

TERATOGENESE E ÁCIDO VALPRÓICO: REVISÃO DA LITERATURA

Luíza Maria Guimarães de Souza Leite¹; Carmem Dolores de Sá Catão².

¹ Acadêmica do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande

² Professora Adjunta do curso de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande

luizamgsl@gmail.com, cataocarmem@gmail.com

Resumo: O uso de medicamentos anticonvulsivantes por mulheres em idade fértil está associado ao maior risco no desenvolvimento de malformações fetais e o ácido valpróico (VPA) tem um papel significativo no desenvolvimento dessas malformações, já que estudos recentes indicam que este é o do anticonvulsivante de maior potencial teratogênico, considerando a dose e se administrado em mono ou politerapia. O presente trabalho tem por finalidade revisar os estudos acerca dos efeitos teratogênicos do VPA destacando a importância do planejamento e aconselhamento prévio à gravidez na prevenção dos possíveis efeitos adversos do uso de anticonvulsivantes. **Métodos:** Esta revisão da literatura foi realizada a partir de 25 artigos selecionados a partir da busca em bases de dados eletrônicas (Pubmed, Medline, Scielo, Science Direct, Scopus, Periódicos Capes), em periódicos nacionais e internacionais, busca específica por artigos de revisão, artigos originais, pelas palavras-chave: teratogênese, ácido valpróico, anticonvulsivantes, com os respectivos termos em inglês. **Resultados:** A maioria dos estudos indica que a exposição ao VPA aumenta significativamente o risco de desenvolver malformações, especialmente quanto à dose administrada e se o VPA é utilizado em mono ou politerapia. **Conclusão:** Em face das evidências acerca do poder teratogênico do uso do VPA por mulheres em idade fértil, é de suma relevância que o tratamento de patologias como epilepsia e outras patologias tratáveis por anticonvulsivantes seja precedido de aconselhamento por parte dos médicos, especialmente quanto no que tange a dose e a combinação ou não de anticonvulsivantes.

Palavras-chave: Teratogênese, ácido valpróico, anticonvulsivantes.

INTRODUÇÃO

A crescente veiculação de notícias sobre a ocorrência de malformações fetais em virtude de fatores ambientais tem desencadeado uma busca no campo científico por respostas conclusivas sobre as causas da teratogênese. Dentre os vários fatores externos que podem causar a

teratogênese, destacam-se os efeitos dos medicamentos. Várias classes de substâncias têm sido alvo de pesquisas no intuito de averiguar os riscos e benefícios de se administrar medicamentos em gestantes, sobretudo durante o primeiro trimestre de gestação, considerado o período mais crítico do desenvolvimento fetal (AHMED; APEN;

ENDEAN, 2014; CASSINA et al., 2012).

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

Nesse intuito cresce o número de pesquisas sobre os efeitos dos diversos tipos de medicamentos anticonvulsivantes, ou antiepilépticos, durante o tratamento e controle de convulsões, enxaqueca, dor neuropática e transtorno bipolar de gestantes. A maioria dos estudos confirma que o uso de anticonvulsivantes aumenta o risco de desenvolvimento de malformações, a depender do tipo de medicamento, a dose administrada e o período de uso (ABE et al., 2014; HERNANDEZ-DIAZ et al., 2012; VAJDA, 2013).

Assim, a partir da presente revisão de literatura, pretende-se detectar os vários efeitos teratogênicos decorrentes do uso do anticonvulsivante ácido valpróico (VPA) e o impacto do aconselhamento e planejamento da gravidez como meio preventivo no desenvolvimento das malformações fetais.

METODOLOGIA

Trata-se de uma revisão da literatura, realizada em bases de dados eletrônicas (Pubmed, Medline, Scielo, Science Direct, Scopus, Periódicos Capes), em periódicos nacionais e internacionais, busca específica por artigos de revisão, artigos originais, pelas palavras-chave: teratogênese, ácido valpróico e anticonvulsivantes, com os respectivos termos em inglês.

A partir da busca pelas palavras-chave foram encontrados 91 artigos, de revisão ou originais, dentre os quais foram selecionados 25 para a elaboração da presente revisão.

A seleção dos artigos teve como critérios de inclusão: amostras contendo humanos em seus estudos; estudos nacionais e internacionais; artigos originais e de revisão com publicação entre os anos de 2010 a 2016.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Estudo evidencia que a prescrição médica de medicamentos necessita levar em consideração os riscos e benefícios decorrentes do uso de medicamentos, dado o potencial teratogênico das substâncias administradas (ABE et al., 2014).

