilética realizada verificou-se que as variáveis não são independentes (teste qui-quadrado com estatística $K = 15,124$ e $p = 0,019$). As grávidas que realizaram parto instrumental, apresentam uma maior probabilidade de terem realizado monoterapia durante a gestação (78,9%). Também nas grávida a realizar politerapia registou-se uma menor probabilidade do parto ser instrumental (4,2%). Estatisticamente significativo é também o facto de as grávidas que não realizaram qualquer tipo de terapêutica terem uma maior probabilidade do parto ser eutócico. Apesar de nas mulheres a realizar politerapia a percentagem de cesarianas ser 50%, de nas mulheres em monoterapia ser de 46,3% e de nas mulheres sem terapia ser de apenas 29,6%, estas diferenças não são estatisticamente significativas. (Tabela VIII)

PROGNÓSTICO DA GRAVIDEZ NA MULHER EPILÉPTICA – CONSEQUÊNCIAS OBSTÉTRICAS E NEONATAIS
DA EPILEPSIA E DOS ANTI-EPILÉPTICOS

Tabela VIII - Tipo de parto e Terapêutica anti-epiléptica

		Terapêutica			Total	
		Ausência de terapêutica	Monoterapia	Politerapia		
Tipo de Parto	Sem registo*	N.º	2	6	8	16
		% within Tipo de Parto	12,5	37,5	50,0	100,0%
		% within Terapêutica	7,4	7,3	16,7	10,2%
	Cesariana	N.º	8	38	24	70
		% within Tipo de Parto	11,4	54,3	34,3	100,0%
		% within Terapêutica	29,6	46,3	50,0	44,6
	Eutócico	N.º	15	23	14	52
		% within Tipo de Parto	28,8	44,2	26,9	100,0%
		% within Terapêutica	<u>55,6</u>	28,0	29,2	33,1
	Instrumental	N.º	2	15	2	19
		% within Tipo de Parto	10,5	<u>78,9</u>	10,5	100,0%
		% within Terapêutica	7,4	18,3	<u>4,2</u>	12,1

*Casos de gravidez não evolutiva

Relativamente à ocorrência de hemorragias no pós-parto, apenas se registaram 3 casos (1 numa mulher sem terapêutica anti-epiléptica e 2 em mulheres em monoterapia), não sendo o número de casos suficiente para estabelecer qualquer relação de dependência entre as variáveis.

Dados neonatais

Relativamente à idade gestacional dos recém-nascidos a maioria encontra-se no intervalo de [37-40[semanas. Das mulheres que não realizaram terapêutica anti-epiléptica durante a gestação apenas uma (4%) teve um parto antes das 37 semanas, enquanto que nas mulheres a realizar monoterapia essa percentagem foi de 10,5% e de 12,5% nas mulheres a realizar politerapia. No entanto, estas variáveis são independentes e não existem diferenças estatisticamente significativas entre os valores encontrados. (Tabela IX)

Tabela IX - Idade Gestacional e Terapêutica anti-epiléptica

		Tipo de Terapêutica			Total
		Ausência de Terapêutica	Monoterapia	Politerapia	
Idade Gestacional	<34	0	3 (3,9%)	1 (2,5%)	4
	[34-37[1 (4%)	5 (6,6%)	4 (10%)	10
	[37-40[15 (60%)	55 (72,4%)	26 (65%)	96
	≥40	9 (36%)	13 (17,1%)	9 (22,5%)	31
Total		25	76	40	141

Quanto ao sexo dos recém-nascidos a sua distribuição foi semelhante entre os dois sexos com 71 do sexo feminino (50,4%) e 70 do sexo masculino (49,6%).

