

Atualização em Epilepsia e Gravidez

Carlos José Reis de Campos*
Ivete Catarina Jabour Kairalla**

RESUMO

No presente trabalho são abordados os diversos fatores discutidos pela literatura mundial no que diz respeito à evolução da gravidez em pacientes epiléticas, tais como hormonais, metabólicos e psicológicos, bem como a influência das complicações grávidas sobre a frequência das crises, o controle das epilepsias neste período e os efeitos das drogas antiepiléticas na mãe e no desenvolvimento físico e psíquico do feto.

UNITERMOS

Epilepsias, gravidez, hormônios, malformações.

A ocorrência de crises epiléticas mostra flutuações de acordo com a própria síndrome e com a faixa etária da paciente, sofrendo influência variável de diversos fatores desencadeantes e da maior ou menor aderência ao tratamento. Essas flutuações também ocorrem durante alterações hormonais, mesmo que fisiológicas, como as da puberdade, menstruação, gravidez e menopausa.

A frequência de epilepsia entre mulheres grávidas é de aproximadamente 0,27%, não diferindo da população geral, e em aproximadamente 13% de todos os casos de epilepsia as crises começam durante a gravidez³¹. De outro lado, as epilepsias estão entre as condições crônicas mais frequentemente observadas durante a gravidez, afetando uma em cada grupo de 200 mulheres atendidas nos serviços de pré-natal²⁹.

Durante a gravidez pode haver, em cada caso, tanto a remissão das crises como sua piora, ou mesmo pode o quadro clínico manter-se inalterado. Rubeska, em 1911, apud Remillard e col. (1982), encontraram aumento da frequência das crises na gravidez em 1/3 dos casos, em 1/3 permanecia a mesma e em 1/3 ela diminuía. Segundo Schmidt (1982), em aproximadamente 1/4 dos casos o número de crises aumenta, em 1/4 dos casos diminui e na metade a frequência não se altera.

Acredita-se que alguns fatores possam estar associados ao aumento da ocorrência das crises durante a gravidez, tais como: aumento pré-gestacional na frequência das crises, idade materna avançada, maior duração do quadro epilético e paciente múltipara²⁸.

A evolução da gravidez numa paciente epilética, o controle da epilepsia nesse período e os efeitos das drogas antiepiléticas (DAE) na mãe e no desenvolvimento do feto não são totalmente conhecidos. No entanto, sabe-se que a redução da dose ou a interrupção das DAE, geralmente por receio de malformações, parecem ser as principais razões para o aumento na frequência das crises, embora fatores hormonais, metabólicos, respiratórios e psicológicos não possam ser desprezados⁵.

De outro lado, a politerapia tem sido associada a maiores riscos de teratogenicidade^{20,21}. Assim, têm-se apontado as seguintes vantagens para monoterapia: toxicidade menos frequente e manuseio medicamentoso mais fácil; eliminação da interação de drogas, a qual parece potencializar os efeitos adversos específicos de cada droga; estimulação da maior aderência da paciente ao tratamento e, ainda, menor custo do tratamento. Maiores doses e

* Professor Adjunto de Neurologia - Chefe do Setor de Investigação e Tratamento das Epilepsias da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina;

** Pós-graduando da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

níveis séricos adequados de uma única DAE são, em geral, de efeito superior para o sucesso terapêutico, se comparados com níveis baixos ou mesmo subterapêuticos de múltiplas drogas.

EFEITOS DA GRAVIDEZ SOBRE AS EPILEPSIAS

Fatores gestacionais gerais podem interferir na evolução do quadro epiléptico durante a gravidez, quais sejam: complicações da própria gravidez como as náuseas, principalmente matutinas, que podem levar a uma alteração do esquema terapêutico, muitas vezes sem orientação médica, e ainda a toxemia gravídica, lesões vasculares, embolias e trombose venosa, como descreve Schmidt (1982).

Não é possível fazer uma previsão da evolução da epilepsia durante a gravidez⁶ para cada caso individualmente, devendo-se buscar apoio para o prognóstico, primordialmente, nos fatores que podem modificar a frequência das crises na gravidez, como se descreve a seguir.