A conduta terapêutica no tratamento de patologias tratáveis por anticonvulsivantes deve ser pautada no bem-estar da gestante e do feto, sendo de suma importância o conhecimento dos efeitos causadores de malformações fetais decorrentes do uso desse tipo de medicamento, sobretudo quando administrados durante o primeiro trimestre de gestação, considerado o período crítico para o desenvolvimento de malformações fetais (AHMED; APEN; ENDEAN, 2014; HERNANDEZ-DIAZ et al., 2012; LANGAN; PERRY; OTO, 2013).

1. Antiepiléticos e seus efeitos teratogênicos

Anticonvulsivantes ou antiepiléticos são medicamentos destinados para o tratamento e controle da epilepsia e para prevenção de enxaqueca, no tratamento de transtorno bipolar, ansiedade e dor neuropática (CASSINA et al., 2012; KOO; ZEVRAS, 2013).

A maioria dos estudos aponta que os anticonvulsivantes apresentam poder teratogênico distinto, dependendo da dose e o período de uso, podendo causar defeitos no tubo neural, malformações do cérebro, do coração, dos grandes vasos, dos dedos, hipospádia, anormalidades orais, faciais e do trato urinário, atraso no neurodesenvolvimento, autismo, dentre outras condições patológicas (HERNANDEZ-DIAZ et al., 2012; KOO; ZEVRAS, 2013; MARGULIS et al., 2015; VAJDA, 2013).

Evidências recentes apontam que o anticonvulsivante mais teratogênico é o ácido valpróico ou valproato (VPA) (ATTURU; ODELOLA, 2015; KOO; ZEVRAS, 2013; VAJDA, 2013) e que anticonvulsivantes de nova geração apresentam menor risco de desenvolverem

malformações em comparação aos medicamentos tradicionais (VAJDA et al., 2013).

A ocorrência de malformações depende do tipo de medicamento, da dose administrada, do período de uso, sobretudo se for durante o primeiro trimestre de gestação (JOHANNESSEN LANDMARK; JOHANNESSEN, 2016).

2. Ácido Valpróico

O ácido valpróico (VPA) é um medicamento indicado para o tratamento de epilepsia, tanto das crises parciais complexas, simples e crises de ausência também como um estabilizador do humor (KOO; ZEVRAS, 2013).

Muitos estudos evidenciaram o VPA como o anticonvulsivante de maior nível teratogênico, quando utilizado em mono ou politerapia (ABE et al., 2014; AHMED; APEN; ENDEAN, 2014; CASSINA et al., 2012; TOMSON et al., 2015; VAJDA et al., 2013; VEIBY et al., 2014).

Estudos realizados na década de 70 já apontavam evidências que este medicamento poderia causar malformações físicas, contudo, estudos confirmatórios eram necessários (VAJDA, 2013). Em 1982 foram publicados estudos que relatavam um aumento na incidência de defeitos do tubo neural em crianças expostas ao VPA em

comparação com a população em geral (KOO; ZEVRAS, 2013).

A teratogenicidade do VPA demonstrou ser dose-dependente (KOO, ZEVRAS, 2013). Uma pesquisa realizada na Austrália apontou que em doses de VPA acima de 1100 mg por dia há uma incidência significativamente maior de malformações fetais em comparação a outros anticonvulsivantes (AHMED; APEN; ENDEAN, 2014; VAJDA et al., 2013). Estudo indica que o VPA é o anticonvulsivante mais teratogênico considerando a dose, que se for acima de 700 mg por dia é atualmente reconhecido como teratogênico inaceitável (VAJDA, 2013).

Um estudo de coorte realizado a partir de dados de Registro de Gravidez e Epilepsia no Reino Unido demonstrou que numa população de 1109 grávidas expostas ao VPA em monoterapia, a dose diária de 1000 mg estava associada a quase o dobro do risco de desenvolver malformações em comparação com as grávidas expostas a doses abaixo de 1000 mg por dia (MAWHINNEY et al., 2012).

O aumento de doses está correlacionado como fator causal no maior risco de desenvolvimento de malformações de grande porte (HERNANDEZ-DIAZ et al.,

2012; VAJDA, 2013). Doses elevadas de VPA foram apontadas como responsáveis pelo desenvolvimento de malformações de implicação física e cognitiva, afetando o coeficiente de inteligência (QI) e a linguagem (VAJDA, 2013).

