



## **Análise das complicações maternas e fetais decorrentes da epilepsia e seu manejo durante a gravidez**

### **Analysis of maternal and fetal complications resulting from epilepsy and its management during pregnancy**

DOI: 10.56238/isevjhv2n6-001

Recebimento dos originais: 25/10/2023

Aceitação para publicação: 15/11/2023

#### **Débora Letícia Correia Ishii**

Especialista em clínica médica, Hospital Regional de Presidente Prudente

#### **Júlia Alves Mozini**

Especialista em clínica médica, Hospital Regional de Presidente Prudente

#### **Raphael Navarro Aquilino**

Especialista em clínica médica, Hospital Regional de Presidente Prudente

#### **Nicole Yuri Koyama**

Médica, Hospital Regional de Presidente Prudente

#### **Carolina Bertini Bonini**

Residente em clínica médica, Hospital de Base de São José do Rio Preto

### **RESUMO**

A epilepsia é uma desordem cerebral que ocorre devido a descargas elétricas excessivas e se manifesta a partir de crises epiléticas. Na gravidez o controle das crises pode se tornar mais difícil devido a alterações orgânicas que ocorrem nesse período. O regime de Fármacos Antiepiléticos (FAE) usado na gestação irá influenciar o desenvolvimento fetal, trazendo como consequência tanto anormalidades congênitas como alterações no desenvolvimento infantil. O objetivo deste trabalho é analisar as potenciais complicações maternas e fetais decorrentes da própria epilepsia e/ou de seu manejo clínico durante a gestação. Foram analisados 35 prontuários e realizada entrevista de mulheres com CID G40.0 a G40.9, que ficaram grávidas durante o período de 2005 a 2017. Depois da coleta de dados, foi feita análise estatística utilizando o teste exato de Fisher e análise estatística simples com os dados obtidos. Concluiu-se que o tipo de FAE, bem como seu regime com maior potencial teratogênico, ainda tem sido amplamente utilizado por grávidas com epilepsia, demonstrando a necessidade de conscientização para melhor manejo terapêutico para essas pacientes.

**Palavras-chaves:** Epilepsia, Gravidez, Anormalidades congênitas, Desenvolvimento infantil.

### **1 INTRODUÇÃO**

A epilepsia é uma desordem cerebral que ocorre devido ao excesso de descargas elétricas em um grupo de células, caracterizada por predisposição persistente a gerar crises epiléticas e as

suas consequências neurobiológicas, cognitivas e psicossociais <sup>(1,2)</sup>. As crises epilépticas variam em frequência, podendo ser de menos de uma por ano até várias durante o dia <sup>(1)</sup>.

Vários desafios permeiam o clínico quando este se depara com a epilepsia em mulheres. Isso porque é uma doença que pode afetar diferentes fases do ciclo reprodutivo: desenvolvimento sexual, gravidez, aleitamento materno e menopausa <sup>(3)</sup>.

A gestação produz alterações fisiológicas, hormonais e psicológicas, algumas das quais ou todas podem colaborar para a redução do limiar convulsivo. Essas alterações fisiológicas modificam a farmacocinética das FAE, levando a diminuição dos níveis plasmáticos das medicações e ao agravamento das crises na gestante epiléptica <sup>(4)</sup>.

Epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns do mundo, afetando aproximadamente 50 milhões de pessoas <sup>(1)</sup>. Sua prevalência ao longo da vida varia de 0,6% para países desenvolvidos a 1,5% para os em desenvolvimento <sup>(5)</sup>. Segundo dados obtidos pelo DATASUS, a epilepsia afeta em torno de 14 mil pessoas de 0 a 14 anos de idade e pouco mais de 186 mil pessoas acima de 15 anos <sup>(6)</sup>. Durante o período gestacional ela tem uma prevalência que varia de 0,3 a 0,7% <sup>(7,8,9)</sup>.

A exposição a FAE durante a gravidez aumenta o risco de malformações congênicas, como defeitos craniofaciais, fissuras orofaciais e defeitos cardíacos <sup>(3)</sup>. Sua incidência na população geral é de 1-2%, enquanto que nas grávidas que fazem uso de FAE em monoterapia é de 4-9% <sup>(10,11)</sup>.

