

Epilepsia e Gravidez: Evolução e Repercussões

Epilepsy and Pregnancy: Evolution and Fetal Outcome

Roberta Zago Lorenzato¹, Ricardo de Carvalho Cavalli¹, Geraldo Duarte¹, Américo Ceiki Sakamoto²
Francisco Mauad Filho¹, Antônio Alberto Nogueira¹, Sérgio Pereira da Cunha¹

RESUMO

Objetivo: *avaliar a evolução da epilepsia durante a gestação e a ocorrência de malformações nos recém-nascidos de mães epiléticas, que usaram drogas anticonvulsivantes durante a gestação. Avaliar as características perinatais relacionadas ao peso ao nascer e Apgar dos recém-nascidos.*
Métodos: *foram analisados 126 prontuários de pacientes epiléticas atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia HC-FMRP-USP. Por meio da pesquisa de prontuário foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, paridade, diagnóstico quanto ao tipo de crise epilética, droga anticonvulsivante usada durante o pré-natal, evolução das crises epiléticas durante o pré-natal, tipo de parto e idade gestacional na resolução e características perinatais dos recém-nascidos. Foram excluídas da avaliação de evolução da epilepsia durante a gravidez as pacientes que não freqüentaram o pré-natal do HC-FMRP-USP.*

Resultados: *a porcentagem de gestantes portadoras de epilepsia neste estudo foi de 0,2% em relação às pacientes em seguimento no pré-natal no HC-RP. A epilepsia parcial simples foi o tipo mais freqüente, com 40% casos. No tratamento, a monoterapia esteve presente em 75% dos casos e a carbamazepina foi a droga mais utilizada. Das pacientes que puderam ser avaliadas (111 gestantes) quanto à evolução da doença durante a gravidez, 53% não sofreram modificação, 31% pioraram e 16% apresentaram melhora. O parto normal foi realizado em 62,5% dos casos, com resultado perinatal satisfatório na avaliação do índice de Apgar e com taxa de recém-nascido de baixo peso acima dos valores de populações de baixo risco. Não foram observadas malformações fetais.*

Conclusões: *a epilepsia apresentou evolução favorável durante a gestação, não tendo sido agravada pela mesma; os casos em que houve piora do quadro são associados com epilepsia de difícil controle antes da gestação. A avaliação das características perinatais dos recém-nascidos apresentou Apgar e evolução satisfatórios mostrando que a epilepsia e as drogas anticonvulsivantes não comprometem de forma grave a vitalidade intraparto. Não foram observados casos de malformações fetais ou complicações hemorrágicas neste trabalho.*

PALAVRAS CHAVE: *Epilepsia. Complicações da gravidez. Malformações fetais.*

Introdução

As epilepsias compreendem um grupo de distúrbios crônicos que atingem cerca de 1% da

população em geral. São paroxismos transitórios de descargas neuronais incontroláveis recorrentes, que podem ser causados por uma grande variedade de fatores. Cada episódio de distúrbio neurológico é chamado crise epilética¹. Esta pode ser convulsiva, quando acompanhada por manifestações motoras, ou não convulsiva, quando se manifesta por meio de outras alterações neurológicas como, por exemplo, sensoriais, cognitivas, emocionais, etc. Estes distúrbios podem decorrer de lesões estruturais, de distúrbios neurológicos primários, de doenças sistêmicas ou podem ser idiopáticas².

¹Departamento de Ginecologia e Obstetrícia e ²Departamento de Neurologia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto-SP.

Correspondência:

Sérgio Pereira da Cunha

Departamento de Ginecologia e Obstetrícia - Hospital das Clínicas

Av. Bandeirantes, 3900

14049-900 - Ribeirão Preto - SP

e-mail: spdcunha@fmrp.usp.br

As epilepsias podem ser classificadas de acordo com a etiologia, idade de início das crises, topografia das descargas elétricas, manifestações clínicas, achados eletrencefalográficos ou tipos de crises. A classificação mais usada é a proposta pela Liga Internacional contra a Epilepsia e baseia-se no tipo de crise clínica e no padrão eletrencefalográfico ictal (durante as crises) e interictal (entre as crises). Assim, são classificadas como: crises parciais ou focais, que decorrem de descarga neuronal excessiva numa região cortical localizada, representada pelo foco epiléptico, geralmente tônico-clônicas, podendo ser subdivididas em parcial simples, parcial complexa e parcial com generalização secundária; crises generalizadas, que se caracterizam pelo envolvimento simultâneo de todo o córtex, desde o início do quadro, e crises inclassificáveis, quando os elementos clínicos e laboratoriais disponíveis não permitem sua diferenciação em focal ou generalizada.

