

Epilepsia na gestação de alto risco e desfechos perinatais

Epilepsy on high-risk pregnancy and perinatal outcomes

Embarazo de alto riesgo y resultados perinatales

RESUMO

Objetivo: Análisar os resultados perinatais de gestantes com epilepsia como condição clínica pré-existente. Método: Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional e retrospectivo, com abordagem quantitativa. A população foi constituída a partir da pesquisa de todos os prontuários, relatórios e cartão das gestantes atendidas e classificadas como alto risco com Condição Clínica Pré-Existente de Epilepsia e atendidas no ambulatório de alto risco referência da 15ª Regional de Saúde, localizado na cidade de Maringá/PR. Resultados: Observou-se que não houve nenhuma associação significativa entre epilepsia como condição clínica pré-existente e os resultados perinatais. Conclusão: Apesar de a gestação associada a epilepsia ser considerada de alto risco, o acompanhamento adequado em ambulatório especializado em pré-natal de alto risco e Unidade Básica de Saúde durante o pré-natal contribui significativamente para diminuir a taxa de complicações obstétricas, maternas e fetais.

DESCRIPTORES: Epilepsia; Cuidado pré-natal; Gravidez de alto risco.

ABSTRACT

Objective: To analyze the perinatal outcomes of pregnant women with epilepsy as a pre-existing clinical condition. Method: This is an epidemiological, observational and retrospective study with a quantitative approach. The population was constituted from the research of all medical records, reports and cards of pregnant women attended and classified as high risk with Pre-Existing Clinical Condition of Epilepsy and attended at the high risk reference clinic of the 15th Regional Health, located in the city of Maringá/PR. Results: It was observed that there was no significant association between epilepsy as a pre-existing clinical condition and perinatal outcomes. Conclusion: Although pregnancy associated with epilepsy is considered high risk, adequate follow-up in an outpatient clinic specializing in high-risk prenatal care and the Basic Health Unit during prenatal care significantly contributes to reducing the rate of obstetric, maternal and fetal.

DESCRIPTORS: Epilepsy; Prenatal care; High-risk pregnancy.

RESUMEN

Objetivo: Analizar los resultados perinatales de gestantes con epilepsia como condición clínica preexistente. Método: Se trata de un estudio epidemiológico, observacional y retrospectivo con enfoque cuantitativo. La población se constituyó a partir de la investigación de todas las historias clínicas, informes y cartillas de gestantes atendidas y clasificadas como de alto riesgo con Condición Clínica Preexistente de Epilepsia y atendidas en la clínica de referencia de alto riesgo de la XV Regional de Salud, ubicada en la ciudad. de Maringá / PR. Resultados: Se observó que no hubo asociación significativa entre la epilepsia como condición clínica preexistente y los resultados perinatales. Conclusión: Si bien el embarazo asociado a la epilepsia se considera de alto riesgo, el seguimiento adecuado en una consulta externa especializada en atención prenatal de alto riesgo y la Unidad Básica de Salud durante la atención prenatal contribuye significativamente a reducir la tasa de obstetricia, materna y fetal.

DESCRIPTORES: Epilepsia; Atención prenatal; Embarazo de alto riesgo.

RECEBIDO EM: 16/12/21 APROVADO EM: 20/01/22

Heloisa Ramos de Jesus

Acadêmica do 10º período Enfermagem – FASI.
ORCID: 0000-0003-2323-7804

Udinéia Januária Fonseca

Acadêmica do 10º período Enfermagem – FASI.
ORCID: 0000-0001-5968-2497

Bruna Renata Duarte Oliveira

Acadêmica do 10º período Enfermagem – FASI. Bolsista PROIC.
ORCID: 000-0003-0720-309X

Kezia Danielle Leite Duarte

Acadêmica do 10º período Enfermagem – FASI.
ORCID: 0000-0003-4369-6434

Andressa Prates Sá

Acadêmica do 10º período Enfermagem – FASI.
ORCID: 000-0002-9892-7191

Karine Suene Mendes Almeida Ribeiro

Enfermeira Mestra. Professora FUNORTE/FASI. Orientadora PROIC.
ORCID: 0000-0002-6213-689X