O peso, comprimento e perímetro cefálico dos recém-nascidos foram agrupados em percentis consoante a idade gestacional, de acordo com as *Tabelas de Somatometria de Lubchenco et al.*

Relativamente ao peso dos recém-nascidos e a sua relação com o tipo de terapêutica realizada durante a gravidez, verificou-se que são variáveis independentes, não havendo diferenças significativas entre os três grupos (K = 10,091 com p=0,433). No entanto, o grupo em politerapia foi o único a registar dois casos (5,1%) de recém-nascidos abaixo do percentil 10 de peso. (Tabela X)

Relativamente ao comprimento e ao perímetro cefálico dos recém-nascidos apenas conseguiram ser registados 39 e 37 casos, respectivamente. Tanto para o comprimento (K = 7,812 com p=0,647) como para o perímetro cefálico (K= 6,625 com p = 0,578), não foram encontradas diferenças significativas entre os três grupos, verificando-se que são variáveis independentes relativamente ao tipo de terapêutica anti-epiléptica. Relativamente ao comprimento, apenas no grupo a realizar politerapia se registou um caso abaixo do percentil 10. Enquanto que no perímetro cefálico não se registaram casos abaixo do percentil 10 em nenhum dos três grupos. (Tabela X)

Tabela X - Percentis de peso, comprimento e perímetro cefálico e Terapêutica anti-epiléptica

		Terapêutica Anti-epiléptica			Total
		Ausência de Terapêutica	Monoterapia	Politerapia	
Percentil de Peso	<10	0	0	2 (5,1%)	2
	[10,25[4 (16%)	7 (9,3%)	2 (5,1%)	13
	[25,50[6 (24%)	18 (24%)	11 (28,2%)	35
	[50,75[8 (32%)	20 (26,7%)	13 (33,3%)	41
	[75,90[4 (16%)	21 (28%)	6 (15,4%)	31
	≥ 90	3 (12%)	9 (12%)	5 (12,8)	17
Total		25	75	39	139
Percentil de Comprimento	<10	0	0	1 (9,1%)	1
	[10,25[2 (15,4%)	1 (6,7%)	0	3
	[25,50[3 (23,1%)	3 (20%)	3 (27,3%)	9
	[50,75[6 (46,2%)	5 (33,3%)	3 (27,3%)	14
	[75,90[2 (15,4%)	4 (26,7%)	2 (18,2%)	8
	≥ 90	0	2 (13,3%)	2 (18,2%)	4
Total		13	15	11	39
Percentil de Perímetro Cefálico	[10,25[1 (7,7%)	1 (7,1%)	0	2
	[25,50[4 (30,8%)	1 (7,1%)	2 (20%)	7
	[50,75[3 (23,1%)	1 (7,1%)	2 (20%)	6
	[75,90[3 (23,1%)	5 (35,7%)	4 (40%)	12
	≥ 90	2 (15,4%)	6 (42,9%)	2 (20%)	10
	Total		13	14	10

Quanto ao Índice de Apgar dos recém-nascidos, foi avaliado o valor registado ao quinto minuto em termos de ser <7 ou ≥ 7 . Apenas foi registado um caso de um recém-nascido, cuja mãe estava medicada em monoterapia com Valproato, em que o Índice de Apgar foi <7 no quinto minuto, não havendo por isso diferenças significativas entre os três grupos.

Relativamente à reanimação dos recém-nascidos no pós-parto, foram apenas registados 3 casos em que esta foi realizada não sendo o número de casos suficiente para estabelecer uma relação entre a terapêutica anti-epiléptica e a realização de reanimação no recém-nascido. Dos 3 casos registados, um estava associado à monoterapia com Carbamazepina, os outros 2 estavam associados à monoterapia com Valproato, um deles num recém-nascido com dismorfia da face e malformações músculo-esqueléticas.

Quanto à ocorrência de malformações congénitas major, registaram-se 17 casos de malformações. Na maioria dos casos a grávida encontrava-se a realizar terapêutica anti-epiléptica e em apenas 3 casos a grávida não estava a fazer medicação.

Verificou-se que a incidência relativa de malformações congénitas nos três grupos definidos para o tipo de terapia foi semelhante e por isso independente da terapêutica anti-epiléptica realizada durante a gestação. (Tabela XI)

Tabela XI - Malformações congénitas e Terapêutica anti-epiléptica

	Terapêutica Anti-epiléptica			Total
	Ausência de terapêutica	Monoterapia	Politerapia	
Malformações Congénitas	3 (12%)	9 (11,8%)	5 (12,5%)	17 (12,0%)

As malformações congénitas registadas englobam malformações do sistema nervoso central, malformações cardíacas, malformações genito-urinárias, malformações músculo-esqueléticas e dismorfias da face. Os dois casos de malformações do sistema nervoso central registados estão associados à interrupção médica da gravidez.

