www.revistaft.com.br

Revista FT | ISSN 1678-0817 | v.30, n.163, 2026 | DOI: 10.69849/k4p0w677

Teratogênese associada ao ácido valproico: padrões de malformações congênitas, relação dose-dependente e estratégias de prevenção primária

Valproic acid-associated teratogenesis: patterns of congenital malformations, dose-dependent relationship, and primary prevention strategies

Tiago de Souza Pires Figueredo[1]

Jessica Lemos de Andrade[2]

Luis Felipe da Silva[3]

Patrick Eduardo Moreira Guimarães[4]

Pamela de Jesús Machado[5]

Ketryn Ferreira Santos[6]

Hatus Kenupp Tarden[7]

Liliam Vieira[8]

Elena DeJesús Sosa[9]

[1] Universidade Privada del Este - Ciudad del Este – Alto Parana – Paraguay.
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-8272-2558
[2] Universidade Privada del Este - Ciudad del Este – Alto Parana – Paraguay.
ORCID: https://orcid.org/0009-0003-0935-2360
[3] Universidade Privada del Este - Ciudad del Este – Alto Parana – Paraguay.
ORCID: https://orcid.org/0009-0009-8736-3907
[4] Universidade Privada del Este - Ciudad del Este – Alto Parana – Paraguay.
ORCID: https://orcid.org/0009-0008-4478-2258
[5] Universidade Privada del Este - Ciudad del Este – Alto Parana – Paraguay.
ORCID: https://orcid.org/0009-0001-2195-6445
[6] Universidade Privada del Este - Ciudad del Este – Alto Parana – Paraguay.
ORCID: https://orcid.org/0009-0000-4755-0040
[7] Universidade Privada del Este - Ciudad del Este – Alto Parana – Paraguay.
ORCID: https://orcid.org/0009-0000-7590-5195
[8] Universidade Privada del Este - Ciudad del Este – Alto Parana – Paraguay.
ORCID: https://orcid.org/0009-0007-9015-8555
[9] Universidade Privada del Este - Ciudad del Este – Alto Parana – Paraguay.
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-6017-661x

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo determinar a incidência, a relação dose-dependente e os impactos estruturais, somáticos e neurocognitivos da exposição gestacional ao ácido valproico, avaliando simultaneamente as estratégias de prevenção primária e rotação farmacológica. Realizou-se uma revisão sistemática de exposição e incidência ou prevalência com abordagem quantitativa e síntese qualitativa sem metanálise, estruturada segundo as diretrizes PRISMA 2020 e princípios do PROSPERO nas bases PubMed/MEDLINE, BVS/LILACS e SciELO, avaliando-se o risco de viés dos vinte e um estudos incluídos por meio da escala Newcastle-Ottawa. Os resultados demonstraram que a prevalência global de malformações congênitas maiores em monoterapia com ácido valproico variou de 7,8% a 9,9%, atingindo 25,2% em dosagens superiores a 1450 miligramas ao dia, com acréscimo de 15% no risco a cada aumento de 100 miligramas diários no primeiro trimestre. Observou-se tropismo anatômico para hipospádia, espinha bífida, fendas orofaciais, cardiopatias congênitas e microcefalia grave, além de redução do percentil de peso neonatal e elevação do risco de concepto pequeno para a idade gestacional. No neurodesenvolvimento, constatou-se queda média de até 19,5 pontos no quociente de inteligência total com prejuízo verbal predominante, prevalência de transtorno do espectro autista de até 62,9% e disfunção de integração sensorial em 80,6% dos casos com síndrome fetal estabelecida. A transição preconcepcional para biterapia com lamotrigina e levetiracetam reduziu o risco de malformações maiores em 59%, enquanto o ácido fólico não neutralizou as anomalias morfológicas estruturais. Conclui-se que o ácido valproico induz um espectro teratogênico triaxial dose-dependente, exigindo planejamento reprodutivo multidisciplinar e substituição prévia por terapias de menor risco em mulheres com potencial reprodutivo.

Palavras-chave: Ácido valproico; Anormalidades induzidas por medicamentos; Transtornos do neurodesenvolvimento; Epilepsia; Prevenção primária.

ABSTRACT

This study aimed to determine the incidence, dose-dependent relationship, and structural, somatic, and neurocognitive consequences of gestational exposure to valproic acid, while examining primary prevention and pharmacological switching strategies. A systematic review of exposure and incidence or prevalence with a quantitative approach and qualitative synthesis without meta-analysis was conducted following PRISMA 2020 guidelines and PROSPERO principles across PubMed/MEDLINE, VHL/LILACS, and SciELO databases,

assessing the methodological quality of the twenty-one included studies using the Newcastle-Ottawa Scale. The results showed that the overall prevalence of major congenital malformations with valproic acid monotherapy ranged between 7.8% and 9.9%, reaching 25.2% at doses exceeding 1450 milligrams per day, with each 100 milligram daily increase during the first trimester raising the malformation risk by 15%. Specific anatomical tropism was identified for hypospadias, spina bifida, orofacial clefts, congenital heart defects, and severe microcephaly, alongside lower birth weight centiles and higher rates of small-for-gestational-age infants. Neurodevelopmental assessments revealed a reduction of up to 19.5 points in full-scale intelligence quotient with disproportionate verbal impairment, autism spectrum disorder rates reaching 62.9%, and sensory processing dysfunction in 80.6% of patients with the clinical phenotype. Preconception switching to lamotrigine and levetiracetam combination therapy decreased major malformation risk by 59%, whereas folic acid failed to prevent structural anatomical damage. In conclusion, valproic acid induces a dose-dependent triaxial teratogenic spectrum, requiring multidisciplinary preconception planning and timely switching to safer therapeutic alternatives in women of childbearing potential.

Keywords: Valproic acid; Abnormalities, drug-induced; Neurodevelopmental disorders; Epilepsy; Primary prevention.

1 INTRODUÇÃO

Apresentação do tema

O ácido valproico (VPA) configura-se como um dos fármacos antiepilépticos e estabilizadores do humor mais amplamente prescritos globalmente desde a sua introdução clínica no final da década de 1960. Com perfil farmacodinâmico pleiotrópico caracterizado pela potencialização da neurotransmissão GABAérgica, bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes, modulação das correntes de cálcio do tipo T e inibição das enzimas histona desacetilases (HDAC), o VPA consolidou-se como padrão-ouro e terapia de primeira linha nas epilepsias generalizadas idiopáticas, crises de ausência e mioclonias, além de possuir ampla utilização psiquiátrica no manejo do transtorno bipolar, profilaxia da migrânea e dor neuropática crônica (1–3).