Fatores metabólicos

O aumento do volume hídrico durante a gravidez promove uma diminuição da concentração dos íons plasmáticos (Na, K, Mg, Ca, Cl), bem como das DAE, o que pode constituir um dos fatores de aumento das crises nesse período. Não se verifica, contudo, uma correlação direta entre a alteração dos níveis séricos das DAE e o aumento ou diminuição do número de crises.

Encontra-se ainda a associação de um efeito antidiurético relacionado à dose de carbamazepina. Assim, esta droga pode reduzir os níveis séricos de Na, Ca e Cl, especialmente em pacientes com níveis basais baixos de Na e altas doses diárias de carbamazepina³⁴; contudo, doses baixas de carbamazepina também podem estar associadas à hiponatremia². O efeito antidiurético da carbamazepina é acentuado, pelo menos em parte, pela administração concomitante de valproato ou de fenobarbital³². O mecanismo de ação antidiurética é ainda obscuro.

Os registros iniciais de Mygind e col. (1976) e Lander e col. (1977) motivaram inúmeras outras publicações posteriores, relatando que a concentração sérica das DAE tende a cair em relação às doses de DAE ingeridas, conforme a gravidez progride¹⁹, com menores níveis séricos no parto e aumentando

novamente no período pós-parto, resultando tal declínio, algumas vezes, no aumento da recorrência das crises^{37,38}. Segundo Lander e col. (1977), a retenção hídrica e o volume dos tecidos fetais e placentários podem contribuir para a queda da concentração sérica das DAE por aumento dos volumes de distribuição das drogas. Contudo, quando as crises estão completamente controladas antes da gravidez, de preferência por um longo tempo, elas quase sempre permanecem com este controle durante a gravidez¹⁹.

Paralelamente ao declínio na concentração total das DAE durante a gravidez, sua fração plasmática livre, não ligada à proteína, parece aumentar progressivamente durante a gravidez, sendo maior por ocasião do parto. O aumento da fração livre parece acompanhar a diminuição da concentração de albumina sérica, segundo Yerby e col. (1992a). Estes mesmos autores, em publicação anterior (1990), sugeriam que um sucesso mais efetivo no controle das crises poderia ser obtido quando a concentração de droga livre, em vez da concentração total, fosse monitorizada e que os ajustes na dose administrada às pacientes fossem feitos com base na condição clínica e na frequência das crises.

Ogawa e col. (1982) não encontraram diferença na duração do trabalho de parto, na perda de sangue durante o parto, no peso da placenta e no peso da criança ao nascer entre as mães epiléticas e as controle normais, enquanto Teramo & Hiilesmaa (1982) verificaram um discreto aumento no risco de hemorragia durante a gravidez e maior frequência de descolamento prévio de placenta em mulheres epiléticas. De outro lado, segundo Hill & Tennyson (1982), as complicações na gravidez tendem a ocorrer mais frequentemente nas pacientes epiléticas do que na população em geral, quais sejam: pré-eclâmpsia, hemorragia vaginal no período pré-parto, descolamento de placenta, poli-hidrânio, ruptura prematura da bolsa, apresentação anormal do feto e início prematuro do trabalho de parto. Em seus estudos, Hill & Tennyson (1982) sugeriram que o crescimento intra-uterino pode ser retardado e pode haver maior frequência de prematuros, o que foi confirmado por Göpfert-Geyer e col. (1982), que referiram ainda maior frequência de hemorragia uterina e de convulsão no puerpério.

Ainda segundo Hill (1982), no caso de grávidas epiléticas com níveis séricos baixos de DAE, o médico fica tentado a aumentar a dose destas por medo do aumento das crises durante a gravidez. Contudo, como foi claramente observado no estudo de Ogawa e col. (1982), há passagem livre transplacentária das DAE e, conseqüentemente, o feto ficará exposto a quantidades consideráveis de DAE diretamente relacionadas ao

nível sérico materno, ainda que o fígado do feto e a placenta sejam também capazes de metabolizar as drogas³³. Portanto, desde que os níveis tóxicos das DAE para o feto não são conhecidos, sugere-se usar as menores doses de DAE na gravidez que controlem as crises maternas.