O uso de FAE durante a gestação está ainda relacionado a alterações no Desenvolvimento Neuropsicomotor (DNPM), sendo o valproato (VPA) o que causa déficits mais importantes e a lamotrigina (LTG) e o levotiracetam os que estão relacionados a menos eventos. Sendo importante também considerar que o tratamento em politerapia aumenta os riscos de alterações <sup>(12)</sup>.

A escolha das medicações adequadas, e menos teratogênicas para o controle da epilepsia materna, em monoterapia e com a menor dose efetiva, é fundamental para diminuir o risco de anormalidades congênicas e alterações no desenvolvimento infantil. Considerando a falta de planejamento de grande parte das gestações e tendo em vista que a etapa crítica do desenvolvimento fetal ocorre até o primeiro trimestre, é imprescindível um ajuste terapêutico pré-concepcional para todas as mulheres epilépticas em idade reprodutiva, além da suplementação de ácido fólico antes e durante o período gestacional <sup>(12,13)</sup>.

O objetivo deste trabalho é analisar as potenciais complicações maternas e fetais decorrentes da própria epilepsia e/ou de seu manejo clínico durante a gestação.

## 2 REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A epilepsia tem uma prevalência que varia de 0,3 a 0,7% durante o período gestacional<sup>(7,8,9)</sup>.

A gestação não é contraindicada em casos de epilepsia, sendo que 95% das mulheres tratadas com fármacos antiepiléticos durante esse período passam por ele de forma segura. É extremamente necessário discutir com a paciente as possibilidades de teratogenicidade dos fármacos e também os riscos esperados na gravidez<sup>(16)</sup>.

O tratamento farmacológico da epilepsia visa evitar convulsões, visto que crises tônico-clônicas generalizadas podem causar efeitos adversos ao feto. Elas podem levar a hipóxia, causando danos irreversíveis ao sistema nervoso central e em casos de hipóxia prolongada, pode ocorrer morte fetal<sup>(17)</sup>. Além disso, há casos em que traumas decorrentes de convulsões podem levar a hemorragia intracraniana no feto<sup>(18)</sup>.

As taxas verificadas para malformações associadas ao uso de drogas antiepiléticas durante a gestação para primeiro, segundo e terceiro trimestre foram, respectivamente, 6,7%, 6,8% e 5,3%<sup>(19)</sup>. Além dos desfechos fetais, alterações maternas também podem ocorrer, como hemorragia no pós-parto, aborto espontâneo, distúrbios hipertensivos, indução de trabalho de parto e cesariana<sup>(20)</sup>.

A escolha da melhor medicação para o tratamento da mulher em idade fértil deve se basear no menor potencial teratogênico e na utilização da droga, sempre que possível, em monoterapia. O VPA é a droga com maior evidência de induzir malformações, devendo ser evitada no período gestacional. A LTG é o fármaco com maior evidência de segurança, mas ainda assim, o seu uso traz maiores riscos de malformações quando comparado ao da população geral. É indicada a suplementação de ácido fólico antes e durante a gestação, para reduzir defeitos do tubo neural<sup>(13)</sup>.

Os FAE estão sendo relacionados, em muitos estudos, como responsáveis por alterações no desenvolvimento neuropsicomotor de crianças expostas a eles durante o período gestacional. O VPA é o que afeta de forma mais severa esse desenvolvimento, seguido do fenobarbital (PBT) e fenitoína (PHT). Enquanto que a LTG e o levetiracetam (LEV) são considerados os mais seguros para o desenvolvimento cognitivo. Em relação a monoterapia ou politerapia a segunda opção se mostra mais arriscada para o desenvolvimento desses déficits, principalmente se houver o uso de VPA<sup>(12)</sup>.

Durante o período gestacional as concentrações plasmáticas das drogas antiepiléticas podem variar como consequência das alterações na sua absorção, na depuração hepática e renal, ao aumento do volume plasmático e a indução enzimática provocada pelos hormônios esteroides<sup>(13)</sup>. Os níveis séricos dos fármacos devem tentar ser mantidos próximos aos encontrados na

preconcepção, sendo que, as vezes é necessário fazer ajuste de dose, para evitar crises epiléticas<sup>(4)</sup>.

