

GUIDELINES/GUIDELINES

Protocolo de Seguimento de Mulher em Idade Fértil e Grávida com Epilepsia

Clinical Practice Protocol for Management of Women of Childbearing-Age with Epilepsy

 Margarida Ferro ^{1,4,*},  Miguel Seródio ^{2,4}, Mariana Beja ³, Inês Menezes Cordeiro ¹, Joana Parra ¹, Francisca Sá ²

1-Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar Universitário Lisboa Central, Lisboa, Portugal

2-Serviço de Neurologia do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

3-Serviço de Ginecologia e Obstetria do Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

4-Os autores Margarida Ferro e Miguel Seródio contribuíram de forma igual para a elaboração deste protocolo

DOI: <https://doi.org/10.46531/sinapse/GU/230019/2023>

Informações/Informations:

Guidelines, publicado em Sinapse, Volume 23, Número 2, abril-junho 2023. Versão eletrónica em www.sinapse.pt; Guidelines, published in Sinapse, Volume 23, Number 2, April-June 2023. Electronic version in www.sinapse.pt
© Autor (es) (ou seu (s) empregador (es)) e Sinapse 2023. Reutilização permitida de acordo com CC BY-NC. Nenhuma reutilização comercial.
© Author(s) (or their employer(s)) and Sinapse 2023. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use.

Palavras-chave:

Anticonvulsivantes/uso terapêutico;
Epilepsia/tratamento farmacológico;
Gravidez;
Lactação;
Mulher.

Keywords:

Anticonvulsants/therapeutic use;
Epilepsy/drug therapy;
Female;
Lactation;
Pregnancy.

*Autor Correspondente / Corresponding Author:

Miguel Seródio
Serviço de Neurologia,
Hospital Egas Moniz,
Rua da Junqueira 126
1349-019 Lisboa, Portugal
miguelserodio.457@gmail.com

Recebido / Received: 2023-03-13

Aceite / Accepted: 2023-06-06

Publicado / Published: 2023-07-18

Resumo

A mulher com epilepsia em idade fértil apresenta desafios na prevenção, planeamento e orientação da gravidez e pós-parto.

A gravidez em mulheres com epilepsia representa 0,3% a 0,5% de todas as gravidezes e um terço das mulheres com epilepsia encontra-se em idade fértil. A epilepsia pode estar associada a riscos particularmente graves nas mulheres grávidas, com aumento do risco de morte materna, efeitos adversos no feto por crises não controladas, risco de malformações congénitas, restrição de crescimento intrauterino e perturbações do desenvolvimento neurocognitivo da criança, associados ao efeito dos fármacos anti-convulsivos (FACE). A mulher deve ser informada de que o risco de teratogenicidade é dependente do tipo, número e dose dos FACE. O conhecimento e preferência de fármacos associados a menor incidência de malformações congénitas, bem como a monitorização e ajuste de doses destes durante a gravidez são essenciais para um bom controlo de crises. A escolha do tratamento para as mulheres em idade fértil deve basear-se numa decisão atempada e compartilhada entre médico e doente e, quando apropriado, também compartilhada com o seu representante legal. Nesse contexto, deve ser realizada uma avaliação cuidadosa do risco-benefício das opções terapêuticas disponíveis para o tipo de crises epiléticas ou de epilepsia da doente. A mulher em idade fértil e/ou grávida com epilepsia deve ser informada da baixa taxa de crises e complicações durante o trabalho de parto. A via de parto tem em conta critérios obstétricos, não sendo a epilepsia indicação formal para parto por cesariana. É igualmente fundamental um acompanhamento cuidado no período pós-parto, sendo de maior importância a verificação da necessidade de ajuste terapêutico, aconselhamento na reintrodução de métodos contraceptivos tendo em conta possíveis interações medicamentosas, e orientação de cuidados a ter com o recém-nascido de forma a prevenir lesões decorrentes de eventuais crises epiléticas. O acompanhamento deve ser feito de forma multidisciplinar pelo médico neurologista, obstetra e médico de família assistente.

Apresentamos um protocolo de atuação clínica que tem como objetivo a orientação de equipas multidisciplinares nas diferentes etapas da mulher em idade fértil com epilepsia, relativamente à contraceção, fertilidade, gravidez e período pós-parto.

Abstract

Women of childbearing-age with epilepsy presents with challenges in prevention, planning and orientation of gestation and post-partum.

Gestation in women with epilepsy represents 0.3% to 0.5% of all pregnancies, and one third of women with epilepsy is in childbearing-age. Epilepsy may be associated with serious complications in pregnant women, with a higher risk of congenital malformations, intrauterine growth restriction and neurocognitive development disorders in children, due to adverse effects of antiseizure drugs (ASD). Women should be informed that the risk of fetal congenital malformations depends on the type, number, and dosage of ASD. The choice of drugs associated with a lower incidence of congenital malformations, as well as monitoring and adjusting its dosage are essential for an adequate seizure control. Choosing the treatment for women of childbearing-age should be based on an early and shared decision between patient and doctor, and when appropriate, shared with the patient's legal representative as well. Discussions should include careful evaluation of the risk-benefit relationship of reasonable drugs for the type of seizures/epilepsy. Women of childbearing-age and pregnant women with epilepsy should also be informed of the low risk of seizures and complications during labor. Vaginal delivery should be considered, as epilepsy is not a formal indication for cesarian delivery. A careful follow-up in post-partum is also fundamental, in which is important to check dosages of ASD, reintroduce contraceptive methods and reassure that care has been taken to minimize the risk of maternal and newborn lesions due to seizures. Follow-up should be multidisciplinary, including the attending neurologist, obstetrician, and general physician.

We present a clinical practice protocol that aims to guide multidisciplinary teams managing women of childbearing-age with epilepsy, regarding contraception, fertility, pregnancy and post-partum period.

Introdução

A epilepsia é a segunda patologia neurológica mais frequente na gravidez.¹ A gravidez em mulheres com epilepsia representa 0,3%-0,5% de todas as gravidezes.² Um terço das mulheres com epilepsia encontra-se em idade fértil.³ A abordagem de mulheres em idade fértil com epilepsia apresenta desafios no que toca ao aconselhamento contraceutivo, escolha adequada de fármacos anti-criises epiléticas (FACE), prevenção de teratogenicidade e cuidados no período pós-parto.

A epilepsia pode estar associada a riscos graves nas grávidas, com risco de morte materna até 10 vezes superior,⁴ efeitos adversos fetais por crises não controladas, malformações congénitas, restrição de crescimento intrauterino (RCIU) e perturbações do desenvolvimento de crianças sujeitas a FACE. A preferência de fármacos com menor risco de malformações e a monitorização e ajuste de doses durante a gravidez são essenciais para controlo de crises. As mulheres em idade fértil e grávi-

das com epilepsia devem ser informadas da baixa taxa de crises e complicações durante o trabalho de parto, não sendo indicação formal para parto por cesariana. É igualmente fundamental um acompanhamento cuidado no período pós-parto, com verificação dos FACE, reintrodução de métodos contraceptivos e orientação dos cuidados a ter com o recém-nascido.

Apresentamos um protocolo de atuação clínica que auxilia as tomadas de decisão de equipas multidisciplinares (neurologista, obstetra e médico de família assistente) na abordagem de mulheres em idade fértil com epilepsia, nomeadamente no que toca à contraceção, fertilidade, gravidez e período pós-parto. Realça-se que este protocolo é dinâmico e deverá ser atualizado à luz da legislação de acordo com a informação disponível.

Métodos

Revisão narrativa da literatura sobre abordagem de mulheres com epilepsia em idade fértil, grávidas ou

puérperas, com pesquisas na base PubMed e no motor de busca Google® de termos como “pregnancy” “childbearing age”, “contraception”, “congenital malformations” aliados a “epilepsy” e “antiseizure drugs”. Privilegiaram-se os artigos mais recentes à data de pesquisa e os de idioma de base Europeia.

