Relação entre o uso anticonvulsivantes durante a gestação e o desenvolvimento do transtorno do espectro autista

Relationship between the use of anticonvulsants during pregnancy and the development of autism spectrum disorder

Jarlanne Ferreira Diniz[1]
Heloísa Vidal Belo Maia[2]
Paloma Monique Santos[3]
Ana Júlia de Almeida Fernandes[4]
Alysson Vinícius Evangelista Pontes[5]
Raquel Bezerra de Sá de Sousa Nogueira[6]

RESUMO

O objetivo deste estudo foi esclarecer os principais riscos da exposição aos medicamentos anticonvulsivantes (MACs) durante o período gestacional e relacionar os efeitos dessa medicação com o Transtorno do Espectro Autista (TEA). Trata-se de uma Revisão Integrativa da Literatura, por meio das principais bases de dados: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *National Library of Medicine* (PubMed), *Cochrane library (*COCHRANE) e a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), com Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), *"Autism Spectrum Disorder" AND "Prenatal Exposure Delayed Effects" AND "Anticonvulsants.* Acrescido do operador booleano *AND.* Aplicando os critérios de inclusão e exclusão, restaram 14 artigos na amostra final. Os estudos revisados sugerem um impacto prejudicial e risco elevado de TEA para as crianças, as quais foram expostas ao uso do ácido valproico, topiramato e carbamazepina no período gestacional, enquanto a lamotrigina mostrou-se um pouco mais seguro que os demais. Durante as análises, houve limitações, dentre elas, a maioria dos estudos não esclareceu sobre as dosagens das medicações anticonvulsivantes que podem desencadear alterações no neurodesenvolvimento das crianças. Por fim, podemos sugerir que o uso de MACs está associado com maiores riscos para o desenvolvimento do TEA, em crianças expostas durante o período intrauterino. No entanto, mais estudos são necessários, devido à complexidade das medicações e à diversidade dos sintomas adversos.

Palavras-chave: Transtorno do Espectro autista; Efeitos tardios da exposição Pré-Natal; Anticonvulsivantes.

ABSTRACT

The aim of this study was to clarify the main risks of exposure to anticonvulsant medication during pregnancy and to relate the effects of this medication to Autism Spectrum Disorder (ASD). This is an Integrative Literature Review, using the main databases: Virtual Health Library (VHL), National Library of Medicine (PubMed), Cochrane library (COCHRANE) and the Scientific Electronic Library Online (SciELO), with Health Sciences Descriptors (DeCS), “Autism Spectrum Disorder” AND “Prenatal Exposure Delayed Effects” AND “Anticonvulsants. Plus, the Boolean operator AND. Applying the inclusion and exclusion criteria, 14 articles remained in the final sample. The studies reviewed suggest a detrimental impact and high risk of ASD for children, who were exposed to the use of valproic acid, topiramate and carbamazepine in the gestational period, while lamotrigine proved to be slightly safer than the others. There were limitations to the analysis, including the fact that most of the studies did not clarify the dosages of anticonvulsant medications that can trigger changes in children's neurodevelopment. Finally, we can suggest that the use of MACs is associated with greater risks for the

[1]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB. E-mail: jarlannediniz@med.fiponline.edu.br
[2]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB. E-mail: heloisamaia@med.fiponline.edu.br
[3]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB. E-mail: palomasantos@med.fiponline.edu.br
[4]Estudante de medicina pelo Instituição: Centro Universitário de Patos, Patos-PB. E-mail: anafernandes@med.fiponline.edu.br
[5]Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário de Patos (UNIFIP), Patos-PB. E-mail: alyssonvinicius-2010@hotmail.com
[6]farmacêutica pela Universidade Federal da Paraíba-UFPB, Mestrado e doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba- UFPB, docente do Centro Universitário de Patos-UNIFIP. Patos-PB. E-mail: raquelsousa@fiponline.edu.br

development of ASD in children exposed during the intrauterine period. However, more studies are needed due to the complexity of the medications and the diversity of adverse symptoms.
Keywords: Autism Spectrum Disorder; Prenatal Exposure Delayed Effects; Anticonvulsants.