Clearance das DAE na gravidez

Os valores máximos de *clearance* das DAE parecem ocorrer por ocasião do parto e voltam ao normal poucos dias após. Isto fala a favor da necessidade de doses maiores das DAE durante o parto³³. Aparentemente há um aumento da função hepática e do metabolismo durante a gravidez, o que pode ser o motivo do aumento do *clearance*. Quanto à função renal, apesar de a taxa de filtração glomerular estar aumentada durante a gravidez, a maioria das DAE são eliminadas pela excreção tubular, esta última não modificada na gestação³³. Mygind e col. (1976) concluíram em seus estudos que o *clearance* renal aumentado poderia ser decorrente de alterações nas ligações protéicas das DAE que ocorrem na gravidez.

Mal-absorção das DAE

A composição do suco gástrico modifica-se na gravidez, resultando num pH gástrico maior e no aumento da capacidade de tamponamento. A motilidade diminuída e a alteração da fraca ionização ácida ou básica das drogas poderiam influenciar as taxas de absorção³³. Contudo, esta questão ainda não se encontra totalmente esclarecida³⁷.

Influências hormonais

Tem sido demonstrado que os estrógenos parecem ter ação epileptogênica e a progesterona efeito oposto. O estrógeno pode diminuir os níveis das DAE por indução da atividade enzimática dos microsomas hepáticos e, deste modo, aumentar a frequência das crises³. E ainda, segundo Teramo & Hiilesmaa (1982), as drogas parecem competir com a progesterona e o estrogênio nos sítios de ligação enzimática durante a gravidez, o que torna o quadro mais complexo. Existem, por outro lado, modificações da regulação hormonal hipotalâmica relativas às próprias crises, como mostram os estudos experimentais de Amado e col. (1993).

Fatores psicológicos

O psiquismo da mulher na gestação modifica-se, tanto para hipersuscetibilidade aos estímulos como para sensação de bem-estar subjetivo, talvez relacionada com a elevação do nível de endorfinemia. Essas mudanças psíquicas podem levar a um novo enfoque sobre a epilepsia e suas repercussões na vida da paciente, com resultados imprevisíveis sobre a frequência das crises. As tensões psíquicas durante a gravidez podem desencadear insônia e esta pode acentuar tensões, as quais poderão desencadear fadiga, hiperventilação, quadros psicossomáticos que poderão, por sua vez, transformar-se em fatores desencadeantes de crises epiléticas. Além disto, o medo do risco de dar à luz um filho epilético ou malformado constitui, por si só, um fator desencadeante das crises ou pode levar a gestante à não-aderência ao tratamento medicamentoso e, com isto, contribuir para o decréscimo das concentrações séricas das DAE e subsequente aumento das crises. Inversamente, a aderência ao tratamento pode aumentar, caso a mulher fique preocupada com o risco de as crises afetarem a saúde do feto.

EFEITOS DAS EPILEPSIAS SOBRE A GRAVIDEZ

Crises convulsivas generalizadas têm sido associadas com aumento do risco de aborto. Porém, crises de todos os tipos podem estar relacionadas com maior risco de acidentes ou hipoxia. E, ainda, as crises recorrentes sem controle apropriado estão associadas com declínio no desempenho das funções neuropsicológicas dos filhos de mães epiléticas³⁶.

A complicação mais importante da epilepsia para a mãe e o feto é o *status epilepticus*. Esta é uma complicação rara, mas quando ocorre representa risco de vida, tanto para a mãe quanto para o feto ou o recém-nascido. É uma condição que pode ocorrer repentinamente ou ser subsequente a um aumento gradativo do número e gravidade das crises. O *status epilepticus* ocorre a qualquer tempo durante a gravidez, o trabalho de parto e o puerpério. A mortalidade para a mãe e para a criança é alta. Se a criança nasce viva, ela pode morrer em poucos dias por prematuridade ou depressão respiratória provocada pela ação das drogas, usadas para tratar a mãe, sobre o sistema nervoso central¹⁴. Por vezes, em certos casos, recomenda-se interromper a gravidez como único meio de controlar o *status*,

embora tenha sido relatado casos de mãe e filho sobreviverem^{11,30}.