Fase Pré-Conceção

I. Contraceção

A taxa de falência da contraceção hormonal oral é superior nas mulheres com epilepsia (3%-6% vs 1% em mulheres sem epilepsia), relacionando-se provavelmente com a toma de FACE indutores enzimáticos do CYP3A4⁵ (**Tabela 1**). A contraceção eficaz deve ser oferecida de forma a evitar gravidez não planeada e preparar a mulher com epilepsia para uma futura gravidez, permitindo a prévia estabilização da doença e ponderação dos riscos de teratogenicidade dos FACE.⁶

Tabela 1. Fármacos anti-cries epiléticas e falência dos contraceptivos

Falência na dose habitual	Falência em doses elevadas	Sem efeito conhecido
Carbamazepina	Felbamato	Clonazepam
Clobazam	Perampanel (≥12 mg/dia)	Etossuximida
Acetato de eslicarbazepina	Topiramato (≥200 mg/dia)	Gabapentina
Oxcarbazepina		Lacosamida
Fenobarbital		Lamotrigina
Fenitoína		Levetiracetam
Primidona		Retigabina/ezogabina
Rufinamida		Tiagabina
		Valproato
		Vigabatrina
		Zonisamida

Adaptado de: Sazgar M. Treatment of Women With Epilepsy. Continuum. 2019;25:408-30.⁵

Para o levetiracetam, gabapentina, pregabalina, vigabatrina, tiagabina, zonisamida e lacosamida não se identificaram ainda interações com os contraceptivos orais. As mulheres a tomar FACE não indutores enzimáticos podem considerar contraceção hormonal combinada (CHC).⁶

A fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, primidona, oxcarbazepina e acetato de eslicarbazepina podem levar a diminuição dos níveis de estrogénios e progestativos na mulher com epilepsia por indução enzimática. O perampanel, felbamato e topiramato são indutores menos

potentes, podendo causar falência do contraceptivo em doses mais elevadas (nomeadamente perampanel a partir de 12 mg/dia e topiramato a partir de 200 mg/dia).⁷ O efeito contraceptivo é maioritariamente fornecido pelo progestativo, pelo que a contraceção progestativa apresenta igualmente risco de falência aumentado.⁵ Os indutores enzimáticos causam uma rápida depuração de hormonas sexuais, podendo permitir a ovulação em mulheres sob contraceção nas diferentes vias de administração (oral, transdérmica ou vaginal).⁸

A toma de CHC pode ainda modificar o risco de crises nas mulheres com epilepsia, com risco até 4,5 vezes superior *versus* contraceção não hormonal, pelo efeito proconvulsivante dos estrogénios.⁹

Os contraceptivos reversíveis de longa duração, como os contraceptivos intrauterinos (CIU) (dispositivo intrauterino de cobre (DIU) ou sistema intrauterino de levonorgestrel (SIU)) e progestativos injetáveis, devem ser preferidos em mulheres sob indutores enzimáticos.¹⁰ Em mulheres com epilepsia sob injeções intramusculares de acetato de medroxiprogesterona, os níveis de progestativo podem diminuir por indução enzimática, pelo que poderá aumentar-se a frequência das injeções para 10/10 semanas, em vez das habituais 12/12 semanas, para reduzir o risco de falência.⁵

Na impossibilidade de utilização de CIU ou injeções de medroxiprogesterona, recomenda-se a associação de métodos de barreira como o preservativo. Não há evidência para recomendar o uso de contraceção hormonal oral em dose mais elevada.¹¹

Relativamente à contraceção de emergência em mulheres sob indutores enzimáticos, o DIU é o método de eleição.¹²

O uso concomitante de lamotrigina e de CHC associa-se a uma redução marcada (até 50%) da concentração sanguínea deste FACE. É sugerida a realização da CHC de forma contínua.¹⁰ Recomenda-se que, previamente à suspensão do contraceptivo, se realizem dois doseamentos de lamotrigina e que se reduza a sua dose para metade aquando da suspensão do mesmo. Deverá repetir-se o doseamento entre uma semana a um mês para verificar se é necessário ajustar a dose de lamotrigina.¹³ Existe evidência de que os níveis de lacosamida, levetiracetam, rufinamida e zonisamida não se alterem com a toma conjunta de contraceptivos orais. Não há dados suficientes em relação aos outros FACE.¹¹

2. Fertilidade

O estudo multicêntrico *Women with Epilepsy: Pregnancy Outcomes and Deliveries* mostrou haver semelhante probabilidade de engravidar, tempo até gravidez comparável e taxa de nascidos-vivos semelhantes nas mulheres com epilepsia em comparação a mulheres saudáveis.¹⁴ Alguns estudos, no entanto, mostram tendência para um impacto negativo na fertilidade nas mulheres sob indutores enzimáticos por afetarem o metabolismo das hormonas sexuais.^{5,8,15} Além disso, o valproato pode causar aumento dos níveis de testosterona, com consequente hiperandrogenismo, obesidade, hiperinsulinemia e síndrome do ovário poliquístico, responsáveis por aumento do risco de infertilidade.¹⁶ O uso de fenobarbital ou a utilização de mais de três FACE foram também associados a redução da fertilidade.⁷ Os efeitos hormonais da própria epilepsia e crises epiléticas, por desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário, podem levar a irregularidades menstruais e ciclos anovulatórios.⁵

Um outro estudo sugere que o fator com mais impacto na fertilidade de mulheres com epilepsia é a presença de comorbilidades graves como incapacidade por alterações psiquiátricas.¹⁷

O real impacto da epilepsia e FACE na fertilidade está por determinar. A mulher com epilepsia deve ser informada do possível impacto que a epilepsia e os FACE possam ter na fertilidade, devendo monitorizar junto dos médicos assistentes irregularidades menstruais, alterações da função sexual, do peso e presença de hirsutismo.¹⁶

3. Plano de gravidez e controlo da epilepsia

O aconselhamento pré-concepcional em mulheres com epilepsia é recomendado como rotina e está associado a melhores desfechos relacionados ou não com a epilepsia. Deverá ser otimizada a saúde, promovendo controlo dos fatores de risco vascular, evicção de fatores predisponentes de crises e assegurando adesão terapêutica e consultas regulares.⁶ A mulher com epilepsia deve ser informada que o controlo de crises nesta fase é essencial para evitar recorrência na gravidez.¹⁸ É também uma oportunidade para rever achados clínicos e paraclínicos de forma a reconfirmar o diagnóstico e síndrome epilética.

O ácido fólico poderá reduzir o risco de perturbações cognitivas associadas aos FACE bem como o risco de malformações congénitas major (MCM). Dado o potencial benefício do folato e o seu conhecido perfil

de segurança, é recomendada a suplementação desde pelo menos 3 meses antes da conceção até ao final do primeiro trimestre.⁶ A dose recomendada para mulheres na população geral é de 0,4 mg/dia; tendo em conta o maior risco de malformações congénitas existem várias recomendações para o uso de doses superiores (4-5 mg/dia) de folato em mulheres em idade fértil com epilepsia.^{12,19,20}

A consulta pré-concepcional deve avaliar também a correta dosagem dos FACE, determinando uma concentração individual ótima e realizando atempadamente os ajustes necessários tendo como objetivo a monoterapia de baixa dose, balanceando os riscos associados às crises e os riscos associados aos FACE.

O valproato não é recomendado como primeira opção terapêutica em mulheres em idade fértil. Deverá ser suspenso no período pré-concepcional ou se o risco de gravidez não planeada for elevado.²¹ A suspensão do valproato requer quatro a seis semanas de desmame e, pelo menos, um mês para a sua depuração completa no organismo, pelo que se recomenda suspendê-lo com antecedência.²¹ O valproato deverá ser substituído por fármacos alternativos mesmo numa epilepsia controlada. Em epilepsias focais, alternativas menos teratogénicas recomendadas são levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina e carbamazepina em dose reduzida.²¹ Nas epilepsias generalizadas genéticas as alternativas recomendadas menos teratogénicas dependem do tipo de síndrome epilética²¹ (**Tabela 2**).

