



**FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO
PIAUÍ INSTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO
PARNAÍBA**

**ANDREZA OLIVEIRA ALVES
EDUARDA VIANA TRAJANO**

**COMPROMETIMENTO PRÉ E PÓS NATAL DECORRENTE DA
EXPOSIÇÃO A ANTICONVULSIVANTES DURANTE A
GESTAÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

**PARNAÍBA - PI
2021**

**ANDREZA OLIVEIRA ALVES
EDUARDA VIANA TRAJANO**

**COMPROMETIMENTO PRÉ E PÓS NATAL DECORRENTE DA
EXPOSIÇÃO A ANTICONVULSIVANTES DURANTE A GESTAÇÃO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Área de concentração: Pediatria

Orientador: Ma Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês

Coorientador: Dr Joilson Ramos de Jesus

ANDREZA OLIVEIRA ALVES
EDUARDA VIANA TRAJANO

**COMPROMETIMENTO PRÉ E PÓS NATAL DECORRENTE DA
EXPOSIÇÃO A ANTICONVULSIVANTES DURANTE A GESTAÇÃO: UMA
REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP) - Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP), como requisito obrigatório para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Área de concentração: Pediatria

Orientador: Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês

Coorientador: Joilson Ramos de Jesus

Aprovado em 10 de junho de 2021

BANCA EXAMINADORA

Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês

Professora Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês (Orientadora)

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP)/ Instituto de
Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

Any Caroline Cardoso Guimarães

Professora Any Caroline Cardoso Guimarães

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP)/ Instituto de
Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

Melice Barbosa Oliveira Feitosa

Professora Melice Barbosa Oliveira Feitosa

Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP)/ Instituto de
Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP)

Folha de aprovação

ATA DE DEFESA DE TCC (TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO) DA FACULDADE DE CIÊNCIAS HUMANAS, EXATAS E DA SAÚDE DO PIAUÍ – INNTITUTO DE EDUCAÇÃO SUPERIOR DO VALE DO PARANAÍBA REFERENTE AOS (AS) ACADÊMICOS (AS) Andreza Oliveira Alves e Eduarda Viana Trajano. No dia dez de junho de 2021, às 10 horas, reuniu-se, via videoconferência, a Comissão Examinadora do TCC, composta pelos avaliadores convidados Dra. Any Carolina Cardoso Guimarães Vasconcelos, Melice Feitosa Fenelon, juntamente com a Ma. Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês (orientadora do trabalho), para julgar em exame final, o trabalho intitulado **COMPROMETIMENTO INFANTIL DECORRENTE DA EXPOSIÇÃO A ANTICONVULSIVANTES DURANTE A GESTAÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**, como um dos requisitos para a obtenção do grau de Medicina. Abrindo a sessão, a presidente da Comissão (orientadora do trabalho) Prof (a). Ma. Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês, após informar sobre a composição da banca e o teor das normas regimentais para o trabalho final (vídeo de apresentação do aluno, tempo de arguição), convidou os examinadores para arguição, com a respectiva defesa dos (as) candidatos (as). Logo após a comissão se reuniu, sem a presença dos (as) candidatos (as), para julgamento e expedição do resultado final. Pelas indicações da comissão os (as) candidatos (as) foram considerados (as) **APROVADAS** por seu trabalho de conclusão de curso tendo recebido a nota **98,7**. O resultado final foi comunicado aos (as) candidatos (as) pelo Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar o Presidente da Comissão encerrou a reunião e lavrou a presente Ata que será assinada por todos os membros participantes da Comissão Examinadora.

ASSINATURAS:

Professor (a) orientador (a):

Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês

Professora (a) examinador (a):

Melice Barbosa Oliveira Feitosa Fenelon

Professora (a) examinador (a)

Any Carolina Cardoso G. Vasconcelos

Acadêmico (a):

Andreza Oliveira Alves

Acadêmico (a):

Eduarda Viana Trajano

Dedicatória

À Deus, o autor e consumidor da minha fé.
Ao completo e auto existente Criador, aquele que dirige e sustenta todas as coisas. “Tudo dEle procede; tudo acontece por intermédio dEle; tudo termina nEle. À Ele seja a glória para todo o sempre.” (Romanos 11:36).

À família por estar presente em todos os momentos dando todo o suporte necessário na caminhada, sobretudo, por compreender o tempo necessário de ausência para dedicação do projeto e pelo suporte emocional.

Agradecimento

Gratas a orientadora Tereza Cristina de Carvalho Souza Garcês, por todo incentivo, ajuda, dedicação, correção e suporte em todo o processo do presente trabalho.

Gratas ao querido professor Joilson Ramos de Jesus, pelo auxílio e presteza.

Gratas aos demais professores envolvidos no trabalho, José Lopes Pereira Júnior, Mauro Mendes Pinheiro Machado, Christiane Melo Silva Bontempo, Melice Barbosa Oliveira Feitosa e Ana Rachel Oliveira de Andrade que revisaram o trabalho.

Gratas a Faculdade de Ciências Humanas, Exatas e da Saúde Do Piauí (FAHESP)/ Instituto de Educação Superior do Vale do Parnaíba (IESVAP).

Gratas ao professor de inglês revisou a tradução Bruce Lee Williams.

RESUMO

Introdução: O tratamento com drogas antiepilépticas é recomendado em diversas patologias, como quadros convulsivos, síndrome de dor crônica e doenças mentais, como transtorno de humor, transtorno de ansiedade e sinais depressivos. Porém a prescrição desse tratamento durante a gestação é um dilema na prática médica. **Objetivo:** Investigar através de uma revisão sistemática as alterações infantis decorrentes da exposição pré-natal a anticonvulsivantes. **Métodos:** Os artigos foram obtidos através da busca na base de dados *PublicMedline (Pubmed)*, utilizando as palavras-chaves. A produção do estudo seguiu as etapas de elaboração da questão problema, busca por estudos primários, extração dos dados e avaliação dos estudos e análise dos resultados. **Resultados:** Foram encontrados 6.990 artigos, sendo que 45 foram incluídos na revisão sistemática. Descartaram-se da revisão os estudos duplicados ou incompatíveis com o objetivo do trabalho. Apenas os artigos que possuíam relação direta com o estudo foram selecionados. **Conclusão:** O uso de antiepilépticos durante a gestação apresentou mau prognóstico para crianças, sobretudo afetando o sistema nervoso. As alterações mais comuns são Transtorno do Espectro Autista e malformações congênitas. Notou-se que o Ácido Valpróico possui o maior potencial de teratogenicidade, principalmente quando em terapias com altas doses e associada a outras drogas.

Palavras-chave:

Anticonvulsivantes. Ações farmacológicas. Desenvolvimento embrionário e fetal. Gravidez.

ABSTRACT

Introduction: Treatment with antiepileptic drugs is recommended in several pathologies, such as seizures, chronic pain syndrome and mental illnesses, such as mood disorders, anxiety disorders and depression. However, the prescription of this treatment during pregnancy is a dilemma in medical practice. **Objective:** To investigate through a systematic review, the alteration of infants resulting from prenatal exposure to anticonvulsants. **Methods:** The article was obtained through a search of the PublicMedline (Pubmed) database using the keywords. This study was conducted by searching for primary studies, extraction of data, valuation of studies, and analysis of results. **Results:** A total of 6,990 articles were found from which 45 were included in the systematic review. Duplicated or incompatible studies on the main focus of this project were discarded from the review. Only the articles that were directly related to the study were selected. **Conclusion:** The use of antiepileptics during pregnancy showed a poor prognosis for children, especially affecting the nervous system. The most common changes are Autism Spectrum Disorder and Congenital Malformations. It was noted that Valproic Acid has the greatest potential for teratogenicity, mainly when in high-dose therapies and associated with other drugs.

Keywords

Anticonvulsants. Pharmacologic Actions. Embryonic and Fetal Development. Pregnancy.

Lista de abreviaturas e siglas

Ácido Valpróico (AV)

Carbamazepina (CBZ)

Clínico Geral (GP)

Drogas Antiepilépticas (DAE)

Eletroencefalograma (EEG)

Lamotrigina (LTG)

Malformação Congênita Maior (MCM)

Pequeno para Idade Gestacional (PIG)

Pequeno para idade gestacional (PIG)

Quociente de Inteligência (Qi)

Recém-nascido (RN)

Registro Australiano de Drogas Antiepilépticas na Gravidez (APR)

Síndrome da Carbamazepina Fetal (SCF)

Síndrome do Valproato (SVP)

Sistema Nervoso Central (SNC)

Topiramato (TPM)

Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH)

Transtorno do Espectro Autista (TEA)

Valproato de Sódio (VS)

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. METODOLOGIA.....	14
3. RESULTADO	14
4. DISCUSSÃO	16
5. CONCLUSÃO.....	20
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
ANEXO – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO	39
ANEXO – ARTIGO EM INGLÊS.....	40
ANEXO – NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA	44

COMPROMETIMENTO PRÉ E PÓS-NATAL DECORRENTE DA EXPOSIÇÃO A ANTICONVULSIVANTES DURANTE A GESTAÇÃO: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Resumo

Objetivo: Analisar através de uma revisão sistemática as alterações infantis decorrentes da exposição pré-natal a anticonvulsivantes. **Métodos:** Os artigos foram obtidos por meio de busca na base de dados Pubmed (PublicMedline) com as palavras-chave: *Anticonvulsants; Embryonic and Fetal Development; Pregnancy; Pharmacologic Actions*. Este estudo foi conduzido por meio de busca de estudos primários, extração de dados, avaliação de estudos e análise de resultados. Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: estudos publicados entre 2011 e 2021, estudos realizados em humanos, na língua inglesa, ensaios clínicos controlados e randomizados, estudos clínicos, comentários breves e artigos publicados em jornais que abordam o tema principal. Estudos duplicados ou incompatíveis com o objetivo principal deste projeto foram descartados da revisão. **Resultados:** Foram encontrados 6.990 artigos, dos quais 45 foram incluídos na revisão sistemática. As alterações mais encontradas são Transtorno do Espectro do Autismo e Malformações Congênitas. Notou-se que o Ácido Valpróico apresenta maior potencial de teratogenicidade, principalmente quando em terapias de altas doses e associado a outros medicamentos. **Conclusão:** O uso de antiepilépticos durante a gravidez apresentou um pior prognóstico para as crianças, afetando principalmente o sistema nervoso, principalmente quando em politerapia e altas doses. A literatura recomenda o tratamento com a menor dose possível e sempre com preferência em monoterapia.

1. Introdução

Os anticonvulsivantes também são conhecidos como drogas antiepilépticas (DAE) e constituem uma classe farmacológica com diversos mecanismos de atuação.¹ Esses medicamentos são capazes de modular os canais iônicos e consequentemente alterar a excitabilidade neural, bem como aumentar a neurotransmissão inibitória através dos receptores gabaérgicos. Assim, são úteis na supressão dos disparos neuronais que provocam quadros convulsivos.²

O uso das DAE é recomendado para pacientes com quadros convulsivos, síndrome de dor crônica e doenças mentais, como transtorno de humor, transtorno de ansiedade e sinais depressivos.³ O consumo de anticonvulsivos por mulheres em idade fértil tem crescido na

última década, sobretudo para quadro de epilepsia os quais são responsáveis por mais de 4 milhões de prescrições por ano.^{4,5}

A prescrição de DAE durante a gravidez consiste em um dilema para os profissionais de saúde, uma vez que a exposição ao medicamento apresenta consequências desfavoráveis ao feto. Visto que filhos de mulheres em tratamento com DAE durante a gestação apresentam risco duas vezes maior (1,81%) para anomalias congênitas quando comparado com gravidez sem uso da droga. As malformações mais frequentes decorrentes da exposição à DAE, principalmente ao Ácido Valpróico (AV) e a Lamotrigina (LTG), são malformações cardíacas e do Sistema Nervoso Central (SNC) como a espinha bífida.^{6,7} Ademais, a alta concentração da droga durante o primeiro trimestre está relacionada à maior suscetibilidade para déficits cognitivos, distúrbios comportamentais e restrição do crescimento.^{8,9}

Holmes e colaboradores (2012) mostram que 0,4% das gestantes mantêm a utilização da droga na tentativa de evitar as consequências da suspensão abrupta do fármaco, das crises epilepsia e transtorno de humor.¹⁰ Em adição, estudos afirmam a existência da associação entre a exposição pré-natal a DAE e repercussões embriológicas, também evidenciam que metade das pacientes em uso da medicação não são informadas sobre os riscos embriofetais.¹¹ Além disso, a ausência de avaliação pré-concepcional em mulheres submetidas ao uso de DAE também é um fator preditivo para o estabelecimento dessas alterações teratogênicas.¹²

Apesar de não haver consenso na literatura sobre o mecanismo teratogênico desses fármacos, sabe-se que essa ação difere de acordo com a estratégia terapêutica, drogas e a doses utilizadas.¹ Dentre as DAE com composição potencialmente maléfica ao desenvolvimento embriofetal, tem-se o AV, Carbamazepina (CBZ), Fenitoína e Topiramato (TPM). Enquanto drogas mais recentes, como a Oxcarbazepina, Gabapentina e Pregabalina, não apresentam evidências de teratogenicidade possivelmente por falta de dados, entretanto não é possível desconsiderar o risco da ocorrência de malformações.^{13,14}

Dessa forma, o tratamento com DAE é fundamental em mulheres grávidas com epilepsia, doenças mentais e síndrome da dor crônica. No entanto, apesar da relevância clínica, os mecanismos teratogênicos são pouco elucidados, nem há consenso sobre a gravidade das repercussões embriofetais e infantis. O presente estudo tem como objetivo de analisar através de uma revisão sistemática da literatura as alterações clínicas durante a infância decorrentes da exposição pré-natal a anticonvulsivantes.

2. Metodologia

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura elaborada a partir da análise e síntese dos resultados da pesquisa obtidos através da busca por estudos primários na base de dados *Public Medline (Pubmed)*.

Busca foi realizada usando descritores na língua inglesa: *Anticonvulsants; Embryonic and Fetal Development; Pregnancy; Pharmacologic Actions*, usando todas as combinações possíveis com o operador booleano *and*. Sendo estes extraídos da plataforma Descritores em Ciência da Saúde (DeCS) da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS).

Para a seleção dos estudos foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: estudos publicados entre 2011 e 2021, realizados em humanos, na língua inglesa, sendo ensaios clínicos controlados e randomizados, estudos clínicos, comentários breves e artigos publicados em jornais, que abordam o tema principal "Ações dos anticonvulsivantes" e "desenvolvimento de malformações embriofetais e infantis". Foram excluídos do estudo os artigos de revisão sistemática, bem como estudos que não estão de acordo com a temática central e os demais critérios de inclusão.

A produção do estudo seguiu as seguintes etapas, como na figura 1: elaboração da questão problema, busca por estudos primários, extração dos dados, avaliação dos estudos e análise dos resultados. Na primeira instância, o processo de seleção dos dados foi realizado por meio da leitura dos títulos e resumos dos artigos encontrados, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Na segunda instância, foi feita a interpretação crítica dos artigos na íntegra e, por fim, os mesmos foram submetidos a extração dos dados.