### 3 METODOLOGIA

O estudo realizado é do tipo quantitativo e transversal. A pesquisa quantitativa analisa hipóteses de dados objetivos, utilizando-se basicamente da estatística<sup>(21)</sup>. Os estudos transversais analisam uma amostra de determinada população verificando, concomitantemente, a exposição a fatores de risco e o desenvolvimento ou não de morbidades<sup>(22)</sup>.

Os dados foram coletados no prontuário de pacientes do ambulatório de neurologia de um hospital de grande porte do oeste paulista, onde são atendidas alta e média complexidade. São atendidos em média 100 pacientes mensalmente nesse ambulatório, entre homens e mulheres, maiores de 18 anos, referenciados pela atenção básica do Sistema Único de Saúde (SUS). As doenças atendidas nesse serviço são referentes a problemas neurológicos como: epilepsia, cefaleia, neuropatias, Alzheimer, Parkinson, Esclerose Múltipla, entre outras, sendo que esse rol de doenças é meramente ilustrativo.

Foram analisados 35 prontuários de mulheres com CID G40.0 a G40.9, que ficaram grávidas durante o período de 2005 a 2017. Como critério de inclusão foram selecionados os prontuários de pacientes do sexo feminino em tratamento prévio e/ou durante a gestação, com idade atual entre 18 e 45 anos. O critério de exclusão foi: paciente com diagnóstico de epilepsia após a gestação e pacientes epiléticas menores de 18 anos.

Esses prontuários foram pesquisados pela equipe de Tecnologia da Informação (T.I.) do hospital e depois localizados e separados pela equipe do Serviço Prontuário do Paciente (SPP) para serem analisados. A análise dos prontuários foi feita verificando-se os seguintes itens: idade atual da paciente, idade em que ficou grávida, comorbidades – diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, etilismo, doenças infectocontagiosas, transtornos psiquiátricos -, número de gestações, abortos (se houver, será pesquisada qual a idade gestacional à época do abortamento) e partos prévios, intercorrências na gravidez, classificação do tipo de epilepsia de acordo com a ILAE de 2016, qual o regime de FAE antes e durante a gestação, frequência de crises epiléticas na gravidez, se foi realizado acompanhamento pré-natal e a partir de qual idade gestacional, se foi suplementado ácido fólico no 1º trimestre de gestação, se houve complicações/intercorrências gestacionais, informações sobre o parto – tipo, idade gestacional, peso ao nascer, apgar no 1º e no 5º minuto, perímetro cefálico, se o recém-nascido apresentou malformações congênitas (ao

nascimento ou posteriormente) e se a criança veio a falecer (se sim, qual a data e a causa do óbito). Além disso, a partir dos prontuários, foi obtido o contato telefônico das pacientes.

Após essa fase, as gestantes foram localizadas e foi aplicado um questionário objetivo, na casa da paciente ou no ambulatório do hospital em questão, com o objetivo de colher informações sobre a paciente e a gestação que foram buscadas no prontuário, mas não estavam presentes como: idade atual da paciente, idade em que ficou grávida, comorbidades – diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, tabagismo, etilismo, doenças infectocontagiosas, transtornos psiquiátricos -, número gestações, abortos (se houver, será pesquisada qual a idade gestacional à época do abortamento) e partos prévios, classificação do tipo de epilepsia de acordo com a ILAE de 2016, qual o regime de FAE antes e durante a gestação, frequência de crises epiléticas na gravidez, se foi realizado acompanhamento pré-natal e a partir de qual idade gestacional, se foi suplementado ácido fólico no 1º trimestre de gestação, se houve complicações/intercorrências gestacionais, informações sobre o parto – tipo, idade gestacional, peso ao nascer, apgar no 1º e no 5º minuto, perímetro cefálico, se o recém-nascido apresentou malformações congênitas, ao nascimento ou posteriormente e se a criança veio a falecer, se sim, qual a data e causa do óbito. Podendo ser usada a caderneta de pré-natal da paciente para a obtenção dessas informações.

Os dados obtidos foram transferidos para planilhas do Microsoft Excel e armazenados para a realização de análise estatística. Foi utilizado teste de Fisher e análise estatística.

Os resultados demonstrados através de tabelas e foram interpretados com base em revisão de literatura visando a estabelecer a relevância de tais dados.