Contextualização

Estima-se que aproximadamente metade dos 50 milhões de indivíduos com epilepsia no mundo pertença ao sexo feminino, da qual uma fração significativa encontra-se em idade reprodutiva, entre 15 e 49 anos (1,4). Nesse segmento populacional, o manejo clínico impõe um dilema terapêutico complexo: por um lado, o descontrole das crises convulsivas acarreta riscos substanciais de hipóxia grave, acidose lática materna e fetal, desacelerações cardíacas fetais, descolamento prematuro de placenta, abortamento espontâneo e morte súbita inesperada na epilepsia (SUDEP); desfechos desfavoráveis semelhantes aplicam-se à instabilidade afetiva aguda no transtorno bipolar (1,5,6). Por outro lado, o VPA representa o fármaco com o mais elevado potencial teratogênico em humanos, associando-se a um espectro sindrômico caracterizado por malformações congênitas maiores (7,8% a 9,9% em monoterapia, excedendo 25% em doses elevadas, com tropismo para espinha bífida, hipospádia, fendas orofaciais e cardiopatias), restrição do crescimento fetal intrauterino e danos neurocognitivos permanentes, incluindo queda de até 19,5 pontos no quociente de inteligência (QI) total e prevalência substancialmente elevada de transtorno do espectro autista (TEA) e TDAH (3,7–13).

Problema de pesquisa

Apesar dos sucessivos alertas e restrições regulatórias emitidos por agências internacionais de farmacovigilância (EMA, FDA e MHRA), dados de auditorias clínicas revelam que mulheres com potencial reprodutivo continuam recebendo VPA sem o devido aconselhamento pré-concepcional e contracepção de alta eficácia. Em países em desenvolvimento e cenários de recursos restritos, o acesso limitado a fármacos de geração mais recente com perfis teratogênicos comprovadamente inferiores (como lamotrigina e levetiracetam) perpetua a utilização do valproato por razões de disponibilidade e custo, elevando a vulnerabilidade a gestações não planejadas (1,4,14). Paralelamente, a descontinuação súbita e desordenada do fármaco precipita o descontrole convulsivo imediato (1,3,14). Soma-se a isso a constatação de que a suplementação com ácido fólico não neutraliza a teratogênese estrutural anatômica (1,7,15), evidenciando a necessidade premente de sistematizar os limiares de dosagem segura, os órgãos-alvo preferenciais e a segurança relativa de esquemas de rotação farmacológica.

Objetivo do estudo

O objetivo desta revisão sistemática é determinar a incidência global e específica de malformações congênitas anatômicas maiores em conceptos expostos ao ácido valproico durante o primeiro trimestre gestacional em comparação a controles não expostos e a outros antiepilépticos em monoterapia e biterapia ativa (7,8,15); avaliar a relação dose-resposta do VPA e a repercussão da suspensão precoce antes da 5ª semana gestacional (3,7,16); investigar o impacto somático no crescimento intrauterino e risco de conceptos pequenos para a idade gestacional (PEG) (9,10); sintetizar os desfechos neurocognitivos e comportamentais a longo prazo (11–13); e discutir as limitações do ácido fólico e a eficácia das intervenções de prevenção primária fundamentadas no planejamento pré-concepcional e na substituição farmacológica dirigida (1,15,17).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Mecanismos fisiopatológicos e biológicos da teratogênese do valproato

A compreensão da teratogenicidade associada ao ácido valproico (VPA) baseia-se em mecanismos moleculares complexos que interferem diretamente na proliferação celular, diferenciação tecidual e morfogênese durante períodos críticos da organogênese embrionária. Entre as principais vias patológicas descritas na literatura científica, destaca-se a potente inibição das enzimas da desacetilase de histonas (HDAC). Ao bloquear a atividade das HDAC, o VPA induz a hiperacetilação dos resíduos de histonas, desestruturando a cromatina e alterando a transcrição de genes essenciais que coordenam a segmentação corporal e a organogênese precoce, como os genes da família Hox. Essa desregulação epigenética culmina em parada do ciclo celular, bloqueio da proliferação de progenitores teciduais e ativação prematura de cascatas apoptóticas dependentes da proteína p53 (3,18-20).

Simultaneamente, a APV interfere decisivamente nas vias de sinalização de morfógenos críticos para a morfogênese embrionária e formação adnexal, como as vias Sonic Hedgehog (Shh) e Desert Hedgehog (Dhh). A supressão dessas vias celulares compromete a transição epitelial-mesenquimal, necessária para o fechamento do tubo neural, formação de septos cardíacos e desenvolvimento dos arcos branquiais e urogenitais (3,18-20).

Nos níveis celular e subcelular, a exposição ao VPA induz um estado de intenso estresse oxidativo, caracterizado pela produção excessiva de espécies reativas de oxigênio

(ROS) e uma redução significativa nas defesas enzimáticas antioxidantes embrionárias, como superóxido dismutase, catalase e glutationa peroxidase. Como documentado em estudos ultraestruturais, esse desequilíbrio redox causa danos por peroxidação lipídica e a desorganização da arquitetura das cristas mitocondriais em progenitores neurais humanos, comprometendo a integridade bioenergética e a fosforilação oxidativa. Essas alterações afetam a capacidade proliferativa das células-tronco e progenitores embrionários em estágios de alta demanda metabólica (2,3).

2.2 Gradiente dose-resposta e efeito teratogênico

Os dados coletados demonstram inequivocamente que a teratogênese induzida por VPA segue uma relação dependente da dose. Em uma análise prospectiva do registro internacional EURAP, a prevalência de malformações congênitas maiores (MCM) aumentou de 6,0% em doses de ≤650 mg/dia para 11,1% em doses entre 650 e 1.450 mg/dia, atingindo 25,2% em doses acima de 1.450 mg/dia. Essa curva dose-resposta confirma que o risco não é uniforme, mas exponencialmente maior em níveis intermediários e altos de dosagem (7,8,16).

De acordo com esses dados, um estudo de coorte prospectivo conduzido pelo centro alemão de teratologia Embryotox constatou, usando modelos de regressão logística, que cada aumento de 100 mg/dia na dose máxima diária administrada durante o primeiro trimestre aumenta o risco de malformações graves em 15% (OR: 1,15; IC 95%: 1,08–1,23). Além disso, doses ≥1.500 mg/dia apresentavam um risco mais de cinco vezes maior do que o observado em fetos não expostos (aOR: 5,41; IC 95%: 2,32–12,66). Na coorte multicêntrica InPreSS, a monoterapia VPA em doses altas (≥1.000 mg/dia) esteve associada a taxas de malformação variando de 9,6% a 17,1%, segundo bancos de dados. Esses achados reforçam a ideia de que, em casos em que a continuação do tratamento com VPA é absolutamente essencial para o controle clínico de crises refratárias, a prescrição deve ser estritamente limitada à menor dose terapêutica eficaz, preferencialmente mantendo-a abaixo do limiar crítico de 650 a 700 mg/dia (7,15,16).

2.3 Papel e limitações do ácido fólico na teratogênese do valproato

A suplementação com ácido fólico periconcepcional é uma intervenção clássica e amplamente recomendada na população geral para a prevenção de defeitos do tubo neural (DTN). No entanto, a síntese das evidências clínicas disponíveis indica que a suplementação

com ácido fólico não anula o risco de malformações anatômicas estruturais induzidas pelo valproato (3,7,8,21).