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma condição neurológica crônica caracterizada por crises provocadas por descargas elétricas hipersincrônicas anormais e autolimitadas, de maneira recorrente, não provocadas e imprevisíveis, afetando cerca de 40 milhões de pessoas em todo o mundo¹. A prevalência costuma ser maior em idosos, crianças e homens, sendo que a maioria das pacientes femininas estão em fase reprodutiva². Há diferentes apresentações de epilepsia, o que influencia no curso do tratamento, previsão de novas crises, reconhecimento de fatores precipitantes e o prognóstico³. A classificação da epilepsia é dividida em três níveis e possui caráter dinâmico. A priori, é importante identificar o tipo de crise epiléptica, partindo do pensamento de que o médico responsável já diagnosticou a epilepsia (não leva em conta a diferenciação de eventos epilépticos e não epilépticos); portanto as crises podem ser de início focal, generalizado ou desconhecido. A segunda etapa envolve conhecer o tipo de epilepsia: focal (crises perceptivas ou disceptivas, motoras e não motoras e inclusive crises focais que evoluem para tônico-clônica bilateral), generalizada (crises de ausência, mioclônicas, atônicas, tônicas e tônico-clônicas), combinada (síndromes de Dravet e Len-

nox-Gastaut) ou idiopática. Já no terceiro nível é levado em conta o diagnóstico de uma síndrome epiléptica, ou seja, um conjunto de fatores como eletroencefalograma, exames de imagem, tipos de crise, fatores precipitantes e desencadeadores e flutuação, além de outros sinais e sintomas clínicos como disfunção intelectual e psiquiátrica³.

Quando associada à gestação, a epilepsia apresenta riscos tanto para a mãe (hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia) quanto para o feto (principalmente devido ao potencial teratogênico da maioria das drogas antiepilépticas)². Os estudos até o presente acerca dos desfechos da epilepsia na gestação mostram-se conflitantes, especialmente devido a falhas metodológicas. Há imensa variação entre as quantidades de participantes, localidade em que a pesquisa foi aplicada e fatores particulares e/ou psicossociais (como refratariedade ao tratamento ou não adesão aos fármacos devido aos efeitos adversos). Contudo, são apresentadas taxas significativas de malformações fetais congênitas graves (anormalidades estruturais relacionadas à linha média e ao fechamento do tubo neural, por vezes incompatíveis com a vida extrauterina) e leves (afetam menos a qualidade de vida). As complicações mais comuns enquadram malformações cardíacas, fenda palatina e espinha bífida².

Crises focais que não evoluem para a

forma tônico-clônica bilateral não costumam impactar diretamente o feto, embora haja alguns relatos de que, durante crises focais com perda de consciência, essa situação provoca estresse fetal e consequente desaceleração do batimento cardíaco por alguns minutos⁴. Já as crises tônico-clônicas generalizadas (inclusive as de início focal) estão associadas a quadros de hipóxia e acidose láctica, que podem afetar o feto através da placenta e levar à asfixia. Também podem provocar quedas que resultam em trauma uterino, prejudicando o feto subsequentemente.

Grande parte das gestações não são planejadas; dessa forma, faz-se imperativo orientar a paciente epiléptica sobre métodos contraceptivos desde a primeira consulta, de preferência antes que inicie sua vida sexual. Isso porque os antiepilépticos são metabolizados pelo mesmo citocromo que processa os hormônios reprodutivos. Assim, há uma interação farmacocinética que leva tanto à falha do anticoncepcional hormonal oral quanto à diminuição da eficácia do medicamento que deveria tratar a epilepsia².