Dentre os efeitos teratogênicos decorrentes do uso de VPA como anticonvulsivante apontado pelos estudos recentes, destacam-se defeitos na formação do tubo neural, fendas orofaciais, anormalidades cardíacas. O VPA é conhecido também por causar um conjunto de características de dismorfismo facial denominada “síndrome do ácido valpróico” (KOO; ZEVRAS, 2013; VAJDA et al., 2013).

Polidactilia, plagiocefalia, hidrocefalia e síndrome de Arnold-Chiari são alguns dos efeitos detectados em estudo recente sobre o uso do VPA durante a gravidez (VAJDA et al., 2013). Outra pesquisa ressalta defeitos nos membros, atraso no neurodesenvolvimento e autismo em decorrência do uso desse medicamento (HERNANDEZ-DIAZ et al., 2012). Malformações como hipospádias, fenda labial e fenda palatina são outros defeitos teratogênicos apontados na literatura recente com relação ao VPA (HERNANDEZ-DIAZ et al., 2012; VAJDA et al., 2013; VEIBY et al., 2014).

Em contrapartida, uma revisão sistemática e metanálise realizados em 2015 a partir de 59 artigos no intuito de averiguar a associação entre exposição ao VPA e malformações evidenciaram que, exceto os defeitos do tubo neural e atraso no desenvolvimento, não está provado epidemiologicamente que as outras malformações relatadas na maioria dos estudos sejam causadas pela exposição ao VPA (TANOSHIMA et al., 2015).

O uso combinado de VPA com outros anticonvulsivantes aumenta o risco de malformações fetais, conforme achados em estudos recentes realizados no Japão. Nesse país há um protocolo médico que recomenda transição do uso de VPA para outro anticonvulsivante antes da concepção e a prescrição da menor dose possível (ABE et al., 2014), devendo ser usado somente se outra opção de tratamento não for eficaz ou tolerável (ATTURU; ODELOLA, 2015; JOHANNESSEN LANDMARK; JOHANNESSEN, 2016).

Pesquisas recentes indicam que em comparação aos novos anticonvulsivantes o VPA apresenta maior nível de teratogenicidade (KOO; ZEVRAS, 2013; VAJDA et al., 2013).

Apesar de os efeitos teratogênicos do VPA não estarem bem elucidados (BAN et al.,

2015), sabe-se que alguns metabólitos do VPA são tóxicos, como o 4-en-VPA (ácido 2-propil-4-pentanóico) com especificidade de atuação em tecidos específicos (VAJDA et al., 2013).

Outros fatores que podem explicar o poder teratogênico do VPA seriam deficiência de folato, radicais livres, isquemia, mecanismos relacionados com a apoptose e a supressão neuronal (VELEZ-RUIZ; MEADOR, 2015) e hiperhomocisteinemia (LLOYD, 2013).

O VPA é um medicamento antagonista do folato (BAN et al., 2015). A suplementação de folato é frequentemente recomendada por diminuir o risco geral de malformações tais como defeitos do tubo neural, atuando nos processos de desenvolvimento celular, regulando a expressão gênica (TOMSON et al., 2015).

Mulheres com epilepsia tratadas com anticonvulsivantes como VPA e carbamazepina tendem a apresentar níveis séricos de folato mais baixos do que as mulheres do grupo controle (BAN et al., 2015; LINNEBANK et al., 2011).

O folato também foi considerado essencial como um cofator que induz a metilação da metionina a partir da homocisteína e controla os níveis circulantes desses aminoácidos no organismo (DE OLIVEIRA VILAÇA, 2015). Estudos apontam que a redução da

quantidade de folato sérico em decorrência do uso de VPA e carbamazepina acarretou num aumento da concentração de homocisteína, que teria um papel nocivo nas gestações. A hiper-homocisteinemia foi associada ao defeito congênito do tubo neural (BOCHYŃSKA et al., 2012; LLOYD, 2013).

Inibição da enzima histona desacetilase e mudanças na expressão gênica também são outros fatores associados ao desenvolvimento de malformações fetais decorrente do uso do VPA (SARGAR; HERMAN; SIEGEL, 2015). A inibição dessa enzima afeta a organização da cromatina, a arquitetura nuclear e a proliferação celular, gerando atividade epigenética, que seria responsável pelo desenvolvimento das malformações atribuídas ao uso desse medicamento (FELISBINO; GATTI; MELLO, 2014).