INTRODUÇÃO

Aproximadamente 3 a 7 em cada 1.000 mulheres grávidas têm epilepsia. O tratamento primário é a farmacoterapia com medicamentos anticonvulsivantes (MACs). Preocupações sobre a segurança dos MACs na gravidez foram levantadas, pois a pesquisa mostrou o risco de resultados adversos no parto e transtornos do neurodesenvolvimento, como transtorno do espectro autista (TEA) e transtorno do déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) em crianças expostas (Wiggs *et al.*, 2020).

O transtorno do espectro autista (TEA) é caracterizado por sociabilidade reduzida, habilidades comunicativas diminuídas e comportamentos repetitivos. Os sintomas estão presentes no período inicial do desenvolvimento, embora possam não se manifestar completamente até que as demandas sociais excedam as capacidades limitadas. A prevalência do TEA na população total é estimada em até 1 em cada 38 crianças, e os relatórios mostram que ela continua aumentando (Seiiffe *et al.*, 2022).

A exposição ao ácido valpróico (AVP) no útero causa defeitos no desenvolvimento neural, por vezes com efeitos comportamentais. A prevalência de transtorno do espectro autista (TEA) em crianças expostas ao AVP no período pré-natal varia entre 8% a 15%, em oposição a uma prevalência na população em geral de 6%-1%.Na população em geral, os homens têm três a quatro vezes mais probabilidade de ter TEA do que as mulheres (Honybun *et al.,*2021).

As evidências sobre a exposição fetal ao topiramato e os resultados comportamentais/neurodesenvolvimentais subsequentes são limitadas, mas um estudo recente de registros de saúde populacional dos países nórdicos demonstrou que o topiramato está associado a um risco aumentado de transtorno do espectro autista. Um estudo anterior de registros de saúde populacional da Dinamarca encontrou um risco elevado de deficiência de aprendizagem para crianças expostas ao topiramato (Knight *et al.*, 2023).

Os MACs são teratogênicos e podem aumentar o risco de distúrbios do neurodesenvolvimento. Estudos anteriores mostraram um risco 3 a 5 vezes maior de transtorno do espectro autista (TEA) e deficiência intelectual (DI) em crianças após exposição pré-natal ao valproato. No entanto, para a maioria dos outros MACs, o risco de distúrbios do neurodesenvolvimento após a exposição pré-natal permanece incerto, apesar de seu uso

frequente. O risco é desconhecido para terapias combinadas comumente usadas, mas em alguns pacientes, o controle das convulsões só pode ser alcançado pela combinação de diferentes MACs (Bjørk *et al*., 2022).

O objetivo deste estudo foi esclarecer os principais riscos da exposição aos medicamentos anticonvulsivantes durante o período gestacional e relacionar os efeitos dessa medicação com o Transtorno do Espectro Autista (TEA). A importância desse artigo é justificada pela crescente preocupação do uso dos MACs na gestação e quais os riscos para mãe e criança, para muitas mulheres com diagnóstico de epilepsia, engravidar torna-se um desafio. Dessa forma, deve haver um equilíbrio de risco benefício e esclarecimento sobre efeitos e segurança das medicações antiepilépticas.

MÉTODO

Para a construção do artigo, utilizou-se o método de Revisão Integrativa de Literatura (RIL). Esse método permite a análise de pesquisas já existentes para obter resultados e conclusões gerais sobre o tema investigado, proporcionando uma visão abrangente do conhecimento científico disponível. A realização desta pesquisa seguiu as seguintes etapas: 1) elaborar o tema do estudo; 2) realizar o levantamento de artigos científicos; 3) organizar os dados coletados; 4) interpretar e avaliar artigos do estudo e 5) apresentar e divulgar a revisão (Beyea; Nicoll,1998).