Verificou-se que os fármacos mais associados à ocorrência de malformações foram o Valproato, presente em 9 dos 16 casos de malformações, seguido da Carbamazepina, presente em 4 casos. Outros fármacos presentes em casos de malformações foram o Clobazam, Fenobarbital, Lamotrigina, Pregabalina e Topiramato. No entanto, todos eles, à excepção do Topiramato, quando presentes em caso de malformação, encontravam-se associados quer ao Valproato quer à Carbamazepina. (Tabela XII)

PROGNÓSTICO DA GRAVIDEZ NA MULHER EPILÉPTICA – CONSEQUÊNCIAS OBSTÉTRICAS E NEONATAIS
DA EPILEPSIA E DOS ANTI-EPILÉPTICOS

Verificou-se ainda que apenas 4 mulheres (23,5%) cujos recém-nascidos apresentaram malformações fizeram suplementação com ácido fólico antes do início da concepção.

Tabela XII - Malformações congênitas e Fármacos anti-epilépticos

Tipo de Malformação Congênita		Terapêutica Anti-epiléptica
1	• Malformação do SNC – Mielomeningocele	▪ Carbamazepina ▪ Clobazam
2*	• Malformação do SNC • Malformação genito-urinária – Mielomeningocele – Dilatação pielo-calicial	▪ Valproato
3*	• Malformação cardíaca – Comunicação inter-ventricular	▪ Carbamazepina
4	• Malformação cardíaca – Sem outra especificação	▪ Valproato ▪ Lamotrigina ▪ Pregabalina
5	• Malformação cardíaca • Malformação músculo-esquelética – Defeito do septo interauricular tipo Ostium Secundum – Malformação minor dos dedos das mãos	▪ Valproato ▪ Clobazam
6	• Malformação músculo-esquelética – Mau posicionamento da mão direita	▪ Valproato
7	• Malformação músculo-esquelética – Talipes Varus	▪ Topiramato
8	• Malformação músculo-esquelética – Malformação congênita do pé direito	▪ Carbamazepina
9	• Dismorfia da face – Malformação congênita da face e pescoço	▪ Valproato ▪ Fenobarbital
10	• Dismorfia da face • Malformação músculo-esquelética • Atraso do desenvolvimento psicomotor – Síndrome dismórfico: Face particular, base alargada do nariz, implantação baixa dos pavilhões auriculares, – Clinodactilia dos 5º dedos dos pés; aumento do espaço interdigital do 1º e 2º dedos dos pés. – Síndrome do valproato	▪ Valproato
11*	• Malformação genito-urinária – Megaurter obstrutivo - dilatação pielo-calicial bilateral	▪ Valproato
12	• Malformação genito-urinária – Malformação congênita obstructiva do bacinete e ureter – Dilatação pielocalicial do rim esquerdo – Megaureter – Rim displásico	▪ Carbamazepina
13	• Malformação genito-urinária – Obstrução congênita da junção uretero-piélica	▪ Valproato ▪ Lamotrigina ▪ Pregabalina
14	• Malformação genito-urinária – Obstrução congênita da junção uretero-piélica	▪ 0
15*	• Malformação genito-urinária – Malformação congênita obstructiva do bacinete e ureter	▪ 0
16	• Malformação genito-urinária – Malformação congênita obstructiva do bacinete e ureter	▪ 0
17	• Malformações sem outra especificação – Malformações congênitas múltiplas – Atraso não especificado do desenvolvimento	▪ Valproato

SNC – Sistema Nervoso Central

* Mulheres que se encontravam a fazer suplementação com ácido fólico antes da concepção

DISCUSSÃO:

No que diz respeito à doença epiléptica, neste estudo registou-se um agravamento das crises epiléticas durante a gestação em cerca de 15,5% das mulheres. Comparativamente com outros estudos, este valor é ligeiramente inferior, talvez em parte devido à maioria das grávidas neste estudo estar sob terapêutica anti-epiléptica e com um bom controlo da doença antes da gravidez.