Embora o VPA interfira diretamente no metabolismo do folato ao inibir a enzima glutamato formiminotransferase e reduzir os níveis embrionários de tetrahidrofolato, estudos epidemiológicos em humanos demonstram que o uso de ácido fólico (mesmo em doses altas de 4 a 5 mg/dia) não alcança uma redução estatisticamente significativa na incidência de defeitos congênitos graves em fetos expostos ao VPA durante o primeiro trimestre. A persistência da teratogênese estrutural se deve ao fato de que o dano anatômico causado pelo VPA é predominantemente desencadeado por mecanismos paralelos independentes da via do folato, como inibição da desacetilase de histonas, toxicidade mitocondrial direta e indução de estresse oxidativo descontrolado (2,3,7,8).

Por outro lado, evidências longitudinais indicam que a suplementação periconcepcional com ácido fólico (mínimo de 0,4 mg/dia) desempenha um papel funcional protetor relevante, estando associada a melhores escores cognitivos, maior preservação do QI verbal e redução na incidência de traços autistas e atrasos no desenvolvimento da linguagem durante a infância. Portanto, o ácido fólico deve continuar sendo prescrito precocemente no planejamento reprodutivo devido aos seus benefícios neuroprotetores e funcionais; no entanto, tanto pacientes quanto equipes de cuidados devem estar plenamente cientes de que a suplementação sozinha não neutraliza a teratogenicidade anatômica do valproato (7,8,21).

2.4 Alternativas terapêuticas ativas e segurança das duoterapias

A busca por regimes anticonvulsivantes com perfis de segurança reprodutiva mais favoráveis revelou a superioridade contínua de novas gerações de agentes farmacológicos. Enquanto valproato e topiramato apresentam altos riscos teratogênicos, lamotrigina (3,1%) e levetiracetam (2,5%) apresentam taxas de defeitos congênitos basais próximas às da população geral não exposta (7,8,15,16).

Em situações clínicas onde a monoterapia em baixa dose não é suficiente para controlar crises generalizadas idiopáticas, a transição para regimes combinados de teratogenicidade mais baixa torna-se uma alternativa clínica relevante. Na coorte internacional InPreSS, a duoterapia ativa composta por lamotrigina e levetiracetam demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 59% no risco relativo de malformações maiores em comparação com a monoterapia VPA (RR ajustado 0,41; IC 95% 0,24–0,69), resultando em

uma redução absoluta do risco de 4,70%. Em contraste, combinações incluindo topiramato (por exemplo, lamotrigina + topiramato) não conseguiram reduzir o risco (RR ajustado 1,26), refletindo a teratogenicidade intrínseca do topiramato (8,15,16).

Da mesma forma, reduzir a dose diária de VPA para níveis abaixo de 1000 mg/dia, combinada com a introdução de lamotrigina ou levetiracetam, mostrou uma tendência favorável à redução das malformações em comparação com a monoterapia isolada com valproato em alta dose (RR ajustado 0,64). Esses achados fornecem suporte baseado em evidências para ajustes e rotações de medicamentos pré-concepcionais (8,15).

2.5 Diretrizes clínicas para prevenção primária e janelas de manejo crítico

As evidências coletadas são consistentes com as recomendações de agências reguladoras internacionais (EMA, FDA e MHRA) e sociedades médicas (ILAE, AAN e NICE), que formalmente desaconselham prescrever valproato para mulheres com potencial fértil e durante a gravidez, a menos que todas as outras opções terapêuticas tenham sido demonstradas ineficazes ou intoleráveis (8,14).

No contexto social e de saúde do Paraguai e de outros países da América Latina, a aplicação dessas diretrizes internacionais enfrenta dilemas específicos de saúde. Embora lamotrigina e levetiracetam apresentem um perfil superior de segurança teratogênica, seu custo mais alto e a disponibilidade descontínua no sistema público de saúde continuam representando uma barreira tangível ao acesso de pacientes em idade reprodutiva. Essa limitação socioeconômica perpetua a prescrição do valproato como terapia de primeira linha em centros de atenção primária e secundária por razões financeiras e de disponibilidade fundamental, aumentando a vulnerabilidade a gestações não planejadas (4).

- **Planejamento pré-concepcional multidisciplinar:** A implementação de programas formais de prevenção da gravidez e aconselhamento pré-concepcional é a intervenção preventiva primária com maior impacto na redução de desfechos adversos. Miškov et al. demonstraram que o acompanhamento integrado entre neurologia, obstetrícia e pediatria reduziu as perdas e abortos fetais de 16,1% para 4,16% em gestantes com epilepsia. A transição e o ajuste gradual para medicamentos mais seguros (como lamotrigina ou levetiracetam) devem ser concluídos meses antes da concepção, evitando assim a exposição durante o período de maior vulnerabilidade morfogenética (8,15,17).

- **Manejo da gestação não planejada e janela de descontinuação:** Em situações de gestações não planejadas detectadas durante o tratamento com VPA, o momento da intervenção farmacológica é decisivo para o prognóstico fetal. Como documentado por Fietz et al., a descontinuação supervisionada do VPA antes da quinta semana de gestação (antes do fim da fase crítica de fechamento do tubo neural e da organogênese primária) reduziu a incidência de malformações superior a 4,2% (aOR 1,24), aproximando-se dos índices do grupo controle. Por outro lado, a manutenção ininterrupta do medicamento durante o primeiro trimestre aumentou a probabilidade de anomalias anatômicas quase quatro vezes (aOR 3,66) (16).
- **Risco de descontinuação abrupta e não supervisionada:** A necessidade de interromper ou reduzir a dose de VPA não deve levar à descontinuação abrupta do medicamento por decisão unilateral da paciente. A descontinuação súbita sem substituição farmacológica está associada à total falta de controle das convulsões durante a gravidez, com episódios frequentes de convulsões tônico-clônicas generalizadas e risco de status epiléptico; esses eventos levam a hipóxia materno-fetal severa, acidose, descolamento placentário, restrição do crescimento intrauterino e risco de morte súbita e inesperada na epilepsia (SUDEP) (5,8,9).

Portanto, o manejo clínico de mulheres com potencial reprodutivo requer uma abordagem individualizada e proativa, baseada em tomada de decisão compartilhada, substituição pré-planejada de medicamentos e monitoramento rigoroso das janelas de segurança embrionária. Como síntese das diretrizes terapêuticas e preventivas abordadas, a **Tabela 1** resume as faixas de dosagem de segurança relativa, os cronogramas recomendados de rotação pré-concepcional e as diretrizes de manejo em caso de suspeita ou confirmação de gravidez em pacientes expostas a medicamentos antiepilépticos (5,8,16,17).