Aproximadamente uma de cada 200 mulheres grávidas apresenta epilepsia (0,5%)³. Mulheres grávidas com epilepsia apresentam risco maior para uma variedade de complicações. A gravidez pode alterar o curso da epilepsia, alterando a frequência das crises, por exemplo. Por outro lado, a epilepsia e as drogas antiepilépticas podem apresentar impacto no curso da gravidez e em sua resolução³. Atualmente, se reconhece que devem ser consideradas simultaneamente as inter-relações entre epilepsia materna, metabolismo de anticonvulsivantes, teratogenicidade e efeitos perinatais².

A literatura mostra que a frequência das crises antes da gravidez influencia o prognóstico da epilepsia durante a gravidez. Assim, se as crises epiléticas são bem controladas antes, há pequeno risco de aumento de frequência durante a gravidez. Por outro lado, se a mulher é mal controlada antes da gravidez, há maior probabilidade de as crises se agravarem^{4,5}. A maioria das mulheres que apresentam aumento de frequência das crises epiléticas tem níveis subterapêuticos de drogas anticonvulsivantes. Porém, a redução dos níveis destas drogas no sangue nem sempre é acompanhada de aumento na frequência das crises⁴. Por este motivo, a maioria dos autores observa que a avaliação da frequência das crises no estado pré-gravídico seria a melhor maneira de se prever a evolução da epilepsia durante a gestação⁵.

Em geral, as grávidas com epilepsia têm maior chance de terem complicações e aumento da morbimortalidade perinatal. Yerby⁶ e Hiilesmaa⁷ observaram um aumento de duas a três vezes na incidência de doença hipertensiva específica da gravidez, parto cesárea, parto pré-termo, recém-nascidos de baixo peso, malforma-

ções congênitas e mortalidade perinatal, em mulheres epiléticas^{6,7}. Outros estudos posteriores confirmaram estes achados e ainda acrescentaram aumento na incidência de paralisia cerebral, epilepsia e retardo mental nas crianças de mães epiléticas⁸.

O aumento da taxa de malformações congênitas é um assunto controverso. Não está estabelecido se a epilepsia por si só causa malformação, se a exposição a anticonvulsivantes ou, ainda, se as drogas anticonvulsivantes, com sua potencialidade teratogênica, associadas a predisposição genética são responsáveis pela malformação. Alguns estudos mostram que entre as mulheres epiléticas o risco de malformações fetais é duas a três vezes maior que na população geral⁹⁻¹¹.

Algumas embriopatias associadas a anticonvulsivantes são características e conhecidas, como: síndrome hidantoínica (fenda palatina, lábio leporino, nariz em sela, hipertelorismo, hipoplasia digital, deficiência de crescimento e retardo mental), síndrome carbamazepínica (anomalias crânio-faciais, defeitos de membros, retardo mental e deficiência de crescimento) e síndrome trimetadiona (anomalias crânio-faciais, anomalias cardíacas, microcefalia, defeitos de membros, retardo mental e prega palmar única). Portanto, a monoterapia e as menores doses efetivas devem ser, sempre que possível, o objetivo da terapia anticonvulsivante nas mulheres epiléticas grávidas, evitando-se as drogas com maior risco teratogênico, como a hidantoína¹².

Finalmente, deve-se considerar a suspensão da ingestão da droga anticonvulsivante para as mulheres que desejam engravidar e que não apresentam convulsões por um longo tempo em uso da medicação. A suspensão do uso da medicação esta associada a risco de 25-40% de recorrência de crises convulsivas, mesmo entre as mulheres que não mais apresentavam crises nos dois últimos anos de uso da medicação¹¹. No entanto, se apresentar crises convulsivas, o tratamento durante a gestação é essencial, evitando-se os hidantoínatos, que têm maior risco teratogênico¹³.