Nas mulheres com epilepsia generalizada genética com resposta a politerapia com valproato, devem ser

Tabela 2. Alternativas menos teratogénicas ao valproato para epilepsias generalizadas, consoante o tipo de síndrome epilética

Epilepsia com crises tónico-clónicas generalizadas	Monoterapia com lamotrigina ou levetiracetam em segunda linha. Se falência, considerar dupla terapia com lamotrigina e levetiracetam. A terapêutica com oxcarbazepina ou topiramato deverá ser considerada como último recurso e orientada por um especialista em Epilepsia.
Epilepsia mioclónica juvenil	Monoterapia com levetiracetam ou lamotrigina em segunda linha, seguido de topiramato ou dupla terapia com lamotrigina e levetiracetam.
Epilepsia de ausências da infância	Monoterapia com etossuximida ou lamotrigina em segunda linha. Se manutenção de crises, tentar levetiracetam.
Epilepsia de ausências juvenil	Lamotrigina ou levetiracetam. A etossuximida é uma alternativa de segunda linha.

pelo menos tentadas duas alternativas adequadas antes de se considerar retomar este fármaco.²¹

Antes da redução do valproato, deverão ser avaliados a valproateinemia, o peso da mulher e a gravidade da epilepsia. A sua redução deve ser guiada com eletroencefalograma e não deverá ser abrupta para evitar crises tónico-clónicas generalizadas (TCG).²¹

Na presença de falência terapêutica a fármacos alternativos adequados, o uso de valproato deverá ser acompanhado por um especialista em epilepsia, preferindo-se uso da menor dose eficaz, ≤ 600 mg/dia (nível sérico < 60 mg/L), formulação de libertação prolongada, dividir a dose diária em pelo menos duas tomas e evicção de politerapia.²¹

Mulheres com história de epilepsia e com baixo risco de crises epiléticas não provocadas podem ser orientadas como gravidez de baixo risco.⁶ Consideram-se não ter epilepsia as mulheres que se mantenham sem crises durante pelo menos dez anos (com pelo menos cinco anos sem recurso a FACE), mesmo com diagnóstico de síndrome epilética.²² A suspensão de FACE na gravidez é mais favorável nas mulheres com epilepsia livre de crises há pelo menos dois anos, sob terapêutica com monoterapia em dose baixa, sem tentativas de suspensão malsucedidas no passado, com eletroencefalograma e exame neurológico normais, bem como em síndromes epiléticas autolimitadas.²³ Uma história familiar ou neonatal de crises é um fator de risco para recorrência de crises após suspensão da terapêutica.²³

No caso de crises não controladas (particularmente se TCG), uso de doses elevadas de FACE ou politerapia, epilepsia refratária, má adesão terapêutica ou comorbidades médicas importantes, o plano de gravidez deverá ser reconsiderado e a conceção adiada.⁶

Gravidez

I. Crises

Segundo o *International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy* (EURAP), 67% das mulheres com epilepsia não têm crises durante a gravidez. Ocorrem crises TCG em 15,2% das gestações e há um aumento da frequência de crises entre o primeiro e restantes trimestres em 15,8%. As grávidas com epilepsias generalizadas genéticas têm maior probabilidade de permanecer livres (74% vs 60% com epilepsias focais).²⁴ Na epilepsia catamenial ocorre um melhor controlo de crises durante a gestação.²⁵ Nas epilepsias focais, a epilepsia do

lobo frontal parece ter um maior risco de aumento de crises, possivelmente por alterações do sono frequentemente associadas.²⁶ A existência de epilepsia focal e a frequência de crises prévia à gravidez são os principais preditores de crises durante a gravidez. Mulheres com crises no mês prévio à gravidez têm um risco 15 vezes superior de crises durante a gestação, e 80% das mulheres sem crises no ano prévio permaneceram sem crises no período gestacional.^{18,27}

Noutro estudo, as mulheres em politerapia foram as que apresentaram maior taxa de agravamento de frequência de crises, sugerindo a gravidade da epilepsia como provável causa para este fator.²⁸ A sobrestimação do risco de teratogenicidade associado aos FACE durante a gravidez pode também afetar a adesão terapêutica.²⁹

Outros fatores influenciam o aumento de frequência de crises na gravidez, incluindo suspensão/redução de FACE, flutuações hormonais, rácio estrogénio-progesterona aumentado, privação de sono, stress e a redução de concentração plasmática de FACE.²⁹

A ocorrência de crises na gravidez, em particular TCG, aumenta o risco de *sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP), a principal causa de morte em grávidas com epilepsia, com incidência estimada de 0,79/1000 gestações.^{30,31} As crises TCG associam-se também a hipoxia fetal, acidose, desacelerações cardíacas fetais e já foram associadas a abortamento e parto pré-termo.³² Crises não convulsivas podem causar trauma que pode resultar em rotura prematura das membranas, com aumento do risco de infeção fetal, parto pré-termo e morte fetal.³³

2. Fármacos anti-crises epiléticas e outras terapêuticas

O aumento da depuração renal e hepática, a alteração da absorção e aumento do volume de distribuição decorrentes da gravidez podem resultar numa queda de concentração sérica de FACE com consequente aumento da frequência de crises³⁴ (**Tabela 3**). Um estudo retrospectivo mostrou que uma diminuição $> 35\%$ da concentração sérica estava associado a um aumento de crises.³⁵

A frequência de crises na mulher grávida com epilepsia não é superior à não grávida se for realizado um ajuste de dose de FACE.³⁶

Se a grávida estiver sob um FACE que tem alteração significativa da sua farmacocinética (**Tabela 3**), sugere-se doseamento pré-concepcional de forma a determinar uma concentração individual ótima. Deve-se considerar

Tabela 3. Sumário de projeção de diminuição na concentração sérica de FACE individuais durante a gravidez.

FACE	Diminuição da concentração sérica	Diminuição de concentração livre sérica	Recomendação para realizar monitorização terapêutica se disponível
Fenobarbital	Até 55%	Até 50%	Sim
Fenitoína	60%-70%	20%-40%	Sim, concentração livre
Carbamazepina	0%-12%	Não	Opcional
Valproato	Até 23%	Não	Opcional, concentração livre se realizado
Oxcarbazepina	36%-62%	N/A	Sim
Lamotrigina	77% da população: diminui 69% 23% da população: diminui 17%	N/A	Sim
Gabapentina	Dados insuficientes	N/A	Sim
Topiramato	Até 30%	N/A	Sim
Levetiracetam	40%-60% com máxima diminuição no 3º trimestre	N/A	Sim
Zonisamida	Até 35%, mas poucos dados	N/A	Sim

Adaptado de: Tomson T, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord.* 2019;21:497-517.³⁴

FACE – fármacos anti-convulsivos; N/A – não aplicável.

a interferência dos contraceptivos hormonais combinados nos níveis de lamotrigina (ver Fase pré-concepção - Contraceção). Durante a gestação, deve manter-se a concentração alvo, em particular dos fármacos mais suscetíveis a flutuação como a lamotrigina, levetiracetam e oxcarbazepina.³⁷ A frequência desta monitorização depende do fármaco, sensibilidade da doente às alterações de dose prévias à gravidez e o tipo de epilepsia,³⁴ recomendando-se uma monitorização no mínimo trimestral.

Na impossibilidade de doseamento, é razoável considerar um aumento de dose após o primeiro trimestre, pelo menos nos casos em que a doente apresente crises TCG, se há história de sensibilidade a mudanças prévias de dose, ou nos casos de FACE com alterações marcadas na sua farmacocinética.³⁴

A estimulação do nervo vago (VNS) é uma terapêutica adjuvante nos doentes com epilepsia refratária. Segundo o EURAP, não há evidência de teratogenicidade nas grávidas com epilepsia sob VNS. Nas mulheres com epilepsia refratária a planear uma gravidez futura e sem indicação para cirurgia, a VNS pode ser uma opção, podendo auxiliar na simplificação terapêutica e reduzindo o potencial teratogénico.²⁹

3. Teratogenicidade

A taxa de MCM em doentes sob FACE varia entre 3,1%-9%, sendo 2-3 vezes superior à da população geral³⁸ (Tabela 4). O fármaco com maior risco é o val-

proato (9,3%) e os de menor risco são o levetiracetam (2,4%) e lamotrigina (2%).³⁸ O risco é superior em mulheres sob politerapia do que sob monoterapia. No entanto, nem todos os esquemas são idênticos: tanto a lamotrigina como a carbamazepina têm taxas relativamente baixas de MCM se a politerapia for com qualquer outro FACE que não o valproato. A taxa foi 9,1% para a lamotrigina associada a valproato, mas apenas 2,9% para lamotrigina e qualquer outro FACE. Da mesma forma, a taxa foi 15,4% para a carbamazepina com valproato, mas apenas 2,5% para a carbamazepina e outro FACE.³⁸ O clobazam deve ser utilizado nas exacerbações durante a gravidez até ao período pós-parto, sendo considerado relativamente seguro.⁶

As MCM mais comuns associadas aos FACE são defeitos do tubo neural, cardiopatias congénitas, anomalias do trato urinário, anomalias esqueléticas e fenda palatina. O valproato está particularmente associado a defeitos do tubo neural; a carbamazepina, lamotrigina e fenitoína encontram-se associados a defeitos cardíacos e hipospádia; os barbitúricos a defeitos cardíacos e fenda palatina.^{6,24} Segundo dados do EURAP, a taxa de MCM depende também da dose do fármaco no momento da concepção. Analisadas as doses de carbamazepina, lamotrigina, valproato e fenobarbital na altura da concepção, verificou-se menor taxa de MCM ocorrida com lamotrigina <300 mg/dia. O risco de MCM foi superior com valproato e fenobarbital em qualquer dose e com carba-

Tabela 4. Frequência de malformações congénitas específicas para cada FACE.