Tabela 1. Síntese de recomendações clínicas, faixas de dosagem e estratégias de prevenção primária em mulheres com potencial reprodutivo expostas a medicamentos antiepilépticos.

Parâmetro Clínico	Estratégia Baseada em Evidências	Justificativa farmacológica e nível de risco
Monitoramento e Faixa de Dose Relativa de Segurança (VPA)	Limite a dose para ≤650-700mg/dia quando a continuidade do VPA for estritamente essencial. Divida a dose diária e evite picos séricos altos.	O risco teratogênico anatômico aumenta exponencialmente com doses acima de 700mg/dia (11,1%) e ultrapassa 25% com doses > 1.450mg/dia (aOR vs. LEV: 14,27). Cada aumento de 100mg/dia aumenta o risco de MCM em 15%.
Rotação Direcionada de Medicamentos Pré-Concepcionais	Substituta planejada (meses antes da concepção) com monoterapia de baixo risco com **lamotrigina (LTG)** ou **levetiracetam (LEV).**	LTG (3,1%) e LEV (2,5%) apresentam taxas basais de MCM comparáveis à população geral não exposta, com perfis favoráveis de crescimento neurocognitivo e fetal.
Manejo em casos refratários / duoterapias ativas	Transição pré-concepcional para bioterapia **lamotrigina + levetiracetam** em casos de epilepsia generalizada não controlada com monoterapia simples. Evite combinações com topiramato (TPM) ou fenobarbital (PB).	A combinação LTG + LEV reduz o risco relativo de malformações graves em 59% em comparação com a monoterapia VPA (aRR 0,41; redução absoluta do risco 4,70%). Combinações com MPT aumentam o risco teratogênico (aRR 1,26) e a restrição de crescimento.
Protocolo de Suplementação com Ácido Fólico	Prescrição periconcepcional precoce de **0,4 a 5 mg/dia**, iniciada pelo menos de 1 a 3 meses antes da concepção e mantida durante o primeiro trimestre.	Proporciona neuroproteção funcional significativa (preservação do QI verbal, menor incidência de traços autistas e atraso na linguagem). **Aviso clínico:** Não neutraliza nem previne malformações estruturais graves causadas pelo VPA de forma estatisticamente significativa.

Parâmetro Clínico	Estratégia Baseada em Evidências	Justificativa farmacológica e nível de risco
Comportamento de gravidez não planejada sob VPA	Descontinuação gradual e supervisionada antes da **5ª semana gestacional**. Monitoramento próximo das concentrações plasmáticas de DAEs alternativos.	A descontinuação antes da 5ª semana reduz a taxa de MCM para 4,2% (aOR 1,24), enquanto a exposição durante o primeiro trimestre quadruplica o risco (aOR 3,66). **Proibição:** Evite a descontinuação abrupta e não supervisionada devido ao risco de crises tônico-clônicas generalizadas, status epiléptico e SUDEP.

2.6 Limitações das evidências analisadas.

A interpretação desses achados deve ser ponderada à luz de várias limitações metodológicas. Embora registros como EURAP ou NorPreSS forneçam uma base populacional em larga escala, os critérios para registrar pequenas anomalias e dificuldades cognitivas leves variam significativamente entre os centros de saúde. Além disso, o acompanhamento de longo prazo sofre uma perda significativa de pacientes quando estes atingem a adolescência e a vida adulta. Da mesma forma, recrutar participantes por meio de associações de pacientes – uma estratégia comum em vários estudos neurodesenvolvimentais – introduz um viés de seleção que tende a concentrar e super-representar os casos clínicos mais graves.

3 METODOLOGIA

Esta pesquisa consiste em uma revisão sistemática da exposição e incidência/prevalência com um desenho qualitativo (sem meta-análise), preparada de acordo com as diretrizes PRISMA 2020 e registrada sob as recomendações do PROSPERO. O estudo adota uma abordagem metodológica quantitativa, baseada na extração e análise de variáveis numéricas, frequências epidemiológicas, medidas de associação estatística (*odds* ratios, riscos relativos, coeficientes de regressão e intervalos de confiança de 95%) e escores psicométricos padronizados (WISC, WAIS, NEPSY). Possui um escopo correlacional e explicativo, quantificando a força das associações entre exposição farmacológica e desfechos clínicos materno-fetais, além de analisar as relações causais, os mecanismos biológicos subjacentes e o gradiente dose-resposta. A pergunta orientadora foi formulada usando a estratégia PICO:

1. População (P): Gestantes e fetos expostos a medicamentos antiepilépticos (DEA) durante o período de embriogênese e organogênese (primeiro trimestre de gestação).

2. Intervenção/Exposição (I): Uso documentado de ácido valproico/valproato de sódio por parte de monoterapia ou politerapia.

3. Comparadores (C): Controles não expostos a teratogênios, população geral de gestantes sem uso de DEA e usuários de outros DEA em monoterapia ou biterapia ativa (lamotrigina, levetiracetam, carbamazepina, topiramato).

4. Desfechos (Resultados - O): Incidência de malformações congênitas maiores estruturais e anatômicas (MCMs); restrição de crescimento intrauterino e feto pequeno para a idade gestacional (SGA); e alterações neurodesenvolvimentais pós-natais (diminuição do quociente de inteligência [QI], transtorno do espectro autista [TEA] e transtorno de déficit de atenção/hiperatividade [TDAH]).

3.1 Estratégia de busca e fontes de informação

A pesquisa bibliográfica foi realizada por meio de buscas no PubMed/MEDLINE, Virtual Health Library (VHL/LILACS) e SciELO. Termos MeSH e DeCS foram usados combinados com operadores booleanos (*AND*, *OR*): ("Valproic Acid" OR "Valproate" OR "Ácido Valproico") AND ("Congenital Abnormalities" OR "Abnormalities, Drug-Induced" OR "Malformaciones Congénitas" OR "Neural Tube Defects" OR "Neurodevelopmental Disorders"). A busca incluiu publicações até 2026, com filtros para estudos em humanos, modelos mecanicistas celulares/animais e desenhos observacionais (coortes, casos-controles, análises transversais).

3.2 Critérios de elegibilidade e seleção de estudos

A seleção inicial e final dos artigos foi realizada em duas fases consecutivas:

- **Seleção inicial:** Avaliação de títulos e resumos para excluir estudos não relacionados aos eixos temáticos, séries anedóticas (n=1), exposição exclusivamente paterna e auditorias de prescrição sem acompanhamento da prole.
- **Avaliação em texto completo:** Leitura abrangente dos artigos selecionados para confirmar conformidade com os critérios PICO. Foram incluídos estudos observacionais primários com dados quantitativos sobre malformações anatômicas, crescimento somático e neurodesenvolvimento de longo prazo, bem como modelos mecanicistas celulares/translacionais e revisões sistemáticas de linha de base.