Malformações congênitas

Mulheres epiléticas tendem a apresentar um alto risco gestacional e obstétrico. Além disso, outros fatores podem também ter um efeito adverso no recém-nascido, como descreve Van der Pol e col. (1991), por exemplo a baixa condição socioeconômica e a maior frequência de doenças familiares e de anomalias congênitas. Estas últimas, por sua vez, são descritas em função de diversas variáveis que tornam complexos os estudos sobre as malformações congênitas *major* e *minor* em filhos de mães epiléticas, a saber: possíveis efeitos teratogênicos das DAE, o caráter endógeno das epilepsias com relação ao seu potencial teratogênico e a pressuposição de que as crises possam ter efeito deletério sobre o feto^{4,35}, muito embora não esteja estabelecido definitivamente se as crianças de mães que convulsionam durante a gravidez têm maior risco de malformações que aquelas de mães sem crises. Num estudo prospectivo de coorte, nem a presença nem a ausência de crises maternas durante a gravidez e nem o tipo de crise tiveram qualquer impacto sobre o número de anomalias *minor* por criança³⁸.

Tem sido relatado que filhos de mães epiléticas apresentam 2,5 vezes mais malformações congênitas do que a população em geral²⁷. Fedrick (1973) fez um levantamento dos arquivos do Oxford Record Linkage Study, encontrando um contingente mais alto de anormalidades congênitas entre crianças nascidas de mães epiléticas (13,8%) quando comparadas com grupos controle (5,6%). Esse mesmo autor notou que nem a frequência de crises nem o período de duração da epilepsia da mãe pareciam ter qualquer relação com a frequência de defeitos do recém-nascido, com exceção de duas mães que iniciaram o quadro de epilepsia no primeiro trimestre de gravidez. A ocorrência de crises no primeiro trimestre de gravidez tem sido associada a índices maiores de malformações (12,3% contra 4% nos demais trimestres) sem preferência para um tipo específico de crise²¹. Nakane e col. (1980), num estudo de colaboração multi-institucional no Japão, encontraram uma frequência de malformação fetal de 2,3% num grupo não medicado e 11,5% no grupo medicado.

A síndrome fetal como consequência do uso das DAE é constituída por um conjunto de malformações envolvendo anormalidades dos lábios (3 a 10 vezes mais frequentes entre crianças de mães epiléticas), palato,

face, crânio, tubo neural, além de anormalidades cardiovasculares (3 a 8 vezes mais comum em crianças de mães epiléticas em tratamento), do crescimento e do desenvolvimento¹⁹.

Yerby e col. (1992b) chamaram a atenção para as "anomalias estruturais *minor*" relacionadas às DAE e que não constituem uma ameaça à saúde, ocorrendo em menos de 4% da população. Segundo Janz (1982), as malformações *minor* mais frequentes associadas às epilepsias incluem displasia facial e hipoplasia dos dedos das mãos e dos pés, enquanto as *major* incluem doença cardíaca congênita e malformação palato-labial.

A ocorrência de microcefalia associada ao uso de DAE, bem como o retardo no crescimento pré-natal e pós-natal e o menor ganho de peso no primeiro mês pós-natal são achados discutíveis, na medida em que são algumas vezes transitórios e causas genéticas parecem contribuir para tais fatos, como demonstraram Gaily & Granström (1989) e Gaily e col. (1990). Os efeitos sedativos das drogas provavelmente também explicam, pelo menos parcialmente, o déficit transitório de peso por aleitamento sub-ótimo. E ainda, com relação à diferença de estatura entre essas crianças e o grupo controle, esses mesmos autores sugeriram que a estatura dos pais pareceu ser o fator preponderante a influenciar o déficit de estatura dessas crianças. Os exames clínicos, portanto, deveriam sempre incluir a mensuração do perímetro cefálico e da estatura parentais para permitir uma estimativa dos efeitos isolados da hereditariedade e da exposição às DAE.