FACE	MC possíveis	Risco de MC	Segurança na gravidez (G) e amamentação (A)
Sem FACE		2,0%-2,3%	
Carbamazepina	Defeitos cardíacos Defeitos faciais	2%-5% Dose dependente	G: Seguro A: Seguro
Lamotrigina	Defeitos cardíacos Defeitos faciais	2%-5% Dose dependente	G: Seguro (monitorizar dose) A: Seguro
Levetiracetam	Defeitos cardíacos Defeitos do tubo neural	1%-2%	G: Seguro A: Seguro (Necessários mais estudos)
Oxcarbazepina	Defeitos cardíacos Defeitos faciais	1%-3%	G: Relativamente seguro A: Seguro
Fenobarbital	Defeitos cardíacos	2%	G: Relativamente seguro A: Evitar (sonolência)
Fenitoína	Defeitos faciais Alterações da cognição e neurodesenvolvimento	1%-2%	G: Relativamente seguro A: Seguro
Valproato de sódio	Defeitos do tubo neural Defeitos faciais Hipospádia Alterações da cognição e neurodesenvolvimento	6%-10% Dose dependente	G: Evitar se possível A: Seguro
Topiramato	Defeitos cardíacos Defeitos faciais Hipospádia	4%-6%	G: Evitar se possível A: Seguro
Monoterapia Politerapia Politerapia com valproato		3%-5% 6%-8% Até 10%	

Adaptado de: Bhatia M, et al. The management of pregnant women with epilepsy: a multidisciplinary collaborative approach to care. *Obstetrician Gynaecol.* 2017;19:279-88.⁶

FACE – fármacos anti-convulsivos; MC – malformações congénitas.

mazepina > 400 mg/dia. Com qualquer um dos quatro FACE ocorreu um aumento da taxa de MCM com aumento da sua dose. Na maioria das mulheres com gravidez não planeada, a sua deteção numa fase mais tardia torna impossível o ajuste dos FACE para reduzir o risco de malformações.³⁸⁻⁴⁰

O estudo *Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs* (NEAD) comparou o efeito da exposição intrauterina de carbamazepina, valproato, fenitoína e lamotrigina no quociente de inteligência (QI) aos 6 anos. As crianças expostas ao valproato tinham menor QI do que as expostas aos outros fármacos e esse QI correlacionava-se com a dose de valproato. Esta correlação entre QI e dose de FACE não se observou com os outros três FACE. O QI foi superior em crianças cujas mães tomaram ácido fólico na fase pré-concepcional e inicial da gravidez.⁴¹ Um estudo concluiu ainda que crianças expostas a valproato tinham um risco absoluto aumentado de perturbação do espectro do autismo de 4,42% e um risco absoluto de autismo infantil de 2,50%.⁴² Outro estudo revelou não existir relação entre a exposição intrauterina a levetiracetam e alteração do desenvolvi-

mento neuropsicológico.⁴³

Para além do FACE, cada grávida pode ainda apresentar outros fatores de risco para teratogenicidade como história familiar ou pessoal de malformação congénita.⁴⁴

Nas grávidas com epilepsia recomenda-se a realização de rastreio de diagnóstico pré-natal e avaliação com ecografia obstétrica em cada trimestre, de acordo com o recomendado pela Direção-Geral da Saúde (DGS).^{12,20} Pode existir ainda necessidade de ecografias adicionais como ecocardiograma fetal às 12-15 semanas e 19-22 semanas de gestação, neurosonografia fetal e ecografia morfológica precoce à 16ª semana, no caso de grávidas sob politerapia/valproato e/ou aumento do risco de malformações fetais.¹ Deverá ser explicado à mulher com epilepsia que a maioria das gravidezes, no entanto, resultam em crianças sem malformações congénitas.

4. Estado de mal epilético

A abordagem do estado de mal epilético (EME) convulsivo e não convulsivo na gravidez não difere da população geral: deve iniciar-se pela administração de benzodiazepinas, seguindo-se fenitoína, fenobarbital ou

levetiracetam, evitando a administração de valproato,¹ com eventual escalada terapêutica para outros FACE ou indução de coma barbitúrico se EME refratário.

A eclâmpsia deve ser excluída nas crises epiléticas ocorridas durante a gravidez. Numa grávida em EME e com hipertensão arterial, o diagnóstico de eclâmpsia deve ser considerado, iniciando-se tratamento com sulfato de magnésio endovenoso (dose de indução 2-4 g, 1 g/5 minutos, manutenção 1-2 g/hora para atingir níveis plasmáticos de 3,5-7 mEq/L (4,2-8,4 mg/dL) e controlo da pressão arterial com nifedipina ou labetalol; se as crises não cessarem deve prosseguir-se com o esquema terapêutico do EME.^{1,45}

Outras causas de EME frequentes na gravidez como síndrome de encefalopatia posterior reversível sem eclâmpsia e trombose venosa cerebral devem ser excluídas.⁴⁶

Deve ponderar-se a interrupção médica da gravidez no primeiro e segundo trimestre se EME refratário, uso de fármacos altamente teratogénicos ou instabilidade hemodinâmica. No terceiro trimestre, recomenda-se a finalização eletiva da gravidez^{1,40} (Fig. 2).

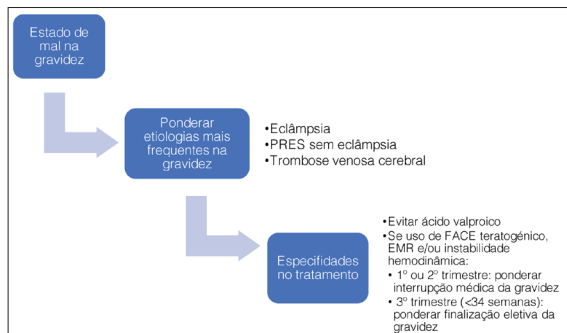


Figura 2. Abordagem ao estado de mal na gravidez

HTA – hipertensão arterial; EMR – estado de mal refratário; FACE – fármaco anti-convulsões epiléticas

5. Periparto

As mulheres com epilepsia devem ser informadas de que a maioria terá um parto não complicado. O risco de crises no parto é baixo (3,5%), pelo que a epilepsia não é indicação formal para cesariana ou indução do trabalho de parto.¹² Na presença de crises epiléticas, especialmente se repetidas ou com alteração do estado de consciência, deve dar-se preferência à cesariana.¹

No trabalho de parto, devem ser minimizados fatores precipitantes de crises como privação de sono, stress e desidratação e não se devem suspender FACE

neste período.