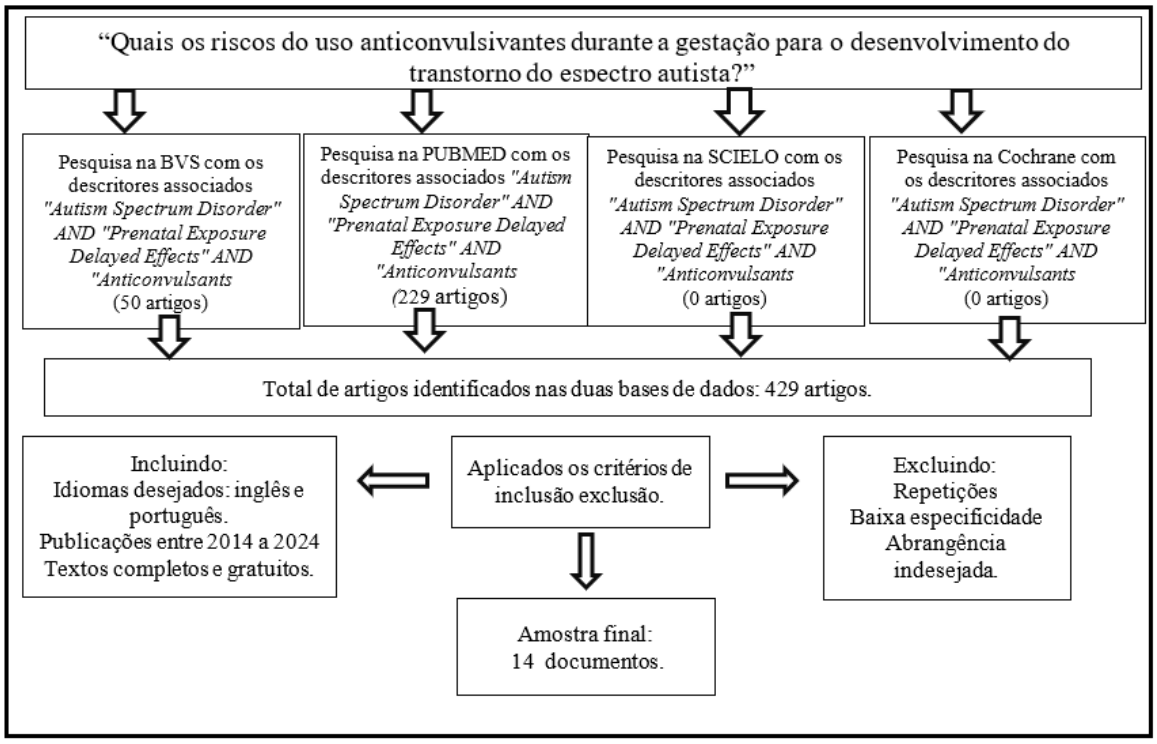
Na primeira etapa, referente à elaboração do tema de estudo, foi formulada a seguinte questão norteadora: “Quais os riscos do uso anticonvulsivantes durante a gestação para o desenvolvimento do transtorno do espectro autista? ”.

Na segunda etapa, o levantamento dos artigos científicos foi realizado utilizando as bases de dados eletrônicas: Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), *National Library of Medicine* (PubMed), *Cochrane library* (COCHRANE) e a *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Com os Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): *"Autism Spectrum Disorder" AND "Prenatal Exposure Delayed Effects" AND "Anticonvulsants”.* Resultando em uma amostra inicial de 279 artigos.

Os estudos foram analisados nos meses de junho, julho e agosto de 2024 e obteve-se a seleção descrita na figura 1 mostrando os critérios de inclusão e exclusão de forma clara e objetiva, classificando sua importância no estudo de acordo com a análise de abrangência e especificidade, ignorando artigos repetidos nas bases de dados, eliminando aqueles que não

respondiam diretamente a pergunta norteadora e incluindo o tipo de idioma, finalmente, contabilizou-se uma amostra final de 14 artigos para o estudo.

Figura 1: Fluxograma da seleção de artigos



Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

Em seguida, já com a amostra final determinada, realizou-se a leitura analítica, cuja finalidade foi ordenar e sumarizar as informações contidas nos artigos selecionados para responder o objetivo da pesquisa (Lima; Mioto, 2007).

Na terceira etapa, referente à organização dos dados coletados, utilizou-se um instrumento próprio para a coleta de dados, visando anotar as informações mais relevantes para atender aos objetivos da pesquisa. O instrumento contemplou ano de publicação, autor, título, idioma, país, periódico e tipo de estudo.