Com relação às DAE utilizadas, Fedrick (1973) refere que a fenitoína parece provocar, de longe, maior número de defeitos que o fenobarbital, mas se as duas drogas forem ingeridas conjuntamente, o efeito é ainda mais pronunciado. Tem-se discutido ainda a associação entre o uso de valproato e/ou carbamazepina e a ocorrência de espinha bífida ou de malformações do tubo neural^{21,22}. Jones e col. (1989) relataram a ocorrência de anomalias *minor* com o uso de carbamazepina.

Novas drogas antiepiléticas, como a lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato e vigabatrin, poderão constituir uma opção para uso durante a gravidez. No entanto, embora pareça haver evidências experimentais promissoras, estudos humanos nesse sentido ainda não foram concluídos.

CONCLUSÕES

Como se pôde ver, os dados obtidos em diversos estudos ainda não se mostram conclusivos. Os resultados variam de autor para autor, sendo as diferenças na

população de pacientes, no manejo e no desenho dos estudos possivelmente os principais responsáveis por essas variações.

De qualquer modo, para que possamos estabelecer a melhor conduta para as epilepsias na gravidez, é fundamental que se tenha tanto um diagnóstico preciso em relação aos tipos de crises epiléticas, às síndromes epiléticas e suas possíveis etiologias, o conhecimento sobre as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas das DAE escolhidas, bem como que se faça o diagnóstico diferencial com crises de outras origens, como a lipotimia, a síncope e as pseudocrises de natureza histérica, bastante comuns na gravidez, as quais podem se associar às crises verdadeiras e dificultar a interpretação dos resultados do tratamento.

Parecem ser de controle mais fácil as crises em casos nos quais já se conseguiu um controle efetivo, de preferência com monoterapia, previamente à ocorrência da gravidez. Porém, não há fatores seguros que permitam prever o curso individual da epilepsia durante a gravidez.

A primeira crise epilética, ou crise única, em pacientes com ou sem antecedentes de crises epiléticas, deve ser considerada inicialmente como sintomática e, portanto, deve-se investigar um possível processo mórbido ativo atual, como: distúrbios metabólicos, acidente vascular cerebral, tromboflebite cerebral, meningites, tumores e eclâmpsia, que necessitem de um tratamento específico.

Com relação aos estudos sobre a ocorrência de malformações *major* e *minor* em filhos de pacientes grávidas epiléticas, devemos, antes de mais nada, obter informações corretas sobre a etiologia da epilepsia, o tipo e ocorrência de crises durante a gravidez, bem como o tipo de DAE usada, a dose total e a dose máxima diária prescrita no primeiro trimestre da gravidez. Com esses dados, estaremos em melhor posição de determinar os efeitos nocivos e teratogênicos específicos de cada droga, lembrando sempre que parece haver uma sobreposição dos efeitos das drogas sobre os fatores endógenos hereditários.

Embora outras drogas possam ser usadas^{8,17,26,30}, o fenobarbital em monoterapia tem sido mais preconizado em nosso meio como tratamento sintomático para as crises epiléticas durante a gravidez^{5,6}, ainda que o potencial teratogênico das DAE permaneça como um problema complexo e não plenamente esclarecido, onde vários fatores entram em jogo concomitantemente, como a politerapia, o caráter endógeno das epilepsias, as crises em si e as intercorrências obstétricas associadas.

Desde que nenhuma DAE mostra-se totalmente isenta de riscos de malformações e como não há concordância quanto àquela(s) de menor risco para o feto, bem como da dose ideal a ser prescrita na gravidez, pode não ser justificada uma mudança na medicação ou a redução da dose terapêutica em uso durante a gestação¹⁵. Entretanto, pode-se recomendar sempre as menores doses de DAE que já tenham controlado anteriormente as crises da paciente, uma vez que não são conhecidos com clareza quais os níveis tóxicos para o feto¹³.

Têm sido discutidas as razões do atraso no crescimento e da redução do perímetro cefálico de crianças nascidas de mães epiléticas, parecendo ser um fenômeno transitório no primeiro caso. Considerado as medidas das figuras parentais, admite-se para os dois casos uma razão prioritariamente genética, mais do que uma consequência da influência das DAE utilizadas^{9,10}.