Anestesia regional, estimulação nervosa elétrica transcutânea e óxido nítrico com oxigénio são opções recomendadas de analgesia. A anestesia epidural é segura em mulheres com epilepsia.¹²

As crises durante o parto devem ser prontamente tratadas para evitar hipóxia materno-fetal e acidose fetal. O tratamento passa por benzodiazepinas e a grávida deve ficar em decúbito lateral, providenciando-se oxigenação e monitorização fetal contínua. Em casos refratários, pode recorrer-se a fenitoína endovenosa (dose de carga 18 mg/kg com aumentos de 5 mg/kg, taxa máxima 50 mg/minutos).^{1,6,12}

Deve ser evitado o uso de petidina durante o parto por ser epileptogénica, podendo usar-se diamorfina.¹² Não há contraindicações ao uso de indutores do parto em grávidas sob FACE.¹² Em mulheres sob indutores enzimáticos em risco de parto pré-termo, não está recomendada a duplicação da dose de corticosteroides para indução da maturidade fetal.¹² Relativamente à prevenção de doença hemorrágica do recém-nascido, está recomendada a administração de vitamina K 1 mg intramuscular nos recém-nascidos de grávidas sob indutores enzimáticos.^{1,12}

Apesar da baixa taxa de complicações periparto, mulheres com epilepsia apresentam maior tempo de estadia hospitalar, aumento do risco de pré-eclâmpsia, parto pré-termo, hemorragia e corioamnionite, com maior mortalidade fetal/perinatal.⁴⁷ Recém-nascidos de mulheres com epilepsia apresentam maior risco de RCIU, sofrimento fetal e anomalias congénitas. Um estudo do *North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry* mostrou um aumento do risco de parto pré-termo e de recém-nascidos pequenos para a idade gestacional nas mulheres sob FACE.^{48,49} O uso de FACE, no entanto, não parece estar associado a maior risco de aborto espontâneo e de nados-mortos.⁵⁰

Pós-Parto e Amamentação

O período pós-parto é uma fase de risco de aumento da frequência de crises pelo stress, privação de sono, incumprimento terapêutico e ansiedade.⁶ As mulheres com crises no mês prévio à gravidez apresentam maior risco de exacerbação no período pós-parto.⁵¹ Deverá ser assegurada manutenção dos FACE nesta fase. Deverão ainda ser adotadas estratégias para evitar a privação de sono e o stress⁶ (como auxiliar a puérpera na

amamentação noturna, promovendo a extração do leite materno durante o dia).

Na necessidade de aumento da dose dos FACE durante a gravidez, ter-se-á de rever a dosagem no pós-parto e diminuí-la progressivamente nos primeiros dias até à dose mínima eficaz. A lamotrigina, por exemplo, apresenta rápida diminuição da depuração do fármaco no período pós-parto precoce, com aumento do risco de toxicidade.⁵² As alterações farmacocinéticas dependem da regressão das modificações fisiológicas inerentes à gravidez para um estado pré-gestacional, que podem demorar até dois meses.³⁴ A redução gradual da dose dos FACE é muitas vezes empírica, visto ser difícil o doseamento frequente dos mesmos. Aconselha-se ainda reduzir a dose do FACE para uma dose maior à realizada previamente à gravidez, de modo a fornecer maior proteção neste período.¹³ O aparecimento de efeitos secundários como tonturas, diplopia ou ataxia devem motivar observação urgente pelo neurologista.

A decisão de amamentação deve ser uma decisão informada dos riscos e benefícios. Todos os FACE são transmitidos para o leite materno em quantidade bastante mais baixa do que por via placentária.⁵ O risco de efeitos cognitivos adversos não se demonstrou aumentado em crianças expostas a FACE pelo leite materno.⁵³ No entanto, os barbitúricos e benzodiazepinas estão associados a maior risco de sedação, letargia e má progressão ponderal no lactente. Evidenciou-se também que os níveis séricos de barbitúricos e benzodiazepinas no recém-nascido podem ser superiores aos da puérpera, devendo ser evitados.⁵ Aconselha-se maior precaução nas mulheres sob politerapia.⁸ Um estudo realizado mostrou que a lamotrigina, levetiracetam e topiramato têm maior transferência do leite materno para o recém-nascido comparativamente ao valproato, carbamazepina e fenitoína, que apresentam uma passagem mínima.⁵⁴ A concentração no leite materno dos barbitúricos, benzodiazepinas, lamotrigina, zonisamida e etossuximida pode estar aumentada, causando letargia e irritabilidade no recém-nascido.¹⁵ Globalmente, os benefícios da amamentação parecem ultrapassar os riscos para o lactente e as mulheres com epilepsia podem ser motivadas a amamentar. Sugere-se alternar entre leite materno e leite adaptado na existência de preocupação com a exposição a FACE.⁶

As grávidas com epilepsia devem ser aconselhadas desde a fase pré-concepcional sobre formas de diminuir

o risco de lesões associadas a crises e sobre como aumentar a sua segurança e a da criança. Cuidar da criança em superfícies baixas, pousá-la na presença de aura, usar pulseiras de identificação, evitar privação de sono e consumo de álcool e preparar a família para situações urgentes poderão ser estratégias de segurança adotadas.⁶ Aconselha-se ainda que a puérpera não conduza e que evite dormir na mesma cama que a criança. Mesmo sem crises há bastante tempo, deverá haver maior precaução até que o sono seja regularizado.³⁴ Deverá haver informação quanto ao risco de morte materna/neonatal por afogamento, aconselhando-se o banho sob vigilância, não trancar a porta da casa-de-banho e usar pouca água na banheira.⁶

O risco de depressão e de ansiedade gestacional e pós-parto está aumentado nas mulheres com epilepsia,^{55,56} especialmente se expostas a FACE. Crises frequentes, politerapia e doses elevadas aumentam o risco de depressão e ansiedade.^{56,57} Adicionalmente, as mulheres com epilepsia e depressão/ansiedade apresentam menores taxas de recuperação e são menos frequentemente tratadas com antidepressivos durante a gravidez.⁵⁶ Deverá haver lugar a rastreio de depressão, sendo que uma intervenção terapêutica precoce poderá melhorar a qualidade de vida.⁶

Deve promover-se o retorno da contraceção, avaliando o melhor método tendo em conta os FACE usados.

Deverá haver lugar a consulta de Neurologia no primeiro mês pós-parto.

Conclusão

A revisão realizada é apresentada de forma expositiva e fundamentada. Os dados expostos estão resumidos num esquema (**Fig. 1**) e em Tabela (material suplementar) para auxiliar a consulta destas informações.

A idade fértil em mulheres com epilepsia é uma fase sensível no que toca a ajuste de FACE e planeamento familiar. Coloca igualmente desafios que beneficiam da informação e da partilha de decisões entre a mulher com epilepsia e neurologista, obstetra e médico de família assistentes. A aplicação deste protocolo facilita estas decisões à luz da evidência atual. ■