O processo de seleção dos artigos, bem como a leitura e inclusão nos resultados, foi realizado de forma separada e independente entre os autores. Muitos estudos se mostraram duplicados ou inadequados aos objetivos da pesquisa e, portanto, foram excluídos e apenas os artigos que estão diretamente relacionados aos objetivos do estudo foram incluídos. Os dados extraídos dos trabalhos elegíveis foram tabulados no Excel.

3. Resultado

De acordo com os mecanismos de busca descritos anteriormente, foram identificados 6.990 artigos, então a seleção seguiu as etapas conforme o fluxograma da Figura 2, e então 45 artigos foram incluídos (Tabela 1) para esta revisão sistemática.

Ao serem analisados cerca de 17,7% dos artigos foram publicados em 2011, enquanto 4,4% em 2012, seguidos de 22,2% em 2013. No ano seguinte, 2014, os artigos selecionados

com esse tema correspondem a 17,7% do total. Já em 2015, foram publicados 8,8% e 10,8% em 2016. Enquanto isso, 6,5% dos estudos escolhidos são do ano de 2017 e 13,3% de 2018.

Quanto à estratégia metodológica dos estudos incluídos, a pesquisa obteve 80,2% de estudo observacional, seguido de 8,7% de comentários breves. Dentre os artigos utilizados, 4,3% corresponde a relato de caso e outros 4,3% a estudo multicêntrico.

Na análise dos artigos, ao relacionar a exposição pré-natal e as complicações durante a vida infantil o AV, também chamado de Valproato de Sódio (VS), foi a medicação mais mencionada, sendo relatado em 78,2%. Já LTG e CBZ foram citadas em, respectivamente, 63% e 58,7% dos estudos considerados.

Enquanto a exposição à Fenitoína mostrou-se como causador de déficits e anomalias em 30,4% dos trabalhos, seguido pelo Fenobarbital relatado em 21,7%, TPM em 21,7% e Levetiracetam em 19,5%. O Clonazepam e a Oxcarbazepina também foram referidos e apareceram em quantidades semelhantes de estudos, 17,3%.

Além disso, cerca de 6,5% dos artigos não especificaram quais medicamentos estavam relacionados às alterações e essa mesma quantia foi referida quanto à classe dos benzodiazepínicos. Outras DAE citadas foram a Gabapentina (10,8%), Primidona (8,7%), Clobazam (4,3%), Etossuximida (4,3%) e Vigabatrina (4,3%).

Também foram encontradas referências idênticas (2,1%) aos medicamentos Barbexaclona, Blobazam, Buxamina, Neurotin, Pregabalina e Sulfato de magnésio relacionados ao uso materno e as possíveis complicações infantis.

Dos estudos considerados para a revisão, notou-se que a maioria aponta comprometimento de múltiplos sistemas relacionados ao uso materno de anticonvulsivantes, correspondendo a 50%. Os principais comprometimentos sistêmicos incluem anomalias congênitas, baixo peso ao nascer e baixo APGAR.

Alguns autores indicam principalmente alterações no Sistema Nervoso, as quais totalizam 39,1% dos artigos analisados. Dentre essas condições neurológicas, há mais evidências quanto ao traço autista, Transtorno do Espectro Autista (TEA), Transtorno do Déficit de Atenção com Hiperatividade (TDAH), deficiência do Quociente de Inteligência (Qi) e a anomalia do defeito do tubo neural.

Já as alterações musculoesqueléticas foram relatadas em 6,5% dos trabalhos considerados para a revisão. Sendo que a agenesia dentária, fissuras orais e hipoplasia dentárias foram as principais modificações relatadas. Além disso, o acometimento do sistema cardiovascular e gastrointestinal foram encontrados separadamente em 2,2% dos artigos. As

deformações cardiovasculares mais prevalentes foram as cardiopatias congênitas, enquanto as afecções gastrointestinais se concentraram em intolerância alimentar e lesões intestinais.

O percentual do desfecho em óbitos fetais ou neonatais não foi considerado nesse estudo.

1. Discussão

A prescrição de DAE é o tratamento de primeira escolha para pacientes que apresentam quadro epiléptico, mas também é utilizado na terapêutica de transtorno bipolar, transtorno de ansiedade generalizada, dor neuropática e enxaqueca. Apesar dos amplos benefícios, a terapia precisa ser analisada quanto aos riscos, principalmente quando é feita em pacientes gestantes.^{2,15,16,25,53,54}

Verificou-se nos resultados que há uma associação importante entre a exposição a qualquer DAE e o risco para o desenvolvimento de malformações, bem como para prejuízos no neurodesenvolvimento. Cassina e colaboradores (2013) reforça que essas drogas constituem a principal causa de defeitos congênitos. Os estudos afirmam que mães que fazem terapia com essas medicações têm risco duas vezes maior de anomalias congênitas e cinco a oito vezes para o traço autista.^{6,17,20,41}

Sabe-se que essas alterações embriológicas são proporcionais à quantidade de DAE, o que é evidente por Cohen e colaboradores (2013), em que as altas doses foram associadas a baixos índices no funcionamento adaptativo, emocional e comportamental em crianças aos 6 anos de idade. Um resultado semelhante também foi descrito por Bech e colaboradores (2018) o qual notou que crianças expostas a essas drogas obtiveram maior dificuldade de aprendizagem no primeiro ano de escola.^{15,16,18,23,40,46}

Os efeitos negativos na função cognitiva e comportamental como retardo do crescimento e desenvolvimento, são preocupantes e tornam-se perceptíveis apenas a longo prazo. Essas alterações neuronais descritas estão associadas à capacidade dessas substâncias de produzir apoptose neuronal generalizada. Além disso, Bjørk e colaboradores (2018) justificam que tais repercussões também estão relacionadas com a carência de ácido fólico durante o primeiro trimestre da gestação, já que mães que realizaram a suplementação tiveram melhor resultado na habilidade linguística dos filhos. Também há evidências que o folato diminui os riscos de autismo e de defeitos no tubo neural.^{16,17,31,46,51}

As alterações neurológicas foram as mais prevalentes, apesar disso o uso DAE durante a gestação também torna as crianças suscetíveis a anomalias maiores e menores, como:

anencefalia, espinha bífida, fenda palatina, luxação congênita do quadril, displasia do quadril e outros defeitos dos membros, além de cardiopatias congênitas e alterações genitais.^{6,20,25,35,49}

Os autores informam que essas modificações são mais comuns em pacientes em politerapia, já que crianças com mães em terapia múltipla apresentam uma lenta velocidade de aprendizado e baixo sucesso acadêmico, quando comparadas aos filhos de gestantes em monoterapia. Também já se sabe que medicações têm resultados específicos e que as mais antigas, como AV, têm um risco duas a três vezes maior quando comparadas com as novas.^{24,46,52}

Há evidências de que as DAE também alteram o metabolismo da vitamina K, o que aumenta o risco para desenvolver doença hemorrágica do recém-nascido, trombocitopenia e alterações na anatomia do septo nasal. Tais condições hematológicas foram associadas ao aumento da morbidade neonatal.^{15,18}

Outra consequência neonatal encontrada foram os baixos índices de APGAR, o que é defendido por Christensen e colaboradores (2015) ao alegar que gestantes submetidas a DAE, como CBZ, LTG, Fenitoína e VS, tiveram risco elevado para APGAR baixo no 5º minuto quando comparado aos filhos de mãe sem terapia.²¹

O AV configura o fármaco mais utilizado para controle de crises epilépticas generalizadas e ao mesmo tempo é a DAE com maior efeito teratogênico, sobretudo quando terapia com doses superiores a 1000 miligramas (mg) diário. Essa exposição intrauterina também torna a criança suscetível à dificuldade na aprendizagem, com risco elevado em oito vezes em terapia com doses maiores que 600 mg.^{17,27-29}

Dentre esses efeitos teratogênicos, a Malformação Congênita Maior (MCM) é caracterizada pela necessidade de tratamento relevante e está presente no nascimento ou nos dois meses de vida da criança. Ademais, há outras repercussões neurológicas prevalentes associadas ao AV, como TEA ou traço autista, além da diminuição do QI. Da mesma forma, nota-se também prejuízos cognitivos, motores, adaptativos, emocionais e comportamentais.^{22,27,36,38} Os outros autores concordam que crianças expostas ao VS tiveram até três vezes mais chance de desenvolver agenesia dentária, espinha bífida e malformação cerebral. Além disso, há relatos da Síndrome do Valproato (SVP), condição na qual o recém-nascido nasce com uma série de malformações associadas as quais incluem problemas de neurodesenvolvimento e dismorfismo facial.^{33,37,38,41,44,48}

Essas alterações ocorrem através do mecanismo desse fármaco, o qual é amplamente discutido pelos autores na última década e sugerem que o AV é capaz de aumentar os níveis de

gama aminobutírico, além de inibir diretamente os canais de sódio. Além disso, mostra que as gestantes que consomem o AV apresentam níveis de folato reduzidos.²⁸

De acordo com os resultados, a LTG também foi citada frequentemente em terapias durante a gestação. Nesse sentido, os autores afirmam que a LTG pode ser o anticonvulsivante mais seguro para gestantes, visto que não há índices de prejuízos no neurodesenvolvimento. Os estudos também apontaram que esse fármaco está entre os DAE mais prescritos porque tem um menor risco para déficit de aprendizagem, bem como para efeitos teratogênicos, mesmo atravessando a barreira placentária.^{24,26,31,50} Apesar dos benefícios apresentados quando comparada a outras medicações, Husebey e colaboradores (2018) mostram que a Lamotrigina teve a maior proporção no atraso da linguagem, principalmente na terapia não associada ao folato.^{16,31,44}

Outros estudos revelam a relação da LTG e o desenvolvimento dentário, em que há maior suscetibilidade a defeitos do esmalte do dente, como opacidade e hipoplasia. Tais repercussões ocorrem, respectivamente, devido à exposição nociva no processo de mineralização e capacidade de alterar o conteúdo e função dos lipídios do esmalte do dente.^{32,47}

Vadja (2014) e Degirmencioglu (2016) com seus respectivos colaboradores concordam e ressaltam o aumento do risco teratogênico nas situações de terapêutica com altas doses. Visto que para doses abaixo de 100 mg/dia, o risco de malformação foi de 1,3%, para doses entre 100 e 200 mg/dia, 1,9% e para doses maiores, 5,4%. O que é evidente no caso relatado por Degirmencioglu e colaboradores (2016) em que houve um defeito cardíaco fetal.^{26,37,50}

Os trabalhos também revelam associação da exposição ao TPM e desenvolvimento de malformações, principalmente hipospádia, fissuras e fendas orais. Mais uma vez o potencial dos riscos foi correlacionado às altas doses e à politerapia. Além do mais, há evidência que é uma medicação que apresenta o mesmo nível de risco encontrado no Ácido Valpróico.^{30,50}

O mecanismo da influência do TPM nas malformações ainda é incerto, mas acredita-se que a interação farmacocinética com outros DAE pode levar ao acúmulo de metabólitos teratogênicos. Por isso, o uso dessa droga em terapia associada a outras DAE não deve ser recomendado.^{30,48}

A carbamazepina é outra medicação que foi identificada dentre as mais referidas quando investigado a terapia em gestantes com epilepsia, sendo muitas vezes preferível quando comparado ao AV.^{15,19} Isso acontece porque a CBZ apresenta pouco efeito teratogênico, tem menor risco em comparação com outras drogas e configura uma das substâncias mais seguras para terapêuticas durante o período gestacional. No entanto, há um relato de recém-nascido com anomalias congênitas em alto nível de gravidade e de crianças com prejuízos adaptativos e

comportamentais. Werler e colaboradores (2011) também mostram associação da CBZ intrauterina com o risco de defeito do tubo neural.^{6,18,22,52}

O mecanismo teratogênico da CBZ ainda não é esclarecido, embora existam várias teorias. Postula-se que constitui um antagonista do ácido fólico, o que torna os embriões suscetíveis a defeito do tubo neural e outras anomalias congênitas. Os estudos sugerem também que há uma alteração na função das enzimas que metabolizam e desintoxicam essa medicação ou há erro inato no metabolismo do ácido fólico, assim como interferência da expressão gênica. Também mencionou o genótipo 677TT homozigoto do metilenotetraidrofolato redutor como um fator de risco para síndrome anticonvulsivante fetal. Além disso, sabe-se que o potencial de riscos para malformações são dependentes do uso de doses altas, ou seja, maior que 1000 mg.^{18,19}

Dentre as implicações dessa exposição intrauterina à CBZ, a criança pode desenvolver a Síndrome da Carbamazepina Fetal (SCF), que consiste em dismorfismo facial associado a anomalias neurológicas, cardíacas, urinárias e esqueléticas.¹⁸ Ademais, a criança pode cursar com comprometimento neurocognitivo, mas não há relatos sobre a existência de deficiência significativa. Outros estudos inclusive relataram inteligência normal nessas crianças e enfatizam que os riscos para alterações na linguagem são baixos ou até inexistentes nas situações de monoterapia. Outra repercussão possível é neonato que tem baixo peso ao nascer, ou seja, Pequeno para Idade Gestacional (PIG).^{4,24,34,42,43}

Até agora, o Levetiracetam encontrado na análise dos dados não mostra danos significativos, os autores Vadja e colaboradores (2014) afirmam que é improvável que tal substância tenha efeitos teratogênicos.⁵⁰ No entanto, na literatura não há estudos suficientes para recomendar essa terapia em gestantes.

O fenobarbital foi relatado como um fármaco usado em gestantes e com repercussões neonatais importantes. Zuppa, et al. observou que essa exposição levou a síndrome de abstinência em sete bebês e síndrome da sedação em quatro. Além disso, nesse mesmo estudo Zuppa et al. também encontrou um bebê com grave depressão cardiocirculatória devido às altas doses maternas da medicação, ressaltando os riscos neonatais proporcionais à dose, assim como a importância de tratar gestantes com a dose mínima.^{39,55}

Os artigos acrescentam que neonatos em exposição uterina ao Fenobarbital podem ter aumento da apatia e hiperexcitabilidade. Essas alterações estão relacionadas à capacidade do fenobarbital de atravessar rapidamente a barreira placentária por difusão simples através das células epiteliais vilosas e endoteliais dos capilares.^{8,55}

Dessa forma, para o melhor desempenho cognitivo e comportamental da infância, bem como para reduzir os riscos de malformações, recomenda-se o tratamento com a menor dose possível e sempre preferindo a monoterapia.^{22,46} Outrossim, é indicado que mulheres tratadas com quaisquer desses medicamentos façam a suplementação de ácido fólico em altas doses, como cinco mg, antes de engravidar até o fim do primeiro trimestre. Mas não há consenso sobre a dose e o momento ideal da suplementação.^{6, 20}

Além disso, em virtude dos riscos hematológicos no recém-nascido de mães em terapia com DAE, a suplementação de vitamina K é obrigatória em gestantes que recebem terapia anticonvulsivante.¹⁸

2. Conclusão

Levando em consideração a necessidade de terapias antiepilépticas em gestantes e os efeitos deletérios em curto e longo prazo, a literatura recomenda que o tratamento seja realizado de acordo com os benefícios para a mãe e os riscos do medicamento para o feto. É claro que a exposição às DAE produz alterações sistêmicas, principalmente malformações congênitas e defeitos neurológicos, defeitos do tubo neural e TEA.