O objetivo deste trabalho é avaliar a evolução da epilepsia durante a gravidez, as características perinatais e a ocorrência de malformações nos recém-nascidos de mães epiléticas que usaram drogas anticonvulsivantes durante a gestação.

Pacientes e Métodos

Efetuamos estudo retrospectivo no qual foram incluídas 126 pacientes epiléticas atendidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco ou

cujo parto foi realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, no período de 1982 a 2001. As pacientes foram selecionadas a partir da lista de problemas do prontuário médico com diagnóstico de parto e epilepsia no período analisado. O diagnóstico de epilepsia foi baseado nos critérios clínicos e exames subsidiários empregados pelo setor de Neurologia do HC-FMRP-USP. As pacientes que não freqüentaram pré-natal no Hospital das Clínicas-FMRP-USP não foram avaliadas quanto à evolução da epilepsia durante a gestação, sendo que das 126 pacientes recrutadas 111 pacientes freqüentaram pré-natal no Hospital das Clínicas e 15 pacientes em outro serviço.

Pela pesquisa de prontuário foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, paridade, diagnóstico quanto ao tipo de crise epiléptica, droga anticonvulsivante usada durante o pré-natal, evolução das crises epiléticas, tipo de parto e idade gestacional na resolução. O questionário foi elaborado com os dados a serem pesquisados e coletados por meio da análise de prontuário médico. O diagnóstico quanto ao tipo de crise epiléptica foi realizado utilizando critérios clínicos e o padrão eletroencefalográfico ictal e interictal. Em relação às drogas utilizadas durante o pré-natal, foi considerada a posologia da medicação, o momento de maior dose e todos os tipos de drogas utilizadas pela paciente foram listados. O tipo de parto foi classificado em parto vaginal, fórcepe e cesariana, e a idade gestacional de resolução da gestação, em semanas.

Na avaliação da evolução das crises epiléticas foram adotados como critérios de melhora dois parâmetros: a redução da dose de medicação necessária para controle da doença e a ausência de crises. Para caracterizar agravamento do quadro de epilepsia os critérios utilizados foram: a necessidade de aumento da dose de medicação e o reaparecimento ou aumento da freqüência de crises. As pacientes não foram avaliadas quanto à freqüência das crises epiléticas antes da gravidez. Durante o pré-natal as pacientes seguidas no Ambulatório de Gestação de Alto Risco foram avaliadas segundo o protocolo Epilepsia e Gravidez do Setor de Obstetrícia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP.

Os recém-nascidos foram avaliados quanto ao peso ao nascer, índice de Apgar e presença de malformações ao nascimento. Todos os recém-nascidos foram recepcionados e avaliados segundo protocolo de neonatologia do Departamento de Puericultura e Pediatria. Foi considerado Apgar alterado valor menor que sete no primeiro e no quinto minuto. Em relação ao peso ao nascer, os recém-nascidos foram classificados como: recém-nascido de

baixo peso (menor que 2500 g); recém-nascido com peso adequado (2500 a 4000 g) e recém-nascido com sobrepeso ao nascer (maior que 4000 g). A análise estatística empregada foi descritiva.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da FMRP-USP com o Processo HCRP n° 8525/2001.

Resultados

Neste estudo, a incidência de gestantes portadoras de epilepsia foi de 0,2% em relação as pacientes em seguimento no pré-natal no HC-RP, e o tipo de epilepsia mais freqüente foi a epilepsia parcial (Tabela 1). Observamos que 15 pacientes (11,9%) não tiveram diagnóstico definitivo quanto ao tipo de epilepsia, pois não eram seguidas em nosso serviço, informando ao serem atendidas, para a resolução da gestação, que eram epiléticas e que faziam uso de droga anticonvulsivante.

Tabela 1 - Distribuição das gestantes segundo o tipo de epilepsia.

Tipo de epilepsia	n	%
Parcial simples	51	40,4
Parcial complexa	17	13,4
Parcial com generalização secundária	30	23,8
Generalizadas	13	10,3
Não classificadas	15	11,9
Total	126	100

A droga anticonvulsivante mais utilizada, como droga isolada, foi a carbamazepina (33 gestantes, 26,3%), seguida pelo fenobarbital (32 pacientes, 25,4%) e fenitoína (14 gestantes, 11,2%). As associações foram utilizadas em 24,6% dos casos; 16 gestantes (12,5%) não utilizavam nenhuma medicação anticonvulsivante, apesar do diagnóstico de epilepsia (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição das gestantes segundo a droga anticonvulsivante utilizada no pré-natal.

