

## Uso de psicotr3picos durante a gesta33o: uma revis33o bibliogr3fica

Gabriela Domingues Amate<sup>1</sup>, Amanda Gonçaves Martins<sup>1</sup>, Let3cia Cardoso Rosa<sup>1</sup>, Mariana Cardoso Lima<sup>1\*</sup>, M3rcia Zilioli Bellini<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Departamento de Medicina, Centro Universit3rio de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

<sup>2</sup>Pr3-Reitoria de Pesquisa e P3s-graduaç3o, Centro Universit3rio de Adamantina, Adamantina, SP, Brasil

\*Autor correspondente: 71618@fai.com.br

### Resumo

Patologias como a ansiedade, depress3o, bipolaridade e epilepsia s3o recorrentes na populaç3o e elas possuem seu tratamento baseado no uso de psicotr3picos, como por exemplo benzodiazep3nicos, inibidores seletivos da recaptaç3o de serotonina e antiepil3ticos. Quando usados na gesta3o podem trazer risco de teratogenicidade e malformaç3es no feto, como anomalia de Ebstein, parto prematuro, desfecho de nascimento n3o ideais, al3m de traços autistas. O pior progn3stico fetal ocorre quando a mulher faz uso desses medicamentos no primeiro trimestre da gesta3o, devido à formaç3o de estruturas, como, por exemplo, o tubo neural. É not3rio o aumento do consumo dessa classe medicamentosa entre mulheres em idade f3rtil, com isso, é necess3rio um olhar mais cuidadoso e individualizado para com essas mulheres, j3 que alguns psicotr3picos, como é o caso dos antiepil3ticos, reduzem o efeito dos anticoncepcionais orais, o que pode acarretar em uma gesta3o inesperada e a mulher, j3 gestante, continuar o seu tratamento com esses medicamentos.

### Palavras-chave:

Medicaç3o; gravidez; benzodiazep3nicos; teratogenicidade; drogas psicotr3picas.

### Introduç3o

Define-se como subst3ncia teratog3nica aquelas subst3ncias que durante a gravidez podem interferir no desenvolvimento embrion3rio causando danos f3sicos ou mentais. Essa subst3ncia pode ser f3rmaco como o caso dos psicotr3picos que pode comprometer o desenvolvimento pr3-natal e resultar em defeitos ao nascer ou at3 mesmo em morte (FACCINI *et al.*, 2002).

A cada vez mais o uso de subst3ncias psicotr3picas se propaga devido ao crescente n3mero de patologias como a ansiedade, depress3o, bipolaridade e epilepsia. Contudo, o uso dessas subst3ncias durante a gesta3o é algo que traz preocupaç3o devido ao potencial teratog3nico destas subst3ncias, visto que em alguns casos, como medicamentos utilizados na depress3o, o medicamento tem a permeabilidade de passar a placenta e a barreira de sangue fetal. Segundo Mousinho (2021) nos 3ltimos anos o uso de psicotr3picos tem crescido e acendido um alerta com relaç3o a possibilidade de sua transfer3ncia pelo leite materno e poss3veis efeitos teratog3nicos na crianç3a.

A ansiedade, estresse e depress3o, atualmente, faz parte da vida de muitos, principalmente, ap3s a dispers3o de um novo v3rus chamado Sars-cov-2 pertencente à fam3lia *Coronaviridae*, gerou-se uma somatizaç3o na incerteza e afliç3es, e as consequ3ncias ps3quicas que vem sendo trazida s3 tendem a aumentar, assim como o uso dessas subst3ncias, Segundo Ornell e colaboradores (2020) Em uma

pandemia, os níveis de ansiedade e estresse em indivíduos saudáveis são aumentados devido ao medo, onde os sintomas, naqueles com desordens psiquiátricas preexistentes, se intensificam.

Além disso, o uso em outras patologias, como a epilepsia que tem seu tratamento por meio de neurolépticos, onde é discutido sobre a interferência do medicamento durante a gestação, visto que este pode trazer efeitos no crescimento intra uterinos, malformações congênitas and developmental and behavioural outcomes (TOMSON *et al.*, 2019). Um exemplo dessa classe de medicamento é o Valproato que quando comparado com outras drogas antiepilépticas mostrou-se com um maior risco de malformações e possibilidade de ser teratogênico (VAJDA FJ *et al.*, 2005).