3.3 Extração e categorização de dados

A extração de informações de estudos elegíveis foi realizada de forma padronizada em uma matriz analítica de evidências, cobrindo as seguintes variáveis:

- A extração foi realizada de forma padronizada em uma matriz analítica de evidências, abrangendo: identificação do estudo, características da amostra, regime terapêutico e gradiente de dose (≤650 mg/dia, 700-1.000 mg/dia e ≥1.450-1.500 mg/dia), desfechos globais e de órgãos-alvo de MCM (critérios EUROCAT/CDC), desfechos de crescimento somático e testes psicométricos padronizados.

3.4 Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés

A avaliação de risco de viés foi realizada usando a Escala Newcastle-Ottawa (NOS), analisando seleção (0-4 estrelas), comparabilidade (0-2 estrelas) e resultado/exposição (0-3 estrelas). Para revisões sistemáticas e modelos experimentais pré-clínicos, a avaliação foi adaptada dos domínios estruturais AMSTAR-2 e ARRIVE/SYRCLE. Escores de 7 a 9 estrelas foram classificados como de alta qualidade metodológica, e de 5 a 6 estrelas como qualidade moderada.

Tabela 2. Avaliação da qualidade metodológica e do risco de viés dos 21 estudos incluídos (Escala Newcastle-Ottawa - NOS/adaptações).

Nº	Estudo (Autor, Ano)	Desenho metodológico	Seleção (0–4 ★)	Comparabilidade (0–2 ★)	Resultado/ Exposição (0–3 ★)	Pontuação total (0–9 ★)	Classificação de Qualidade
1	Hope & Harris (2023)	Revisão sistemática / *State of the Art*	★★★★	★★	★★	8/9	Alta qualidade *
2	da Costa et al. (2018)	Estudo experimental *In Vitro* (NPCs)	★★★	★★	★★	7/9	Alta qualidade**

3	Conei et al. (2024)	Revisão Narrativa / Modelo Biológico	★★★	★	★★	6/9	Qualidade moderada
4	Allen et al. (2026)	Coorte populacional transversal	★★★	★★	★★	7/9	Alta qualidade
5	Jiménez et al. (2023)	Coorte clínica prospectiva	★★★	★	★★	6/9	Qualidade moderada
6	Jazayeri et al. (2018)	Coorte Prospectiva (APR)	★★★	★	★★	6/9	Qualidade moderada
7	Battino et al. (2024)	Coorte internacional de prospectividade (EURAP)	★★★★	★★	★★★	9/9	Alta qualidade
8	Cohen et al. (2023)	Coorte populacional de registros (NorPreSS)	★★★★	★★	★★★	9/9	Alta qualidade
9	Perucca et al. (2026)	Coorte internacional de prospectividade (EURAP)	★★★★	★★	★★★	9/9	Alta qualidade
10	Galappatthy et al. (2018)	Coorte prospectiva comparativa	★★★	★	★★	6/9	Qualidade moderada
11	Stjerna et al. (2024)	Coorte Neurocognitiva Prospectiva (NCEP)	★★★	★★	★★	7/9	Alta qualidade

12	Bromley et al. (2019)	Estudo Analítico Transversal / Coorte Clínica	★★★	★	★★	6/9	Qualidade moderada
13	Bluett-Duncan et al. (2023)	Estudo multicêntrico transversal (ConcePTION)	★★★	★	★★	6/9	Qualidade moderada
14	Paton et al. (2018)	Auditoria clínica nacional transversal (POMH-UK)	★★★	★	★★	6/9	Qualidade moderada
15	Cohen et al. (2024)	Coorte Multinacional de População (InPreSS)	★★★★	★★	★★★	9/9	Alta qualidade
16	Fietz et al. (2024)	Coorte prospectiva de teratologia (Embryotox)	★★★★	★★	★★★	9/9	Alta qualidade
17	Miškov et al. (2016)	Coorte prospectiva controlada	★★★	★	★★	6/9	Qualidade moderada
18	Conei et al. (2025)	Estudo experimental *in vivo* (Murino)	★★★	★★	★★	7/9	Alta qualidade **
19	Conei et al. (2021)	Estudo experimental *in vivo* (Murino)	★★★	★★	★★	7/9	Alta qualidade **
20	Valentino et al. (2024)	Revisão sistemática triaxial	★★★★	★★	★★	8/9	Alta qualidade *
21	Jentink et al. (2010)	Estudo caso-controle baseado em população (EUROCAT)	★★★★	★	★★★	8/9	Alta qualidade

**Avaliação adaptada de acordo com os domínios AMSTAR-2 / PRISMA 2020 para revisões sistemáticas.*

***Avaliação adaptada de acordo com as diretrizes ARRIVE/SYRCLE para modelos laboratoriais experimentais.*

Justificativas técnicas individuais:

1. *Hope & Harris (2023):* Revisão baseada em evidências de múltiplos registros internacionais; perde 1 ponto pela síntese narrativa.
2. *da Costa et al. (2018):* Modelo in vitro de alta precisão em NPCs humanos com microscopia eletrônica; perde pontos na extrapolação clínica direta.
3. *Conei et al. (2024):* Síntese sobre estresse oxidativo gonadal e modulação pela vitamina E; perde pontos para o design narrativo.
4. *Allen et al. (2026):* Grande amostra populacional com modelo multivariado; perde pontos devido à omissão de dados nas covariáveis.
5. *Jiménez et al. (2023):* Coorte prospectiva de centro terciário com acompanhamento perinatal; perde pontos pelo tamanho da amostra em VPA (n=17).
6. *Jazayeri et al. (2018):* Isola o efeito teratogênico de patologias não epiléticas; perde pontos para amostra psiquiátrica pequena (n=9).
7. *Battino et al. (2024):* Coorte EURAP (n=9.840) com registro pré-concepcional prospectivo e ajuste multivariado completo.
8. *Cohen et al. (2023):* Coorte NorPreSS (n=4,8 milhões) com estratificação de propensão fina em 50 camadas.
9. *Perucca et al. (2026):* Registro EURAP (n=15.893) analisando percentis de Hadlock usando modelos lineares mistos (GLMM).
10. *Galappatthy et al. (2018):* Coorte comparativa em um país com recursos limitados; perde pontos por mudanças de amostra modesta e medicação intrauterina.
11. *Stjerna et al. (2024):* Protocolo EURAP NCEP com avaliação psicométrica cega aos 6 anos de idade e controle para QI materno.
12. *Bromley et al. (2019):* Caracterização psicométrica precisa do VFC; desenho transversal com controles normativos baseados na população.
13. *Bluett-Duncan et al. (2023):* Estudo multicêntrico de fenótipos neurocomportamentais; possível viés de seleção devido ao recrutamento em associações.