Finalmente, podemos dizer que, quando lidamos com uma paciente epilética que está grávida ou planejando engravidar, várias são as medidas potencialmente benéficas que podem ser adotadas:

- a) considerar a gravidez como de alto risco e manter seguimento neurológico e obstétrico rigorosos;
- b) evitar ganhos excessivos de peso e retenção hídrica, os quais podem levar ao aumento da frequência de crises;
- c) sempre que possível, colocar a paciente em tratamento monoterápico antes da gravidez, associando-se uma revisão cuidadosa dos fatores de risco em cada caso e usando-se a droga supostamente menos teratogênica (costuma-se dar preferência ao fenobarbital) com a menor dose efetiva. Nesse caso é valiosa a ajuda da monitorização dos níveis séricos de drogas antiepiléticas;
- d) torna-se conveniente um seguimento especializado e cuidadoso, suporte nutricional e suplemento vitamínico apropriados, ainda que isso possa ser questionável;
- e) prevenir as hemorragias potenciais do terceiro trimestre e do neonato, provocadas pelo uso de fenitoína, fenobarbital ou primidona. Essas drogas podem provocar uma hipoprotrombinemia e a depressão dos fatores de coagulação dependentes de vitamina K, tendo sido sua administração preventiva preconizada durante o terceiro trimestre da gravidez, no início do trabalho de parto e no nascimento²⁷;
- f) com relação ao receio de transmissão genética da epilepsia para o filho, devemos orientar a paciente no sentido de que, embora exista fator hereditário, o fator adquirido é, sem dúvida, aquele que tem sido enfatizado como de maior importância na etiologia

das epilepsias, mesmo naqueles quadros descritos como tipicamente genéticos³⁵. Na verdade, talvez seja sempre necessário um fator ambiental para que haja manifestações clínicas das epilepsias. Dessa forma, o medo de que o filho a ser gerado possa padecer de problema igual ao seu diminui, deixando a paciente mais tranqüila e menos propensa às crises.

SUMMARY

The influence of epilepsy on pregnancy is discussed in this paper, as well as the pregnancy influence of hormonal changes, metabolic factors and psychological events on seizure frequency, and the effects of anti-epileptic drugs on the mother and fetus development.

KEY WORDS

Epilepsy, pregnancy, hormones, congenital anomalies.