Sabe-se que o folato reduz o risco de alterações neurológicas, porém mais estudos são necessários para determinar a dose e o tempo ideal para a suplementação de ácido fólico. Portanto, a avaliação médica e o acompanhamento para ajuste da dose do DAE são importantes, principalmente nas terapias AV, que apresentam maior risco de consequências clínicas em bebês e crianças.

Figura 2: Fluxograma das etapas da seleção.

Fonte: Oliveira Alves, A; Viana Trajano, E

Tabela 1 ^c

Autor	Desenho do estudo	Objetivo	Fármacos envolvidos	Sistema afetado	Consequências clínicas
1. Ban et al., 2015 ⁶	Estudo coorte populacional retrospectivo	Examinar os principais riscos de anomalias congênitas em filhos de mães prescritas quaisquer DAE e tipos de medicamentos individuais e avaliamos se os riscos eram diferentes de acordo com se as mães receberam prescrições de ácido fólico em altas doses periconcepcional	Carbamazepina, valproato de sódio, lamotrigina e antiepilépticos novos	Múltiplos sistemas	Anomalias congênitas: cardíacas, nervosa, genital e dos membros
2. Barroso et al., 2014 ¹⁵	Estudo longitudinal retrospectivo de caso-controle	Analisar a incidência e o desenvolvimento da gravidez entre mulheres epiléticas que usam drogas antiepilépticas e, secundariamente, para analisar os resultados da gravidez, com ênfase nas ocorrências de complicações perinatais, como prematuridade, baixo peso, anomalias congênitas, complicações hemorrágicas neonatais, natimortos e mortalidade neonatal	Fenobarbital e carbamazepina	Múltiplos sistemas	Luxação congênita do quadril, microcefalia, micrognatia, estenose da junção uretrovesical, mielomeningocele, hidrocefalia, pé torto congênito, ponte nasal baixa, microglossia, lábio leporino, displasia de quadril, cardiomiopatia hipertrófica, ponte nasal baixa, fenda palatina, comunicação interventricular, hidrocele, orelhas baixas, orelha de implantação baixa.
3. Bech et al., 2018 ¹⁶	Estudo de coorte populacional	Investigamos a dificuldades de aprendizagem bloqueadas entre filhos expostos para drogas antiepilépticas no útero e posteriormente avaliamos quais drogas antiepilépticas apresentam o maior risco	Lamotrigina, valproato e clonazepam	Sistema nervoso	Dificuldade de aprendizagem, Qi reduzido

4.	Bjork, 2018 ¹⁷	Estudo coorte populacional prospectivo	Explorar se a suplementação de ácido fólico reduz o traço autista devido a exposição uterina a drogas antiepiléticas.	Lamotrigina, carbamazepina, valproato de sódio, levetiracetam, topiramato, oxcarbazepina, clonazepam, fenitoína, fenobarbital, gabapentina, primidona, clobazam	Sistema nervoso	Traço autista
5.	Bravo, 2011 ¹⁸	Relato de caso	Descrever o relato de um recém-nascido com várias malformações congênitas que morreu na primeira semana de vida devido à anormalidades provavelmente causadas pela exposição in utero a carbamazepina	Carbamazepina	Múltiplos sistemas	Hipotrofia generalizada, dolicocefalia, fáceias anormais, ponte nasal plana, narina antevertida, pavilhão grande, retromicrognatia, mielomeningocele lombossacral, extremidades inferiores hipotróficas e unhas hipoplásicas.
6.	Campbell, 2014 ¹⁹	Estudo observacional prospectivo	Fornecemos resultados atualizados do Registro de Epilepsia e Gravidez do Reino Unido sobre o risco de malformações congênitas após exposição à monoterapia	Valproato, carbamazepina, lamotrigina	Múltiplos sistemas	Defeito do tubo neural, fissuras faciais, hipospádia e defeitos geniturinários, defeitos esqueléticos e cardíacos
7.	Cassina et al, 2013 ²⁰	Estudo observacional prospectivo	Esclarecer melhor o papel dos DAE e da própria epilepsia no resultado de malformações congênita maior	Ácido valproico, carbamazepina, fenobarbital, barbexaclona, primidona, lamotrigina, topiramato, fenitoína,	Múltiplos sistemas	Defeito do septo ventricular, anomalias cardíacas, hipospadia, ventrículo esquerdo hipoplásico, estenose pilórica hipertrófica, hipoplasia do 3º dedo, hipoplasia de uma falange, forame oval

				etossuximida, gabapentina, levetiracetam, oxcarbazepina, pregabalina, vigabatrina, buxamina, clonazepam e blobazam		patente, persistência do canal arterial, pé torto congênito, fenda palatina, megacólon, estenose aórtica, fissura labiopalatina, hemimegalencefalia, catarata congênita, agenesia renal unilateral, defeito do septo atrial, polidactilia do pé esquerdo, agenesia radial, microcefalia, espinha bífida, hérnia inguinal, tireoide ectópica e hipoplásica
8.	Christensen et al, 2015 ²¹	Estudo de coorte populacional	Estudamos o risco de baixos escores de Apgar em crianças expostas no pré-natal a DAE em um grande coorte de crianças responsáveis por fatores de confusão, incluindo epilepsia no mães.	Carbamazepina, topiramato e ácido valpróico	Múltiplos sistemas	Apgar abaixo de 5
9.	Cohen et al, 2011 ²²	Estudo observacional prospectivo	Examinar o efeito motores, adaptativos, emocionais e comportamentais decorrentes da exposição a DAE	Carbamazepina, lamotrigina, fenitoína e valproato de sódio	Sistema nervoso	TDAH, DDA baixo desempenho adaptativo
10.	Cohen, et al 2013 ²³	Estudo observacional prospectivo	Examinamos os efeitos do DAE fetal exposição sobre o funcionamento adaptativo e emocional / comportamental aos 6 anos de idade (o tempo final	Carbamazepina, lamotrigina, fenitoína e valproato	Sistema nervoso	TDAH, déficit de atenção, imaturidade social

ponto do estudo) em filhos de mulheres com epilepsia

11. Cummins, 2011 ²⁴	Estudo de coorte observacional	Estabelecer os riscos relativos da exposição in utero a monoterapias específicas de DAE no neurodesenvolvimento.	Valproato de sódio, carbamazepina e lamotrigina	Sistema nervoso	Atraso no neurodesenvolvimento
12. Deck, 2015 ²⁵	Estudo observacional retrospectivo	Determinar a frequência de associação de malformações congênitas importantes na gravidez em mulheres expostas a DAE em uma população de uma cidade do interior	Antiepiléticos	Múltiplos sistemas	Anomalias congênitas
13. Degirmencioglu et al, 2016 ²⁶	Relato de caso	Relatamos um bebê a termo com coarctação de aorta e ventrículo defeito septal, que nasceu de uma mãe tratada com LTG para epilepsia antes da concepção e durante a gravidez.	Lamotrigina	Sistema cardiovascular	Defeito cardíaco como defeito do septo ventricular e coarctação da aorta,
14. Deshmukh et al, 2016 ²⁷	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar os resultados do comportamento adaptativo de crianças expostas no pré-natal a lamotrigina, valproato ou carbamazepina, e para determinar se esses resultados foram dependentes da dose	Lamotrigina, valproato e carbamazepina	Sistema nervoso	Déficit na comunicação, transtorno do espectro autista, traços autistas, deficiência da linguagem e redução do Qi
15. Fathe, 2014 ²⁸	Relatório breve	Exploramos a hipótese de que o VPA pode interagir diretamente com os receptores de folato de alta	Ácido valpróico	Sistema nervoso	Defeito do tubo neural

		afinidade, portanto, explicando a conexão entre VPA tratamento, níveis reduzidos de folato sérico associado e alguns dos efeitos teratogênicos de Tratamento VPA.			
16. Fujii, 2013 ²⁹	Estudo coorte comparativo prospectivo	Determinar se a exposição à gabapentina durante a gravidez aumenta a taxa de malformações, examinar as taxas de natimortos, abortos espontâneos, abortos terapêuticos, idade gestacional no nascimento e média peso ao nascer em bebês expostos e determinar se os neonatos tiveram experiências ruins síndrome de adaptação neonatal.	Gabapentina	Múltiplos sistemas	Sintomas de abstinência, anomalias congênicas e baixo peso ao nascer
17. Hernandez-Diaz, 2018 ³⁰	Estudo de coorte populacional	Avaliar o risco relativo de fissuras orais associadas ao uso materno de altas e baixas doses de topiramato durante o primeiro trimestre para indicações de epilepsia e não-epilepsia.	Topiramato	Sistema músculo esquelético	Fissuras orais
18. Husebye, 2018 ³¹	Estudo coorte populacional prospectivo	Examinar o efeito da suplementação de ácido fólico materno e folato plasmático materno e concentrações de DAE no atraso da linguagem em crianças expostas a DAE de mães com epilepsia.	Lamotrigina, valproato de sódio, levetiracetam, topiramato e oxcarbazepina	Sistema nervoso	Atraso na fala, traço autista
19. Jacobse	Estudo	Elucidar a ocorrência e o risco de	Lamotrigina,	Sistema	Opacidade branca, opacidade

n, 2013 ³²	de coorte retrospectivo	desenvolver opacidades e hipoplasias em dentes primários e permanentes em crianças expostas a DAE no período pré-natal	carbamazepina e valproato de sódio	esquelético	amarela, opacidade difusa e hipoplasia nos dentes
20. Jacobson, 2014 [33]	Estudo coorte prospectivo	Investigar o risco de agenesia dentária dos dentes permanentes em crianças expostas pré-natal ao DAE e para elucidar o associação de tal exposição a outras anomalias congênitas	Valproato de sódio, carbamazepina, oxcarbazepina e fenitoína	Sistema esquelético	Agenesia dentária e malformações mandibulares
21. Kilic et al, 2014 ⁴	Estudo coorte populacional	Estimar os riscos de resultados adversos do nascimento em mulheres grávidas expostas a DAE após ajuste para potenciais fatores de confusão, incluindo confusão por a doença subjacente	Clonazepam, oxcarbazepina, ácido valproico e lamotrigina	Múltiplos sistemas	Baixo peso ao nascer, bebê PIG, perímetro cefálico abaixo do adequado
22. Kjaer et al, 2013 ³⁴	Estudo de coorte prospectivo	Estimar a associação entre epilepsia materna com ou sem tratamento com DAE e problemas comportamentais em crianças pré-escolares	Lamotrigina, valproato de sódio, carbamazepina	Sistema nervoso	Déficits de atenção, memória, função motora fina, sintomas emocionais, problemas de conduta e hiperatividade
23. Margulis, 2015 ³⁵	Estudo populacional observacional retrospectivo	Avaliamos a influência da idade gestacional na inscrição, e da inscrição antes e depois da triagem pré-natal, nos resultados de coortes de exposição à gravidez retirados do Registro de DAE da América do Norte.	Antiepilépticos	Múltiplos sistemas	Anomalias congênitas

24. Mawhiny, 2012 ³⁶	Estudo observacional prospectivo	Investigar se o risco aumentado de malformações poderia ser minimizado pelo uso de liberação controlada ou doses diárias divididas de valproato.	Valproato de sódio	Múltiplos sistemas	Defeito do tubo neural, hipospadia, transtorno de fissuras, malformações cardíacas e esqueléticas
25. Meador et al, 2013 ³⁷	Estudo observacional prospectivo	Apresentamos uma avaliação mais abrangente de outros domínios que podem ser avaliados em idades mais jovens, e testar a hipótese de que o antiepiléptico as drogas podem alterar a lateralização cerebral	Carbamazepina, lamotrigina, fenitoína e valproato	Sistema nervoso	Redução do Qi, déficit verbal e de memória, outros déficits cognitivos
26. Meador, 2013 ³⁸	Comunicação breve: Estudo prospectivo de coorte de nascimentos de base populacional.	Controlando os fatores de risco conhecidos, qual é a associação da exposição pré-natal ao valproato com o desenvolvimento de transtorno do espectro do autismo ou autismo infantil, em comparação com crianças não expostas?	Valproato	Sistema nervoso	Transtorno do espectro autista e autismo infantil
27. Meador, et al, 2012 ³⁹	Estudo multicêntrico observacional	Examinar os resultados de crianças entre 4 a 5 anos e comparar com idades anteriores com exposição a DAE durante vida fetal	Carbamazepina, lamotrigina, fenitoína e valproato	Sistema nervoso	Déficit cognitivo

28. Molgaard-Nielsen, 2011 ⁴⁰	Estudo coorte populacional retrospectivo	Estudar a associação entre o uso de lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, gabapentina e levetiracetam (drogas antiepiléticas de última geração) durante o primeiro trimestre da gravidez e o risco de quaisquer defeitos congênitos importantes.	Lamotrigina, gabapentina, topiramato, levetiracetam	Múltiplos sistemas	Anomalias congênitas
29. Morris et al, 2018 ⁴¹	Estudo multicêntrico	Determinar se a síndrome do valproato diminuiu em 15 entre 2005 e 2014	Valproato de sódio	Múltiplos sistemas	Síndrome do valproato
30. Nadebaum, 2011 ⁴²	Estudo de coorte populacional	Investigar o impacto da exposição fetal DAE nas habilidades de linguagem.	Ácido valpróico, carbamazepina, lamotrigina, topiramato e gabapentina	Sistema nervoso	Déficit na habilidade lingüística
31. Rauchenzauner et al, 2013 ⁴³	Comunicação breve	Investigar o impacto das convulsões tônico-clônicas e DAE durante a gravidez sobre a idade gestacional e dados antropométricos de RN	Carbamazepina, ácido valpróico, fenobarbital, lamotrigina, oxcarbazepina e primidona	Múltiplos sistemas	Peso ao nascer, comprimento, malformações
32. Razaz, 2017 ²	Estudo coorte populacional retrospectivo	Investigar as associações entre a epilepsia na gravidez e os riscos da gravidez e os resultados perinatais, bem como se o uso de DAE influenciou os riscos	Lamotrigina, carbamazepina, ácido valpróico e topiramato	Múltiplos sistemas	Prematuridade, bebê PIG, infecção neonatal, malformações, asfíxia, APGAR baixo, hipoglicemia e dificuldade respiratória.
33. Rihtman, 2013 ⁴⁴	Estudo observacional	Avaliou o desenvolvimento de crianças pré-escolares de 3 a 6 anos após exposição intrauterina à DAE, como	Ácido valpróico e lamotrigina	Sistema nervoso	Alterações na percepção visual, controle motor, controle motor fino e bruto, alterações sensoriais

	prospectivo	ácido valpróico e lamotrigina			e deficiência de Qi
34. Smith, 2014 ⁴⁵	Estudo de coorte populacional	Verificar se uso materno de valproato durante a gravidez foi associado associada a um risco significativamente aumentado de autismo em descendência	Valproato de sódio	Sistema nervoso	Autismo
35. T. Güveli B et al., 2015 ⁴⁶	Estudo de coorte retrospectivo	Examinar e comparar os resultados para cognitivos características de função e comportamento da idade escolar filhos de dois grupos de mulheres com epilepsia; essas que tomaram DAE durante a gravidez e aqueles que não tinham, assim como seus irmãos que nasceram para mesma mãe e pai.	Carbamazepina, valproato de sódio, clonazepam, fenitoína, fenobarbital, lamotrigina, oxcarbazepina e vigabatrina	Sistema nervoso	Alteração no teste de Qi
36. Thomas, 2017 ⁴⁷	Estudo coorte prospectivo	Estimar o risco relativo de malformações congênitas maiores em crianças das mulheres com epilepsia e identificar os fatores que influenciam no mesmo	Carbamazepina, clobazam, lamotrigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, valproato de sódio.	Múltiplos sistemas	Síndrome de down, esclerose tuberosa, malformações: defeitos do tubo neural, hidrocefalia, microcefalia, estrabismo congênito, dolicocefalia, agenesia do corpo caloso, defeito do septo atrial, defeito do septo ventricular, persistência do canal arterial, tetralogia de Fallot,