Anticonvulsivante	n	%
Carbamazepina	33	26,3
Fenobarbital	32	25,4
Associações	31	24,6
Fenitoína	14	11,2
Sem medicação	16	12,5

Das pacientes que puderam ser avaliadas (111 gestantes) quanto à evolução da doença durante a gravidez, 53% não sofreram modificação, 31% apresentaram piora e 16% melhora do quadro. Adotamos como critério de melhora dois parâmetros: a redução da dose da medicação na gravidez e a ausência de crise. Como agravamento do quadro de epilepsia, utilizamos: o aumento da dose da medicação e o aparecimento de crises mais frequentes. Portanto, em 69% das nossas pacientes, a gravidez não interferiu na evolução da epilepsia, e em 31% dos casos, a gravidez piorou a epilepsia.

A resolução da gestação obedeceu ao protocolo do Setor de Obstetrícia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Em relação à via de parto, dos 117 casos analisados 62 (52,9%) evoluíram para parto normal, 44 (37,6%) foram submetidas a resolução via cesariana e 11 (9,5%) evoluíram para parto fórcepe.

De 120 recém-nascidos, 104 (86%) apresentaram índice de Apgar maior ou igual a 7 no primeiro minuto, e 114, Apgar maior ou igual a 7 no quinto minuto. Portanto, a recuperação daqueles que nasceram com Apgar menor que 7 foi muito boa, demonstrando que a droga utilizada pela mãe não deprime o feto e não inibe seu mecanismo de recuperação inicial. Assim, não se torna necessário descontinuar a droga durante o parto (Tabela 3).

Tabela 3 - Distribuição dos recém-nascidos segundo o índice de Apgar no 1º e 5º minutos.

Apgar	n	%
1º min \geq 7	104	86,6
\leq 7	16	13,4
5º min \geq 7	114	95,0
\leq 7	6	5,0

A incidência de recém-nascidos de baixo peso foi de 30,8%. Ocorreram 2 óbitos fetais, com pesos dos conceptos de 670 g e com 1.300 g. Na avaliação dos recém-nascidos não encontramos nenhum caso de malformação (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição dos recém-nascidos segundo o peso ao nascer em gramas.

Peso recém-nascido (g)	n	%
<2.500	37	30,8
2.500 a 4.000	83	69,1
>4.000	2	1,6

Discussão

A evolução da epilepsia durante a gravidez e o puerpério é influenciada por uma série de fatores que incluem mudanças fisiológicas nos níveis de estrógeno e progesterona que levam a alterações no limiar das crises, mudanças na dose de medicação, privação do sono, como também mudanças na farmacocinética das drogas antiepilépticas¹⁴⁻¹⁶.

Estudos recentes relatam que a frequência das crises não é alterada significativamente na gravidez na maior parte (60 a 83%) das mulheres com epilepsia¹⁷, mas que o efeito da gravidez sobre a epilepsia é imprevisível^{16,17}. A gravidade da epilepsia anterior à gestação é indicativa da exacerbação das crises durante a gestação. No presente trabalho, 69% das pacientes apresentaram evolução favorável da epilepsia, sem alteração significativa da frequência das crises, o que é compatível com a literatura, apesar das controvérsias.

A classificação da epilepsia em nosso estudo foi compatível com relatos da literatura, estando a epilepsia parcial simples presente em aproximadamente 40% dos casos¹⁶. Em relação à terapia com medicamentos, a monoterapia é prescrita em aproximadamente 70% dos casos e as drogas mais utilizadas têm sido a carbamazepina, com 56% das indicações, e a fenitoína, em 34% dos casos¹⁸.

Intercorrências obstétricas e perinatais, em gestação de mulheres com epilepsia, são mais frequentes que na população geral¹⁷. Há aumento na incidência de parto pré-termo e da morbidade e mortalidade perinatais. As explicações para estas intercorrências obstétricas são: a crises epilépticas durante a gravidez, terapia anticonvulsivante, complicações da gravidez, intervenções durante o parto e a presença de malformação congênita^{19,20}.