A realização de uma consulta de pré-concepção foi apenas realizada em 27,1% das grávidas que participaram no estudo. Este valor é relativamente baixo, tendo em consideração a importância desta consulta para o planeamento da gravidez, para o esclarecimento de dúvidas e medos e para eventuais adaptações terapêuticas e suplementações vitamínicas. Constatou-se que nas mulheres com mais de 35 anos a percentagem que realizou consulta de pré-concepção foi superior relativamente às mulheres com idade igual ou inferior a 35 anos. Esta diferença pode dever-se ao facto de uma gravidez após os 35 anos poder estar associada a um maior risco de problemas.

A suplementação com ácido fólico foi prescrita a todas as mulheres incluídas no estudo (excepto no caso da gravidez anembrionica). No entanto, apenas 27,7% iniciaram este suplemento antes da concepção. Este valor é relativamente baixo, uma vez que é nos primeiros meses de gestação que um défice de ácido fólico provocado pelos anti-epilépticos tem maior probabilidade de provocar graves consequências no desenvolvimento fetal, nomeadamente na ocorrência de malformações congénitas. Verificou-se ainda que nas grávidas que realizaram abortamentos, cerca de 50% não fez ácido fólico no período pré-concepcional. E quanto às grávidas cujos recém-nascidos registaram malformações congénitas 76,5% não fez ácido fólico no período pré-concepcional.

A suplementação com vitamina K nas últimas semanas de gravidez foi prescrita a 56,1% das grávidas. Apesar de controversa, verificou-se que esta medida preventiva da ocorrência de hemorragias fetais no pós-parto ainda é tomada na maioria das gravidezes.

Relativamente aos dados obstétricos, neste estudo não foi possível estabelecer uma relação de dependência entre algumas das complicações obstétricas e do parto e o tipo de terapêutica anti-epiléptica realizada durante a gestação.

Verificou-se que a maioria das grávidas que realizaram abortamentos estava sob terapêutica anti-epiléptica e que o grupo que estava a realizar politerapia teve uma maior incidência de abortamentos relativamente aos outros dois grupos. No entanto, esta diferença não foi estatisticamente significativa, pelo que não se verificou que um maior número de fármacos estivesse associado a um maior risco de abortamento, como seria de esperar segundo estudos anteriores.

Também não se verificou, como em determinados estudos, que o risco de indução do parto fosse superior em grávidas a utilizar um maior número de medicação. Pelo contrário, neste estudo, a probabilidade de indução de parto foi superior nas grávidas sem terapêutica anti-epiléptica. No entanto, esta diferença não apresenta significância estatística que nos permita afirmar que as grávidas sem terapêutica epilética têm maior risco de indução de parto.

De destacar foi o facto de a cesariana ser o tipo de parto mais frequente nas grávidas com epilepsia, correspondendo a cerca de metade dos partos realizados. O tipo de parto foi também a única variável que apresentou algum grau de dependência relativamente ao tipo de terapêutica anti-epiléptica. Neste estudo verificou-se com algum grau de relevância que nas grávidas que não realizaram qualquer terapêutica houve uma maior probabilidade de o parto ser eutócico. Verificou-se também que das mulheres que realizaram parto instrumental existe uma maior probabilidade de estas terem realizado monoterapia. Estes achados estão de acordo com alguns estudos anteriores que associam a epilepsia e o uso de anti-epiléticos a uma maior risco de partos não-naturais. Também se verificou neste estudo que a probabilidade de o parto ser uma cesariana foi superior em grávidas em politerapia, quando comparadas com grávidas em monoterapia e nestas últimas também foi superior do que nas grávidas sem terapêutica. Apesar disso, as diferenças não foram estatisticamente significativas para afirmar que o risco de cesariana é tanto maior quando maior for o número de fármacos anti-epiléticos.