					coartação da aorta, estenose pulmonar, obstrução ureteral pélvica, hidronefrose sintomática, cistos múltiplos no rim, válvula uretral posterior, hipospádia, testículo não descido, agenesia de rim, fimose, deformidade talipes equinovaro, fenda palatina, polidactilia, deformidade em valgo, focomelia, hipoplasia mandibular, hérnia inguinal ou epigástrica e eventração diafragmática.
37. Vajda et al, 2016 ⁴⁸	Estudo coorte observacional	Especificamente, foi levantada a hipótese de que outros DAE além do valproato podem contribuir para um maior risco de malformação de politerapia de DAE na gravidez.	Valproato de sódio, topiramato, levetiracetam,	Múltiplos sistemas	Hipospadia, espinha bífida, malformação cerebral, atresia nasal, defeito do septo atrial e hidronefrose, defeito do septo ventricular, rim duplex, esclerose de sutura do crânio, hiperplasia nodular periventricular, língua presa e ambliopia unilateral
38. Vajda, 2011 ⁴⁹	Estudo observacional	Comparar a incidência e a natureza das malformações fetais decorrentes de DAE reconhecidas logo após o nascimento	Carbamazepina, lamotrigina, topiramato, valproato de sódio, fenitoína e clonazepam	Múltiplos sistemas	Malformações cardíacas e em grandes vasos, espinha bífida, hidrocefalia, alterações na genitália e reto, fenda palatina, malformações no crânio e em dígitos.
39. Vajda, 2014 ⁵⁰	Estudo populacional	Fornecer informações atualizadas do APR	Benzodiazepínicos, carbamazepina,	Múltiplos sistemas	Fissuras faciais e hipospádia

	onal	em relação ao potencial teratogênico do novo DAE de uso mais comum. Avaliar o risco de teratogenicidade da ingestão materna dos novos medicamentos antiepiléticos mais amplamente usados, especialmente lamotrigina, levetiracetam e topiramato.	fenitoína, clonazepam, gabapentina, fenobarbital, valproato de sódio, lamotrigina, levetiracetam e etossuximida		
40. Vashishth, 2013 ⁵¹	Comunicação breve	Avaliar a exposição DAE em diferentes pontos de tempo em 3, 4,5, 6, e 16 anos de idade, quando o efeito sobre a função cognitiva	Carbamazepina, lamotrigina, fenitoína e valproato	Múltiplos sistemas	Malformações, distúrbios cognitivos e mentais
41. Videman et al, 2016 ⁸	Estudo populacional prospectivo	Investigar se os efeitos adversos dos medicamentos na função cerebral podem ser detectados nas primeiras 2 semanas de vida	Fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, benzodiazepínicos	Sistema nervoso	Alteração do tônus, EEG com alterações da atividade cerebral
42. Werler et al, 2011 ⁵²	Estudo populacional observacional	Avaliar o uso de DAE na gravidez em relação aos defeitos congênitos	Ácido valpróico, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, fenobarbital, benzodiazepínicos, neurotin, levetiracetam, topiramato e primidona	Múltiplos sistemas	Defeito do tubo neural, fendas orais, defeitos cardíacos e hipospádia
43. Wood, 2015 ⁵³	Estudo coorte prospectivo	Investigar sistematicamente as taxas de transtorno do espectro autista usando avaliações positivas em recrutados expostos a DAE	Valproato de sódio, carbamazepina e lamotrigina	Sistema nervoso	Traço autista e transtorno do espectro autista
44. Wurtz,	Estudo	Investigar se a exposição a DAE na vida	Clonazepam,	Múltiplos	Baixo APGAR, desenvolvimento

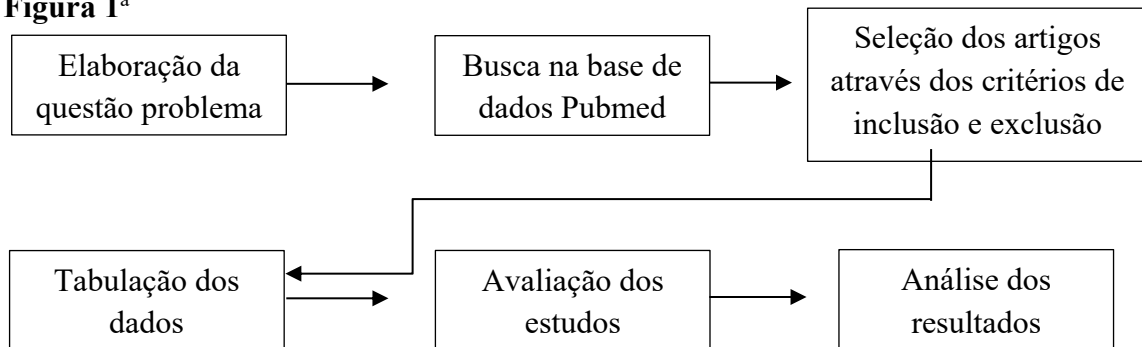
2017 ⁵⁴	coorte	fetal está associada ao uso de cuidados de saúde primários na infância, medida pelo número de contatos GP. E se a exposição pré-natal a DAE aumenta a morbidade geral, esperaríamos que as crianças expostas tivessem mais contatos GP do que as crianças não expostas.	oxcarbazepina, lamotrigina, carbamazepina, valproato de sódio e levetiracetam	sistemas	neurológico deficiente na primeira infância, anomalias congênitas
45. Zuppa et al, 2011 ⁵⁵	Estudo de coorte retrospectivo	Avaliar a correlação os níveis séricos de fenobarbital em neonatos e os efeitos colaterais, como sedação e sintomas de abstinência	Fenobarbital	Múltiplos sistemas	Depressão cardiocirculatória e respiratória, sedação e abstinência

^c Tabela 1: resumo dos resultados dos estudos incluídos na revisão

DAE: Drogas antiepiléticas; EEG: Eletroencefalograma; APR: Registro Australiano de Drogas Antiepiléticas na Gravidez; GP: Clínico Geral; LTG: Lamotrigina; TDAH: Transtorno do Déficit de Atenção e Hiperatividade; DDA: Distúrbio de déficit de atenção; VPA: Ácido Valpróico; RN: Recém-nascido; PIG: Pequeno para idade gestacional.

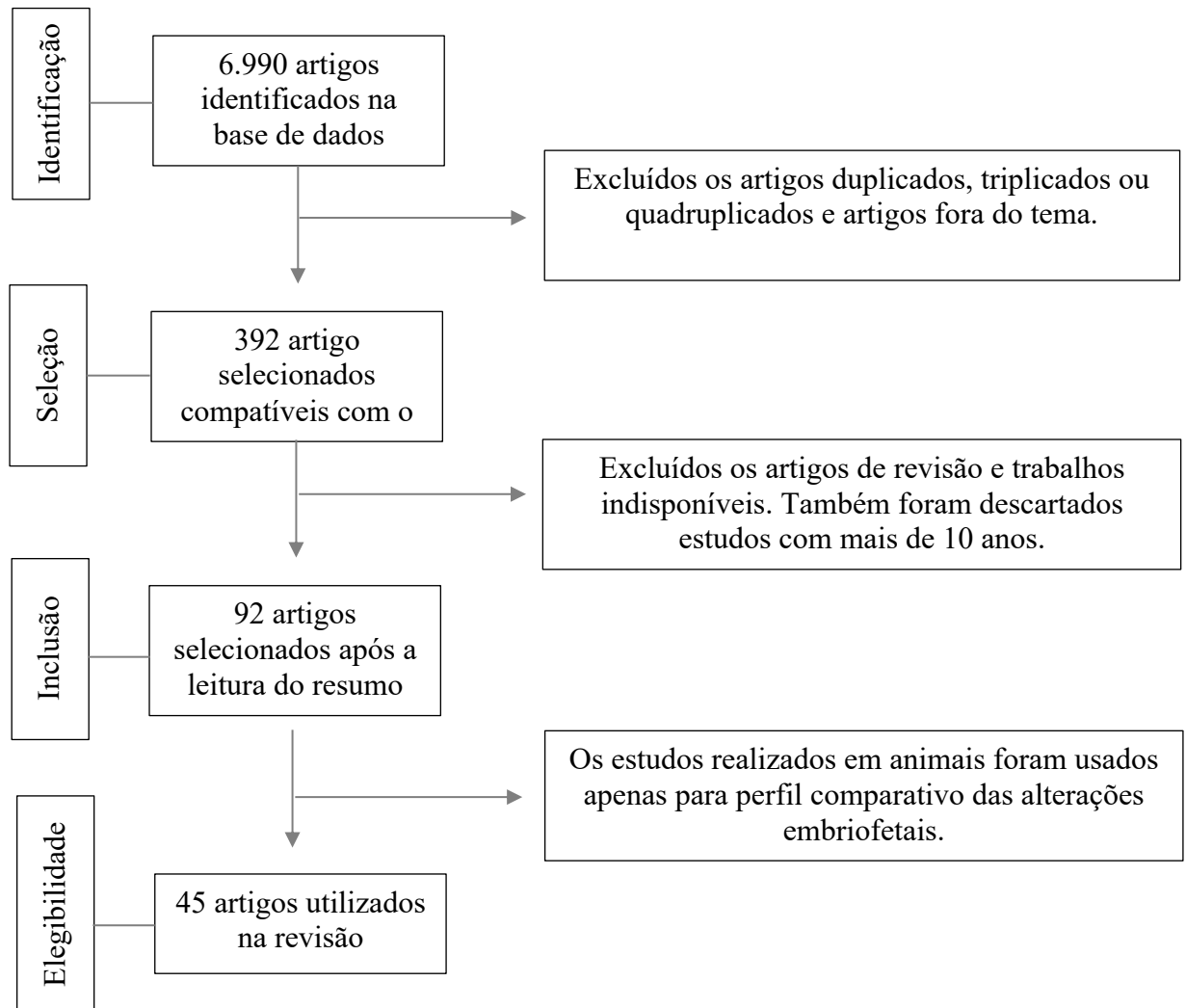
Fonte: Oliveira Alves, A; Viana Trajano, E

Figura 1^a



^a Figura 1: Etapas da revisão sistemática.

Fonte: Oliveira Alves, A; Viana Trajano, E

Figura 2^b

^b Figura 2: Etapas da revisão sistemática.

Fonte: Oliveira Alves, A; Viana Trajano, E

Referências bibliográficas

- [1] Hernández-Díaz S, Levin M. Alteration of bioelectrically-controlled processes in the embryo: a teratogenic mechanism for anticonvulsants. *Reprod Toxicol*. agosto de 2014;47:111–4.
- [2] Razaz N, Tomson T, Wikström A-K, Cnattingius S. Association Between Pregnancy and Perinatal Outcomes Among Women With Epilepsy. *JAMA Neurol*. 1º de agosto de 2017;74(8):983.
- [3] Smith AK, Conneely KN, Newport DJ, Kilaru V, Schroeder JW, Pennell PB, et al. Prenatal antiepileptic exposure associates with neonatal DNA methylation differences. *Epigenetics*. maio de 2012;7(5):458–63.
- [4] Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MIS, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs-A population-based study. *Epilepsia*. novembro de 2014;55(11):1714–21.
- [5] Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB, et al. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs: Anticonvulsants and Neonates. *Ann Neurol*. setembro de 2017;82(3):457–65.
- [6] Ban L, Fleming KM, Doyle P, Smeeth L, Hubbard RB, Fiaschi L, 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. *Räisänen SH, organizador. PLOS ONE*. 6 de julho de 2015;10(7):e0131130.
- [7] Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primer*. 17 de dezembro de 2015;1(1):15007.
- [8] Videman M, Tokariev A, Stjerna S, Roivainen R, Gaily E, Vanhatalo S. Effects of prenatal antiepileptic drug exposure on newborn brain activity. *Epilepsia*. fevereiro de 2016;57(2):252–62.
- [9] Velez-Ruiz NJ, Meador KJ. Neurodevelopmental Effects of Fetal Antiepileptic Drug Exposure. *Drug Saf*. março de 2015;38(3):271–8.
- [10] Holmes LB, Hernandez-Diaz S. Newer anticonvulsants: Lamotrigine, topiramate and gabapentin. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. agosto de 2012;94(8):599–606.
- [11] Macfarlane A, Greenhalgh T. Sodium valproate in pregnancy: what are the risks and should we use a shared decision-making approach? *BMC Pregnancy Childbirth*. dezembro de 2018;18(1):200.
- [12] Voinescu PE, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. *Expert Rev Neurother*. 3 de outubro de 2015;15(10):1171–87.
- [13] Hultsch S, Schaefer C. Schmerzmedikation in der Schwangerschaft. *Schmerz*. dezembro de 2016;30(6):583–93.

- [14] Sakai A, Matsuda T, Doi H, Nagaishi Y, Kato K, Nakashima K. Ectopic neurogenesis induced by prenatal antiepileptic drug exposure augments seizure susceptibility in adult mice. *Proc Natl Acad Sci*. 17 de abril de 2018;115(16):4270–5.
- [15] Barroso FVL, Araujo Júnior E, Guazelli CAF, Santana EFM, Rolo LC, Martins M da G, et al. Perinatal outcomes from the use of antiepileptic drugs during pregnancy: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 13 de agosto de 2015;28(12):1445–50.
- [16] Bech LF, Polcwiartek C, Kragholm K, Andersen MP, Rohde C, Torp-Pedersen C, et al. In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. dezembro de 2018;89(12):1324–31.
- [17] Bjørk M, Riedel B, Spigset O, Veiby G, Kolstad E, Daltveit AK, et al. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol*. 1º de fevereiro de 2018;75(2):160.
- [18] Bravo A, Hernandez D, Martinez-Villarreal L, Elizondo G, Esmer C. Severe consequences of carbamazepine exposure in utero. *Case Rep*. 4 de agosto de 2011;2011(aug04 1):bcr0520114243–bcr0520114243.
- [19] Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1º de setembro de 2014;85(9):1029–34.
- [20] Cassina M, Dilaghi A, Di Gianantonio E, Cesari E, De Santis M, Mannaioni G, et al. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: Teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod Toxicol*. agosto de 2013;39:50–7.
- [21] Christensen J, Pedersen HS, Kjaersgaard MIS, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ, et al. Apgar-score in children prenatally exposed to antiepileptic drugs: a population-based cohort study. *BMJ Open*. setembro de 2015;5(9):e007425.
- [22] Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3years. *Epilepsy Behav*. outubro de 2011;22(2):240–6.
- [23] Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav*. novembro de 2013;29(2):308–15.
- [24] Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child*. 1º de julho de 2011;96(7):643–7.
- [25] Deck GM, Nadkarni N, Montouris GD, Lovett A. Congenital malformations in infants exposed to antiepileptic medications in utero at Boston Medical Center from 2003 to 2010. *Epilepsy Behav*. outubro de 2015;51:166–9.
- [26] Degirmencioglu H, Sari FN, Alyamac Dizdar E, Say B, Altug N, Uras N, et al.