Outrossim, é fundamental que a paciente, ao descobrir a gravidez, não suspenda o uso dos remédios antiepilépticos, pois a epilepsia estável/sob controle no ano anterior à concepção é importante preditora do padrão das crises durante a gestação. É pre-

ciso que a paciente consulte seu médico responsável para decidir se haverá alteração da dose ou troca de classe ou de medicamento. É sabido que medicamentos antiepilépticos, em sua maioria, possuem certa teratogenicidade, e assim os efeitos sobre o feto são dose-dependentes; o fármaco menos tolerado nesse quesito é o valproato⁵, que vem sendo aos poucos substituído por formulações mais seguras (como olevetiracetam e o brivaracetam⁶). Pesquisadores ainda divergem quanto à melhora ou piora do padrão das crises com monoterapia, politerapia ou nenhum medicamento e a retirada, adição ou substituição do fármaco de escolha, logo a conduta deve ser personalizada e discutida entre médico e paciente³.

O controle do tratamento deve ser otimizado para alcançar uma estabilidade clínica favorável para o binômio mãe-bebê². Exames de vídeo e eletroencefalograma devem ser realizados de preferência em ambiente hospitalar e por equipe qualificada¹. Também pode ser feito acompanhamento ambulatorial quanto à frequência e tipo das crises. De resto, a gravidez aumenta o clearance de algumas drogas e apresenta expansão de volume e flutuações hormonais, os quais afetam diretamente a concentração plasmática dos fármacos antiepilépticos; a meta é que essa concentração não decaia mais do que 35% do valor anterior à concepção². Estão sendo desenvolvidas novas terapias que se mostraram eficazes como a estimulação magnética transcraniana⁷, porém ainda não há comprovação de sua eficácia em uma amostragem maior de pacientes. Por fim, é preciso suplementar a gestante com ácido fólico, uma vitamina do complexo B relacionada ao correto fechamento do tubo neural (o que garante melhor desenvolvimento cognitivo futuro). Pacientes epiléticas devem receber uma dose cerca de dez vezes maior do que a população em geral⁸.

Diante disso, mesmo que a epilepsia seja a condição neurológica mais tratada na gestação, ainda há uma lacuna considerável no conhecimento acerca dessa enfermidade. Alguns países, como a Tailândia⁹, nem sequer apresentavam dados sobre essa enfermidade, enquanto outros (normalmente

economicamente estáveis e de primeiro mundo) possuem estudos mais numerosos e há mais tempo. Mesmo no Brasil, a pesquisa ainda é escassa, especialmente em casos específicos (como a refratariedade)¹⁰. Face ao exposto, destaca-se a importância de realizar mais estudos sobre tal doença que afeta tantas mulheres, principalmente em idade fértil.

Sendo assim, o objetivo desse estudo foi analisar os resultados perinatais de gestantes com epilepsia como Condição Clínica Pré-Existente.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo epidemiológico, observacional e retrospectivo, com abordagem quantitativa.

A população foi constituída a partir da pesquisa de todos os prontuários, relatórios e cartão das gestantes atendidas e classificadas como alto risco com Condição Clínica Pré-Existente (CCPE) de Epilepsia e atendidas no ambulatório de alto risco referência da 15ª Regional de Saúde, localizado na cidade de Maringá/PR.

Os dados foram abstraídos de um banco de dados denominado Gestação de Alto Risco (GAR) da tese intitulada “Fatores associados aos desfechos maternos, fetais e neonatais em gestações de alto risco”. A pesquisa já foi submetida à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual de Maringá, conforme preconizado nas Normas de Pesquisa em Saúde do Conselho Nacional de Saúde, resolução nº 466 de 12 de dezembro de 2012 e aprovada conforme parecer nº 2.287.476.

A variável independente foi a epilepsia como CCPE. As variáveis desfechos foram: prematuridade, baixo peso ao nascer, Apgar <7 no 1º e 5º minutos, óbito fetal, óbito neonatal e partocésarea.