Neste estudo, o número de casos de hemorragias no pós-parto (n=3) foi demasiado reduzido para ser possível comparar a sua incidência nos três grupos terapêuticos definidos. Desta forma, não foi possível confirmar a maior incidência de hemorragias no pós-parto associadas ao uso de um maior número de fármacos, como é demonstrado em alguns estudos.

Relativamente aos dados neonatais, o presente estudo não permitiu estabelecer uma relação de dependência entre a ocorrência de malformações fetais e outras alterações antropométricas e fisiológicas nos recém-nascidos e o tipo de terapêutica anti-epiléptica realizada durante a gestação.

Nas mulheres que participaram no estudo a probabilidade de terem um recém-nascido pré-termo (<37 semanas) foi superior nas que realizaram politerapia, do que nas que realizaram monoterapia e nestas últimas superior do que naquelas sem terapêutica. Apesar disso, não existem diferenças estatisticamente significativas que permitam afirmar que ao uso de uma maior quantidade de medicação anti-epiléptica está associada uma menor idade gestacional dos recém-nascidos, como é demonstrado em alguns estudos.

Também no que diz respeito ao peso, comprimento e perímetro cefálico dos recém-nascidos não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos a realizar diferentes tipos de terapia. No entanto, foi apenas no grupo a realizar politerapia que se registaram casos de recém-nascidos com peso e/ou comprimento abaixo do percentil 10. De qualquer forma,

neste estudo não foi possível confirmar a relação, demonstrada em alguns estudos, entre o baixo peso, menor comprimento e menor perímetro cefálico ao nascer com a maior quantidade de fármacos anti-epilépticos usados durante a gestação. Relativamente ao comprimento e perímetro cefálico o reduzido número de casos obtidos por falta de registo de informação no processo clínico pode ter contribuído para o facto de não se conseguir estabelecer uma relação entre as variáveis em estudo.

Relativamente ao Índice de Apgar, o facto de apenas existir em todo o estudo um recém-nascido com <7 pontos no quinto minuto fez com que não houvesse diferenças entre os três grupos terapêuticos. Desta forma, não foi possível demonstrar a associação, presente em outros estudos, entre um menor valor de Apgar e o maior número de fármacos anti-epilépticos usados durante a gestação.

O número de reanimações de recém-nascidos registado neste estudo (n=3) foi demasiado reduzido para ser possível comparar a sua incidência nos três grupos terapêuticos definidos. Desta forma, também não foi possível confirmar a hipótese de existir uma maior risco de reanimação associado ao uso de um maior número de fármacos anti-epilépticos.

Neste estudo, a taxa de malformações congénitas em recém-nascidos de mulheres epiléticas foi cerca de 12%, valor que é relativamente mais elevado do que o observado em outros estudos. Verificou-se que a grande maioria dos casos ocorreu em mães a realizar terapêutica anti-epiléptica. No entanto, a taxa de ocorrência de malformações fetais foi semelhante nos três grupos terapêuticos definidos, pelo que neste estudo não é possível afirmar que a ocorrência de malformações em mulheres a fazer terapêutica anti-epiléptica seja tanto maior quanto maior for o número de fármacos utilizado, tal como é demonstrado em alguns estudos. O tipo de malformações registadas neste estudo está de acordo com as malformações mais prevalentes em outros estudos do género. Os dois fármacos mais associados à ocorrência de malformações foram o Valproato e a Carbamazepina, o que está de acordo com vários estudos que demonstram o papel destes dois fármacos na ocorrência de várias malformações.

Para aumentar a significância estatística deste estudo de forma a melhorar os resultados obtidos seria recomendável em estudos posteriores aumentar o tamanho da amostra e equilibrar a distribuição dos indivíduos pelos três grupos definidos para o tipo de terapêutica anti-epiléptica. Seria também importante entrar em linha de conta com outras variáveis que podem ter influenciado os resultados obtidos, nomeadamente outras patologias maternas e familiares, dosagens dos fármacos anti-epilépticos, alterações realizadas durante a gestação, níveis séricos dos fármacos, nível sócio-económico do agregado familiar, acesso a registos dos recém-nascidos e acompanhamento destes durante os primeiros anos de vida para avaliação do seu desenvolvimento psico-motor.