Estudo iniciou-se após a aprovação do comitê de ética em pesquisa da UNOESTE. Também foram seguidas as normas éticas vigentes na resolução 466/2012, resguardando sigilo das informações, bem como do anonimato do sujeito que participou da pesquisa de modo que os prontuários de gestantes epiléticas que foram selecionados, mas que não tinham telefone para contato ou que tinham, mas que se recusaram a participar do estudo ou que não atenderam serão descartados. Os dados dos prontuários e os coletados na entrevista sobre a gravidez somente foram utilizados após a participante ter assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

#### **4 RESULTADOS**

Foram avaliadas 35 pacientes, totalizando 51 gestações ocorridas no período de 2005 a 2017. O uso de politerapia foi de 56%, das que usaram politerapia 81% não tiveram a epilepsia controlada. O restante das pacientes fez uso de monoterapia, sendo que 56% destas não tiveram controle de suas crises.

O uso de FAE se apresentou nos seguintes percentuais: Carbamazepina 52%, Fenobarbital 49%, Fenitoína 16%, Valproato 11% e Lamotrigina 8%.

Não foram encontrados casos de malformações congênitas no n pesquisado, independente do controle da epilepsia, dos FAE utilizados e do regime de fármacos utilizados.

Tabela 1 - Relação de cada medicação com o aborto e p-valores do teste exato de Fisher.

Aborto <sup>1</sup>			
Terapia	Sim N (%)	Não N (%)	P-valor
Monoterapia	6 (22%)	21 (78%)	0,7119
Politerapia	3 (14%)	18 (86%)	

Porcentagens dadas em relação ao total de pacientes por terapia

Como mostra a Tabela 3, apenas 14% das gestantes que fazem uso de politerapia já tiveram algum aborto, contra 22% das que fazem monoterapia. De acordo com o p-valor do teste, não houve relação significativa entre o aborto e mono/politerapia.

Tabela 2 - Relação de cada medicação com o controle da epilepsia e p-valores do teste exato de Fisher.

Epilepsia Controlada <sup>1</sup>			
Droga	Sim N (%)	Não N (%)	P-valor
Fenobarbital	7 (14%)	18 (37%)	0,5376
Diazepam	0 (0%)	4 (8%)	0,2876
Fenitoína	3 (6%)	5 (10%)	1
Carbamazepina	6 (12%)	21 (43%)	0,1113
Lamotrigina	1 (2%)	3 (6%)	1
Clonazepam	0 (0%)	2 (4%)	1
Topiramato	0 (0%)	2 (4%)	1
Ácido Valpróico	4 (8%)	2 (4%)	0,0782
Oxcarbamazepina	0 (0%)	2 (4%)	1

<sup>1</sup> Porcentagens dadas em relação ao total de pacientes

Conforme a Tabela 4, não foi encontrada relação estatisticamente significativa entre o controle da epilepsia com o uso das drogas. No entanto, chama atenção que 37% das gestantes do estudo, fazem uso de Fenobarbital, e não tem a epilepsia controlada.

Tabela 3 - Relação de cada medicação com o pré-termo e termo.

Droga	Pré-termo	Termo
Fenobarbital	2 (20%)	17 (30%)
Diazepam	1 (10%)	3 (5%)
Fenitoina	0 (0%)	6 (11%)
Carbamazepina	6 (60%)	17 (30%)
Lamotrigina	1 (10%)	2 (3%)
Clonazepam	0 (0%)	2 (3%)
Topiramato	0 (0%)	2 (3%)
Depakene	0 (0%)	5 (9%)
Oxcarbamazepina	0 (0%)	2 (3%)

<sup>1</sup> Porcentagens dadas em relação ao total de pacientes no termo.

Para os dados da Tabela 5, não foi encontrada relação significativa entre nenhum medicamento e pré-termo ou termo, a um nível de confiança de 5%. Além disso, o coeficiente de correção de Spearman entre o pré-termo e o termo foi igual a 0,57, indicando não haver uma alta relação linear entre estes.

Em relação à associação entre pré-termo e termo com o controle da epilepsia, foi identificado que 5 (10% de todas) gestantes no pré termo não estavam com a epilepsia controlada, assim como 23 (47%) durante o termo. No entanto, o p-valor do teste exato de Fisher foi igual a 1, indicando não haver relação significativa entre pré termo ou termo com o controle da epilepsia.

Das 49 gestações que foi colhido dados sobre pré-natal, apenas 5 (10%) não fizeram o pré-natal, contra 44 (90%) que procuraram o serviço.