14. *Paton et al. (2018):* Auditoria nacional representativa em 55 centros do NHS; baseia-se em registros secundários em prontuários médicos.
15. *Cohen et al. (2024):* Consórcio InPreSS (n=50.905 gestantes) com meta-análises de efeito fixo para avaliar duoterapias.
16. *Fietz et al. (2024):* Coorte embrionotóxica com compatibilidade 1:3 e confirmação pediátrica; análise dose-resposta e descontinuação precoce.
17. *Mišković et al. (2016):* Coorte controlada no manejo pré-concepcional; amostra reduzida no braço de VPA.
18. *Conei et al. (2025):* Estudo controlado de muros com dosimetria fixa e análise morfométrica computadorizada do Shh.
19. *Conei et al. (2021):* Estudo de Murine com reconstrução tridimensional e imunohistoquímica quantitativa serial de morfógenos testiculares.
20. *Valentino et al. (2024):* Uma revisão sistemática triaxial compilando 122 estudos e 27 milhões de registros com diretrizes PRISMA.
21. *Jentink et al. (2010):* Estudo caso-controle baseado na população (EUROCAT, 3,8 milhões de nascimentos) com estimativas ajustadas de OR.

3.5 Síntese e análise de dados

Os dados foram agrupados e sintetizados de forma qualitativa e descritiva, organizados em três eixos clínicos complementares:

1. Teratogênese estrutural e malformações maiores: análise do risco relativo, razão de chances e espectro de anomalias anatômicas associadas ao medicamento;
2. Crescimento fetal, complicações perinatais e manejo integrado: avaliação dos percentis de peso ao nascer, recém-nascidos pequenos para a idade gestacional (SGA) e estratégias de planejamento gestacional;
3. Teratogênese neurocognitiva, QI e neurodesenvolvimento: avaliação dos escores verbais e totais, transtornos comportamentais e impacto funcional na infância e na vida adulta.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Seleção dos Estudos e Fluxograma PRISMA

A busca bibliográfica eletrônica com aplicação de filtros metodológicos identificou um total de 221 registros [PubMed/MEDLINE: n = 91; BVS/LILACS: n = 78; SciELO: n = 52]. Após a remoção de 36 registros duplicados, 185 artigos foram submetidos à triagem por título e resumo. Desses, 156 foram excluídos por não atenderem aos critérios de inclusão predefinidos (fora do escopo temático PICO: n = 112; modelos animais ou *in vitro* pré-clínicos não correlacionados à clínica: n = 24; exposição paterna isolada: n = 11; relatos de caso isolados e séries anedóticas: n = 6; auditorias sem seguimento da prole: n = 3).

Foram recuperados e avaliados na íntegra 29 artigos. A leitura crítica detalhada resultou na exclusão de 8 estudos por razões metodológicas justificadas (dados quantitativos insuficientes: n = 3; ausência de estratificação isolada para VPA: n = 2; sobreposição redundante de coortes sem acréscimo de dados: n = 2; critérios diagnósticos de malformação não padronizados: n = 1). Dessa forma, 21 estudos compuseram a síntese qualitativa e a matriz de evidências definitiva.

IDENTIFICAÇÃO

Registros identificados em buscas eletrônicas (n = 221)

[91: PubMed/MEDLINE; 78: BVS/LILACS; 52: SciELO]

↓

TRIAGEM

Registros triados por título e resumo (n = 185)

[Após remoção de 36 duplicatas]- Excluídos na triagem inicial (n = 156)

↓

ELEGIBILIDADE

Artigos completos avaliados para elegibilidade (n = 29)

- Excluídos na leitura crítica com justificativa (n = 8)

↓

INCLUSÃO

Estudos incluídos na síntese qualitativa e matriz analítica (n = 21)

• Eixo 1: Teratogênese estrutural e malformações maiores (n = 8)

• Eixo 2: Crescimento fetal e manejo perinatal (n = 4)

• Eixo 3: Neurodesenvolvimento, cognição e QI (n = 4)

• Eixo 4: Mecanismos biológicos e farmacovigilância (n = 5)

Apresentação e Análise dos Resultados Obtidos

Eixo 1: Teratogênese Estrutural e Malformações Congênitas Maiores

A análise dos dados epidemiológicos consolidados confirmou que o ácido valproico apresenta o perfil teratogênico estrutural mais desfavorável entre todos os fármacos antiepilépticos avaliados. Na grande coorte multinacional EURAP (N = 9.840 gestações em monoterapia), a prevalência de malformações congênitas maiores (MCM) sob monoterapia de VPA foi de 9,9% (IC 95%: 8,5–11,5%), índice significativamente superior ao observado para levetiracetam (2,5%), oxcarbazepina (2,9%) e lamotrigina (3,1%). Na coorte de base populacional escandinava NorPreSS (N = 4.882.268 conceptos), o VPA associou-se a uma taxa de MCM de 7,83% frente a 3,04% na população não exposta (aRR 2,05; IC 95%: 1,70–2,46) (2). Semelhantemente, dados do centro alemão Embryotox registraram 8,7% de MCM no grupo VPA contra 3,4% no grupo controle (aOR 2,61; IC 95%: 1,51–4,50) (1,3).

O tropismo fenotípico anatômico caracterizou-se por um risco desproporcional para hipospádia (aRR 6,47 no NorPreSS e aOR 19,49 no Embryotox), defeitos do tubo neural como espinha bífida (aOR 12,7 no EUROCAT), fendas orofaciais (aRR 3,21), cardiopatias congênitas septais, microcefalia grave (aOR 6,65) e pé torto congênito (aRR 5,04). A magnitude do risco estrutural evidenciou forte relação dose-dependente: dados da coorte Embryotox indicaram que cada incremento materno de 100 mg/dia no primeiro trimestre aumentou o risco de MCM em 15% (OR 1,15; IC 95%: 1,08–1,23), enquanto o registro EURAP demonstrou que doses superiores a 1.450 mg/dia alcançaram uma taxa crítica de malformações de 25,2% (aOR 14,27 vs. levetiracetam). No âmbito da prevenção primária farmacológica, a coorte internacional InPreSS demonstrou que a substituição de VPA em monoterapia por biterapia de lamotrigina e levetiracetam proporcionou uma redução de 59%

no risco relativo de malformações maiores (aRR 0,41; IC 95%: 0,24–0,69). Em contrapartida, a interrupção precoce antes da 5ª semana gestacional atenuou o índice de MCM para 4,2% (aOR 1,24), aproximando-se do nível basal (1-5).

Eixo 2: Crescimento Fetal, Desfechos Perinatais e Manejo Clínico

A interferência intrauterina do VPA estendeu-se ao desenvolvimento somático fetal. Na investigação do registro EURAP conduzida por Perucca et al. (N = 15.893 conceptos), a exposição ao VPA associou-se a uma redução estatisticamente significativa no percentil de peso ao nascer (b = -2,54; IC 95%: -4,50 a -0,58) e a um aumento no risco de concepto pequeno para a idade gestacional (PEG; aOR 1,31; IC 95%: 1,07–1,61). Constatou-se ainda um efeito cumulativo em esquemas de politerapia: o coeficiente de decréscimo ponderal agravou-se linearmente com o número de fármacos associados, atingindo b = -14,18 em regimes compostos por 4 ou mais antiepilépticos (6).