CONCLUSÃO:

Com a realização deste estudo não foi possível comprovar que o tipo de terapêutica anti-epiléptica (ausência de terapia, monoterapia ou politerapia) realizada por grávidas com epilepsia influenciasse a ocorrência de complicações obstétricas e do parto (abortamentos, indução do parto, hemorragias pós-parto) e a ocorrência de malformações fetais e de alterações antropométricas e fisiológicas nos recém-nascidos (atraso de crescimento intra-uterino, nascimento pré-termo, baixo peso ao nascer, menor perímetro cefálico e baixo índice de Apgar).

O tipo de parto foi a única variável afectada de forma significativa pelo tipo de terapêutica anti-epiléptica. Verificou-se que a cesariana foi o tipo de parto mais comum nas mulheres epiléticas em geral, que na ausência de terapia anti-epiléptica é mais provável a realização de partos eutócicos e que caso o parto seja instrumental é mais provável que a grávida tenha realizado monoterapia com anti-epiléticos durante a gestação.

Dada a relevância do tema, propõe-se a realização de estudos futuros que possam clarificar as hipóteses colocadas e superar as dificuldades e limitações do presente estudo.

Agradecimentos:

À Dra. Clara Moreira, orientadora deste trabalho, pela inspiração e pela grande disponibilidade e ajuda na realização deste estudo.

Ao Dr. Mondim, pela ajuda prestada na realização da análise estatística.

A todos os funcionários dos Serviços de Arquivo da Maternidade Júlio Dinis e do Hospital de Santo António que ajudaram no levantamento dos processos clínicos requisitados.

REFERÊNCIAS:

1. Chen Y. *et al.* (2009). Effect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Archives of Neurology*, **66**: 979-984.
2. Swartje J. *et al.* (1998). Pregnancy and Epilepsy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* **79**: 3-11.
3. Hill D. *et al.* (2010). Teratogenic effects of antiepileptic drugs. *Expert Rev Neurother*, **10**: 943-959.
4. Caughey A. *et al.* (2012). Seizures Disorders in Pregnancy. *eMedicine*. Acedido a 18 de Maio de 2012, em: <http://emedicine.medscape.com/article/272050-overview>
5. Schachter S. (2012). Management of epilepsy and pregnancy. *UpToDate*. Acedido a 18 de Maio de 2012, em <http://www.uptodate.com/contents/management-of-epilepsy-and-pregnancy>
6. Reece E. *et al.* (2007). *Clinical Obstetrics – The Fetus & Mother*. Third Edition, Blackwell Publishing. USA.
7. Fauci, A. *et al.* (2008) *Harrison's Principles of Internal Medicine*. Chapter 363: Seizures and Epilepsy. 17th Edition, Mc Graw Hill Companies, Inc. USA.
8. Morrow J. *et al.* (2006). Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **77**: 193-198.
9. Schmidt D. *et al.* (1983). Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, **46**: 751-755.
10. Thomas SV. (2011). Managing epilepsy in pregnancy. *Neurol India*, **59**: 59-65.
11. Harden C. *et al.* (2009). Practice Parameter update: Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): Obstetrical complications and change in seizure frequency. *American Academy of Neurology*, **73**: 126-132.
12. Kaneko S. *et al.* (1999). Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Research*, **33**: 145-158.
13. Meadora K. *et al.* (2009). Antiepileptic drug use in women of childbearing age. *Epilepsy & Behavior*, **15**: 339-343.
14. Katz J. *et al.* (2001). Current Management of Epilepsy and Pregnancy: Fetal Outcome, Congenital Malformations, and Developmental Delay. *Epilepsy & Behavior*, **2**: 119–123.
15. Mawer G. *et al.* (2010). Pregnancy with epilepsy: obstetric and neonatal outcome of a controlled study. *British Epilepsy Association*, **19**: 112-119.
16. Crawford P. *et al.* (2005). Best Practice Guidelines for the Management of Women with Epilepsy. *Epilepsia*, **46**: 117-124
17. Sabers A. (2009). Influences on seizure activity in pregnant women with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **15**: 230-234.