Diante dos resultados dos estudos recentes acerca da associação entre o uso de VPA e malformações fetais a Academia Americana de Neurologia recomendou que mulheres em idade fértil evitem o uso desse medicamento quando possível (AHMED; APEN; ENDEAN, 2014) e a Agência Europeia de Medicina em 2014 publicou um relatório com recomendações rigorosas quanto ao uso do VPA por mulheres em idade fértil (JOHANNESSEN

LA

NDMARK; JOHANNESSEN, 2016).

A partir dos estudos recentes constata-se que existe uma gama de evidências que apontam que o VPA apresenta alto potencial teratogênico, sobretudo quando administrado em altas doses diárias ou combinado com outros anticonvulsivantes, devendo o uso desse medicamento ser evitado sempre que possível (AHMED; APEN; ENDEAN, 2014; VEIBY et al., 2014).

Uma alternativa viável ao uso do VPA são os anticonvulsivantes de nova geração, como topiramato, oxcarbazepina, levetiracetam, lamotrigina e gabapentina. Embora existam poucos e inconclusivos estudos acerca do potencial teratogênico desses novos medicamentos quando utilizados em monoterapia, evidências apontam que esses apresentam menor potencial teratogênico que o VPA (AHMED; APEN; ENDEAN, 2014; MARGULIS et al., 2015; VEIBY et al., 2014).

Um estudo realizado pelo Registro de Gravidez Norte Americana através de entrevistas a gestantes demonstrou um risco maior de malformação de 9,3% para as expostas ao VPA, 5,5% para o fenobarbital, 4,2% para topiramato, 3% para carbamazepina, 2,9% para fenitoína, 2,4% para levetiracetam e 2% para lamotrigina (HERNANDEZ-DIAZ et al., 2012).

Um estudo de coorte realizado na Noruega a partir dos registros compulsório de nascimentos do Registro Médico de Nascimentos da Noruega entre 1999 e 2011 detectou dentre as 2.309 crianças expostas a anticonvulsivantes houve um aumento no risco de desenvolverem malformações na ordem de 6,3% pela exposição ao VPA, 4,2% ao topiramato, 3,4% ao lamotrigina, 1,7% ao levetiracetam (VEIBY et al., 2014).

A exposição a anticonvulsivantes de nova geração como lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, gabapentina, levetiracetam durante o primeiro trimestre não foi associada a um risco aumentado de malformações fetais, conforme resultados de uma pesquisa realizada no Japão em 2014 (ABE et al., 2013). Outros estudos, entretanto, atribuem alto risco teratogênico decorrente do uso do topiramato (HERNANDEZ-DIAZ et al., 2012; KOO, ZEVRAS, 2013; VAJDA et al., 2013; VEIBY et al., 2014).

Esses estudos indicam que os medicamentos anticonvulsivantes de nova geração apresentam menor potencial teratogênico do que o VPA, sendo alternativas favoráveis para o uso de mulheres em idade fértil (VEIBY et al., 2014).

3. Aconselhamento à mulher usuária de VPA

Diante do alto risco do uso do VPA durante a gestação é de suma importância que mulheres em idade fértil usuárias de anticonvulsivantes planejem e busquem aconselhamento prévio ao uso desse medicamento (ABE et al., 2013).

Um estudo de coorte com 153 mulheres grávidas realizado no Japão em 2014 averiguou que o grupo de mulheres que buscaram orientação médica antes da gravidez certificava-se dos possíveis efeitos teratogênicos dos medicamentos anticonvulsivantes e solicitavam ou a parada do tratamento durante o primeiro trimestre, ou a prescrição de outro anticonvulsivante ou a diminuição da dose, enquanto o outro grupo de mulheres usuárias de anticonvulsivantes não apresentavam esse cuidado.

O grupo de mulheres grávidas que planejaram a gravidez apresentou uma taxa significativamente superior de monoterapia e menor taxa de uso de VPA, refletindo ou o ajuste de dose mais adequado do anticonvulsivante ou a alteração para um medicamento menos teratogênico pelo neurologista. O planejamento prévio da gravidez foi associado ao controle mais efetivo das crises epiléticas durante a gravidez e à menor exposição fetal às drogas antiepiléticas (ABE et al., 2013).