Os critérios de inclusão serão: gestantes classificadas com epilepsia como CCPE para atendimento no ambulatório de alto risco que tiveram o parto no hospital de referência. Serão excluídas do estudo as gestantes que tiveram partos fora do estabelecimento de referência ao ambulatório de risco e que não apresentaram epilepsia

Quando associada à gestação, a epilepsia apresenta riscos tanto para a mãe (hipertensão gestacional e pré-eclâmpsia) quanto para o feto (principalmente devido ao potencial teratogênico da maioria das drogas antiepilépticas)¹.

como risco.

RESULTADOS

Das 3.448 gestantes atendidas no ambulatório de alto risco, 70 (2,03%) tiveram como risco a epilepsia, dessas as características predominantes foram: idade entre 20 e 34 anos (78,6%), pele parda (50,0%); vivem com o companheiro (55,7%); escolaridade menor que 8 anos (54,3%); e trabalho não remunerado (61,4%), conforme apresenta a tabela 1.

A tabela 2 apresenta a epilepsia como Condição Clínica Pré-Existente e sua associação estatística com os resultados perinatais, entretanto, observou-se que não houve nenhuma associação significativa.

DISCUSSÃO

A epilepsia é uma doença neurológica crônica não transmissível caracterizada por alteração da transmissão sináptica e na excitabilidade neuronal. A prevalência mundial é relativamente baixa (0,5%)¹¹, mas cerca de 40% das mulheres com epilepsia se encontram em idade fértil⁹. Neste estudo a incidência de epilepsia entre gestantes foi maior do que o esperado de acordo com a literatura, possivelmente devido ao tamanho da amostra ou ao atendimento ambulatorial de referência em pré-natal de alto risco.

O campo de estudo referente a epilepsia na gestação ainda é precário. Poucos foram as pesquisas sobre exposição materna a drogas antiepilépticas, associando este fato aos desfechos perinatais. A maioria dos estudos são observacionais, além de contarem com pequena amostragem de pacientes e resultarem em informações conflitantes^{12,13}.

A epilepsia é fortemente associada na literatura a desfechos perinatais desfavoráveis com diversas complicações tanto fetais quanto maternas, desde restrição de crescimento fetal, baixo peso ao nascer, prematuridade e atrasos no desenvolvimento cognitivo e motor até hemorragias durante e após o parto, mortalidade fetal e infantil e aumento do risco de pré-eclâmpsia^{9,12, 14}. Filhos de mães epiléticas também sofrem com malformações congênitas maiores e

Tabela 1 – Perfil sociodemográfico das gestantes estratificadas como alto risco com e sem epilepsia como Condição Clínica Pré-Existente. Maringá, PR – Brasil, 2021.

Variáveis	Sem epilepsia		Com epilepsia		p
	n	%	n	%	
Idade					0,09
10 a 19	270	97,5	7	2,5	
20 a 34	2353	97,7	55	2,3	
35 ou mais	755	99,0	8	1,0	
Cor					0,16
Branca	1948	98,3	34	1,7	
Preta	147	99,3	01	0,7	
Parda	1277	97,3	35	2,7	
Amarela	6	100,0	-	-	
Situação conjugal					0,42
Vive com o companheiro	1942	98,0	39	2,0	
Não vive com o companheiro	1436	97,9	31	2,1	
Escolaridade					0,19
< 8 anos	1636	97,7	38	2,3	
≥ 8 anos	1742	98,2	32	1,8	
Trabalho remunerado					0,001
Sim	1933	98,6	27	1,4	
Não	1445	97,1	43	2,9	

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Tabela 2 – Associação entre Epilepsia e resultados perinatais de gestação de alto risco, Maringá, PR – Brasil, 2021.