Na quarta etapa, referente à apresentação dos resultados sobre complicações pós-operatórias em cirurgia geral, as informações mais relevantes de cada artigo científico foram descritas de maneira detalhada. Os dados foram organizados de forma resumida e individualizada, facilitando a análise crítica da amostra.

Na quinta etapa, referente à interpretação e avaliação dos artigos, a categorização baseou-se na incidência do conteúdo e nas características presentes nos estudos selecionados.

Assim, o conteúdo foi dividido em três temas principais e recorrentes: Transtorno do Espectro do Autismo, efeitos retardados da exposição pré-natal, anticonvulsivantes.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para realização desta revisão integrativa foram utilizados 14 artigos publicados entre os anos de 2014 e 2024. Os artigos foram extraídos das bases de dados *Medical Publisher* (PUBMED), *Biblioteca Virtual em Saúde* (BVS) e *Cochrane Library*. Quanto ao idioma, foram originalmente publicados em inglês (100%; n=14). No que se refere às revistas em que esses artigos foram extraídos, os periódicos com maior destaque foram: Neurology: (n= 21,42%), CNS spectrums (n= 7,1%), The New England Journal Of Medicine (n= 7,1%), Drug Safety (n= 7,1%), Epilepsy & Behavior (n= 7,1%), JAMA Neurol (n= 7,1%), Epilepsy (n= 7,1%), Int J Mol Sci (n= 7,1%), Birth defects research (n=7,1%), European Journal of Epilepsy (n= 7,1%), BMJ open (7,1%) e Epilepsy (n=1).

Quadro 1: Caracterização geral dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores/Ano	**Título**	**Idioma e País**	**Título do Periódico**	**Tipo de Estudo**
Bjørk *et al.* (2022)	Association of Prenatal Exposure to Antiseizure Medication with Risk of Autism and Intellectual Disability.	Inglês/ Noruega	JAMA Neurol	Estudo de coorte
Blaszczyk *et al.* (2022)	Epilepsy in Pregnancy-Management Principles and Focus on Valproate.	Inglês / Polônia	Int J Mol Sci	Estudo observacional
Dudukina *et al.* (2023)	Prenatal exposure to pregabalin, birth outcomes and neurodevelopment–a population-based cohort study in four Nordic countries.	Inglês/Dinamarca	Drug Safety	Revisão sistemática
Gentile *et al.* (2014)	Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions.	Inglês/ Itália	CNS spectrums	Revisão Sistemática
Hernández-Díaz *et al.* (2024)	Risk of Autism after Prenatal Topiramate, Valproate, or Lamotrigine Exposure.	Inglês/ Estados Unidos	The New England Journal Of Medicine	Estudo de coorte
Honybun *et al.* (2021)	Prenatal valproate exposure and adverse neurodevelopmental outcomes: Does sex matter?	Inglês/Austrália	Epilepsy	Estudo observacional
Honybun *et al.* (2024)	Neurodevelopmental and Functional Outcomes Following In Utero Exposure to Antiseizure Medication: A Systematic Review.	Inglês/ Estados Unidos	Neurology	Revisão sistemática
Knight *et al.* (2023)	Adaptive behaviour in children exposed to topiramate in the womb:	Inglês/ Estados Unidos	European Journal of Epilepsy	Estudo observacional
Pack *et al.* (2024)	Teratogenesis, Perinatal, and Neurodevelopmental Outcomes After in Utero Exposure to Antiseizure	Inglês/ Estados Unidos	Neurology	Revisão Sistemática