É perceptível que a fase mais atingida e o período de maior vulnerabilidade situa-se entre a 8ª e a 12ª semana, devido a formação do tubo neural nesta fase, devendo, sempre que possível, ser evitada a instituição de psicofármacos nas primeiras 12 semanas (COSTA *et al.*, 2010).

Diante do que foi exposto, este artigo tem como principal objetivo levantar dados que remetem aos riscos do uso dos psicotrópicos em mulheres durante a gestação.

## **Materiais e Métodos**

Trata-se de um estudo de revisão bibliográfica baseado em artigos científicos nacionais e internacionais de forma sistemática, a fim de verificar as principais ações e complicações do uso de psicotrópicos em mulheres gestantes, além de trazer casos clínicos interessantes para a discussão do assunto abordado. A pesquisa bibliográfica utilizou como bases de dados: Pubmed, Scielo, Biblioteca Virtual em Saúde, entre outras.

Critérios de seleção: foram selecionados artigos publicados nos últimos dez anos. Os critérios de inclusão utilizados foram: artigos que respondiam à pergunta norteadora e atendiam à temática estabelecida pelos descritores: Medicação; Gravidez; Benzodiazepínicos; Teratogenicidade e Drogas psicotrópicas.

Análise dos dados: A escolha dos artigos se deu por meio de um protocolo criado para a elaboração do presente estudo. Para isto, utilizaram-se os seguintes aspectos: autor, ano, local, delineamento, amostra, faixa etária, testes utilizados e resultados.

## **Resultados e Discussão**

### **Perfil da Gestante**

O uso de substâncias psicoativas vem se expandindo entre as mulheres, juntamente com as mudanças sociais e se aproxima, ou até mesmo ultrapassa a predominância masculina. Entre as consumidoras de medicamentos psicoativos, 90% estão em idade fértil, entre 15 e 40 anos, e 30% consomem psicotrópicos desde antes de 20 anos (QUEMEL *et al.*, 2021).

A gestação é um período desejado por muitas mulheres e sendo considerado um momento de grandes mudanças não somente físicas, mas também psicológicas. Com isso, mulheres em idade fértil e usuárias de substâncias psicoativas precisam de um olhar mais atento de todos os profissionais, pois a dependência medicamentosa e o uso de alguns psicotrópicos são fatores de risco para problemas perinatais, comprometendo a saúde da gestante e o desenvolvimento fetal (SANTOS *et al.*, 2020).

Um dos cuidados que se deve tomar com mulheres em idade fértil é o método contraceptivo por ela utilizado, já que a interação medicamentosa de psicotrópicos, como, por exemplo, antiepiléticos e anticonvulsivantes, podem diminuir a eficácia de anticoncepcionais orais, podendo levar à uma gestação não planejada e inesperada (MEDAGLIA *et al.*, 2021).

Muitas pacientes com histórico de transtornos mentais e já em tratamento com psicofármacos só terão conhecimento da gravidez, através do atraso menstrual por volta da 4<sup>o</sup> semana de gestação, período em que ocorre a organogênese, momento crítico para o desenvolvimento de malformações fetais.

Na maioria dos casos, o perfil das usuárias de medicamentos psicotrópicos na gravidez, é geralmente de mulheres jovens, casadas, de baixa escolaridade e desempregadas, baixa renda, tabagistas e mulheres vítimas de violência (CARVALHO *et al.*, 2021). Além desse perfil socioeconômico, a falta de planejamento da gestação também é um problema, uma vez que, na maioria dos casos, a mulher não sabe ou não percebe a gestação e continua fazendo o uso dos psicotrópicos de caráter teratogênico. Essa falta de conhecimento da gestação faz com que a gestante não investigue os efeitos dos remédios por ela tomados e nem uma busca em um atendimento especializado para adequação de medicamentos.