O aconselhamento da mulher com epilepsia deve se basear na otimização do tratamento antes mesmo da concepção. Ajustar a dose, alterar o tipo de anticonvulsivante e adoção de mono ou politerapia são algumas das medidas terapêuticas que poderiam minimizar os efeitos teratogênicos relacionados ao uso dos anticonvulsivantes (ATTURU; ODELOLA, 2015).

É, portanto, fundamental o aconselhamento prévio à gestante quanto à ingestão e otimização do uso de anticonvulsivantes a fim prevenir possíveis complicações para a gestante e o feto (ABE et al., 2013; AHMED; APEN; ENDEAN, 2014).

O reconhecimento pelos médicos acerca dos efeitos teratogênicos dos anticonvulsivantes é de extrema relevância, visto que as decisões tomadas pelos pacientes são fortemente dependentes das informações fornecidas pelos clínicos, sendo o aconselhamento prévio ao uso do VPA determinante na prevenção dos possíveis efeitos teratogênicos decorrentes do uso desta droga (MOLE; APPLETON; MARSON, 2015).

Um estudo recente realizado no Brasil e Argentina, obtido com base em dados coletados através de entrevistas com 238 médicos de várias especialidades apontou que

82% destes acreditavam serem os anticonvulsivantes os medicamentos de maior risco teratogênico dentre outros tipos de medicamentos psicotrópicos, como antidepressivos, antipsicóticos e benzodiazepínicos (CANTILINO et al., 2014).

Embora haja evidências acerca do potencial teratogênico do VPA e os médicos, em sua maioria, tenham ciência dos efeitos adversos relacionados ao uso desse medicamento, um estudo de coorte realizado no Reino Unido com base em análise retrospectiva dos dados de prontuários de 172 pacientes identificou baixas taxas de aconselhamento sobre o risco de teratogênese e baixas taxas de aconselhamento quanto à contracepção. (LANGAN; PERRY; OTO, 2013).

Percebe-se que há muito a avançar no que tange a aconselhamento às mulheres em idade fértil e gestantes quanto ao uso de medicamentos anticonvulsivantes e seus possíveis efeitos teratogênicos.

CONCLUSÕES

Em face das evidências acerca da gama de malformações que podem ser causadas pela exposição ao VPA, este medicamento não deve ser a primeira opção para tratamento de epilepsia e outras condições patológicas de mulheres em

idade reprodutiva (LANGAN; PERRY; OTO, 2013; TANOSHIMA et al., 2015).

A decisão quanto ao tratamento de epilepsia em mulheres usuárias de anticonvulsivantes deve considerar os efeitos teratogênicos na prescrição destes medicamentos, sobretudo quanto à dose e a adoção de mono ou politerapia, fatores estes apontados na literatura recente como preponderantes na causalidade da maioria das malformações apontadas nos estudos.

REFERÊNCIAS

ABE, Kanako et al. Impact of planning of pregnancy in women with epilepsy on seizure control during pregnancy and on maternal and neonatal outcomes. *Seizure*, v. 23, n. 2, p. 112-116, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24183922>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

AHMED, Rehana; APEN, Kenneth; ENDEAN, Coralie. Epilepsy in pregnancy: A collaborative team effort of obstetricians, neurologists and primary care physicians for a successful outcome. *Australian family physician*, v. 43, n. 3, p. 112, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24600671>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

ATTURU, Harini; ODELOLA, Adedeji. Valproate Prescribing in Women of Childbearing Age: An Audit of Clinical Practice. *Advances in Psychiatry*, v. 2015, 2015. Disponível em: <<http://www.hindawi.com/journals/apsy/2015/520784/>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

BAN, Lu et al. Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptional High Dose Folic Acid Use: A Population-Based Cohort Study. *PloS one*, v. 10, n. 7, p. e0131130, 2015. Disponível em:

<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26147467>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

BOCHYŃSKA, Anna et al. The effect of vitamin B supplementation on homocysteine metabolism and clinical state of patients with chronic epilepsy treated with carbamazepine and valproic acid. *Seizure*, v. 21, n. 4, p. 276-281, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22360846>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

CANTILINO, Amaury et al. Use of psychotropic medications during pregnancy: perception of teratogenic risk among physicians in two Latin American countries. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, v. 36, n. 2, p. 106-110, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24676044>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

CASSINA, Matteo et al. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reproductive toxicology*, v. 39, p. 50-57, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23591043>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

DE OLIVEIRA VILAÇA, Celmir et al. Metabolismo da homocisteína em doenças neurológicas. *Revista Brasileira de Neurologia*, v. 51, n. 3, p. 72-77, 2015. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0101-8469/2015/v51n3/a5131.pdf>> Acesso em: 27 mar. 2016.