Em contextos de recursos limitados (Sri Lanka), a coorte de Galappatthy et al. apontou um risco quase três vezes maior de baixo peso ao nascer (RR 2,8; p = 0,049), com repercussões no crescimento estatoponderal e perímetro cefálico evidentes aos 3 a 6 meses de vida pós-natal, além de filtrum labial liso em 28,07% dos expostos (RR 11,3; p = 0,01). Em contrapartida, modelos integrados de planejamento pré-concepcional multidisciplinar demonstraram eficácia comprovada, reduzindo as perdas gestacionais e abortamentos espontâneos de 16,1% para 4,16% (7,8).

Eixo 3: Teratogênese Neurocognitiva, QI e Neurodesenvolvimento

Os danos funcionais ao sistema nervoso central manifestaram-se de maneira precoce e persistente. No protocolo neurocognitivo EURAP NCEP (Stjerna et al., N = 162), crianças avaliadas aos 6–7 anos apresentaram escores de quociente de inteligência verbal (QIV) significativamente rebaixados sob exposição ao VPA em comparação a levetiracetam e lamotrigina, com 15% exibindo QIV em faixa limítrofe/subnormal (< 85), além de prejuízos em compreensão de instruções verbais (p < 0,001) e memória de reconhecimento de faces (p < 0,001). Na coorte britânica de indivíduos com síndrome fetal pelo valproato (SFV) avaliada por Bromley et al., a pontuação média do QI total situou-se 19,55 pontos abaixo da média populacional normativa, com 26% dos pacientes preenchendo critérios para deficiência intelectual franca (QI < 70) e 74% demandando suporte educacional formal contínuo (9,10).

Na coorte multicêntrica ConcePTION (Bluett-Duncan et al.), 62,9% dos pacientes com espectro fetal por valproato foram diagnosticados com transtorno do espectro autista (TEA), taxa aproximadamente 60 vezes superior ao basal populacional. Adicionalmente, verificaram-se taxas expressivas de disfunção do processamento sensorial (80,6%) e TDAH (24,5%), com mais de 90% dos pacientes acumulando três ou mais domínios neuropsicológicos cronicamente afetados. A síntese sistemática triaxial de Valentino et al. ratificou que a suplementação periconcepcional com ácido fólico, embora associada a benefícios funcionais no desenvolvimento da linguagem, foi incapaz de neutralizar o dano morfológico estrutural induzido pelo valproato (11,12).

Eixo 4: Mecanismos Biológicos Translacionais e Farmacovigilância

Estudos translacionais esclareceram as bases fisiopatológicas subjacentes aos achados clínicos. O ensaio ultraestrutural de da Costa et al. em progenitores neurais humanos (NPCs) revelou que o VPA induz desorganização, fragmentação e perda de cristas mitocondriais de forma dose-dependente, elevando a fração de mitocôndrias anômalas de 8% no controle para 58% (0,01mM), 69% (0,1mM) e 87% (1,0mM), desencadeando colapso bioenergético precoce (13). Modelos experimentais murinos desenvolvidos por Conei et al. demonstraram que o VPA bloqueia vias morfogenéticas cruciais, suprimindo a expressão de *Sonic Hedgehog* (Shh) no tecido tegumentar e alterando os morfógenos *Desert Hedgehog* (Dhh), IGF-1 e FGF-2 na transição epitélio-mesenquimal gonadal; tal cascata lesional foi associada ao estresse oxidativo intenso e suscetível à atenuação experimental por antioxidantes como a vitamina E (14–16).

No entanto, no âmbito da farmacovigilância e auditoria de práticas clínicas no Reino Unido (POMH-UK, Paton et al., N = 6.705), constatou-se que 24% das mulheres em idade fértil com transtorno bipolar continuavam em uso de valproato, e apenas 50% possuíam documentação clínica formal acerca dos riscos teratogênicos e necessidade de contracepção eficaz, reforçando o hiato entre as diretrizes regulatórias e a prática assistencial cotidiana (17).

CONCLUSÃO

Síntese dos Achados e Resposta ao Objetivo

Os achados consolidados desta revisão sistemática confirmam que a teratogenicidade associada ao ácido valproico abrange um espectro sindrômico triaxial amplo, simultâneo e com correlação dose-dependente linear. A exposição intrauterina durante as janelas críticas da organogênese (primeiro trimestre) compromete de forma direta:

1. A integridade estrutural e anatômica: expressa por uma incidência global de malformações congênitas maiores (MCM) entre 7,8% e 9,9% em monoterapia geral, com um tropismo lesional preferencial para hipospádia (aOR de até 19,49), defeitos de fechamento do tubo neural (espinha bífida, aOR 12,7), fendas orofaciais, cardiopatias congênitas septais e microcefalia grave (aOR 6,65). Cada incremento materno de 100 mg/dia no primeiro trimestre aumenta o risco de MCM em 15% (OR 1,15), ultrapassando a taxa crítica de 25% em doses superiores a 1.450 mg/dia.

2. O crescimento somático fetal: evidenciado pela redução significativa no percentil de peso ao nascer (b = -2,54) e elevação no risco de conceptos pequenos para a idade gestacional (PEG; aOR 1,31), efeito este agravado cumulativamente em regimes de politerapia (b = -14,18 para ≥ 4 fármacos) e traduzido clinicamente por déficits no perímetro cefálico e ganho ponderoestatural persistentes na infância.

3. A trajetória neurocognitiva e comportamental a longo prazo: caracterizada por uma queda média de até 19,5 pontos no quociente de inteligência (QI) total, rebaixamento desproporcional do QI verbal, perda da capacidade de compreensão de instruções e memória facial, além de prevalências alarmantes de transtorno do espectro autista (62,9%), disfunção de integração sensorial (80,6%) e TDAH (24,5%) em indivíduos com o fenótipo clínico do espectro valproico.

Modelos mecanísticos translacionais corroboram que esse dano não decorre de um mecanismo único, mas de uma cascata biológica multifatorial que engloba a inibição das enzimas histona desacetilases (HDAC), toxicidade ultraestrutural e fragmentação de cristas mitocondriais, desregulação de vias de sinalização morfogenéticas (*Sonic Hedgehog* e *Desert Hedgehog*) e estresse oxidativo embrionário descontrolado.

Implicações Clínicas e Diretrizes de Prevenção Primária

Do ponto de vista da intervenção clínica, a suplementação periconcepcional com ácido fólico, embora indispensável para a neuroproteção funcional e desenvolvimento cognitivo da linguagem, revelou-se ineficaz para neutralizar ou reverter o dano teratogênico anatômico estrutural provocado pelo valproato.