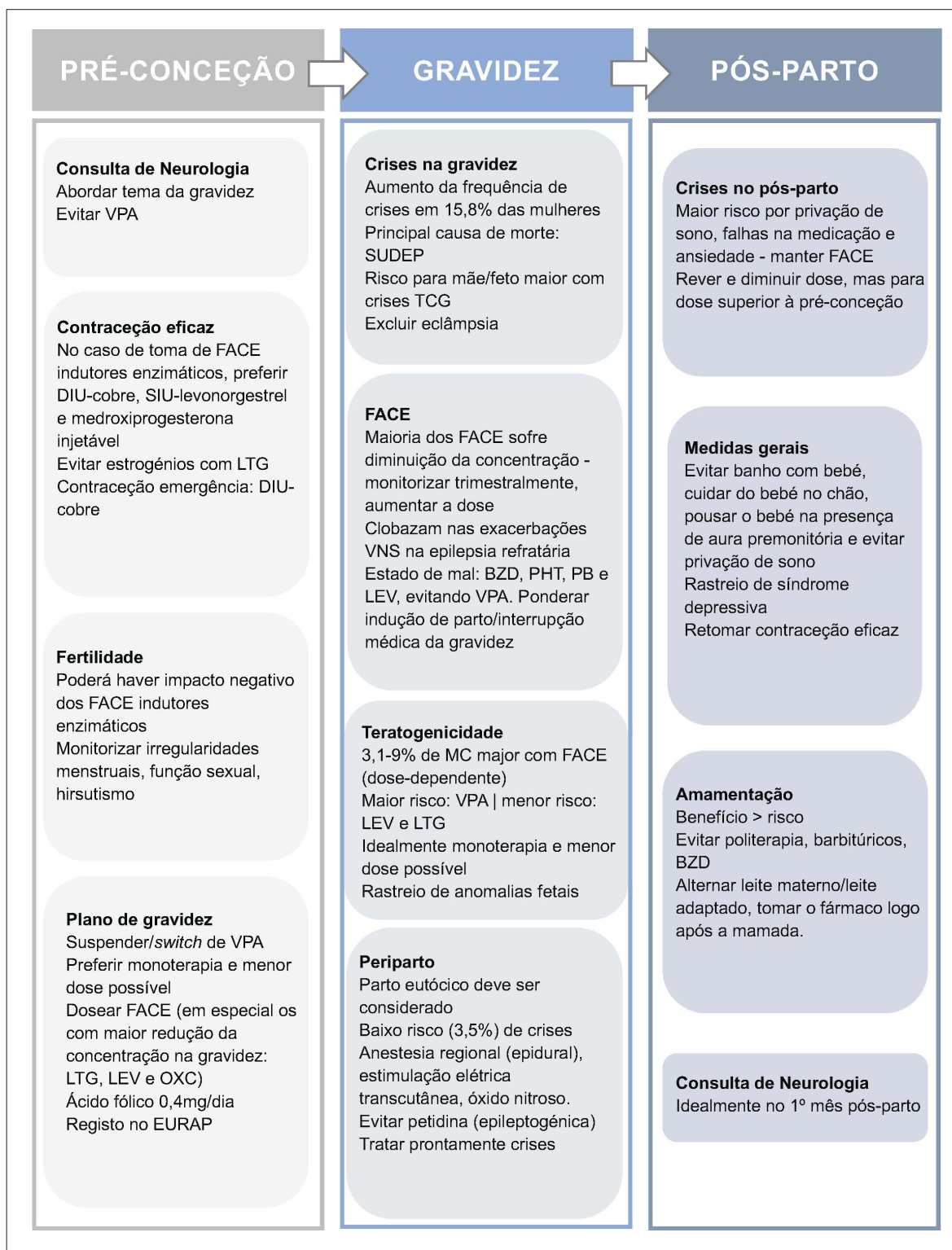


Figura 1. Resumo de recomendações sugerido na abordagem da mulher com epilepsia em idade fértil, grávida ou puérpera.

BZD – benzodiazepina; DIU – dispositivo intrauterino; EURAP – *European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*; FACE – fármacos anti-convulsivos; LEV – levetiracetam; LTG – lamotrigina; MC – malformações congénitas

Tabela Suplementar. Protocolo de Seguimento de Mulher em Idade Fértil e Grávida com Epilepsia.

FASE PRÉ-CONCEÇÃO
CONTRACEÇÃO
<ol style="list-style-type: none"> 1. Deve ser oferecida contraceção eficaz de modo a evitar gravidez não planeada. 2. No caso de toma de FACE indutores enzimáticos (CBZ, PHT, PB, PRM, OXC, TPM, ESL): <ul style="list-style-type: none"> • Informar sobre a possibilidade de falha da contraceção oral, transdérmica e vaginal; • O DIU de cobre, SIU de levonorgestrel e injeções de medroxiprogesterona são métodos contraceptivos eficazes; • O DIU de cobre é o método contraceptivo de emergência de preferência. 3. A toma concomitante de contraceção hormonal combinada e de LTG aumenta o risco de crises por diminuição dos níveis de LTG.
FERTILIDADE
<ol style="list-style-type: none"> 1. As mulheres com epilepsia apresentam probabilidade semelhante de engravidar, tempo até à gravidez comparável, e taxa de nados vivos semelhantes vs. mulheres saudáveis. Alguns estudos, no entanto, indiciam um impacto negativo na fertilidade em mulheres sob FACE indutores enzimáticos. 2. A mulher a tomar FACE deve ser informada dos possíveis efeitos dos fármacos na fertilidade, devendo monitorizar junto dos médicos assistentes irregularidades menstruais, alterações da função sexual, do peso e hirsutismo. Na presença de alterações deve realizar avaliação neuroendócrina e ecografia ginecológica.
PLANO DE GRAVIDEZ E CONTROLO DA EPILEPSIA
<ol style="list-style-type: none"> 1. Deverá ser prescrito ácido fólico 0,4 mg/dia, desde a pré-conceção até ao final do 1º trimestre. 2. O VPA não é recomendado como 1ª opção terapêutica em mulheres em idade fértil. 3. A suspensão/substituição de VPA é recomendada nas mulheres com epilepsia que desejam engravidar e/ou que tenham elevado risco de gravidez não planeada. 4. Recomenda-se que a gravidez seja planeada com antecedência, para suspensão de VPA e substituição por um FACE alternativo. 5. Na impossibilidade de suspensão do VPA, o seu uso deverá ser sob orientação de especialista em epilepsia. 6. A suspensão da terapêutica anti-criSES epiléticas poderá ser preconizada e é mais favorável nas mulheres com epilepsia livres de crises há pelo menos dois anos, devendo manter monitorização. 7. O doseamento sérico de fármacos pode ser útil no seguimento posterior da grávida com epilepsia (ver tópico "Fármacos anti-criSES epiléticas e outras terapêuticas"). 8. Algumas situações podem levar à forte sugestão de adiar a gravidez. 9. Deve ser feito o registo no EURAP.
GRAVIDEZ
CRISES
<ol style="list-style-type: none"> 1. Apenas em 15,8% das mulheres a frequência de crises aumenta durante a gravidez. 2. O tempo livre de crises pré-conceção é o fator preditor mais importante de ocorrência de crises durante a gravidez. 3. A principal causa de aumento da frequência de crises é provavelmente a redução de concentração plasmática dos FACE e a alteração no seu metabolismo. 4. A SUDEP é a principal causa de morte em mulheres grávidas com epilepsia. 5. Existem alguns riscos associados às crises epiléticas na gestação, sendo as crises tónico-clónicas as mais prejudiciais. 6. Na segunda metade da gravidez, uma convulsão que não possa ser claramente atribuída a epilepsia deve ser tratada como eclâmpsia até prova em contrário.
FÁRMACOS ANTI-CRISES EPILÉTICAS E OUTRAS TERAPÊUTICAS
<ol style="list-style-type: none"> 1. A depuração da maioria dos FACE aumenta durante a gravidez, resultando em menores concentrações séricas. 2. Os fármacos com maior redução de concentração sérica durante a gravidez são a LTG, LEV e OXC e os seus níveis devem ser monitorizados. 3. A estimulação do nervo
TERATOGENICIDADE
<ol style="list-style-type: none"> 1. A taxa de malformação congénita major (MCM) com FACE varia entre 3,1%-9%. Deve procurar-se um controlo ótimo das crises com exposição fetal mínima possível aos FACE. 2. O fármaco com maior risco de MCM é o VPA e os fármacos estudados com menor risco são LEV e LTG. 3. É recomendada a monoterapia e esta deve ser atingida na fase de planeamento pré-conceção. 4. O tipo de MCM varia com o FACE, sendo as mais comuns o defeito do tubo neural, cardiopatias congénitas, anomalias do trato urinário, anomalias esqueléticas e fenda palatina. 5. O risco de MCM é dose-dependente para os fármacos: VPA, PB, CBZ, LTG. 6. A exposição a VPA in utero foi associada a menor quociente de inteligência e a perturbação do espetro do autismo. 7. O clobazam deve ser considerado nas exacerbações durante a gravidez.
ESTADO DE MAL EPILÉTICO
<ol style="list-style-type: none"> 1. Após a administração de benzodiazepinas, os FACE de 1ª linha são a PHT, PB e LEV, evitando o VPA. 2. Deve excluir-se a eclâmpsia como causa. 3. Deve ter-se em conta a idade gestacional e ponderar-se risco-benefício de interrupção médica da gravidez ou finalização eletiva da gravidez.

PERIPARTO

1. A maioria das grávidas com epilepsia terá um parto não complicado, sendo o risco de crises baixo. A via de parto tem em conta critérios obstétricos, sendo que a epilepsia por si não é indicação formal para parto por via cesariana.
2. Opções de analgesia incluem: anestesia regional, estimulação nervosa elétrica transcutânea, óxido nitroso. A epidural é considerada segura em grávidas com epilepsia.
3. As crises no parto devem ser prontamente tratadas para evitar o risco de hipóxia materno-fetal e de acidose fetal, sendo as benzodiazepinas o tratamento de escolha.
4. Deve ser evitado o uso de petidina durante o parto uma vez que pode ser epileptogénica.
5. Não há contraindicações conhecidas para o uso de indutores do trabalho de parto.
6. Não está recomendada a duplicação da dose de corticoides para indução da maturidade fetal em grávidas sob FACE indutores enzimáticos em risco de parto pré-termo.
7. É recomendada a administração de 1 mg de vitamina K intramuscular nos recém-nascidos de grávidas sob FACE indutores enzimáticos.