Resultados Perinatais	Epilepsia (n=70)		
	n	%	p
Prematuridade (<37 semanas)	20	28,6	0,52
Baixo peso ao nascer (<2.500 g)	16	22,9	0,55
Apgar 1° min. (<7)	13	18,6	0,85
Apgar 5° min. (<7)	05	7,1	0,66
Morte fetal	-	-	-
Morte infantil	-	-	-
Cesárea	51	72,9	0,99

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

menores, infecções neonatais, complicações relacionadas à asfixia, hipoglicemia neonatal, dificuldades respiratórias e alteração no Apgar no 5º minuto¹¹. Outras situações encontradas foram aumento na taxa de infecções perinatais, descolamento abrupto e infarto da placenta^{11, 14}. Alguns estudos acompanharam os filhos de mulheres epiléticas após o nascimento, apontando também sequelas cognitivas no que refere a habilidades motoras, de linguagem e socio-pessoais¹³. A presente pesquisa, por sua vez, demonstrou resultados opostos, com baixas taxas de complicações materno-fetais associadas à epilepsia, possivelmente devido ao acompanhamento no ambulatório de alto risco com consultas especializadas e atendimento integral à gestante, minimizando os riscos e proporcionando qualidade no pré-natal.

Quanto ao momento do parto, também é sabido que em mulheres com epilepsia há maior chance de complicações, mas isso não é explicado isoladamente pela epilepsia. As crises durante o parto são raras (apenas 2% das gestantes epiléticas), e a gestante deve trazer seus próprios medicamentos de casa e tomá-los normalmente¹⁵.

Nessas pacientes é mais comum a necessidade de indução do parto e taxa de cesárea eletiva e emergencial¹¹ (dado corroborado por este estudo, em que mais de 70% das gestantes epiléticas teve o parto via cesárea), a qual na grande maioria dos casos deve-se a crises convulsivas descontroladas, pouco progresso no trabalho de parto, apresentação fetal, questões placentárias, rotura prematura de membranas ovulares e falha na indução (ou seja, muitos desses fatores não intimamente ligados à epilepsia ou ao uso de drogas antiepiléticas)¹³. Diversos estudos apontam que estes resultados possuem influência multifatorial, envolvendo questões étnicas, geográficas e socioeconômicas, além de comorbidades e características do tratamento (droga de escolha, dose e esquema de associação)^{9, 12}.

Outra questão envolvida é o aleitamento materno, suspenso por muitas mães devido ao temor de o bebê ingerir os medicamentos antiepiléticos por meio do leite, o que ainda é incerto no campo médico; por isso,

devido a uma soma de fatores (descontinuação do aleitamento materno, falta de estímulo físico e cognitivo e fatores socioeconômicos), filhos de mãe epiléticas frequentemente apresentam menor crescimento e ganho de peso nas consultas de seguimento pós-parto¹². Também se constatou que gestantes melhor informadas sobre sua condição apresentaram menores índices de ansiedade no que diz respeito à amamentação e malformações congênitas devidos ao uso de antiepiléticos¹⁴.

O consenso quanto ao risco de desfechos obstétricos desfavoráveis em gestantes epiléticas vem mudando com o tempo. A priori estes eram associados ao uso de drogas com potencial teratogênico significativo, como valproato de sódio e topiramato (especialmente em politerapia)^{13, 16}. Hoje, contudo, os esquemas de tratamento vêm se alterando (referente tanto à dose quando à escolha da droga, além da associação à suplementação pré-natal de ácido fólico acima do recomendado no pré-natal de risco usual¹²), e já se especula que estes efeitos perinatais não se devem apenas às medicações usadas para controle da doença, mas também a processos fisiopatológicos da própria epilepsia^{9, 11, 12, 17}.

Crises focais apresentaram-se associadas a queda nos batimentos cardíacos fetais, em especial no momento do parto, mas os bebês tiveram um desenvolvimento favorável posteriormente. Já as crises generalizadas são mais preocupantes, uma vez que podem levar a traumas, desequilíbrio hidroeletrólítico, alterações pressóricas e queda na oxigenação. Assim, foram relatados nas crises generalizadas: hipóxia e isquemia pré-natal (com alterações estruturais e funcionais em áreas do cérebro responsáveis pelo medo e pela ansiedade), áreas de infarto placentário e hemorragia intracraniana intrauterina com morte fetal¹⁵.