#### Consequências dos psicotrópicos durante as fases gestacionais

Quando exposto o uso dos fármacos antidepressivos inibidores seletivos da recaptção de serotonina (SSRIs), incluindo citalopram, escitalopram, fluoxetina e sertralina, foi observado alguns fatores que influenciaram na gestação, tanto afetando a gestante quanto ao feto. Na gestante notou-se o aumento chances de aborto espontâneo, menor idade gestacional quando comparado a gestantes que não fazem uso de psicotropicos e risco de hemorragia pós parto, e ao feto, observou-se que podem nascer com baixo peso, apgar menor e com maior chance de teratogenicidades. Ademais, vê-se que quando exposto ao uso de inibidores seletivos da recaptção de serotonina, no primeiro trimestre da gestação, o risco de patologias como cranioestenose, onfalocele e falhas cardíacas podem vir a ocorrer (LOUIK *et al.*, 2015).

Quando analisado o uso de benzodiazepínicos durante a gestação, utilizados em casos de depressão e ansiedade, notou-se o aparecimento de lábio leporino ou fenda palatina em crianças expostas a esses medicamentos (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

No caso de uso de psicotrópicos usados para tratamentos da epilepsia, como o ácido valpróico, dependendo de sua posologia pode trazer efeitos teratogênicos, principalmente no primeiro trimestre de gestação, como defeitos no tubo neural e outras malformações notadas em grandes vasos, dedos, anomalias orofaciais, relacionada ao trato urinário. Notou-se também malformações relacionadas no cérebro e um atraso no neurodesenvolvimento e presença do aumento de casos de autismo. (HERNANDEZ-DIAZ *et al.*, 2012; KOO; ZEVRAS 2013; MARGULIS *et al.*, 2015; VAJDA, 2013).

A classe de fármacos da segunda geração dos antipsicóticos (ripiprazol, clozapina, lurasidona, quetiapina, olanzapina, risperidona, ziprasidona) que também são utilizados para tratamento da bipolaridade, tem se demonstrado relacionados ao maior risco de hiperglicemia (HERT *et al.*, 2011).

### Principais transtornos psiquiátricos e sua influência na gestação

Uma parcela significativa de gestantes, cerca de 15 %, apresentam transtornos depressivos e/ou ansiosos, sendo essencial enfatizar que no período da gestação, ocorrem alterações psicológicas e sociais que influenciam no comportamento da mulher, associado às alterações fisiológicas necessárias para o desenvolvimento do feto e para realização do parto (MOUSINHO *et al.*, 2021).

As principais doenças psiquiátricas que temos que gera essa influência na gestação são: transtorno bipolar, epilepsia e a depressão.

Nos transtornos bipolares o principal tratamento está no uso do Lítio, que conseqüentemente está associado ao aparecimento de anomalias congênitas e malformação cardíaca. Já o Valproato, medicamento também utilizado, há riscos de defeito no tubo neural. No caso dos benzodiazepínicos, utilizados muito nos transtornos de humor, depressão e ansiedade, temos a sua associação com o aparecimento de lábio leporino ou fenda palatina em crianças expostas a esses medicamentos durante a gestação (OLIVEIRA *et al.*, 2022).

O tratamento na epilepsia tem como base a utilização de drogas anti-epilépticas, que possuem como efeitos adversos, dismorfias, crescimento intrauterino restrito, malformações, aumentando assim os casos de defeitos congênitos. A carbamazepina, que também trata a epilepsia, foi associada a um risco aumentado de defeitos do tubo neural, no aparecimento de espinha bífida e também em alteração do perímetro cefálico (HECK *et al.*, 2020).

A depressão na gestação é bem comum, estudos realizados com 67 gestantes 22 (33%) , com idades entre 19-41 anos apresentaram quadros depressivos, o que representa uma parcela significativa de gestantes. Fatores como problemas matrimoniais e religião acabam influenciando na depressão entre essas gestantes (SILVA *et al.*, 2020).

### Complicações de uso de psicotrópicos durante a gestação

Teratogéno comportamental é qualquer fármaco que atua tanto sobre o sistema nervoso central materno agindo também no sistema nervoso central do embrião ou feto, podendo gerar atraso no desenvolvimento neurológico e neurocomportamental, durante o período de organogênese, que é o de maior vulnerabilidade para a ocorrência de teratogenicidade. Deve ser levado em consideração também que certas drogas podem afetar a indução e o trabalho de parto (SANTOS *et al.*, 2011).