PÓS-PARTO E AMAMENTAÇÃO

1. O período pós-parto imediato é de maior risco de crises pela privação de sono, falhas na medicação e ansiedade. Deverá ser assegurada manutenção da terapêutica após o parto. Deverão ser adotadas estratégias para evitar a privação de sono e o stress.
2. Se a dose de FACE tiver sido aumentada na gestação, deverá ser revista e diminuída de forma progressiva nos primeiros dias de puerpério. Aconselha-se a reduzir até uma dose superior à pré-gravidez, de modo a fornecer proteção à puérpera pelo maior stress e privação de sono no pós-parto.
3. A decisão de amamentação pela mulher sob FACE deve ser uma decisão informada dos riscos e benefícios. Os benefícios da amamentação parecem ultrapassar os potenciais riscos para o lactente. No entanto, a politerapia, os barbitúricos e as benzodiazepinas devem ser evitados durante a amamentação. Medidas que minimizam o risco: alternar entre leite materno e leite adaptado, tomar o fármaco logo após a mamada.
4. As mulheres grávidas ou puérperas com epilepsia devem ser informadas e aconselhadas sobre a melhor maneira de diminuir o risco de lesões associadas a crises convulsivas e aumentar a sua segurança e a da criança.
5. Deverá haver atenção relativamente à toma de banho da mãe e do bebé, por risco de morte materna e neonatal por afogamento. Fornecer informações sobre os cuidados a ter com o bebé (por exemplo, cuidar do bebé no chão, posar o bebé na presença de aura premonitória, evitar a privação de sono).
6. Deverá ser realizado rastreio de síndrome depressiva no puerpério e as puérperas com epilepsia deverão ser informadas dos sintomas e sinais de depressão.
7. Deverá ser reintroduzida a contraceção, a orientar com o obstetra assistente, avaliando a melhor opção contraceptiva tendo em conta os FACE usados (preferindo DIU e SIU).
8. O ideal será a marcação de uma consulta de Neurologia no primeiro mês pós-parto.

Legendas: CBZ – carbamazepina; DIU – dispositivo intrauterino; ESL – eslicarbazepina; EURAP – *European Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*; LEV – levetiracetam; LTG – lamotrigina; MCM – malformação congénita major; OXC – oxcarbazepina; PB – fenobarbital; PHT – fenitoína; PRM – primidona; SIU – sistema intrauterino; SUDEP – *Sudden Unexpected Death in Epilepsy*; TPM – topiramato; VPA – valproato de sódio

Contributorship Statement / Declaração de Contribuição

MF: desenho e execução do estudo; aquisição, análise e interpretação do trabalho; elaboração do manuscrito; aprovação final.

MS: desenho e execução do estudo; aquisição, análise e interpretação do trabalho; elaboração do manuscrito; aprovação final

MB: aquisição, análise e interpretação do trabalho; elaboração do manuscrito; aprovação final

IMC: desenho e execução do estudo; aquisição, análise e interpretação do trabalho; revisão crítica do conteúdo intelectual; aprovação final.

JP: desenho e execução do estudo; aquisição, análise e interpretação do trabalho; revisão crítica do conteúdo intelectual; aprovação final.

FS: desenho e execução do estudo; aquisição, análise e interpretação do trabalho; revisão crítica do conteúdo intelectual; aprovação final.

Responsabilidades Éticas

Conflitos de Interesse: Os autores declaram não possuir conflitos de interesse.

Suporte Financeiro: O presente trabalho não foi suportado por nenhum subsídio ou bolsa ou bolsa.

Proveniência e Revisão por Pares: Não comissionado; revisão externa por pares.

Ethical Disclosures

Conflicts of Interest: The authors have no conflicts of interest to declare.

Financial Support: This work has not received any contribution or scholarship.

Provenance and Peer Review: Not commissioned; externally peer reviewed.

References / Referências

1. Hernández S, García-Penche I, Guirado L, Gómez O, Eixarch E, Carreño, et al. Protocolo: Epilepsia y Gestación. [consultado Dez 2021]. Disponível em: <https://portal.medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/epilepsia-y-gestacion.html>
2. Nashef L, Tomson T. Intriguing new data on epilepsy and risks at delivery. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:550-2. doi:10.1038/nrneurol.2015.176
3. Adab N, Chadwick DW. Management of women with epilepsy during pregnancy. *Obstetrician Gynaecol*. 2006;8:20-25. doi:10.1576/toag.8.1.20.27204

4. Edey S, Moran N, Nashef L. SUDEP and epilepsy-related mortality in pregnancy. *Epilepsia*. 2014;55:e72-4. doi:10.1111/epi.12621
5. Szazgar M. Treatment of Women With Epilepsy. *Continuum*. 2019;25:408-30. doi: 10.1212/CON.0000000000000713.
6. Bhatia M, Adcock JE, Mackillop L. The management of pregnant women with epilepsy: a multidisciplinary collaborative approach to care. *Obstetrician Gynaecol*. 2017;19:279-88. doi:10.1111/tog.12413
7. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum Lifelong Learn Neurology*. 2022;28:34-54. doi:10.1212/con.0000000000001056
8. Pennell PB. Pregnancy and Reproductive Health in Patients with Epilepsy. Published online 2017. [consultado Jan 2022] Disponível em: http://upandrunningnetworks.com/files/C41_2.pdf
9. Herzog AG, Mandle HB, Cahill KE, Fowler KM, Hauser WA. Differential impact of contraceptive methods on seizures varies by antiepileptic drug category: Findings of the Epilepsy Birth Control Registry. *Epilepsy Behav*. 2016;60:112-7. doi:10.1016/j.yebeh.2016.04.020
10. Pacheco A, Costa AR, Lanhoso A, Santos ATA, Rodrigues C, Rebelo C, et al. Consenso sobre Contraceção. Sociedade Portuguesa Da Contraceção. [consultado Jan 2022] Disponível em: https://www.spdc.pt/images/SPDC_Consensos_2020_27Nov_Final_web_versao_livro_digital.pdf
11. Reimers A, Brodtkorb E, Sabers A. Interactions between hormonal contraception and antiepileptic drugs: Clinical and mechanistic considerations. *Seizure*. 2015;28:66-70. doi:10.1016/j.seizure.2015.03.006
12. Thangaratinam S, Fong F, McCorry D, Pirie AM, Bagary M, Greenhill L. Epilepsy in Pregnancy: Green-top Guideline No. 68. London: Royal College of Obstetricians & Gynaecologists; 2016. [consultado Jan 2022] Disponível em: <https://www.rcog.org.uk/guidance/browse-all-guidance/green-top-guidelines/epilepsy-in-pregnancy-green-top-guideline-no-68/>
13. Arfman IJ, Heijden EAW van der, Horst PGJ ter, Lambrechts DA, Wegner I, Touw DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Women with Epilepsy Before, During, and After Pregnancy. *Clin Pharmacokinet*. 2020;59:427-45. doi:10.1007/s40262-019-00845-2
14. Pennell PB, French JA, Harden CL, Davis A, Bagiella E, Andreopoulos E, et al. Fertility and Birth Outcomes in Women With Epilepsy Seeking Pregnancy. *Jama Neurol*. 2018;75(8):962. doi:10.1001/jamaneurol.2018.0646
15. Stephen LJ, Harden C, Tomson T, Brodie MJ. Management of epilepsy in women. *Lancet Neurology*. 2019;18:481-91. doi:10.1016/s1474-4422(18)30495-2
16. Isojärvi JI, Taubøll E, Herzog AG. Effect of Antiepileptic Drugs on Reproductive Endocrine Function in Individuals with Epilepsy. *Cns Drugs*. 2005;19:207-23. doi:10.2165/00023210-200519030-00003
17. Viinikainen K, Heinonen S, Eriksson K, Kälviäinen R. Fertility in Women with Active Epilepsy. *Neurology*. 2007;69:2107-8. doi:10.1212/01.wnl.0000277451.06420.b6
18. Vajda FJE, Hitchcock A, Graham J, O'Brien T, Lander C, Eadie M. Seizure control in antiepileptic drug-treated pregnancy. *Epilepsia*. 2008;49:172-6. doi:10.1111/j.1528-1167.2007.01412.x
19. ACOG Committee on Practice Bulletins--Obstetrics, Stowe ZN, Ragan K. ACOG Practice Bulletin No. 92: Use of Psychiatric Medications During Pregnancy and Lactation. *Obstetrics Gynecol*. 2008;111:1001-20. doi:10.1097/aog.0b013e31816fd910
20. Almeida C, Costa F, Graça P, Menezes B, Mota E, Oliveira D, et al. Programa Nacional Para a Vigilância Da Gravidez de Baixo Risco. Lisboa: Direção-Geral da Saúde; 2015. [consultado Jan 2022] Disponível em: <https://www.dgs.pt/em-destaque/programa-nacional-para-a-vigilancia-da-gravidez-de-baixo-risco-pdf11.aspx>
21. Toledo M, Mostacci B, Bosak M, Jedrzejak J, Thomas RH, Salas-Puig J, et al. Expert opinion: use of valproate in girls and women of childbearing potential with epilepsy: recommendations and alternatives based on a review of the literature and clinical experience—a European perspective. *J Neurol*. 2021;268:2735-48. doi:10.1007/s00415-020-09809-0
22. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512-21. doi:10.1111/epi.13709
23. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurology*. 2017;16:523-31. doi:10.1016/s1474-4422(17)30114-x
24. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Sabers A, et al. Seizure control and treatment changes in pregnancy: Observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Epilepsia*. 2013;54:1621-7. doi:10.1111/epi.12302
25. Cagnetti C, Lattanzi S, Foschi N, Provinciali L, Silvestrini M. Seizure course during pregnancy in catamenial epilepsy. *Neurology*. 2014;83:339-44. doi:10.1212/wnl.0000000000000619
26. Voinescu PE, Ehler AN, Bay CP, Allien S, Pennell PB. Variations in Seizure Frequency During Pregnancy and Postpartum by Epilepsy Type. *Neurology*. 2022;98:e802-7. doi:10.1212/wnl.00000000000013056
27. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Predicting epileptic seizure control during pregnancy. *Epilepsy Behav*. 2018;78:91-5. doi:10.1016/j.yebeh.2017.10.017
28. Reisinger TL, Newman M, Loring DW, Pennell PB, Meador KJ. Antiepileptic drug clearance and seizure frequency during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;29:13-8. doi:10.1016/j.yebeh.2013.06.026
29. Boardman SG. Understanding the experiences of pregnancy in women with epilepsy. [consultado Jan 2022] Disponível em: <https://ethos.bl.uk/OrderDetails.do?uin=uk.bl.ethos.613483>
30. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet*. 2011;378:2028-38. doi:10.1016/s0140-6736(11)60176-1
31. Aurlén D, Larsen JP, Gjerstad L, Taubøll E. Comorbid and underlying diseases—Major determinants of excess mortality in epilepsy. *Seizure*. 2012;21:573-7. doi:10.1016/j.seizure.2012.05.015
32. Teramo K, Hiilesmaa V, Bardy A, Saarikoski S. Fetal heart rate during a maternal grand mal epileptic seizure. *J Perinat Med*. 1979;7:3-6. doi:10.1515/jpme.1979.7.1.3
33. Hiilesmaa VK, Teramo KA. Chapter 10: Fetal and Maternal Risks with Seizures. In: Harden CL, Thomas SV, Tomson T, editors. *Epilepsy in Women*. London: John Wiley & Sons; 2013. p.115-27.
34. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennel P, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disord*. 2019;21:497-517. doi:10.1684/epd.2019.1105
35. Kinney MO, Morrow J. Epilepsy in pregnancy. *BMJ*. 2016;353:i2880. doi:10.1136/bmj.i2880
36. Pennell PB, French JA, May RC, Gerard E, Kalayjian L, Penovich P, et al. Changes in Seizure Frequency and Antiepileptic Therapy during Pregnancy. *New Engl J Med*. 2020;383:2547-56. doi:10.1056/nejmoa2008663
37. Tomson T, Landmark CJ, Battino D. Antiepileptic drug treatment in pregnancy: Changes in drug disposition and their clinical implications. *Epilepsia*. 2013;54:405-14.