Referências

- Amado, D.; Cavaleiro, E.A.; Bentivoglio, M.. - Epilepsy and hormonal regulation: the patterns of GnRH and galanin immunoreactivity in the hypothalamus of epileptic female rats. *Epilepsy Research*, 14: 149-159, 1993.
- Appleby, L. - Rapid development of hyponatremia during low dose carbamazepine therapy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 47: 1138, 1984.
- Bag, S.; Behari, M.; Ahuja, G.K.; Karmarkar, M.G. - Pregnancy and epilepsy. *J. Neurol.*, 236 (5): 311-313, 1989.
- Berzaghi, M.P.P.; Naffah-Mazzacoratti, M.G.; Amado, D.; Cavaleiro, E.A. - Effect of amygdalid kindled seizures during pregnancy on neonatal brain biogenic amines. *Brazilian J. Med. Biol. Res.*, 23:827-30, 1990.
- Campos, C.J.R. - Epilepsias e gravidez. *Rev. Bras. Clin. Terap.*, 15(5): 129-134, 1986.
- Fedrick, J. - Epilepsy and Pregnancy: A report from the Oxford Record Linkage Study. *Br. Med. J.*, 2: 442-8, 1973.
- Campos, C.J.R. & Kairalla, I.C.J. - Epilepsias e gravidez. *Rev. Neurociências*, 2: 115-120, 1994.
- Firth, H.V. & Lindenbaum, R.H. - Epilepsy in women of childbearing age. *Br. Med. J.*, 299 (6705): 976-977, 1989.
- Gaily, E. & Granström, M.L. - A transient retardation of early postnatal growth in drug-exposed children of epileptic mothers. *Epilepsy Res.*, 4: 147-155, 1989.
- Gaily, E.K.; Granström, M.L.; Hiilesmaa, V.K.; Bardy, A.H.. Head circumference in children of epileptic mothers: contributions of drug exposure and genetic background. *Epilepsy Res.*, 5: 217-222, 1990.
- Goodwin, J.F. & Lawson, C.W. - Status epilepticus complicating pregnancy. *Br. Med. J.*, 2: 332-3, 1947.
- Göpfert-Geyer, I.; Koch, S.; Rating, D.; Jäger-Roman, E.; Hartmann, A.; Jacob, S.; Offermann, G.; Helge, H. - Delivery, Gestation, Data at Birth, and Neonatal Period in Children of Epileptic Mothers. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven Press, 1982. p. 3-14.
- Hill, R.M. - The Advisability of Increasing Antiepileptic Drug Dosage During Pregnancy. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven Press, 1982. p. 163.
- Hill, R.M. & Tennyson, L. - Premature Delivery, Gestational Age, Complications of Delivery, Vital Data at Birth on Newborn Infants of Epileptic Mothers: Review of the Literature. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven Press, 1982. p. 167-73.
- Janz, D. - On Major Malformations and Minor Anomalies in the Offspring of Parents with Epilepsy: Review of the Literature. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven Press, 1982. p. 211-22.
- Jones, K.L.; Lacro, R.V.; Johnson, K.A.; Adams, J. - Pattern of Malformations in the Children of Women treated with Carbamazepine during pregnancy. *The New England Journal of Medicine*, 320: 1661-6, 1989.
- Koch, S.; Jäger-Roman, E.; Losche, G.; Nau, H.; Rating, D.; Helge, H. - Antiepileptic drug treatment in pregnancy: drug side effects in the neonate and neurological outcome. *Acta Paediatr.*, 85:739-746, 1996.
- Lander, C.M.; Edwards, V.E.; Eadie, M.J.; Tyrer, J.H. - Plasma anticonvulsant concentrations during pregnancy. *Neurology*, 27: 128-31, 1977.
- Lander, C.M. & Eadie, M.J. - Plasma Antiepileptic Drug Concentrations During Pregnancy. *Epilepsia*, 32(2): 257-266, 1991.
- Lindhout, D.; Höppner, R.J.E.A.; Meinardi, H. - Teratogenicity of Antiepileptic Drug Combinations with Special Emphasis on Epoxidation (of Carbamazepine). *Epilepsia*, 25(1): 77-83, 1984.
- Lindhout, D.; Meinardi, H.; Meijer, J.W.A.; Nau, H. - Antiepileptic drugs and teratogenesis in two consecutive cohorts: Changes in prescription policy paralleled by changes in pattern of malformations. *Neurology*, 42 (Suppl.5): 94-110, 1992a.
- Lindhout, D.; Omtzigr, J.G.C.; Cornel, M.C. - Spectrum of neural-tube defects in 34 infants prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*, 42 (Suppl.5): 111-118, 1992b.
- Myging, K.I.; Dam, M.; Christiansen, J. - Phenytoin and Phenobarbitone Plasma Clearance during Pregnancy. *Acta Neurol. Scandinav.*, 54: 160-66, 1976.
- Nakane, Y. e col. - Multi-institutional Study on the Teratogenicity and Fetal Toxicity of Antiepileptic Drugs: A Report of a Collaborative Study Group in Japan. *Epilepsia*, 21: 663-80, 1980.
- Ogawa, Y.; Nomura, Y.; Kaneko, S.; Suzuki, K.; Sato, T. - Insidious Effect of Antiepileptic Drugs in the Perinatal Period. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven Press, 1982. p. 197-202.
- Ornoy, A. & Cohen, E. - Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch. Dis. Child.*, 75:517-520, 1996.
- Pellock, J.M. - Efficacy and Adverse Effects of Antiepileptic Drugs. *Pediatric Clinics of North America*, 36 (2): 435-448, 1989.
- Remillard, G.; Dansky, L.; Andermann, E.; Andermann, F. - Seizure Frequency During Pregnancy and the Puerperium. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven Press, 1982. p. 15-26.
- Rutherford, J.M. & Rubin, P.C. - Management of epilepsy in pregnancy: therapeutic aspects. *Br. J. Hosp. Med.*, 55:620-622, 1996.
- Sawhney, H.; Vasishta, K.; Suri, V.; Khunnu, B.; Goel, P.; Sawhney, I.M. - Pregnancy with epilepsy - a retrospective analysis. *Int. J. Gynaecol. Obstet.*, 54:17-22, 1996.
- Schmidt, D. - The Effect of Pregnancy on the Natural History of Epilepsy: Review of the Literature. In: Janz, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. *Epilepsy, Pregnancy and the Child*. New York, Raven Press, 1982. p. 3-14.