Dessa forma, é necessário avaliar os prós e contras de suspender a medicação antes ou durante a gestação, uma vez que as crises convulsivas podem ser consideradas mais danosas do que drogas antiepiléticas mais novas e seguras (como carbamazepina, lamotrigina e levetiracetam)¹¹.

Alguns autores também observaram

que os desfechos perinatais desfavoráveis, especialmente a restrição do crescimento intrauterino e baixo peso ao nascer, estão ligados não só ao uso de antiepiléticos, mas também a fatores genéticos e ambientais tais quais comorbidades como hipertensão arterial, desordens autoimunes e valvulopatias. Sendo assim, não há uma necessidade proeminente de suspender o uso dos mesmos¹³.

Ademais, pacientes epiléticas que pretendem engravidar devem fazer acompanhamento multiprofissional e reavaliar seu esquema de tratamento, ou seja, é imperativo que a gestação seja planejada. Isso pois, além das complicações fetais e obstétricas, mulheres com epilepsia ativa têm maior risco de pré-eclâmpsia, infecção materna, indução de trabalho de parto, descolamento abrupto da placenta e cesárea de emergência e eletiva¹¹.

Outrossim, a gestação é acompanhada de diversos processos fisiológicos que podem alterar a farmacocinética de muitas drogas, como o volume de distribuição e eliminação e a concentração plasmática de antiepiléticos; logo, é necessário também um ajuste da dose para controlar os sintomas da doença durante a gravidez^{11, 12}.

Em suma, o essencial é evitar o uso de valproato de sódio (altamente associado a malformações congênitas) e usar a mínima dose efetiva da medicação de escolha¹³. Também convém destacar que grande parte desses eventos desfavoráveis predominam na região das Américas e sudeste asiático, revelando o quanto o risco da gestação na mulher com epilepsia está ligado à disponibilidade de recursos e educação tanto da paciente quanto da equipe multiprofissional¹⁸.

Embora a epilepsia não tenha sido sempre percebida como um agravante de alto risco na gravidez, o manejo da gestante epilética não é exatamente simples; outrossim o cuidado dessas pacientes normalmente se encontra fragmentado e deficitário em recursos^{12, 13}. Nesta pesquisa foi ilustrado que, em um cenário adequado de acompanhamento especializado em pré-natal de alto risco, a epilepsia não apresenta riscos significativos ao bem estar materno-fetal, com taxas de complicações perinatais esta-

tisticamente insignificantes.

Os principais desafios envolvidos no processo geral são o monitoramento limitado da paciente, a falta de recursos para monitorar as drogas utilizadas e o nível de informação da paciente, evidenciado pela quantidade de gestações não planejadas que se encontra entre essas pacientes. Fundamental para o sucesso da gestação, portanto é a informação e educação da gestante, seja sobre as características da doença ou referente ao tratamento e às implicações e riscos de ambos sobre o bebê e a gestação^{12,13,19}. Foi demonstrado que pacientes com uma boa

relação com o médico (em especial o neurologista) apresentaram maior estabilidade emocional, o que reitera a importância de um bom sistema de apoio para as gestantes epiléticas²⁰.

CONCLUSÃO

Este estudo epidemiológico explorou os desfechos perinatais em gestantes com epilepsia como condição clínica pré-existente. Os resultados demonstram que, apesar de a gestação associada a epilepsia ser considerada de alto risco, o acompanhamento

adequado em ambulatório especializado e UBS durante o pré-natal contribui significativamente para diminuir a taxa de complicações obstétricas, maternas e fetais. Algumas variáveis, como prematuridade, baixo peso ao nascer, Apgar menor do que 7 no 1º e no 5º minutos e cesárea, foram incidentes em gestantes epiléticas, mas não apresentaram associação significativa à doença. Nosso estudo demonstra, portanto, que o manejo adequado durante o pré-natal da gestante epilética é de extrema importância, contribuindo para melhores desfechos e resultados perinatais.