Coexistence of Fetal Cardiac Malformation and Maternal Drug-Induced Lupus: Is Lamotrigine Safe? *Am J Ther.* setembro de 2016;23(5):e1263–5.

[27] Deshmukh U, Adams J, Macklin EA, Dhillon R, McCarthy KD, Dworetzky B, et al. Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine. *Neurotoxicol Teratol.* março de 2016;54:5–14.

[28] Fathe K, Palacios A, Finnell RH. Brief report novel mechanism for valproate-induced teratogenicity: Novel Mechanism for Valproate-Induced Teratogenicity. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* agosto de 2014;100(8):592–7.

[29] Fujii H, Goel A, Bernard N, Pistelli A, Yates LM, Stephens S, et al. Pregnancy outcomes following gabapentin use: Results of a prospective comparative cohort study. *Neurology.* 23 de abril de 2013;80(17):1565–70.

[30] Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Desai RJ, Cohen JM, Mogun H, Pennell PB, et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: A pregnancy cohort study. *Neurology.* 23 de janeiro de 2018;90(4):e342–51.

[31] Husebye ESN, Gilhus NE, Riedel B, Spigset O, Daltveit AK, Bjørk MH. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: Association to maternal folate status. *Neurology.* 28 de agosto de 2018;91(9):e811–21.

[32] Jacobsen PE, Henriksen TB, Haubek D, Østergaard JR. Developmental Enamel Defects in Children Prenatally Exposed to Anti-Epileptic Drugs. Glogauer M, organizador. *PLoS ONE.* 8 de março de 2013;8(3):e58213.

[33] Jacobsen PE, Henriksen TB, Haubek D, Østergaard JR. Prenatal Exposure to Antiepileptic Drugs and Dental Agenesis. Glogauer M, organizador. *PLoS ONE.* 8 de janeiro de 2014;9(1):e84420.

[34] Kjaer D, Christensen J, Bech BH, Pedersen LH, Vestergaard M, Olsen J. Preschool behavioral problems in children prenatally exposed to antiepileptic drugs — A follow-up study. *Epilepsy Behav.* novembro de 2013;29(2):407–11.

[35] Margulis AV, Mittleman MA, Glynn RJ, Holmes LB, Hernández-Díaz S. Effects of gestational age at enrollment in pregnancy exposure registries: TIMING OF ENROLLMENT IN PREGNANCY REGISTRIES. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* abril de 2015;24(4):343–52.

[36] Mawhinney E, Campbell J, Craig J, Russell A, Smithson W, Parsons L, et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure.* abril de 2012;21(3):215–8.

[37] 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.* março de 2013;12(3):244–52.

[38] Meador KJ, Loring DW. Prenatal valproate exposure is associated with autism spectrum disorder and childhood autism. *J Pediatr.* setembro de 2013;163(3):922–6.

- [39] Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: Outcomes at age 4.5 years. *Neurology*. 17 de abril de 2012;78(16):1207–14.
- [40] Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-Generation Antiepileptic Drugs and the Risk of Major Birth Defects. *JAMA* [Internet]. 18 de maio de 2011 [citado 20 de maio de 2021];305(19). Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2011.624>
- [41] Morris JK, Garne E, Loane M, Addor M-C, Barisic I, Bianchi F, et al. Prevalence of valproate syndrome in Europe from 2005 to 2014: A registry based multi-centre study. *Eur J Med Genet*. setembro de 2018;61(9):479–82.
- [42] Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, Reutens DC, Barton S, Wood AG. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*. 22 de fevereiro de 2011;76(8):719–26.
- [43] Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, Kapelari K, Bergmann M, Walser G, et al. Generalized tonic-clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy—a matter of importance for the baby? *J Neurol*. fevereiro de 2013;260(2):484–8.
- [44] Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: Cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod Toxicol*. novembro de 2013;41:115–25.
- [45] Victoria Smith, Nick Brown. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *Arch Dis Child - Educ Pract Ed*. outubro de 2014;99(5):198–198.
- [46] T. Güveli B, Gürses C, Ataklı D, Akça Kalem Ş, Dirican A, Bebek N, et al. Behavioral characteristics and cognitive development among school age children born to women with epilepsy. *Neurol Res*. abril de 2015;37(4):295–300.
- [47] Thomas SV, Jose M, Divakaran S, Sankara Sarma P. Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India. *Epilepsia*. fevereiro de 2017;58(2):274–81.
- [48] Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia*. julho de 2016;57(7):1048–52.
- [49] Vajda FJE, Graham J, Hitchcock AA, O'Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. Foetal malformations after exposure to antiepileptic drugs in utero assessed at birth and 12 months later: observations from the Australian pregnancy register: Assessing AED-related foetal abnormalities. *Acta Neurol Scand*. julho de 2011;124(1):9–12.
- [50] Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - an update. *Acta Neurol Scand*. outubro de 2014;130(4):234–8.
- [51] Vashishth K, Singh R, Medhi B. Effect of in utero Exposure to Antiepileptic Drugs on

Cognitive Function in Children. *Pharmacology*. 2013;92(5–6):315–8.

[52] Werler MM, Ahrens KA, Bosco JLF, Mitchell AA, Anderka MT, Gilboa SM, et al. Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy in Relation to Risks of Birth Defects. *Ann Epidemiol*. novembro de 2011;21(11):842–50.

[53] Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O'Brien TJ, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia*. julho de 2015;56(7):1047–55.

[54] Würtz AM, Rytter D, Vestergaard CH, Christensen J, Vestergaard M, Bech BH. Prenatal exposure to antiepileptic drugs and use of primary healthcare during childhood: a population-based cohort study in Denmark. *BMJ Open*. janeiro de 2017;7(1):e012836.

[55] Zuppa AA, Carducci C, Scorrano A, Antichi E, Catenazzi P, Piras A, et al. Infants born to mothers under phenobarbital treatment: correlation between serum levels and clinical features of neonates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. novembro de 2011;159(1):53–6.

ANEXO – COMPROVANTE DE SUBMISSÃO

ScholarOne Manuscripts™

Andreza Alves ▾Português (PT) ▾Instruções e formuláriosAjudaLogout

Revista Paulista de Pediatria

[# Início](#)[✎ Autor](#)

Painel Autor / Confirmação de submissão

Confirmação da submissão

 imprimir

Obrigado pela sua submissão

Submetido para	Revista Paulista de Pediatria
ID do manuscrito	RPP-2021-0222
Título	PRE AND POST NATAL COMMITMENT IMPAIRMENT CAUSED BY FROM EXPOSURE TO ANTICONSULSANTS DURING PREGNANCY: A SYSTEMATIC REVIEW
Autores	Alves, Andreza Viana Trajano, Eduarda Macedo, Lady Jane Rodrigues, Liliana Oliveira, Hayssa Barbosa, Karolinne Viana, Vitória Gilo, Larissa Júnior, José Faitosa, Melice Machado, Mauro Bontempo, Christiane Andrade, Ana Rachel de Jesus, Jollison Garcês, Tereza Cristina

ANEXO – ARTIGO EM INGLÊS

PRE AND POST NATAL COMMITMENT ARISING FROM EXPOSURE TO ANTICONVULSANTS DURING PREGNANCY: A SYSTEMATIC REVIEW

Abstract

Objective: To analyze through a systematic review, the changes in infants resulting from prenatal exposure to anticonvulsants. Methods: The articles were obtained through a search of the PubMed (Pubmed) database using the keywords. This study was conducted by searching for primary studies, extraction of data, evaluation of studies, and analysis of results. The following inclusion criteria were utilized: studies published between 2011 and 2021, conducted on humans, in the English language, with controlled and randomized clinical trials, clinical studies, brief comments and articles published in newspapers, which address the principal theme. Results: A total of 6,990 articles were found from which 45 were included in the systematic review. The most common changes are Autism Spectrum Disorder and Congenital Malformations. It was noted that Valproic Acid has the greatest potential teratogenic, mainly when in high-dose therapies and associated with other drugs. Conclusion: The use of antiepileptics during pregnancy showed a poor prognosis for children, especially affecting the nervous system, especially when in polytherapy and high doses. The literature recommends treatment with the lowest possible dose is recommended and always with a preference of monotherapy.

Keywords:

Anticonvulsants; Pharmacologic Actions; Pregnancy; Child Development; Embryonic and Fetal Development

Introduction

Anticonvulsants are also known as antiepileptic drugs (AED) and constitute a pharmacological class with several mechanisms of action.¹ These drugs are able to modulate ion channels and consequently change neural excitability, as well as increase inhibitory neurotransmission through GABA receptors. Thus, they are useful in suppressing neuronal firing that causes seizures.²

The use of AED is recommended for patients with seizures, chronic pain syndrome and mental illnesses, such as mood disorder, anxiety disorder and signs of depression.³ The use of anticonvulsants by women of childbearing age has grown in the last decade, especially for epilepsy which is responsible for more than 4 million prescriptions per year.^{4,5}

Prescribing AED during pregnancy is a dilemma for healthcare professionals, since exposure to the drug has unfavorable consequences for the fetus. Women of AED treatment during pregnancy are at twice the risk (1.81%) for son with congenital anomalies when compared to pregnancy without the use of the drug. The most frequent malformations resulting from exposure to AED, mainly to Valproic Acid (VPA) and Lamotrigine (LTG), are cardiac and Central Nervous System (CNS) malformations, such as spina bífida.^{6,7} In addition, the concentration of the drug during the first trimester is related to a greater susceptibility to cognitive deficits, behavioral disorders and growth restriction.^{8,9}

Holmes and contributors (2012) showed that 0.4% of pregnant women continue to use the drug in an attempt to avoid the consequences of abrupt drug withdrawal, epilepsy crises and mood disorder.¹⁰ In addition, studies affirm the existence of an association between prenatal exposure to AEDs and embryological repercussions, they also show that half of the patients using the medication are not informed about the embryofetal risks.¹¹ Furthermore, the absence of a preconception assessment for women undergoing the use of AEDs is also a predictive factor for the establishment of these teratogenic changes.¹²

Although there is no consensus in literature on the teratogenic mechanism of these drugs, it is known that this activity differs according to the therapeutic strategy, drugs and doses used.¹ Among the AED with a composition potentially harmful to embryo-fetal development, there is VPA, Carbamazepine (CMZ), Phenytoin and Topiramate (TOP). While more recent drugs, such as Oxcarbazepine, Gabapentin and Pregabalin, do not present evidence of teratogenicity possibly due to lack of data, it is not possible to disregard the risk of malformations occurring.^{13,14}

Thus, the AED treatment AED teratogenic is essential in women pregnancy with epilepsy, mental illness and chronic pain syndrome. However, despite the clinical relevance the teratogenic mechanisms are poorly elucidated and neither is there consensus on the severity of the embryofetal and infantile repercussions promoted by these drugs. The present study is aimed at analyzing, through a systematic review of the literature, the clinical changes during infancy resulting from pre-natal exposure to anticonvulsants.

Methodology

This is a systematic review of the literature prepared from the analysis and synthesis of the research results obtained through the search for primary studies in the Public Medline (Pubmed) database.

So the search was carried out using descriptors in the English language: Anticonvulsants; Embryonic and Fetal Development; Pregnancy; Pharmacologic Actions, using all possible combinations with the boolean operator and. These being extracted from the Health Science Descriptors (DeCS) platform of the Virtual Health Library (VHL). The selected studies were tabulated in excel.

For the selection of the studies, the following inclusion criteria were utilized: studies published between 2010 and 2020, conducted on humans, in the English language, with controlled and randomized clinical trials, clinical studies, brief comments and articles published in newspapers, which address the principal theme "Actions of anticonvulsants" and "development of embryofetal and infantile malformations". Systematic review articles were excluded from the study, as well as studies that are not in accordance with the central theme and inclusion criteria.

The study was conducted using following steps, as in figure 1: elaboration of the problem in question, search for primary studies, extraction of the data, evaluation of the studies and analysis of the results. In the first instance, the article selection process was carried out by reading the titles and abstracts of the articles found. The records identified in the search were entered into an excel spreadsheet to exclude duplicates. In the second instance, the critical interpretation of the articles in full was made and, finally, they were subjected to data extraction. The selection process of the articles, as well as the reading and inclusion in the results, was carried out separately and independently between the authors. Many studies were found to be duplicated or inappropriate to the research objectives and, therefore, only articles that are directly related to the purposes of the study were included. Data extracted from eligible works were tabulated in Excel.

Result

According to the search engines described above, 6,990 articles were identified, so the selection was followed according to the flowchart of Figure 2 and 45 articles were included (Table 1) in this systematic review.

When analyzed about 17.5% of the articles were written in 2011, while 4.2% were published in 2012, followed by 22% in 2013. In the following year, 2014, the articles selected with this theme corresponds to 17.5% of the total. In 2015, 8.6% were published and in 2016, 11%. Meanwhile, 6.3% of the chosen studies are from the year 2017, 13.1% from the year 2018.

Regarding the methodological strategy of the included studies, the research obtained 80.2% from observational study, followed by 8.7% of brief comments. Among the articles used, 4.3% correspond to a case report and another 4.3% to a multicenter study.

In the analysis of the articles, when relating prenatal exposure and complications during childhood, VPA, also called Sodium Valproate (SV), was the most mentioned medication, being reported in 78.2% of the studies. LTG and CBZ were cited, respectively, in 63% and 58.7% of the studies considered.

While exposure to Phenytoin was found to cause deficits and anomalies in 30.4% of the studies, followed by Phenobarbital reported in 21.7%, PMS in 21.7% and Levetiracetam in 19.5%. Clonazepam and Oxcarbazepine have also been reported, and have appeared in similar amounts of studies, 17.3%.

In addition, about 6.5% of the articles did not specify which medications were related to the changes and this same amount was referred to as the benzodiazepine class. Other AEDs cited were Gabapentin (10.8%), Primidone (8.7%), Clobazam (4.3%), Etosuximide (4.3%) and Vigabatrin (4.3%).

Also found, was an identical reference (2.1%) to the drugs Barbexaclone, Blobazam, Buxamine, Neurotin and Pregabalin also being found to be related to maternal use and possible child complications.

Of the studies considered for the review, it was noted that the majority point to the impairment of multiple systems being related to the maternal use of anticonvulsants, corresponding to 50%. The main systemic impairments include congenital anomalies, low birth weight and low APGAR.

Some authors mainly indicate changes to the Nervous System, which account for 39.1% of the analyzed articles. Among these neurological conditions, there is more evidence regarding

the autistic trait, Autistic Spectrum Disorder (ASD), Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD), Intelligence Quotient Deficiency (Qi) and neural tube defect anomaly.

Musculoskeletal changes were reported in 6.5% of the studies considered for the review. Dental agenesis, oral fissures and dental hypoplasia were the main reported changes. In addition, the involvement of the cardiovascular and gastrointestinal systems were found separately in 2.2% of the articles. The most prevalent cardiovascular deformities were congenital heart diseases, while gastrointestinal disorders were concentrated in food intolerance and intestinal injuries.