- doi:10.1111/epi.12109
38. Pennell PB. Pregnancy, Epilepsy, and Women's Issues. *ContinLifelong Learn Neurol*. 2013;19:697-714. doi:10.1212/01.con.0000431383.14061.e6
 39. Meador K, Reynolds MW, Crean S, Fahrback K, Probst C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Res*. 2008;81:1-13. doi:10.1016/j.epilepsyres.2008.04.022
 40. Holmes LB, Mittendorf R, Shen A, Smith CR, Hernandez-Diaz S. Fetal Effects of Anticonvulsant Polytherapies: Different Risks From Different Drug Combinations. *Arch Neurol*. 2011;68:1275-81. doi:10.1001/archneurol.2011.133
 41. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12:244-52. doi:10.1016/s1474-4422(12)70323-x
 42. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen MJ, Schendel D, Parner ET, Pedersen LH, et al. Prenatal Valproate Exposure and Risk of Autism Spectrum Disorders and Childhood Autism. *Jama*. 2013;309:1696-703. doi:10.1001/jama.2013.2270
 43. Shallcross R, Bromley RL, Cheyne CP, García-Fiñana M, Irwin B, Morrow J, et al. In utero exposure to levetiracetam vs valproate. *Neurology*. 2014;82:213-21. doi:10.1212/wnl.0000000000000030
 44. Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Roten A, Eadie MJ. Teratogenesis in repeated pregnancies in antiepileptic drug-treated women. *Epilepsia*. 2013;54:181-6. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03625.x
 45. Rajiv KR, Radhakrishnan A. Status epilepticus in pregnancy – Can we frame a uniform treatment protocol? *Epilepsy Behav*. 2019;101:106376. doi:10.1016/j.yebeh.2019.06.020
 46. Rajiv KR, Radhakrishnan A. Status epilepticus in pregnancy: Etiology, management, and clinical outcomes. *Epilepsy Behav*. 2017;76:114-19. doi:10.1016/j.yebeh.2017.07.002
 47. MacDonald SC, Bateman BT, McElrath TF, Hernández-Díaz S. Mortality and Morbidity During Delivery Hospitalization Among Pregnant Women With Epilepsy in the United States. *Jama Neurol*. 2015;72:981-8. doi:10.1001/jamaneurol.2015.1017
 48. Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs. *Ann Neurol*. 2017;82:457-65. doi:10.1002/ana.25031
 49. Bech BH, Kjaersgaard MIS, Pedersen HS, Howards PP, Sørensen MJ, Olsen J, et al. Use of antiepileptic drugs during pregnancy and risk of spontaneous abortion and stillbirth: population based cohort study. *BMJ*. 2014;349:g5159. doi:10.1136/bmj.g5159
 50. Thomas SV, Syam U, Devi JS. Predictors of seizures during pregnancy in women with epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53:e85-8. doi:10.1111/j.1528-1167.2012.03439.x
 51. Pennell PB, Peng L, Newport DJ, Ritchie JC, Koganti A, Holley DK, et al. Lamotrigine in pregnancy. *Neurology*. 2008;70:2130-6. doi:10.1212/01.wnl.0000289511.20864.2a
 52. Meador KJ, Baker GA, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell DT, Cohen M, et al. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs (e-Pub ahead of print) (Patient Page). *Neurology*. 2010;75:1954-60. doi:10.1212/wnl.0b013e3181ffe4a9
 53. Chen L, Liu F, Yoshida S, Kaneko S. Is breast-feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? *Psychiat Clin Neuros*. 2010;64:460-8. doi:10.1111/j.1440-1819.2010.02126.x
 54. Turner K, Piazzini A, Franza A, Marconi AM, Canger R, Canevini MP. Epilepsy and postpartum depression. *Epilepsia*. 2009;50:24-7. doi:10.1111/j.1528-1167.2008.01965.x
 55. Bjørk MH, Veiby G, Reiter SC, Berle JØ, Daltveit AK, Spigset O, et al. Depression and anxiety in women with epilepsy during pregnancy and after delivery: A prospective population-based cohort study on frequency, risk factors, medication, and prognosis. *Epilepsia*. 2015;56:28-39. doi:10.1111/epi.12884
 56. Galanti M, Newport DJ, Pennell PB, Titchner D, Newman M, Knight BT, et al. Postpartum depression in women with epilepsy: Influence of antiepileptic drugs in a prospective study. *Epilepsy Behav*. 2009;16:426-30. doi:10.1016/j.yebeh.2009.07.009