Das 45 gestantes para as quais se conseguiu informação sobre suplementação de ácido fólico nas primeiras 12 semanas, 35 (78%) fizeram suplementação e 10 (22%), não.

#### 4 DISCUSSÃO

CBZ, PHT, LMT e levotiracetam são considerados relativamente mais seguros para serem usados durante a gravidez em relação aos outros FAE<sup>(12)</sup>. Já o PBT tem um risco mais elevado de causar malformações, junto ao VPT e o Topiramato. Apesar do comprovado risco teratogênico do VPT, ainda é utilizado na prática clínica<sup>(13)</sup>. A epilepsia de difícil controle é conceituada como o não alcance do controle das crises após utilizar um FAE com níveis e doses máximas. Quando não há controle com o uso de monoterapia é introduzido mais medicamentos<sup>(23)</sup>.

A politerapia oferece maior risco de atraso do DNPM devido à exposição aos fármacos durante os três trimestres gestacionais, além de ser um marcador da frequência e gravidade dos ataques, pois revela uma epilepsia de difícil controle. A monoterapia é a preferência das

prescrições para reduzir as malformações. Estudos mostram que a politerapia e o tratamento com VPT estão mais associados a efeitos adversos nos filhos de mães epiléticas a longo prazo<sup>(12,13)</sup>.

O VPA é o que afeta de forma mais severa o desenvolvimento da criança, seguido do PBT e PHT<sup>(12)</sup>. Este trabalho evidenciou que 37% das gestantes do estudo fazem uso de PBT, uma droga com alto potencial teratogênico e não tem a epilepsia controlada. Não foi encontrado na literatura evidências de que o uso do PBT tem eficácia reduzida para a manutenção do controle das crises epiléticas.

Foi verificado que o controle das crises e o tipo de FAE utilizado durante a gestação não teve relação com a idade gestacional do RN no momento do parto. Trabalhos apontam que as convulsões durante a gravidez não estão relacionadas a complicações fetais, exceto nos casos de hipóxia materna, com conseqüente bradicardia fetal, reversível com o término da convulsão<sup>(24,25)</sup>. No entanto, alguns estudos relataram risco de parto prematuro em mulheres com epilepsia não tratada em comparação com mulheres sem epilepsia<sup>(26,27)</sup>. Em um coorte anterior ficou evidenciado que grávidas epiléticas e tabagistas tiveram um risco aumentado de parto prematuro<sup>(28)</sup>.

Foi encontrado que a maioria das mulheres fizeram pré-natal e suplementação de ácido fólico. Sendo considerado um fator protetor ao risco de malformações do tubo neural<sup>(29)</sup>.

## 5 CONCLUSÃO

Foi concluído que muitas gestantes ainda utilizam drogas como o VPT e o PBT, e a politerapia, sem ter sucesso no tratamento. A politerapia e as medicações não seguras para a gravidez podem levar a malformações e atraso no DNPM, mesmo não tendo sido evidenciado no presente trabalho. Com isso verificou-se a importância de uma avaliação com neurologista para melhor adequação dos FAE, preferencialmente pré-concepção, e assim, obter o controle da epilepsia de forma menos prejudicial ao feto.

O tratamento com FAE em mulheres na menacme requer cuidados especial na escolha de drogas menos teratogênicas e na menor dose possível para obtenção do controle das crises levando em consideração a possibilidade de a paciente engravidar por falta ou falha de método anticoncepcional, especialmente se houver transtornos mentais concomitantes. Sendo importante orientar a não interrupção da terapia com FAE ao descobrir a gravidez.