A forma de resolução da gravidez nas pacientes com epilepsia deve seguir a indicação obstétrica, portanto, sempre que possível, condução para o parto via vaginal. São relatadas taxas de parto cesárea de até 27% em pacientes com epilepsia, em casuística na qual a taxa no grupo foi de 14%. A maior incidência foi justificada com as indicações por sofrimento fetal agudo¹⁸. Este estudo apresentou incidência de parto cesárea de 37,6% dos casos, que são valores semelhantes à nossa taxa de parto cesáreo em atendimento à gravidez de alto risco.

Recém-nascidos que são expostos a drogas anticonvulsivantes intra-útero podem demonstrar sintomas temporários de depressão do sistema nervoso central (dificuldade para acordar, hipotonia) ou de retirada da droga (irritabilidade, hipertonia e tremores). A depressão do sistema

nervoso central é efeito direto da droga anticonvulsivante quando passa a barreira placentária, resultando em níveis sanguíneos neonatais semelhantes aos níveis maternos^{6,21}. A eliminação das drogas anticonvulsivantes nos neonatos pode ser prolongada devido à imaturidade do metabolismo hepático e excreção renal, exceto para a carbamazepina. Estas alterações podem levar a comprometimento na avaliação do índice de Apgar no recém-nascido. Neste estudo verificamos índice de Apgar menor que sete no quinto minuto em 5% dos recém-nascidos, maior que o descrito por Sawhney et al.¹⁸, que foi de 2,5%.

Na literatura encontramos referências frequentes à diminuição da circunferência abdominal fetal e associação com restrição de crescimento intra-uterino em crianças de mães com epilepsia. Estes achados podem ser associados ao uso de carbamazepina e outras drogas anticonvulsivantes¹². Os achados de restrição de crescimento em crianças de mães com epilepsia podem ser confirmados, em nosso trabalho, pela porcentagem de recém-nascidos com baixo peso, 30,8%, nível significativamente superior ao de recém-nascidos de mães adultas com baixo risco obstétrico. Os achados de restrição de crescimento podem ser associados com hipóxia crônica gerada por uso de anticonvulsivantes e presença de crises convulsivas²².

Não foram observados casos de malformações fetais ou complicações hemorrágicas neste trabalho. É prudente orientar anticoncepção às mulheres epiléticas, pois está comprovada a associação de malformações fetais com o uso de drogas anticonvulsivantes em geral. Não se preconiza a retirada da terapia anticonvulsivante, pois ainda não está esclarecido se as próprias convulsões podem ser causa de malformação. Deve-se instituir terapia com droga única sempre que possível. As pacientes em uso de anticonvulsivantes devem receber suplementação com ácido fólico e vitamina K, para evitar as complicações hemorrágicas neonatais^{13,21}.

ABSTRACT

Purpose: *to assess the evolution of epileptic seizures during pregnancy and the occurrence of malformations in neonates born to epileptic mothers who used anticonvulsant drugs during pregnancy, as well as the perinatal characteristics of the newborns.*

Methods: *a total of 126 medical records of epileptic patients seen at the high-risk pregnancy outpatient clinic were analyzed retrospectively in terms of the following variables: age, parity, diagnosis of the type of epileptic seizure,*

anticonvulsant drug used during the prenatal period, evolution of epileptic seizures during the prenatal period, type of delivery, gestational age at resolution, and perinatal characteristics of the newborns.

Results: *the incidence of pregnant women with epilepsy was 0.2% in relation to prenatal patients, with simple partial epilepsy being the most frequent type (40% of cases). Monotherapy was applied to 75% of the patients and carbamazepine was the most frequently used drug. Among the 111 patients evaluated in terms of course of the disease during pregnancy, 53% showed no change, 31% became worse and 16% improved. Normal delivery was performed in 62.5% of cases, with a satisfactory perinatal result in terms of Apgar score, and with a rate of low birth weight neonates above the values for low-risk populations. No fetal malformations were observed.*