The percentage of the outcome in fetal or neonatal deaths was not considered in this study.

Discussion

The prescription of AED is the treatment of choice for patients with epileptic conditions, but it is also used in the treatment of bipolar disorder, generalized anxiety disorder, neuropathic pain and migraine. Despite the wide benefits, the therapy needs to be analyzed for risks, especially when it is given to pregnant patients.^{2,15,16,25,53,54}

It was found in the results that there is an important association between exposure to any AED and the risk for the development of malformations, as well as for impairments in neurodevelopment. Cassina and contributors (2013) reinforces that these drugs are the main cause of birth defects. Studies say that mothers taking therapy with these medications are two times more likely to have congenital anomalies and five to eight times more likely to have children with the autistic trait.^{6,17,20,41}

It is known that these embryological changes are proportional to the amount of AED, which is evident by Cohen and contributors (2013), In which high doses were associated with low rates of adaptive, emotional and behavioral functioning in children at 6 years of age. A similar result was also described by Bech and contributors (2018), Who noted that children exposed to these drugs had greater learning difficulties in the first year of school.^{15,16,18,23,40,46}

The negative effects on cognitive and behavioral function, such as retarded growth and development, are worrisome and become noticeable only in the longer term. These described neuronal changes are associated with the ability of these substances to produce generalized neuronal apoptosis. In addition, Bjørk and contributors (2018), justify that such repercussions are also related to the lack of folic acid during the first trimester of pregnancy, since mothers

who supplemented had better results in their children's linguistic ability. There is also evidence that folate decreases the risk of autism and neural tube defects.^{16,17,31,46,51}

Neurological disorders were the most prevalent, despite the fact that AED use during pregnancy also makes children susceptible to major and minor anomalies, such as: anencephaly, spina bifida, cleft palate, congenital hip dislocation, hip dysplasia and other limb defects, in addition to congenital heart disease and genital alterations.^{6,20,25,35,49}

The authors report that children have a slow learning speed and, consequently, low academic success and these changes are more common in patients with mothers on polytherapy when compared to children of mothers on monotherapy. It is also known that medications have specific results and that older ones, such as SV, have a risk two to three times higher when compared to new ones.^{24,46,52}

There is also evidence that AEDs alter vitamin K metabolism, which increases the risk of developing newborn hemorrhagic disease, thrombocytopenia and changes in the anatomy of the nasal septum. Such hematological conditions have been associated with increased neonatal morbidity.^{15,18}

Another neonatal consequence found was the low rates of APGAR, which is supported by Christensen and contributors (2015) when claiming that pregnant women undergoing AED, such as CMZ, LTG, Phenytoin and SV, had a high risk for low APGAR in the 5th minute when compared to the children of mothers without therapy.²¹

AV is the most used drug to control generalized epileptic seizures and at the same time it is the AED with the greatest teratogenic effect, especially in therapy with doses greater than 1000 milligrams (mg) daily. This intrauterine exposure also makes the child susceptible to learning difficulties, with an eight times higher risk in therapy with doses greater than 600 mg.^{17,27-29}

Among these teratogenic effects, the Major Congenital Malformation (MCM) is characterized by the need for relevant treatment and is present at birth or within two months of the child's life. In addition, there are other prevalent neurological repercussions associated with VPA, such as ASD or autistic traits, in addition to decreased Qi. Likewise, there are also cognitive, motor, adaptive, emotional and behavioral impairments.^{22,27,36,38} Other authors agree that children exposed to SV were up to three times more likely to develop dental agenesis, spina bifida and cerebral malformation. In addition, there are reports of Valproate Syndrome (SVP), a condition in which the newborn is born with a series of associated malformations which includes neurodevelopmental problems and facial dysmorphism.^{33,37,38,41,44,48}

This change happens through the mechanism of this drug, which has been widely discussed by authors in the last decade, and they suggest that VPA is able to increase the levels of aminobutyric range, in addition to directly inhibiting sodium channels. In addition, it shows that pregnant women who consume VA have reduced folate levels.²⁸

According to the results, LTG was also frequently cited in therapies during pregnancy. In that regard, the authors state that LTG may be the safest anticonvulsant for pregnant women, since there are no impairment rates in neurodevelopment. Studies have also pointed out that this drug is among the most prescribed of AEDs because it has a lower risk for learning deficits, as well as for teratogenic effects, even though it crosses the placental barrier.^{24,26,31,50} Despite the benefits presented when compared to other medications, Husebey and contributors (2018) shows that Lamotrigine had the highest proportion of language delay, mainly in therapy not associated with folate.^{16,31,44}

Other studies reveal the relationship between LTG and tooth development, in which there is greater susceptibility to tooth enamel defects, such as opacity and hypoplasia. Such repercussions occur, respectively, due to harmful exposure in the mineralization process and the ability to alter the content and function of lipids in tooth enamel.^{32,47}

Vadja and contributors (2014) and Degirmencioglu with contributors (2016) agree and emphasize the increase in teratogenic risk in high-dose therapy situations. Since for doses below 100 mg/day, the risk of malformation was 1.3%; for doses between 100 and 200 mg/day, 1.9%; and for larger doses, 5.4%. Which is evident in the case reported by Degirmencioglu and contributors (2016) when there was a fetal heart defect..^{26,37,50}

The studies also reveal an association between exposure to PMS and the development of malformations, mainly hypospadias, fissures and oral clefts. Once again, the potential for risks was correlated with high doses and polytherapy. Furthermore, there is evidence that it is a medication that presents the same level of risk found in Valproic Acid.^{30,50}

The mechanism of the influence of PMS on malformations is still uncertain, but it is believed that the pharmacokinetic interaction with other AEDs can lead to the accumulation of teratogenic metabolites. Therefore, the use of this drug in therapy associated with other AEDs should not be recommended.^{30,48}

Carbamazepine is another medication that was identified among the most used for therapy in pregnant women with epilepsy, and is often preferable when compared to SV.^{15,19} This is because CMZ has little teratogenic effect, has a lower risk compared to other drugs and is one of the safest substances for therapeutics during pregnancy. However, there is a report of a newborn with congenital anomalies at a high level of severity and of children with adaptive

and behavioral impairments. Werler and contributors (2011) also show association of intrauterine CMZ with the risk of neural tube defects.^{6,18,22,52}

The teratogenic mechanism of CMZ is still unclear, although there are several theories. It is postulated that it constitutes an antagonist of folic acid, which makes embryos susceptible to neural tube defects and other congenital anomalies. Studies also suggest that there is a change in the function of the enzymes that metabolize and detoxify this medication or there is an innate error in folic acid metabolism, as well as interference with gene expression. Also mentioned is the Homozygous of the methylenetetrahydrofolate reductase gene 677TT as a risk factor for fetal anticonvulsant syndrome. In addition, it is known that the magnitude of the risks of malformations are dependent on the use of high doses, that is, greater than 1000mg.^{18,19}

Among the implications of this intrauterine exposure to CMZ, the child may develop Fetal Carbamazepine Syndrome (FCS), which consists of facial dysmorphism associated with neurological, cardiac, urinary and skeletal abnormalities.¹⁸ In addition, the child may have neurocognitive impairment, but there are no reports on the existence of a significant disability. Other studies have even reported normal intelligence in these children and emphasize that the risks for changes in language are low or even non-existent in monotherapy situations. Another possible repercussion is neonates who have low birth weight, that is, Small for Gestational Age (SGA).^{4,24,34,42,43}

So far, the Levetiracetam found in the data analysis does not show significant harm, authors Vadja et al. (2014) state that such a substance is unlikely to have teratogenic effects. However, in the literature there is not enough proof.⁵⁰

Phenobarbital has been reported as a drug used in pregnant women and with important neonatal repercussions. Zuppa and contributors (2011) observed that this exposure led to withdrawal syndrome in seven babies and sedation syndrome in four. Furthermore, in the same study, also found a baby with severe cardiocirculatory depression due to the high maternal doses of the medication, highlighting the neonatal risks proportional to the dose, as well as the importance of treating pregnant women with the minimum dose.^{39,55}

The articles add that newborns with exposure to Phenobarbital in the uterine may experience increased apathy and hyperexcitability. These changes are related to the ability of Phenobarbital to quickly cross the placental barrier by simple diffusion through the capillary and endothelial epithelial cells of the capillaries.^{8,55}

Thus, for the best cognitive and behavioral performance of childhood, as well as to reduce the risk of malformations, treatment with the lowest possible dose is recommended and always with a preference of monotherapy.^{22,46} Furthermore, it is indicated that women treated

with any of these drugs should supplement folic acid in high doses, such as five mg, before becoming pregnant until the end of the first trimester. But there is no consensus on the dose and the ideal timing of supplementation.^{6, 20}

In addition, due to the hematological risks in the newborn infants of mothers undergoing AED therapy, vitamin K supplementation is mandatory in pregnant women receiving anticonvulsant therapy.¹⁸

Conclusion

Taking into account the need for antiepileptic therapies in pregnant women and the deleterious effects in the short and long term, the literature states that the treatment be balanced according to the benefits to the mother and the risks of the drug to the fetus. It is clear that exposure to AEDs produces systemic changes, mainly congenital malformations and neurological defects, neural tube defects and ASD.

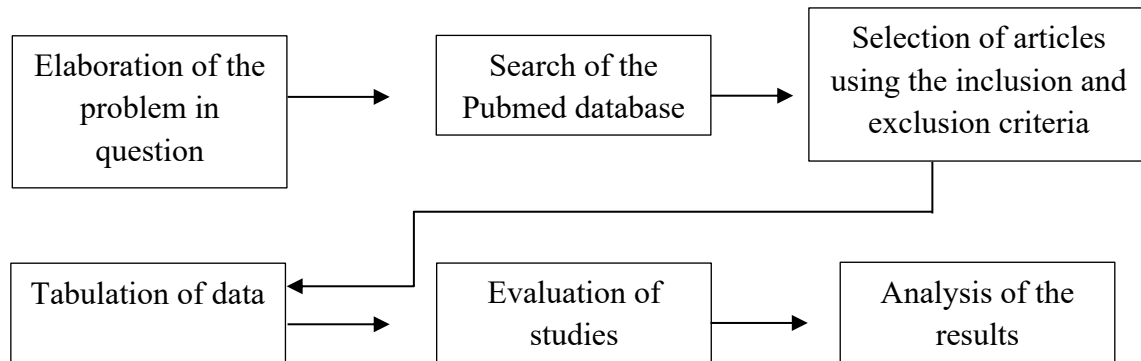
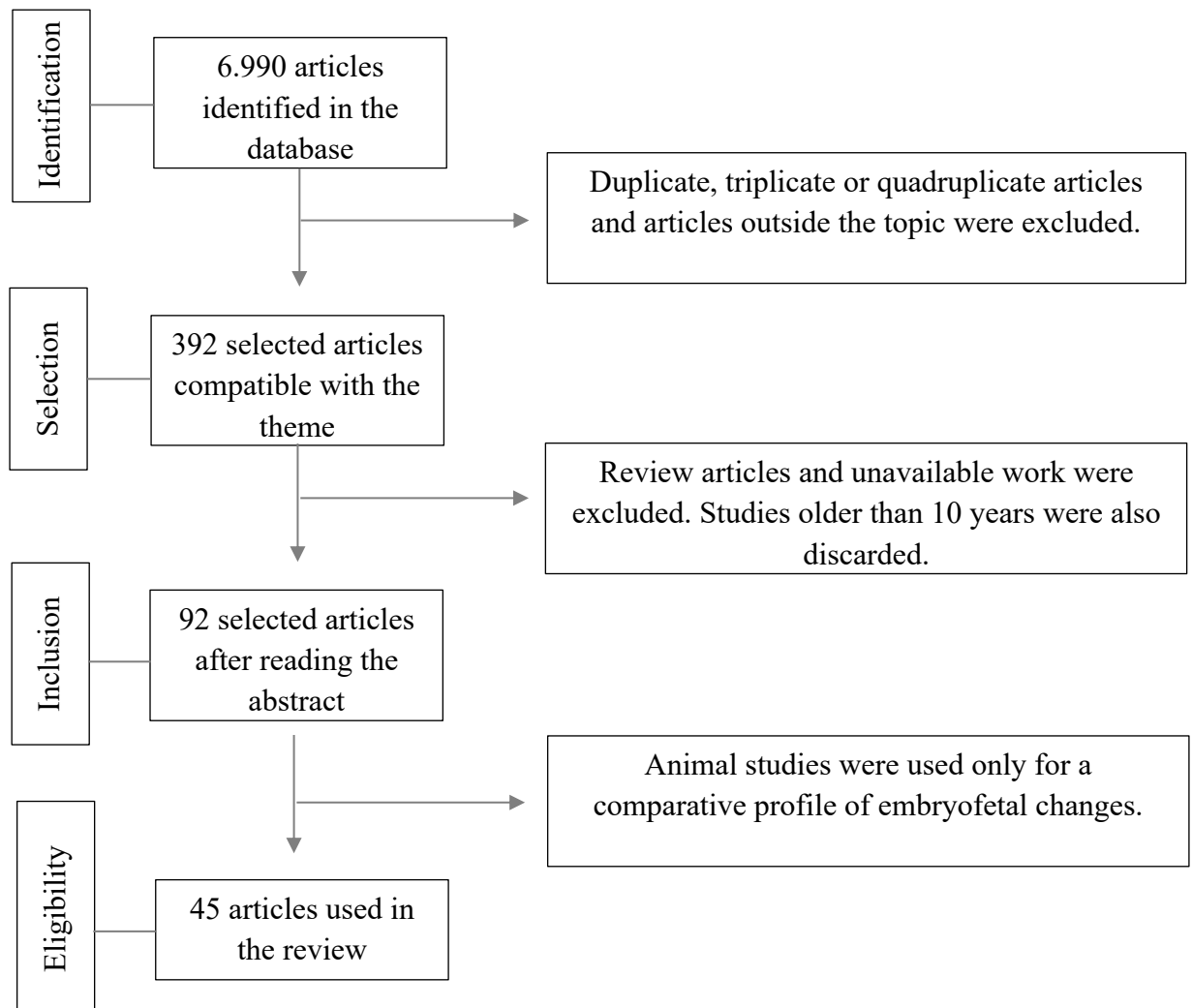
It is known that folate reduces the risk of neurological alterations, however further studies are needed to determine the dose and the ideal time for folic acid supplementation. Therefore, a medical evaluation and follow-up for dose adjustment of AED is important, especially in AV therapies, which have a higher risk of clinical consequences in babies and children.

Acknowledgements

Grateful to Faculty of Human, Exact and Health Sciences of Piauí (FAHESP) / Institute of Higher Education of Vale do Parnaíba (IESVAP).