## REFERÊNCIAS

- World Health Organization. Epilepsy. Fact Sheet No. 999 [Internet]. 2016. [acesso em 2016 nov 21]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>
- Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(4):470-2.
- Bangar S, Shastri A, El-Sayeh H, Cavanna AE. Women with epilepsy: clinically relevant issues. *Funct Neurol*. 2016 jul-set;31(3):127–34.
- Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders Review*. 2016; 9(2):118–29.
- Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, Sander JW, Newton CR. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: A meta-analytic approach. 2010;51(5):883–90.
- Brasil. Ministério da Saúde. Departamento de Atenção Básica. Sistema de Informação de Atenção Básica – SIAB. Epilepsia 0a14a e 15a+ segundo Município [internet]. Brasília; 2015. [acesso em 2016 nov 21]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?siab/cnv/SIABFbr.def>
- Borthen I. Obstetrical complications in women with epilepsy. *Seizure Eur J Epilepsy [Internet]*. 2015;28:32–4. Available from:  
8.Borthen I, Eide MG, Veiby G, Daltveit AK, Gilhus NE. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG* 2009;116:1736–42.
- Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:576–86.
- Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, Liggan B, Irwin B, Delanty N, Hunt SJ, Craig J, Morrow J. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85(9):1029-1034.
- Harden CL. Pregnancy and epilepsy. *Continuum (Minneapolis)*. 2014 Feb;20(1):60-79.
- Velez-Ruiz NJ, Meador KJ. Neurodevelopmental effects of fetal antiepileptic drug exposure.
- Borgelt LM, Hart FM, Bainbridge JL. Epilepsy during pregnancy: focus on management strategies. *International Journal of Women's Health*. 2016 set; 8:505–17.
- Castro LHM. Epilepsia. In: Nitrini R, Bacheschi LA. *A neurologia que todo médico deve saber*. 3.ed. São Paulo: Editora Atheneu; 2015. p. 231-264.
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017 Apr; 58(4):522-530.



Laganà AS, Triolo O, D'Amico V, Cartella SM, Sofo V, Salmeri FM, Vrtačnik Bokal E, Spina E. Management of women with epilepsy: from preconception to post-partum. *Arch Gynecol Obstet*. 2016 mar; 293(3):493-503.

Lajoie J, Mosh SL. Effects of Seizures and Their Treatment on Fetal Brain. *Epilepsia*. 2004;45(8):48–52.

Yerby MS. Problems and Management of the Pregnant Woman with Epilepsy. *Epilepsia*. 1987; 28(3):S29-S36.

Vajda FJE, Brien TJO, Graham JE, Hitchcock AA, Eadie MJ. Antiepileptic drugs, foetal malformations and spontaneous abortions. *Acta Neurol Scand*. 2016 ago:1–6.

Viale L, Allotey J, Cheong-see F, Arroyo-manzano D, Mccorry D, Bagary M, Mignini L, Khan KS, Zamora J, Thangaratinam S. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet [Internet]*. 2015 [acesso em 2016 nov 21];6736(15):1–8. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00045-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00045-8)

Gonçalves, EP. Conversas sobre iniciação à pesquisa científica. 5.ed. Campinas: Alínea; 2011. p.70.

Filho, A, Barreto, M L. *Epidemiologia & Saúde - Fundamentos, Métodos e Aplicações*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

Gritti CC, Paulino VU, Marques LHN, Castiglioni L, Bianchin MA. Desempenho ocupacional, qualidade de vida e adesão ao tratamento de pacientes com epilepsia. *Revista de Terapia Ocupacional da Universidade de São Paulo [internet]*. 2015; 26(1), 93-101.

Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Allen Hauser W, et al; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50(5): 1229-1236.

Harden CL, Hopp J, Ting TY, Pennell PB, French JA, Allen Hauser W, et al; American Academy of Neurology; American Epilepsy Society. Practice parameter update: management issues for women with epilepsy-Focus on pregnancy (an evidence-based review): I. Obstetrical complications and change in seizure frequency: Report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2009;50(5): 1229-1236.

Borthen I, Eide MG, Veiby G, Daltveit AK, Gilhus NE. Complications during pregnancy in women with epilepsy: population-based cohort study. *BJOG* 2009;116(13):1736-1742

Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MIS, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs: a population-based study. *Epilepsia* 2014; 55: 1714-21

Hvas CL, Henriksen TB, Ostergaard JR, Dam M. Epilepsy and pregnancy: effect of antiepileptic drugs and lifestyle on birth weight. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:896-902.



Hirama Sheila Cristina, Dias Bianca de Cássia Sant'Anna, Matsudo Evelyn Toshie, Gandolfo Carolina Giardini, Gandolfo Cláudia Giardini, Ferreira Beatriz Cristine Guimarães et al .  
Tratamento de gestantes com epilepsia: papel dos medicamentos antiepilépticos clássicos e novos.  
J. epilepsy clin. neurophysiol. [Internet]. 2008 Dec [cited 2018 Dec 04] ; 14( 4 ): 184-192.