	Medication: Practice Guideline From the AAN, AES, and SMFM.			
Stadelmaier *et al.* (2017)	Exposure to sodium valproate during pregnancy: facial features and signs of autism.	Inglês/ Estados Unidos	Birth defects research	Estudo caso-controle
Veroniki *et al.* (2017)	Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breast feeding: a systematic review and network meta-analysis.	Inglês/ Canadá	BMJ open	Revisão sistemática
Videman *et al.* (2016)	Evidence for spared attention to faces in 7-month-old infants after prenatal exposure to antiepileptic drugs.	Inglês/ Filândia	Epilepsy & Behavior	Estudo de coorte
Wiggs *et al.* (2020)	Antiseizure medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children.	Inglês/ Estados Unidos	Neurology	Estudo observacional
Wood *et al.* (2014)	Prenatal exposure to sodium valproate is associated with increased risk of childhood autism and autistic spectrum disorder.	Inglês/ Dinamarca	Evidence-based nursing	Estudo observacional

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

No quadro 1, são evidenciados o idioma, país e o tipo de estudo. Os países com maior prevalência foram os Estados Unidos (42,85%; n=6). O tipo de estudo mais recorrente foi a Revisão Sistemática (35,71%; n=5) e o Estudo Observacional (35,71%; n=5).

Quadro 2: Caracterização metodológica dos artigos selecionados para compor a RIL.

Autores/Ano	População-alvo
Bjørk *et al.* (2022)	Crianças nascidas vivas com identidades mãe-filho disponíveis e dados de prescrição materna, expostas ou não aos MACs. Excluindo crianças de uma gravidez múltipla ou com distúrbios cromossômicos ou duração incerta da gravidez foram excluídas.
Blaszczyk *et al.* (2022)	Mulheres com epilepsia durante a gravidez, parto e cuidados infantis iniciais.
Dudukina *et al.* (2023)	Crianças nascidas de mulheres expostas ao uso de pregabalina durante toda a gestação comparado a mulheres que não fizeram uso dessa medicação ou de qualquer outro antiepiléptico.
Gentile. (2014)	Mulheres que tomaram ácido valproico na gravidez e crianças que tiveram exposição intrauterina ao medicamento.
Hernández-Díaz *et al.* (2024)	Mulheres grávidas e seus filhos em dois bancos de dados de utilização de assistência médica nos Estados Unidos, com dados de 2000 a 2020. A exposição a MACs específicos foi definida com base em prescrições da 19ª semana gestacional até o parto.
Honybun *et al.* (2021)	Crianças de 4 a 11 anos expostas durante o pré-natal aos MACs.
Honybun *et al.* (2024)	Descendentes de mães expostas a MACs durante o processo do neurodesenvolvimento na gestação.
Knight *et al.* (2023)	Crianças nascidas de mulheres com epilepsia que fizeram uso de topiramato no período da gestação comparada a mulheres que não fizeram uso.

Pack *et al.* (2024)	Mulheres grávidas em uso de medicamentos anticonvulsivantes (MACs) e suplementação de ácido fólico com epilepsia em idade fértil.
Stadelmaier *et al.* (2017)	Crianças nascidas de mulheres que tomaram ácido valproico na gravidez
Veroniki *et al.* (2017)	Crianças de mulheres em uso de MACs durante a gestação em monoterapia ou politerapia comparado a mulheres que não faziam uso da medicação
Videman *et al.* (2016)	Bebês com exposição intrauterina aos MACs com crianças sem exposição a drogas.
Wiggs *et al.* (2020)	Crianças nascidas de mulheres com epilepsia em uso de MACs em qualquer momento antes do parto.
Wood. (2014)	Crianças nascidas de mulheres que tomaram ácido valproico na gravidez, entres os anos de 1996 a 2006

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

No quadro 2, é possível visualizar a caracterização metodológica dos estudos selecionados. Todos os artigos tiram uma população-alvo de pacientes em que suas mães foram expostas durante a gestação a algum anticonvulsivante ou não (100%; n=14).

Quadro 3: Categorização dos achados da RIL.