FELISBINO, Marina Barreto; GATTI, Maria Silvia Viccari; MELLO, Maria Luiza S. Changes in chromatin structure in NIH 3T3 cells induced by valproic acid and trichostatin A. *Journal of cellular biochemistry*, v. 115, n. 11, p. 1937-1947, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24913611>>. Acesso em: 27 mar. 2016.

HERNANDEZ-DIAZ, S. et al. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology*, v. 78, n. 21, p. 1692-1699, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22551726>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

www.conbracis.com.br

JOHANNESSEN LANDMARK, Cecilie; I JOHANNESSEN, Svein. Pharmacotherapy in epilepsy—does gender affect safety?. *Expert opinion on drug safety*, v. 15, n. 1, p. 1-4, 2016. (JOHANNESSEN LANDMARK e JOHANNESSEN, 2016). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26650146>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

KOO, J.; e ZEVRAS, A. Antiepileptic drugs (AEDs) during pregnancy and risk of congenital jaw and oral malformation. *Oral Dis.* v. 19, 712–720. 2013. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23305414>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

LANGAN, Julie; PERRY, Andrea; OTO, Maria. Teratogenic risk and contraceptive counselling in psychiatric practice: analysis of anticonvulsant therapy. *BMC psychiatry*, v. 13, n. 1, p. 234, 2013. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24066860>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

LINNEBANK, Michael et al. Antiepileptic drugs interact with folate and vitamin B12 serum levels. *Annals of Neurology*. 2011;69: 352–359. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21246600>>. Acesso em: 27 mar. 2016.

LLOYD, Katie Alexandra. A scientific review: mechanisms of valproate-mediated teratogenesis. *Bioscience Horizons*, v. 6, p. hzt003, 2013. Disponível em: <<http://biohorizons.oxfordjournals.org/content/6/hzt003.full>>. Acesso em 27 mar. 2016.

MARGULIS, Andrea V. et al. Effects of gestational age at enrollment in pregnancy exposure registries. *Pharmacoepidemiology and drug safety*, v. 24, n. 4, p. 343-352, 2015. Disponível em:<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25702683>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

MAWHINNEY, E. et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important?. *Seizure*, v. 21, n. 3, p. 215-218, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/223646>

56>. Acesso em: 10 mar. 2016.

MOLE, Tom B.; APPLETON, Richard; MARSON, Anthony. Withholding the choice of sodium valproate to young women with generalised epilepsy: Are we causing more harm than good?. *Seizure*, v. 24, p. 127-130, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131114002349>>. Acesso em 27 mar. 2016.

SARGAR, K. M.; HERMAN, T. E.; SIEGEL, M. J. Valproate fetopathy. *Journal of Perinatology*, v. 35, n. 1, p. 82-83, 2015. Disponível em: <<http://www.nature.com/jp/journal/v35/n1/full/jp2014158a.html>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

TANOSHIMA, M. et al. Risks of congenital malformations in offspring exposed to valproic acid in utero: A systematic review and cumulative meta-analysis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, v. 98, n. 4, p. 417-441, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26044279>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

TOMSON, Torbjörn et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*, v. 56, n. 7, p. 1006-1019, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25851171>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

VAJDA, F. J. E. et al. Associations between particular types of fetal malformation and antiepileptic drug exposure in utero. *Acta Neurologica Scandinavica*, v. 128, n. 4, p. 228-234, 2013. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23461556>>. Acesso em: 11 mar. 2016.

VAJDA, Frank JE. Effect of anti-epileptic drug therapy on the unborn child. *Journal of Clinical Neuroscience*, v. 21, n. 5, p. 716-721, 2014. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0967586813006206>>. Acesso em: 11 mar. 2016.

VEIBY, Gyri et al. Fetal growth restriction and birth defects with newer and older antiepileptic drugs during pregnancy. *Journal of neurology*,

v. 261, n. 3, p. 579-588, 2014. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24449062>>. Acesso em: 10 mar. 2016.

VELEZ-RUIZ, Naymee J.; MEADOR, Kimford J. Neurodevelopmental effects of fetal antiepileptic drug exposure. Drug safety, v. 38, n. 3, p. 271-278, 2015. Disponível em:
<<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25693658>>. Acesso em: 10 mar. 2016.