REFERÊNCIAS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. Relato oficial da ILAE: Uma definição prática de epilepsia.
2. Harden C, Lu C. Epilepsy in Pregnancy. Vol. 37, *Neurologic Clinics*. W.B. Saunders; 2019. p. 53–62.
3. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. Classificação da ILAE das epilepsias: artigo da posição da Comissão de Classificação e Terminologia da International League Against Epilepsy.
4. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, et al. Executive Summary: Management of epilepsy in pregnancy: A report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epilepsia*. 2019 Dec 1;60(12):2343–5.
5. Sen A, Nashef L. New regulations to cut valproate-exposed pregnancies. Vol. 392, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2018. p. 458–60.
6. Paolini SL, Pilato M, Rajasekaran V, Waters JFR, Bagic A, Urban A. Outcomes in three cases after brivaracetam treatment during pregnancy. Vol. 141, *Acta Neurologica Scandinavica*. Blackwell Publishing Ltd; 2020. p. 438–41.
7. Damar U, Lee Kaye H, Smith NA, Pennell PB, Rotenberg A. Safety and Tolerability of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation during Pregnancy: A Case Report and Literature Review. Vol. 37, *Journal of Clinical Neurophysiology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2020. p. 164–9.
8. Meador KJ, Pennell PB, May RC, Brown CA, Baker G, Bromley R, et al. Effects of periconceptional folate on cognition in children of women with epilepsy: NEAD study. *Neurology*. 2020 Feb 18;94(7):e729–40.
9. Soontornpun A, Choovanichvong T, Tongsong T. Pregnancy outcomes among women with epilepsy: A retrospective cohort study. *Epilepsy and Behavior*. 2018 May 1;82:52–6.
10. Kuszniur Vitturi B, Barreto Cabral F, Mella Cukiert C. Outcomes of pregnant women with refractory epilepsy. *Seizure*. 2019 Jul 1;69:251–7.
11. Lorenzato RZ, de Carvalho Cavalli R, Duarte G, Sakamoto AC, Filho FM, Nogueira AA, et al. Epilepsia e Gravidez: Evolução e
12. Razas N, Tomson T, Wikström AK, Cnattingius S. Association between pregnancy and perinatal outcomes among Women with epilepsy. *JAMA Neurology*. 2017 Aug 1;74(8):983–91.
13. Viale L, Allotey J, Cheong-See F, Arroyo-Manzano D, McCorry D, Bagary M, et al. Epilepsy in pregnancy and reproductive outcomes: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2015 Nov 7;386(10006):1845–52.
14. Putignano D, Clavenna A, Campi R, Canevini MP, Vignoli A, Battino D, et al. Perinatal outcome and healthcare resource utilization in the first year of life after antiepileptic exposure during pregnancy. *Epilepsy and Behavior*. 2019 Mar 1;92:14–7.
15. Galappaththy P, Liyanage CK, Lucas MN, Jayasekara DTLM, Abhayaratna SA, Weeraratne C, et al. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: A comparative cohort study. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2018 Jun 14;18(1).
16. Salman L, Shmueli A, Ashwal E, Hirsch L, Hadar E, Yogev Y, et al. The impact of maternal epilepsy on perinatal outcome in singleton gestations. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2018 Dec 17;31(24):3283–6.
17. Allotey J, Aroyo-Manzano D, Lopez P, Viale L, Zamora J, Thangaratinam S. Global variation in pregnancy complications in women with epilepsy: A meta-analysis. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2017 Aug 1;215:12–9.
18. Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. Vol. 28, *Seizure*. W.B. Saunders Ltd; 2015. p. 29–32.
19. Fernandes da Silva A, Luçara Lourenço de Oliveira F, Mendes Tomaz P, Dantas Pinto Coura MK, Silva de Queiroga J, Karoline Morais da Silva L. Implantação do pré-natal de alto risco em um hospital no Alto Sertão: relato de experiência. *SaudColetiv (Barueri)* [Internet]. 2021. 11(69):7890–7.
20. Joung WJ. Pregnancy and Childbirth Experiences of Women with Epilepsy: A Phenomenological Approach. *Asian Nursing Research*. 2019 May 1;13(2):122–9.