Categoria dos estudos	**Autores/Ano**	**%**
Uso do ácido valproico no período gestacional e risco elevado de TEA	Bjørk *et al.* (2022) Gentile. (2014) Hernández-Díaz *et al.* (2024) Honybun *et al.* (2021) Honybun *et al.* (2021) Pack *et al.* (2024) Stadelmaier *et al.* (2017) Veroniki *et al.* (2017) Videman *et al.* (2016) Wiggs *et al.* (2020) Wood. (2014)	78,15%
Não houve aumento de risco para TEA com a lamotrigina	Pack *et al.* (2024) Wiggs *et al.* (2020)	14,28%
Uso da carbamazepina no período gestacional e risco elevado de TEA	Bjørk *et al.* (2022) Honybun *et al.* (2021) Honybun *et al.* (2021) Videman *et al.* (2016) Wiggs *et al.* (2020)	35,71%
Não houve aumento de risco para TEA com a pregabalina	Dudukina *et al.* (2023)	7,1%
Uso do topiramato no período gestacional e risco elevado de TEA	Bjørk *et al.* (2022) Hernández-Díaz *et al.* (2024) Honybun *et al.* (2021) Knight *et al*. (2023) Pack *et al.* (2024)	35,7%

Fonte: Dados de pesquisa, 2024.

O quadro 3 aborda sobre a categorização dos estudos selecionados. Os artigos analisados objetivaram analisar através da categorização: Categoria 1 - Uso do ácido valproico no período gestacional e risco elevado de TEA (78,57%; n= 11), Categoria 2 - Não houve aumento de risco para TEA com a lamotrigina (14,28%; n=2). Categoria 3 - Uso da carbamazepina no período gestacional e risco elevado de TEA (35,71% n=5). Categoria 4 - Não houve aumento de risco para TEA com a pregabalina (7,1% n= 1). Categoria 5 - Uso do topiramato no período gestacional e risco elevado de TEA (35,7% n=5).

Os resultados desta RIL fornecem uma análise sobre o uso de anticonvulsivantes e a relação com o TEA. Foi feito uma análise minuciosa dos artigos selecionados, os quais se ligavam diretamente ao assunto, para tentar estabelecer alguma associação que pudesse implicar ao TEA.

De acordo com Verokini *et al.* (2017), sugere que as medicações antiepilépticas geralmente representam um risco para bebês e crianças expostas no útero ou durante a amamentação. O valproato foi significativamente associado a mais crianças com autismo/dispraxia, atrasos de desenvolvimento cognitivo, psicomotor e de linguagem em comparação a crianças que não foram expostas aos medicamentos antiepilépticos: Oxcarbazepina, lamotrigina e lamotrigina+valproato foram associados a maior ocorrência de autismo/dispraxia.

No estudo de Pack *et al.* (2024), que foram realizados entre crianças nascidas de pessoas com epilepsia em idade fértil, a exposição intrauterina ao ácido valproico durante a gravidez está possivelmente associada a um risco aumentado de TEA e traços autistas em comparação com outros MACs estudados, ou seja, carbamazepina, clonazepam, lamotrigina e levetiracetam usados em monoterapia. O autor Honybun *et al.* (2024) também relata que que o uso de valproato e topiramato durante a gravidez está associado a um risco significativamente maior de efeitos neurodesenvolvimentais no feto.

Para Wiggs *et al.* (2020), o uso relatado pela mãe de ácido valproico (AVP), em particular, foi associado ao aumento do risco de TEA e TDAH em crianças. Essas associações permaneceram após restringirmos a mulheres que relataram que usaram apenas ácido valproico na gravidez, o que sugere que o uso de outros MACs não afetou substancialmente essas descobertas. Em concordância, Wood. (2024), o risco de TEA foi elevado em comparação com a não exposição quando o AVP foi tomado no primeiro trimestre, bem como em crianças cujas mães só utilizaram as receitas após o primeiro trimestre. O nível de risco foi semelhante para exposição a doses elevadas (>750 mg/dia) e baixas de AVP. De acordo com Gentile *et al.*

(2014), o uso materno de AVP durante a gravidez foi associado a um risco significativamente aumentado (independente da dose) de TEAs, mesmo após o ajuste para epilepsia materna.

Para Bjørk *et al. (*2022), houve um risco 2,4 a 5 vezes maior de TEA e DI em crianças com exposição pré-natal ao valproato. Além disso, a exposição ao valproato apenas no segundo e terceiro trimestres, sem exposição no primeiro trimestre, ainda estava associada a um risco maior de distúrbios do neurodesenvolvimento. Ainda para Honybun *et al.* (2021) A exposição pré-natal ao AVP parece anular a predominância usual relacionada ao sexo masculino na incidência de TEA. Essas descobertas iniciais aprofundam o conceito de AVP como um "teratógeno comportamental" ao indicar que seu efeito pode ser influenciado pelo sexo, com as mulheres parecendo particularmente sensíveis aos efeitos do AVP.