Figure 1^a

Fonte: Oliveira Alves, A; Viana Trajano, E

^a Figure 1: Review steps**Figure 2^b**

^b Figure 2: Selection steps flowchart

Fonte: Oliveira Alves, A; Viana Trajano, E

Table 1^c

Author	Study design	Objective	Drugs involved	Affected system	Clinical consequences
1. Ban et al., 2015 [6]	Retrospective population group study	Examine the main risks of congenital anomalies in children of mothers prescribed any AEDs and other types of individual medications and assess whether the risks were different according to whether mothers received prescriptions for folic acid in high periconceptional doses	Carbamazepine, sodium valproate, lamotrigine and new antiepileptics	Multiple systems	Congenital abnormalities: cardiac, nervous, genital and limb
2. Barroso et al., 2014 [15]	Retrospective longitudinal case-control study	Analyze the incidence and development of pregnancy among epileptic women who use antiepileptic drugs and, secondarily, to analyze the results of pregnancy, with an emphasis on the occurrence of perinatal complications, such as prematurity, low weight, congenital anomalies, neonatal hemorrhagic complications, stillbirths and neonatal mortality	Phenobarbital and carbamazepine	Multiple systems	Congenital hip dislocation, microcephaly, micrognathia, urethrovesical junction stenosis, myelomeningocele, hydrocephalus, clubfoot, low nasal bridge, microglossia, cleft lip, hip dysplasia, hypertrophic cardiomyopathy, low nasal bridge, cleft palate, interventricular communication low ears, low-set ear.
3. Bech et al., 2018	Population group study	Investigate the blocked learning difficulties among exposed children for anti-epileptic drugs in the uterus and	Lamotrigine, valproate and clonazepam	Nervous system	Learning disability, reduced IQ

- [16] subsequently evaluate which antiepileptic drugs have the highest risk
4. Bjork, 2018 [17] Prospective population group study Explore whether folic acid supplementation reduces the autistic trait due to uterine exposure to antiepileptic drugs. Lamotrigine, carbamazepine, sodium valproate, levetiracetam, topiramate, oxcarbazepine, clonazepam, phenytoin, phenobarbital, gabapentin, primidone, clobazam Nervous system Autistic trait
 5. Bravo, 2011 [18] Case report Describe the report of a newborn with several congenital malformations who died in the first week of life owing to the abnormalities probably caused by in utero exposure to carbamazepine Carbamazepine Multiple systems Generalized hypotrophy, dolichocephaly, abnormal faceae, flat nasal bridge, anteverted nostril, large auditory auricle retromicrognathia, lumbosacral myelomeningocele, hypotrophic lower extremities and hypoplastic nails.
 6. Campbell, 2014 [19] Prospective observational study Provide updated results from the UK Epilepsy and Pregnancy Registry on the risk of congenital malformations after exposure to monotherapy Valproate, carbamazepine, lamotrigine Multiple systems Neural tube defects, facial fissures, hypospadias and genitourinary defects, skeletal and cardiac defects

- | | | | | | | |
|----|------------------------------|---------------------------------|--|---|------------------|---|
| 7. | Cassina et al, 2013 [20] | Prospective observational study | Better clarify the role of AEDs and epilepsy itself in the result of major congenital malformations | Valproic acid, carbamazepine, phenobarbital, barbexaclone, primidone, lamotrigine, topiramate, phenytoin, etossuximide, gabapentin, levetiracetam, oxcarbazepine, pregabalin, vigabatrin, buxamine, clonazepam and blobazam | Multiple systems | Ventricular septal defect, cardiac anomalies, hypospadias, hypoplastic left ventricle, hypertrophic pyloric stenosis, hypoplasia of the middle finger, hypoplasia of a phalanx, patent foramen ovale, patent ductus arteriosus, congenital clubfoot, cleft palate, megacolon, aortic stenosis, fissure labiopalatine, hemimegalencephaly, congenital cataract, unilateral renal agenesis, atrial septal defect, polydactyly of the left foot, radial agenesis, microcephaly, spina bifida, inguinal hernia, ectopic and hypoplastic thyroid |
| 8. | Christensen et al, 2015 [21] | Population group study | Study the risk of low Apgar scores in prenatal children exposed to AEDs in a large group of children, responsible for confusing factors, including epilepsy in | Carbamazepine, topiramate and valproic acid | Multiple systems | Apgar below 5 |

the mothers.

- | | | | | | | |
|-----|------------------------|-----------------------------------|---|--|------------------|--|
| 9. | Cohen et al, 2011 [22] | Prospective observational study | Examine the motor, adaptive, emotional and behavioral effects of exposure to AEDs | Carbamazepine, lamotrigine, phenytoin and sodium valproate | Nervous system | ADHD, ADD below adaptive performance |
| 10. | Cohen, et al 2013 [23] | Prospective observational study | Examine the effects of fetal AED exposure on adaptive and emotional / behavioral functioning in 6 year olds (the final time study point) in children of women with epilepsy | Carbamazepine, lamotrigine, phenytoin and valproate | Nervous system | ADHD, attention deficit, social immaturity |
| 11. | Cummings, 2011 [24] | Observational group study | Establish the relative risks of in utero exposure to specific AED monotherapies in neurodevelopment. | Sodium valproate, carbamazepine and lamotrigine | Nervous system | Delay in neurodevelopment |
| 12. | Deck, 2015 [25] | Retrospective observational study | Determine the frequency of association with important congenital malformations in pregnancy in women exposed to antiepileptic drugs (AEDs) in a population in a rural city | Antiepileptics | Multiple systems | Congenital anomalies |
| 13. | Degirmencioglu | Case report | Report a full-term baby with coarctation of the aorta and ventricle | Lamotrigine | Cardiovascular | Heart defects such as ventricular septal defect and aortic coarctation |

	u et al, 2016 [26]		septal defect, which was born to a mother treated with LTG for epilepsy before conception and during the pregnancy.		system	
14.	Deshmukh et al, 2016 [27]	Retrospective group study	To evaluate the results of adaptive behavior in children prenatally exposed to lamotrigine, valproate or carbamazepine, and to determine whether these results were dose dependent	Lamotrigine, valproate and carbamazepine	Nervous system	Communication deficit, autism spectrum disorder, autistic traits, language deficiency and reduced IQ
15.	Fathe, 2014 [28]	Brief report	Explore the hypothesis that VPA can interact directly with high affinity folate receptors, therefore, explaining the connection between VPA treatment, reduced associated serum folate levels and some of the teratogenic effects of VPA treatment.	Valproic acid	Nervous system	Neural tube defect
16.	Fujii, 2013 [29]	Prospective comparative group study	Determine whether exposure to gabapentin during pregnancy increases the rate of malformations, examine the rates of stillbirths, spontaneous abortions, therapeutic abortions, gestational age at birth and average birth weight in exposed babies and determine	Gabapentin	Multiple systems	Withdrawal symptoms, congenital abnormalities and low birth weight

		whether newborns have had bad neonatal adaptation syndrome experiences.				
17. Hernan dez-Diaz, 2018 [30]	Populatio n group study	Assess the relative risk of oral fissures associated with maternal use of high and low doses of topiramate during the first trimester for indications of epilepsy and non-epilepsy.	Topiramate	Skeletal muscle system	Oral fissures	
18. Husebe y, 2018 [31]	Prospecti ve populatio n group study	Examine the effect of the supplementation of maternal folic acid and maternal plasma folate and concentrations of antiepileptic drugs (AED) on language delay in children exposed to AED from mothers with epilepsy.	Lamotrigine, sodium valproate, levetiracetam, topiramate and oxcarbazepine	Nervous system	Speech delay, autistic trait	
19. Jacobse n, 2013 [32]	Retrospe ctive group study	Elucidate the occurrence and the risk of developing opacities and hypoplasia in primary and permanent teeth in children exposed to AEDs in the prenatal period	Lamotrigine, carbamazepine and sodium valproate	Skeletal system	White opacity, yellow opacity, diffuse opacity and hypoplasia in teeth	
20. Jacobse n, 2014 [33]	Prospecti ve group study	Investigate the risk of dental agenesis of permanent teeth in children exposed prenatally to AED and to elucidate the association of such exposure to other congenital anomalies	Sodium valproate, carbamazepine, oxcarbazepine and phenytoin	Skeletal system	Dental agenesis and mandibular malformations	
21. Kilic et al.	Populatio n group study	Estimate the risks of adverse birth outcomes in children exposed to AEDs in the prenatal period	Clonazepam, clobazam, lamotrigine, sodium valproate, levetiracetam, topiramate and oxcarbazepine	Multiple systems	Low birth weight, SGA babies, congenital anomalies	

al, 2014 [4]	n group study	outcomes in pregnant women exposed to AEDs after adjustment for potential confounding factors, including confusion over the underlying disease	oxcarbazepine, valproic acid and lamotrigine	systems	less than adequate head circumference
22. Kjaer et al, 2013 [34]	Prospective group study	Estimate the association between maternal epilepsy with or without treatment with AED and behavioral problems in preschool children	Lamotrigine, sodium valproate, carbamazepine	Nervous system	Attention deficits, memory, fine motor function, emotional symptoms, behavioural problems and hyperactivity
23. Margulis, 2015 [35]	Retrospective observational population study	We assessed the influence of gestational age on prescription, and prescription before and after prenatal screening, on the results of the pregnancy exposure group taken from the North American AED Registry.	Antiepileptics	Multiple systems	Congenital anomalies
24. Mawhinney, 2012 [36]	Prospective observational study	Investigate whether the increased risk of malformations could be minimized by using controlled release or divided daily doses of valproate.	Sodium valproate	Multiple systems	Neural tube defect, hypospadias, fissure disorder, cardiac and skeletal malformations
25. Meador et al,	Prospective	Present a more comprehensive assessment of other domains that can be	Carbamazepine, lamotrigine, phenytoin	Nervous system	Reduced IQ, verbal and memory deficits, other cognitive deficits

2013 [37]	observational study	evaluated at younger ages, and test the hypothesis that antiepileptic drugs can alter brain lateralization	and valproate			
26. Meador , 2013 [38]	Brief communication: Prospective population-based birth group study.	Controlling known risk factors, what is the association of prenatal exposure to valproate with the development of autism spectrum disorder or infantile autism compared to unexposed children?	Valproate	Nervous system	Autism spectrum disorder and childhood autism	
27. Meador , et al, 2012 [39]	Observational multicenter study	Examine the results of children aged 4 to 5 years old and compare to previous ages with exposure to AEDs during fetal life	Carbamazepine, lamotrigine, phenytoin and valproate	Nervous system	Cognitive deficit	
28. Molgaard-Nielsen ,	Retrospective population group	Study the association between the use of lamotrigine, oxcarbazepine, topiramate, gabapentin and levetiracetam (state-of-the-art antiepileptic drugs) during the	Lamotrigine, gabapentin, topiramate, levetiracetam	Multiple systems	Congenital anomalies	

- 2011[40] study first trimester of pregnancy and the risk of any major birth defects.
29. Morris et al, 2018 [41] Multicenter study Determine whether valproate syndrome has decreased by 15 between 2005 and 2014 Sodium valproate Multiple systems Valproate syndrome
 30. Nadebaum, 2011 [42] Population group study Investigate the impact of fetal AED exposure on language skills. Valproic acid, carbamazepine, lamotrigine, topiramate and gabapentin Nervous system Deficit in linguistic ability
 31. Rauchenzauer et al, 2013 [43] Brief communication Investigate the impact of tonic-clonic seizures and AEDs during pregnancy on gestational age and anthropometric data of newborns Carbamazepine, valproic acid, phenobarbital, lamotrigine, oxcarbazepine and primidone Multiple systems Birth weight, length, malformations
 32. Razaz, 2017 [2] Retrospective population group study Investigate the associations between epilepsy in pregnancy and the risks of pregnancy and perinatal outcomes, as well as whether the use of AEDs influenced the risks Lamotrigine, carbamazepine, valproic acid and topiramate Multiple systems Prematurity, SGA babies, neonatal infection, malformations, asphyxia, low APGAR, hypoglycemia and breathing difficulties.

- | | | | | | |
|------------------------------|---------------------------------|---|--|----------------|--|
| 33. Rihtman, 2013 [44] | Prospective observational study | Evaluate the development of preschool children aged 3 to 6 years old after intrauterine exposure to AEDs, such as valproic acid and lamotrigine | Valproic acid and lamotrigine | Nervous system | Changes in visual perception, motor control, fine and gross motor control, sensory changes and IQ deficiency |
| 34. Smith, 2014 [45] | Population group study | Verify whether maternal use of valproate during pregnancy was associated with a significantly increased risk of autism in offspring | Sodium valproate | Nervous system | Autism |
| 35. T. Güveli B et al., [46] | Retrospective group study | Examine and compare results for cognitive school age function and behavior characteristics children of two groups of women with epilepsy; these who took AEDs during pregnancy and those that they didn't have, just like their brothers who were born to | Carbamazepine, sodium valproate, clonazepam, phenytoin, phenobarbital, lamotrigine, oxcarbazepine and vigabatrin | Nervous system | Disturbance in IQ tests |

same mother and father.

- | | | | | | |
|------------------------|-------------------------|--|---|------------------|---|
| 36. Thomas , 2017 [47] | Prospective group study | Estimate the relative risk of major congenital malformations in children of women with epilepsy and identify the factors that influence it | Carbamazepine, clobazam, lamotrigine, levetiracetam, oxcarbazepine, phenobarbital, phenytoin, sodium valproate. | Multiple systems | Down syndrome, tuberous sclerosis, malformations: neural tube defects, hydrocephalus, microcephaly, congenital strabismus, dolichocephaly, agenesis of the corpus callosum, atrial septal defect, ventricular septal defect, patent ductus arteriosus, Fallot tetralogy, coarctation of the aorta , pulmonary stenosis, pelvic ureteral obstruction, symptomatic hydronephrosis, multiple kidney cysts, posterior urethral valve, hypospadias, undescended testis, kidney agenesis, phimosis, talin echinovaro deformity, cleft palate, polydactyly, valgus deformity, focomelia, mandibular hypoplasia, inguinal or epigastric hernia and diaphragmatic eventration. |
|------------------------|-------------------------|--|---|------------------|---|

- | | | | | | |
|----------------------------|---------------------------|---|---|-----------------------------|--|
| 37. Vajda et al, 2016 [48] | Observational group study | Specifically, the hypothesis has been raised that AEDs other than valproate may contribute to an increased risk of malformation of AED polytherapy in pregnancy. | Sodium topiramate, levetiracetam | valproate, Multiple systems | Hypospadias, spina bifida, cerebral malformation, nasal atresia, atrial septal defect and hydronephrosis, ventricular septal defect, duplex kidney, cranial suture sclerosis, periventricular nodular hyperplasia, stuck tongue and unilateral amblyopia |
| 38. Vajda, 2011 [49] | Observational study | Compare the incidence and nature of fetal malformations resulting from AEDs recognized shortly after birth | Carbamazepine, lamotrigine, sodium valproate, phenytoin and clonazepam | Multiple systems | Cardiac and large vessel malformations, spina bifida, hydrocephalus, changes in the genitalia and rectum, cleft palate, malformations in the skull and in digits. |
| 39. Vajda, 2014 [50] | Population study | Provide updated APR information regarding the teratogenic potential of the new most commonly used AEDs. Assess the risk of teratogenicity of maternal ingestion of the new, more widely used antiepileptic drugs, especially lamotrigine, levetiracetam and topiramate. | Benzodiazepines, carbamazepine, phenytoin, clonazepam, gabapentin, phenobarbital, sodium valproate, lamotrigine, levetiracetam and ethosuximide | Multiple systems | Facial fissures and hypospadias |
| 40. Vashish | Brief | Evaluate the AED exposure at different | Carbamazepine, | Multiple | Malformations, cognitive and |

	th, 2013 [51]	communi cation	time points at 3, 4,5, 6, and 16 years old, when the effect is on cognitive function	lamotrigine, phenytoin and valproate	systems	mental disorders
41.	Videma n et al, 2016 [8]	Prospecti ve populatio n study	Investigate whether the adverse effects of drugs on brain function can be detected in the first 2 weeks of life	Phenobarbital, phenytoin, valproic acid, benzodiazepines	Nervous system	Change in tone, EEG with changes in brain activity
42.	Werler et al, 2011 [52]	Observati onal populatio n study	Assess the use of AEDs in pregnancy in relation to birth defects	Valproic acid, carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, phenobarbital, benzodiazepines, neurotin, levetiracetam, topiramate and primidone	Multiple systems	Neural tube defect, oral clefts, heart defects and hypospadias
43.	Wood, 2015 [53]	Prospecti ve group study	Systematically investigate the rates of autism spectrum disorder using positive assessments in recruits exposed to AED	Sodium valproate, carbamazepine and lamotrigine	Nervous system	Autistic trait and autism spectrum disorder
44.	Wurtz, 2017	group study	Investigate whether exposure to AED in fetal life is associated with the use of	Clonazepam, oxcarbazepine,	Multiple systems	Low APGAR, poor neurological development in early childhood,

- [54] primary health care in childhood, as measured by the number of GP contacts. And if prenatal exposure to AED increases overall morbidity, we would expect exposed children to have more GP contacts than unexposed children. lamotrigine, carbamazepine, sodium valproate and levetiracetam congenital anomalies
45. Zuppa et al, 2011 [55] Retrospective group study Evaluate the correlation between serum levels of phenobarbital in neonates and side effects, such as sedation and withdrawal symptoms Phenobarbital Multiple systems Cardiocirculatory and respiratory depression, sedation and abstinence

^c Table 1: results summary of the studies included in the review

AED: Antiepileptic drugs; EEG: Electroencephalogram; APR: Australian Registry of Antiepileptic Drugs in Pregnancy; GP: General Practitioner; LTG: Lamotrigine; ADHD: Attention Deficit Hyperactivity Disorder; ADD: Attention deficit disorder; VPA: Valproic acid; NB: Recém-nascido; SGA: Small for gestational age.