Dessa forma, o padrão assistencial preventivo para mulheres em idade fértil exige uma abordagem multidisciplinar proativa que priorize a não prescrição do valproato e o planejamento pré-concepcional rigoroso. Recomenda-se a transição programada (meses antes da concepção) para monoterapias com perfis teratogênicos comprovadamente inferiores, como a lamotrigina (3,1%) e o levetiracetam (2,5%), ou para a biterapia ativa lamotrigina + levetiracetam, a qual demonstrou reduzir o risco de malformações maiores em 59% (aRR 0,41). Nos casos de epilepsias refratárias onde a manutenção do ácido valproico for clinicamente insubstituível, impõe-se a restrição posológica ao menor nível terapêutico eficaz (≤ 650 a 700 mg/dia), fracionando a administração diária para evitar picos plasmáticos e abolindo terminantemente suspensões abruptas não supervisionadas, as quais desencadeiam descontrole convulsivo materno grave, estado de mal epiléptico e risco iminente de SUDEP.

REFERÊNCIAS

1. Hope OA, Harris KMJ. Management of epilepsy during pregnancy and lactation. BMJ. 2023;382:e074630. doi:10.1136/bmj-2022-074630

2. da Costa RM, Karmirian K, Rehen SK. Deformation of Mitochondrial Cristae in Human Neural Progenitor Cells Exposed to Valproic Acid. An Acad Bras Cienc. 2018;90(2 Suppl 1):2223-2232. doi:10.1590/0001-3765201820170762

3. Conei D, Rojas M, Santamaría L, Risopatrón J. Teratogenicity of valproic acid: can reverse its possible effects on testicular development with vitamin E? Int J Morphol. 2024;42(4):1111-8. doi:10.4067/S0717-95022024000401111

4. Allen SE, Wardle MT, Moyano LM, Vilchez P, Bustos JA, Garcia HH, et al. Treatment patterns and access among people with epilepsy of childbearing potential in Peru. Front Neurol. 2026;17:1916569. doi:10.3389/fneur.2026.1916569

5. Jiménez M, Grau-López L, Ciurans J, García-Esperón C, Fumanal A, Barambio S, et al. Epilepsy and pregnancy. Factors associated with epileptic seizures during pregnancy. Neurología (Engl Ed). 2023;38(2):106-113. doi:10.1016/j.nrleng.2020.04.029

6. Jazayeri D, Graham J, Hitchcock A, O'Brien TJ, Vajda FJE. Outcomes of pregnancies in women taking antiepileptic drugs for non-epilepsy indications. Seizure. 2018;56:111-114. doi:10.1016/j.seizure.2018.02.009

7. Battino D, Tomson T, Bonizzoni E, Craig J, Perucca E, Sabers A, et al. Risk of major congenital malformations and exposure to antiseizure medication monotherapy. JAMA Neurol. 2024;81(5):481-489. doi:10.1001/jamaneurol.2024.0258

8. Cohen JM, Alvestad S, Cesta CE, Bjørk MH, Leinonen MK, Nørgaard M, et al. Comparative safety of antiseizure medication monotherapy for major malformations. Ann Neurol. 2023;93(3):551-562. doi:10.1002/ana.26561

9. Perucca P, Malpas CB, Berry-Noronha A, Walker SP, Kalincik T, Moche Kamga B, et al. Antiseizure medication use in pregnancy and the risk of poor fetal growth in the EURAP international registry: a prospective cohort study. Lancet Neurol. 2026;25(9):840-851. doi:10.1016/S1474-4422(26)00216-4

10. Galappatthy P, Liyanage CK, Lucas MN, Jayasekara DTLM, Abhayaratna SA, Weeraratne C, et al. Obstetric outcomes and effects on babies born to women treated for epilepsy during pregnancy in a resource limited setting: a comparative cohort study. BMC Pregnancy Childbirth. 2018;18(1):230. doi:10.1186/s12884-018-1857-3

11. Stjerna S, Huber-Mollema Y, Tomson T, Perucca E, Battino D, Craig J, et al. Cognitive outcomes after fetal exposure to carbamazepine, lamotrigine, valproate or levetiracetam monotherapy: data from the EURAP neurocognitive extension protocol. Epilepsy Behav. 2024;159:110024. doi:10.1016/j.yebeh.2024.110024

12. Bromley RL, Baker GA, Clayton-Smith J, Wood AG. Intellectual functioning in clinically confirmed fetal valproate syndrome. Neurotoxicol Teratol. 2019;71:16-21. doi:10.1016/j.ntt.2018.11.003

13. Bluett-Duncan M, Astill D, Charbak R, Clayton-Smith J, Cole S, Cook PA, et al. Neurodevelopmental outcomes in children and adults with Fetal Valproate Spectrum Disorder: a contribution from the ConcePTION project. Neurotoxicol Teratol. 2023;100:107292. doi:10.1016/j.ntt.2023.107292

14. Paton C, Cookson J, Ferrier IN, Bhatti S, Fagan E, Barnes TRE. A UK clinical audit addressing the quality of prescribing of sodium valproate for bipolar disorder in women of childbearing age. BMJ Open. 2018;8(4):e020450. doi:10.1136/bmjopen-2017-020450

15. Cohen JM, Alvestad S, Suarez EA, Schaffer A, Selmer RM, Havard A, et al. Comparative risk of major congenital malformations with antiseizure medication combinations vs valproate monotherapy in pregnancy. Neurology. 2024;102(2):e207996. doi:10.1212/WNL.0000000000207996

16. Fietz AK, Onken M, Padberg S, Schaefer C, Dathe K. Impact of maternal first trimester treatment regimen on the outcome of valproate exposed pregnancies: an observational Embryotox cohort study. Sci Rep. 2024;14(1):674. doi:10.1038/s41598-023-50669-1

17. Miškov S, Gjergja Juraški R, Mikula I, Bašić S, Bošnjak Pašić M, Košec V, et al. The Croatian model of integrative prospective management of epilepsy and pregnancy. Acta Clin Croat. 2016;55(4):535-548. doi:10.20471/acc.2016.55.04.02

18. Conei D, Saint-Pierre G, Muñoz-Cofré R. Efecto inmunohistoquímico de la vitamina E y el ácido valproico en el desarrollo de epidermis y folículos pilosos. Int J Morphol. 2025;43(1):203-8. doi:10.4067/S0717-95022025000100203

19. Conei D, Rojas M, Santamaría L, Risopatrón J. Effects of vitamin E on the epithelial-mesenchymal transition in testicular development exposed to valproic acid. Int J Morphol. 2021;39(4):947-55. doi:10.4067/S0717-95022021000400947

20. Jentink J, Loane MA, Dolk H, Barisic I, Garne E, Morris JK, et al. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. N Engl J Med. 2010;362(23):2185-2193. doi:10.1056/NEJMoa0907328

21. Valentino K, Teopiz KM, Kwan ATH, Le GH, Wong S, Rosenblat JD, et al. Anatomical, behavioral, and cognitive teratogenicity associated with valproic acid: a systematic review. CNS Spectr. 2024;29(6):604-610. doi:10.1017/S1092852924002311