Blaszczyk *et al.* (2022), explica sobre hipóteses da fisiopatologia do uso do AVP e TEA, O valproato pode induzir transtornos do espectro autista e transtorno do déficit de atenção e hiperatividade. O principal mecanismo responsável por todos os efeitos negativos da exposição pré-natal ao valproato parece ser a inibição das histonas desacetilases.

Sobre a lamotrigina, Wiggs *et al*. (2020) relatam que, embora crianças nascidas de mulheres com epilepsia que fizeram uso de lamotrigina na gravidez tenham um risco elevado de TEA e TDAH, não observou-se nenhuma evidência de risco aumentado de TEA e TDAH especificamente relacionados à lamotrigina.

Stadelmaier *et al.* (2017), realizou o estudo com crianças expostas no pré-natal ao AVP já demonstraram ter características craniofaciais dismórficas, identificadas subjetivamente, mas não por métodos antropométricos. A exposição ao AVP também foi associada a uma frequência aumentada de TEA. Um índice cefálico aumentado (a razão entre a largura lateral do crânio e o comprimento ântero-posterior do crânio) foi observado em crianças com TEA. No entanto, no estudo não foi encontrado relação entre características craniofaciais e TEA.

De acordo com Videman *et al.* (2016), a exposição pré-natal à monoterapia com ácido valpróico, Carbamazepina ou Oxicarbamazepina (um análogo estrutural da CBZ) em monoterapia pode ter efeitos no desenvolvimento das crianças expostas, e eles podem ser podem ser observados já aos sete meses de idade. Diferentemente da lamotrigina e do levetiracetam, essas medicações não foram associadas aos efeitos no desenvolvimento.

No estudo de Hernández-Díaz *et al.* (2024), a incidência de TEA foi maior entre crianças expostas no pré-natal aos medicamentos anticonvulsivantes estudados do que na população em geral. No entanto, após ajuste para indicação e outros fatores de confusão, a associação foram substancialmente atenuadas para topiramato e lamotrigina, enquanto um risco aumentado permaneceu para valproato.

Em relação aos estudos sobre o topiramato, Knight *et al.* (2023), quatro das 21 crianças expostas ao topiramato tiveram um diagnóstico formal de TEA. É importante notar que, se todas as famílias convidadas tivessem participado do estudo, a taxa de TEA observada permaneceria acima das estimativas típicas do Reino Unido em 3,7%, sugerindo que o viés de adesão não pode explicar totalmente essa descoberta. Um estudo recente em uma grande amostra populacional foi visto uma associação entre topiramato e diagnósticos de TEA e observaram que doses acima de 100 mg/d apresentavam o maior risco. Na mesma linha de pesquisa, Bjørk *et al. (*2022), esclareceu um risco claro de neurodesenvolvimento adverso em crianças expostas ao topiramato, particularmente em doses de 100 mg ou mais por dia.

Sobre o uso da pregabalina, Dudukina *et al.* (2023), não foi encontrada associação entre a exposição pré-natal à pregabalina e TEA e deficiência intelectual, e pode, em parte, explicar os resultados que sugerem uma associação com TDAH.

Este estudo apresentou limitações, dentre elas, a maioria dos estudos não esclareceu sobre as dosagens das medicações anticonvulsivantes que podem desencadear alterações no neurodesenvolvimento das crianças. Alguns estudos não deixam claro se houve confusão residual, uso de outras medicações associadas aos anticonvulsivantes pela mãe. Dessa forma, mais estudos são necessários para garantir segurança em relação ao uso dessas medicações durante o período gestacional.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Por fim, sugere-se que o uso de MACs está associado com maiores riscos para o desenvolvimento do TEA em crianças expostas durante o período intrauterino. Sendo aconselhado, que mulheres em uso prévio de MACs tenham um acompanhamento mais rígido, assim garantindo mais segurança para o concepto. No entanto, mais estudos são necessários, devido à complexidade das medicações e à diversidade dos sintomas adversos.