Fonte: Oliveira Alves, A; Viana Trajano, E

Bibliographic References

- [1] Hernández-Díaz S, Levin M. Alteration of bioelectrically-controlled processes in the embryo: a teratogenic mechanism for anticonvulsants. *Reprod Toxicol.* agosto de 2014;47:111–4.
- [2] Razaz N, Tomson T, Wikström A-K, Cnattingius S. Association Between Pregnancy and Perinatal Outcomes Among Women With Epilepsy. *JAMA Neurol.* 1º de agosto de 2017;74(8):983.
- [3] Smith AK, Conneely KN, Newport DJ, Kilaru V, Schroeder JW, Pennell PB, et al. Prenatal antiepileptic exposure associates with neonatal DNA methylation differences. *Epigenetics.* maio de 2012;7(5):458–63.
- [4] Kilic D, Pedersen H, Kjaersgaard MIS, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ, et al. Birth outcomes after prenatal exposure to antiepileptic drugs-A population-based study. *Epilepsia.* novembro de 2014;55(11):1714–21.
- [5] Hernández-Díaz S, McElrath TF, Pennell PB, Hauser WA, Yerby M, Holmes LB, et al. Fetal growth and premature delivery in pregnant women on antiepileptic drugs: Anticonvulsants and Neonates. *Ann Neurol.* setembro de 2017;82(3):457–65.
- [6] Ban L, Fleming KM, Doyle P, Smeeth L, Hubbard RB, Fiaschi L, et al. Congenital Anomalies in Children of Mothers Taking Antiepileptic Drugs with and without Periconceptional High Dose Folic Acid Use: A Population-Based Group Study. *Räsänen SH, organizador. PLOS ONE.* 6 de julho de 2015;10(7):e0131130.
- [7] Copp AJ, Adzick NS, Chitty LS, Fletcher JM, Holmbeck GN, Shaw GM. Spina bifida. *Nat Rev Dis Primer.* 17 de dezembro de 2015;1(1):15007.
- [8] Videman M, Tokariev A, Stjerna S, Roivainen R, Gaily E, Vanhatalo S. Effects of prenatal antiepileptic drug exposure on newborn brain activity. *Epilepsia.* fevereiro de 2016;57(2):252–62.
- [9] Velez-Ruiz NJ, Meador KJ. Neurodevelopmental Effects of Fetal Antiepileptic Drug Exposure. *Drug Saf.* março de 2015;38(3):271–8.
- [10] Holmes LB, Hernandez-Diaz S. Newer anticonvulsants: Lamotrigine, topiramate and gabapentin. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* agosto de 2012;94(8):599–606.
- [11] Macfarlane A, Greenhalgh T. Sodium valproate in pregnancy: what are the risks and should we use a shared decision-making approach? *BMC Pregnancy Childbirth.* dezembro de 2018;18(1):200.

- [12] Voinescu PE, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy. *Expert Rev Neurother.* 3 de outubro de 2015;15(10):1171–87.
- [13] Hultzsch S, Schaefer C. Schmerzmedikation in der Schwangerschaft. *Schmerz.* dezembro de 2016;30(6):583–93.
- [14] Sakai A, Matsuda T, Doi H, Nagaishi Y, Kato K, Nakashima K. Ectopic neurogenesis induced by prenatal antiepileptic drug exposure augments seizure susceptibility in adult mice. *Proc Natl Acad Sci.* 17 de abril de 2018;115(16):4270–5.
- [15] Barroso FVL, Araujo Júnior E, Guazelli CAF, Santana EFM, Rolo LC, Martins M da G, et al. Perinatal outcomes from the use of antiepileptic drugs during pregnancy: a case-control study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 13 de agosto de 2015;28(12):1445–50.
- [16] Bech LF, Polcwiartek C, Kragholm K, Andersen MP, Rohde C, Torp-Pedersen C, et al. In utero exposure to antiepileptic drugs is associated with learning disabilities among offspring. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* dezembro de 2018;89(12):1324–31.
- [17] Bjørk M, Riedel B, Spigset O, Veiby G, Kolstad E, Daltveit AK, et al. Association of Folic Acid Supplementation During Pregnancy With the Risk of Autistic Traits in Children Exposed to Antiepileptic Drugs In Utero. *JAMA Neurol.* 1º de fevereiro de 2018;75(2):160.
- [18] Bravo A, Hernandez D, Martinez-Villarreal L, Elizondo G, Esmer C. Severe consequences of carbamazepine exposure in utero. *Case Rep.* 4 de agosto de 2011;2011(aug04 1):bcr0520114243–bcr0520114243.
- [19] Campbell E, Kennedy F, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1º de setembro de 2014;85(9):1029–34.
- [20] Cassina M, Dilaghi A, Di Gianantonio E, Cesari E, De Santis M, Mannaioni G, et al. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: Teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod Toxicol.* agosto de 2013;39:50–7.
- [21] Christensen J, Pedersen HS, Kjaersgaard MIS, Parner ET, Vestergaard M, Sørensen MJ, et al. Apgar-score in children prenatally exposed to antiepileptic drugs: a population-based group study. *BMJ Open.* setembro de 2015;5(9):e007425.
- [22] Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, Baker GA, Clayton-Smith J, Kalayjian LA, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3years. *Epilepsy Behav.* outubro de 2011;22(2):240–6.
- [23] Cohen MJ, Meador KJ, Browning N, May R, Baker GA, Clayton-Smith J, et al. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav.* novembro de 2013;29(2):308–15.
- [24] Cummings C, Stewart M, Stevenson M, Morrow J, Nelson J. Neurodevelopment of children exposed in utero to lamotrigine, sodium valproate and carbamazepine. *Arch Dis Child.* 1º de julho de 2011;96(7):643–7.
- [25] Deck GM, Nadkarni N, Montouris GD, Lovett A. Congenital malformations in infants exposed to antiepileptic medications in utero at Boston Medical Center from 2003 to 2010. *Epilepsy Behav.* outubro de 2015;51:166–9.
- [26] Degirmencioglu H, Sari FN, Alyamac Dizdar E, Say B, Altug N, Uras N, et al. Coexistence of Fetal Cardiac Malformation and Maternal Drug-Induced Lupus: Is Lamotrigine Safe? *Am J Ther.* setembro de 2016;23(5):e1263–5.

- [27] Deshmukh U, Adams J, Macklin EA, Dhillon R, McCarthy KD, Dworetzky B, et al. Behavioral outcomes in children exposed prenatally to lamotrigine, valproate, or carbamazepine. *Neurotoxicol Teratol.* março de 2016;54:5–14.
- [28] Fathe K, Palacios A, Finnell RH. Brief report novel mechanism for valproate-induced teratogenicity: Novel Mechanism for Valproate-Induced Teratogenicity. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol.* agosto de 2014;100(8):592–7.
- [29] Fujii H, Goel A, Bernard N, Pistelli A, Yates LM, Stephens S, et al. Pregnancy outcomes following gabapentin use: Results of a prospective comparative group study. *Neurology.* 23 de abril de 2013;80(17):1565–70.
- [30] Hernandez-Diaz S, Huybrechts KF, Desai RJ, Cohen JM, Mogun H, Pennell PB, et al. Topiramate use early in pregnancy and the risk of oral clefts: A pregnancy group study. *Neurology.* 23 de janeiro de 2018;90(4):e342–51.
- [31] Husebye ESN, Gilhus NE, Riedel B, Spigset O, Daltveit AK, Bjørk MH. Verbal abilities in children of mothers with epilepsy: Association to maternal folate status. *Neurology.* 28 de agosto de 2018;91(9):e811–21.
- [32] Jacobsen PE, Henriksen TB, Haubek D, Østergaard JR. Developmental Enamel Defects in Children Prenatally Exposed to Anti-Epileptic Drugs. Glogauer M, organizador. *PLoS ONE.* 8 de março de 2013;8(3):e58213.
- [33] Jacobsen PE, Henriksen TB, Haubek D, Østergaard JR. Prenatal Exposure to Antiepileptic Drugs and Dental Agenesis. Glogauer M, organizador. *PLoS ONE.* 8 de janeiro de 2014;9(1):e84420.
- [34] Kjaer D, Christensen J, Bech BH, Pedersen LH, Vestergaard M, Olsen J. Preschool behavioral problems in children prenatally exposed to antiepileptic drugs — A follow-up study. *Epilepsy Behav.* novembro de 2013;29(2):407–11.
- [35] Margulis AV, Mittleman MA, Glynn RJ, Holmes LB, Hernández-Díaz S. Effects of gestational age at enrollment in pregnancy exposure registries: TIMING OF ENROLLMENT IN PREGNANCY REGISTRIES. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* abril de 2015;24(4):343–52.
- [36] Mawhinney E, Campbell J, Craig J, Russell A, Smithson W, Parsons L, et al. Valproate and the risk for congenital malformations: Is formulation and dosage regime important? *Seizure.* abril de 2012;21(3):215–8.
- [37] 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.* março de 2013;12(3):244–52.
- [38] Meador KJ, Loring DW. Prenatal valproate exposure is associated with autism spectrum disorder and childhood autism. *J Pediatr.* setembro de 2013;163(3):922–6.
- [39] Meador KJ, Baker GA, Browning N, Cohen MJ, Bromley RL, Clayton-Smith J, et al. Effects of fetal antiepileptic drug exposure: Outcomes at age 4.5 years. *Neurology.* 17 de abril de 2012;78(16):1207–14.
- [40] Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-Generation Antiepileptic Drugs and the Risk of Major Birth Defects. *JAMA [Internet].* 18 de maio de 2011 [citado 20 de maio de 2021];305(19). Disponível em: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2011.624>
- [41] Morris JK, Garne E, Loane M, Addor M-C, Barisic I, Bianchi F, et al. Prevalence of valproate syndrome in Europe from 2005 to 2014: A registry based multi-centre study. *Eur J*

Med Genet. setembro de 2018;61(9):479–82.

[42] Nadebaum C, Anderson VA, Vajda F, Reutens DC, Barton S, Wood AG. Language skills of school-aged children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *Neurology*. 22 de fevereiro de 2011;76(8):719–26.

[43] Rauchenzauner M, Ehrensberger M, Prieschl M, Kapelari K, Bergmann M, Walser G, et al. Generalized tonic–clonic seizures and antiepileptic drugs during pregnancy—a matter of importance for the baby? *J Neurol*. fevereiro de 2013;260(2):484–8.

[44] Rihtman T, Parush S, Ornoy A. Developmental outcomes at preschool age after fetal exposure to valproic acid and lamotrigine: Cognitive, motor, sensory and behavioral function. *Reprod Toxicol*. novembro de 2013;41:115–25.

[45] Victoria Smith, Nick Brown. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *Arch Dis Child - Educ Pract Ed*. outubro de 2014;99(5):198–198.

[46] T. Güveli B, Gürses C, Ataklı D, Akça Kalem Ş, Dirican A, Bebek N, et al. Behavioral characteristics and cognitive development among school age children born to women with epilepsy. *Neurol Res*. abril de 2015;37(4):295–300.

[47] Thomas SV, Jose M, Divakaran S, Sankara Sarma P. Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India. *Epilepsia*. fevereiro de 2017;58(2):274–81.

[48] Vajda FJE, O’Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia*. julho de 2016;57(7):1048–52.

[49] Vajda FJE, Graham J, Hitchcock AA, O’Brien TJ, Lander CM, Eadie MJ. Foetal malformations after exposure to antiepileptic drugs in utero assessed at birth and 12 months later: observations from the Australian pregnancy register: Assessing AED-related foetal abnormalities. *Acta Neurol Scand*. julho de 2011;124(1):9–12.

[50] Vajda FJE, O’Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - an update. *Acta Neurol Scand*. outubro de 2014;130(4):234–8.

[51] Vashishth K, Singh R, Medhi B. Effect of in utero Exposure to Antiepileptic Drugs on Cognitive Function in Children. *Pharmacology*. 2013;92(5–6):315–8.

[52] Werler MM, Ahrens KA, Bosco JLF, Mitchell AA, Anderka MT, Gilboa SM, et al. Use of Antiepileptic Medications in Pregnancy in Relation to Risks of Birth Defects. *Ann Epidemiol*. novembro de 2011;21(11):842–50.

[53] Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O’Brien TJ, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia*. julho de 2015;56(7):1047–55.

[54] Würtz AM, Rytter D, Vestergaard CH, Christensen J, Vestergaard M, Bech BH. Prenatal exposure to antiepileptic drugs and use of primary healthcare during childhood: a population-based group study in Denmark. *BMJ Open*. janeiro de 2017;7(1):e012836.

[55] Zuppa AA, Carducci C, Scorrano A, Antichi E, Catenazzi P, Piras A, et al. Infants born to mothers under phenobarbital treatment: correlation between serum levels and clinical features of neonates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. novembro de 2011;159(1):53–6.

ANEXO – NORMAS DE SUBMISSÃO DA REVISTA

https://s3-sa-east-1.amazonaws.com/publisher.gn1.com.br/rpped.com.br/pdf/RPP_INST362_PT.pdf