Conclusion: *epilepsy showed a favorable course during pregnancy and was not aggravated by the latter, with cases of worsening of signs and symptoms being associated with epilepsy of difficult control before pregnancy. Evaluation of the perinatal characteristics of the neonates showed satisfactory Apgar scores and evolution, indicating that epilepsy and anticonvulsant drugs do not cause severe impairment of intrapartum vitality. No cases of malformations or hemorrhagic complications were detected in the present study.*

KEY WORDS: *Epilepsy. Pregnancy complications. Fetal growth restriction. Fetal malformations.*

Referências

- Guberman A, Bruni J. Essential of clinical epilepsy. 2nd ed. Woburn: Butterworth Hernemann; 1999. 207p. [Book review of Ignacio Valencia. Epilepsy Res 2000; 40:87].
- Shorvon SD. Epidemiology, classification, natural history, and genetics of epilepsy. Lancet 1990; 336:93-6.
- Hiilesmaa VK, Teram K, Bardy AH. Social class, complications, and perinatal deaths in pregnancies of epileptics women: preliminary results of the prospective Helsinki study. In: Janz D, editor. Epilepsy, Pregnancy and the Child. 1st ed. New York: Raven Press; 1982. p.87-90.
- Schmidt D, Canger R, Avanzini G, et al. Change of seizure frequency in pregnant epileptic women. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1983; 46:751-5.
- Philbert A, Dam M. The epileptic mother and her child. Epilepsia 1982; 23:85-99.
- Yerby MS. Pregnancy and epilepsy. Epilepsia 1991; 32 (Suppl 6):S51-9.
- Hiilesmaa VK. Pregnancy and birth in women with epilepsy. Neurology 1992; 42 (Suppl 5):8-11.

8. Wilhelm J, Morris D, Hotham N. Epilepsy and pregnancy: a review of 98 pregnancies. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1990; 30:290-5.
9. Battino D. Assessment of teratogenic risk. *Epilepsy Res* 2001; 45:171-3.
10. Little BB. Pharmacokinetics during pregnancy: evidence-based maternal dose formulation. *Obstet Gynecol* 1999; 93:858-68.
11. Lindhout D, Omtzigt JG. Teratogenic effects of antiepileptic drugs: implications for the management of epilepsy in women of childbearing age. *Epilepsia* 1994; 35 (Suppl 4):S19-28.
12. van der Pol MC, Hadders-Algra M, Huisjes HJ, Touwen BC. Antiepileptic medication in pregnancy: late effects on the children's central nervous system development. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164:121-8.
13. Biale Y, Lewenthal H. Effect of folic acid supplementation on congenital malformations due to anticonvulsive drugs. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1984; 18:211-6.
14. Licht EA, Sankar R, Tanaka D, Gee M. Epilepsy and teenage pregnancies: results of a nationwide survey. *J Adolesc Health* 1996; 18:128.
15. Devinsky O, Yerby MS. Women with epilepsy: reproduction and effects of pregnancy on epilepsy. *Neurol Clin* 1994; 12:479-95.
16. Otani K. Risk factors for the increased seizure frequency during pregnancy and puerperium. *Folia Psychiatr Neurol Jpn* 1985; 39:33-41.
17. Tanganelli P, Regesta G. Epilepsy, pregnancy, and major birth anomalies: an Italian prospective, controlled study. *Neurology* 1992; 42:89-93.
18. Sawhney H, Vasishta K, Suri V, Khunnu B, Goel P, Sawhney IM. Pregnancy with epilepsy: a retrospective analysis. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54:17-22.
19. Andermann E, Dansky L, Kinch RA. Complications of pregnancy, labor, and delivery in epileptic women. In: Janz D, editors. *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. 1st ed. New York: Raven Press; 1982. p.91-7.
20. Waters CH, Belai Y, Gott PS, Shen P, De Giorgio CM. Outcomes of pregnancy associated with antiepileptic drugs. *Arch Neurol* 1994; 51:250-3.
21. Swartjes JM, van Geijn HP. Pregnancy and epilepsy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1998; 79:3-11.
22. López-Fraile IP, Alarcia R, Oliveros A. Outcome of pregnancy and postnatal follow-up in offspring of epileptic mothers: a prospective study. *Epilepsy* 1998; 23:230-6.

Recebido em: 23/4/2002

Aceito com modificações em: 23/8/2002