32. Sillanpää, M. - Carbamazepine. In: Wyllie, E.. The Treatment of Epilepsy - Principles and Practice. Philadelphia, Lea & Febiger, 1993. p. 867-886.
33. Terano, K. & Hillesmaa, V.K. - Pregnancy and Fetal Complications in Epileptic Pregnancies: Review of the Literature. In: Jans, D.; Dam, M.; Richens, A.; Bossi, L.; Helge, H.; Schmidt, D. Epilepsy, Pregnancy and the Child. New York, Raven Press, 1982. p. 53-59.
34. Uhde, T.W. & Post, R.M. - Effects of carbamazepine on serum electrolytes: clinical and theoretical implications. J. Clin. Psychopharmacol., 3: 103-106, 1983.
35. Van Der Pol, M.C.; Hadders-Algra, M.; Huisjes, H.J.; Touwen, B.C.L. - Antiepileptic medication in pregnancy: Late effects on the children's central nervous system development. Am. J. Obstet. Gynecol., 164 (1-part 1): 121-128, 1991.
36. Yerby, M.S.; Friel, P.N.; McCormick, K.; Koerner, M.; Van Allen, M.; Leavitt, A.M.; Sells, C.J.; Yerby, J.A. - Pharmacokinetics of anticonvulsivants in pregnancy: alterations in plasma protein binding. Epilepsy Res., 5: 223-228, 1990.
37. Yerby, M.S.; Friel, P.N.; McCormick, K. - Antiepileptic drug disposition during pregnancy. Neurology, 42(Suppl.5): 12-16, 1992a.
38. Yerby, M.S.; Leavit, A.; Erickson, D.M.; McCormick, K.B.; Loewenson, R.B.; Sells, C.J.; Benedetti, T.J. - Antiepileptics and the development of congenital anomalies. Neurology, 42 (Suppl.5): 132-140, 1992b.

Endereço para correspondência:

Carlos José Reis de Campos
 Universidade Federal de São Paulo - EPM
 Rua Pedro de Toledo, 655
 CEP 04039-030 São Paulo (SP)
 e-mail: cjcamp@ibm.net

TRILEPTAL® - Apresentações: Caixas com 20 comprimidos divisíveis de 300 e 600 mg de oxcarbazepina; frascos com 100 ml de suspensão oral contendo oxcarbazepina a 6%. **Indicações:** Epilepsia (exceto ausência). **Posologia:** Adultos: 300 a 3000 mg/dia. Crianças: 10 a 30 mg/kg/dia. Administração da dose diária em 3 ou 2 tomadas. Cada ml de Trileptal Suspensão contém 60 mg de oxcarbazepina. **Contra-Indicações:** Hipersensibilidade à oxcarbazepina. Bloqueio atrioventricular. **Precauções/Cuidados:** Gravidez e lactação. Monitorização dos níveis séricos de sódio. Disfunção renal grave. Interrupção abrupta do tratamento. Alergia cruzada à carbamazepina. Álcool. Contraceptivos orais. Cuidado ao dirigir ou operar máquinas. **Reações adversas:** Reações adversas moderadas, a maioria transitórias. Frequentes: fadiga. Ocasionais: sonolência, decréscimo na contagem de leucócitos (oscilante, transitório), hiponatremia, conduzindo em casos raros a intoxicação aquosa. Raras: instabilidade psicológica, depressão, trombocitopenia, pancitopenia. **Casos isolados:** Síndrome de Stevens-Johnson.

Informações completas para prescrição à disposição da classe médica mediante solicitação.