REFERÊNCIAS

BJØRK, Marte-Helene *et al.* Association of prenatal exposure to antiseizure medication with risk of autism and intellectual disability. **JAMA Neurology**, v. 79, n. 7, p. 672-681, 2022.

BŁASZCZYK, Barbara *et al.* Epilepsy in pregnancy—management principles and focus on valproate. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 3, p. 1369, 2022.

BEYEA, Suzanne; NICHLL, Leslie H. Writing an integrative review. **AORN Journal**, 1998, 67.4: 877-881.

LIMA, Telma Cristiane Sasso de; MIOTO, Regina Célia Tamaso; PRÁ, Keli Regina Dal. **A documentação no cotidiano da intervenção dos assistentes sociais**, 2007.

DUDUKINA, Elena *et al.* Prenatal exposure to pregabalin, birth outcomes and neurodevelopment–a population-based cohort study in four Nordic countries. **Drug Safety,** v. 46, n. 7, p. 661-675, 2023.

GENTILE, Salvatore. Risks of neurobehavioral teratogenicity associated with prenatal exposure to valproate monotherapy: a systematic review with regulatory repercussions. **CNS Spectrums**, v. 19, n. 4, p. 305-315, 2014.

HERNÁNDEZ-DÍAZ, Sonia *et al.* Risk of autism after prenatal topiramate, valproate, or lamotrigine exposure. **New England Journal of Medicine**, v. 390, n. 12, p. 1069-1079, 2024.

HONYBUN, Eliza *et al.* Neurodevelopmental and functional outcomes following in utero exposure to antiseizure medication: a systematic review. **Neurology**, v. 102, n. 8, p. e209175, 2024.

HONYBUN, Eliza *et al.* Prenatal valproate exposure and adverse neurodevelopmental outcomes: Does sex matter?. **Epilepsia,** v. 62, n. 3, p. 709-719, 2021.

KNIGHT, R. *et al.* Adaptive behaviour in children exposed to topiramate in the womb: an observational cohort study. **Seizure: European Journal of Epilepsy**, v. 105, p. 56-64, 2023.

PACK, Alison M. *et al.* Teratogenesis, Perinatal, and Neurodevelopmental Outcomes After In Utero Exposure to Antiseizure Medication: Practice Guideline From the AAN, AES, and SMFM. **Neurology**, v. 102, n. 11, p. e209279, 2024.

SEIFFE, Araceli *et al.* Juvenile handling rescues autism-related effects of prenatal exposure to valproic acid. **Scientific Reports**, v. 12, n. 1, p. 7174, 2022.

STADELMAIER, Rachel *et al.* Exposure to sodium valproate during pregnancy: facial features and signs of autism. **Birth Defects Research**, v. 109, n. 14, p. 1134-1143, 2017.

STEELE, John W.; KRISHNAN, Vaishnav; FINNELL, Richard H. Mechanisms of neurodevelopmental toxicity of topiramate. **Critical Reviews in Toxicology**, 2024, 54.7: 465-475.

VERONIKI, Areti Angeliki *et al.* Comparative safety of antiepileptic drugs for neurological development in children exposed during pregnancy and breastfeeding: a systematic review and network meta-analysis**. BMJ Open**, v. 7, n. 7, p. e017248, 2017.

VIDEMAN, Mari *et al*. Evidence for spared attention to faces in 7-month-old infants after prenatal exposure to antiepileptic drugs. **Epilepsy & Behavior**, v. 64, p. 62-68, 2016.

WIGGS, Kelsey K. *et al.* Antiseizure medication use during pregnancy and risk of ASD and ADHD in children. **Neurology**, v. 95, n. 24, p. e3232-e3240, 2020.

WOOD, Amanda. Prenatal exposure to sodium valproate is associated with increased risk of childhood autism and autistic spectrum disorder. **Evidence-Based Nursing,** v. 17, n. 3, p. 84-84, 2014.