O uso de drogas antiepilépticas durante a gestação pode estar associado ao desenvolvimento adverso, pode ocorrer teratogênese, principalmente entre 18 e 36 meses de idade. A exposição ao valproato, lamotrigina, carbamazepina, ou também o uso combinado de drogas antiepilépticas foram associadas a desfechos desfavoráveis durante o desenvolvimento. Há estudos em que aos 18 meses, as crianças expostas apresentaram risco aumentado de escores fora dos padrões para habilidades motoras e traços autistas (VEIBY *et al.*, 2013).

A serotonina pode ter um papel expressivo durante o desenvolvimento gestacional. Dessa maneira, surge a questão sobre como a depressão e o uso de antidepressivos podem interferir no processo de desenvolvimento durante a gravidez. Estudos mostram efeitos negativos ao uso de antidepressivos durante a gestação, como

desfechos de nascimento não ideais, parto prematuro e menores escores de Apgar, hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, síndrome de abstinência e toxicidade neonatal e maior risco para transtorno do espectro autista (SANCHEZ *et al.*, 2021).

A anomalia de Ebstein é uma cardiopatia congênita cianótica sendo caracterizada pelo deslocamento para baixo dos folhetos septal e posterior da válvula tricúspide (OISETH *et al.*, 2022). O uso de lítio durante o primeiro trimestre está associado a um risco aumentado de malformações cardíacas, incluindo a anomalia de Ebstein (BETCHER *et al.*, 2020).

### Assistência da equipe multidisciplinar durante o pré-natal

O pré-natal é o período fundamental para o diagnóstico precoce e tratamento adequado de problemas mentais que possam acometer a gestante. Sendo esse o momento em que a mulher se apresenta em sua fase de maior vulnerabilidade, com isso, se torna uma excelente oportunidade da equipe multidisciplinar atuar na melhora das condições psicossociais desta mulher, evitando possíveis complicações no trabalho de parto, depressão na gestação e no pós parto e as consequências que poderiam refletir no futuro bebê e no futuro da gestante (SILVA *et al.*, 2022).

Por se tratar de uma abordagem precoce, é possível aprimorar os cuidados que serão ofertados a estas mulheres, oferecendo uma assistência humanizada, adequada, individual e mais qualificada (SANTOS *et al.*, 2019). É importante que esse tipo de abordagem seja realizado por profissionais capacitados e que se preocupem com a individualidade de cada gestante, adequando cuidados e estratégias.

Portanto, fica evidente a importância de olhar estas mulheres em todo seu contexto e com todas as suas particularidades, identificando, assim, suas necessidades não somente físicas, mas psicológicas e emocionais. A gravidez, apesar de fisiológica, depende do contexto de vida da mulher e dos fatores de risco associados, podendo ocasionar em sofrimentos psíquicos com graves consequências não apenas materna, mas também fetais (AGUIAR *et al.*, 2020).

Durante a gestação ocorre uma mudança na concentração hormonal na corrente sanguínea materna, o que provoca intensas mudanças físicas e psicológicas na mulher. Com isso, a mulher fica mais suscetível a desenvolver transtornos psicopatológicos que podem se manter por longos anos se não forem devidamente tratados (ALVES *et al.*, 2020).

### Achados Clínicos

Estudo reportado por Rosa e colaboradores (2021) descreve paciente do gênero masculino, nascido de parto cesariano com idade gestacional de 38 semanas, APGAR 8/10, peso de 2455 g e altura de 46 cm. Logo após ao nascimento foi relatado artéria umbilical única, criptorquidia, fenda palatina comprometendo o palato duro e mole e lábio leporino, persistência de canal arterial (PCA), comunicação interatrial (CIA) e comunicação interventricular (CIV). A mãe com histórico de epilepsia desde os 15 anos de idade com uso contínuo de fenobarbital e artrite reumatoide tratada com prednisolona. De acordo com relatos dos autores, o paciente apresenta um grupo de alterações congênicas que fazem uma aproximação da linha média, observadas em algumas

síndromes. No entanto, foi realizado teste genético, que constatou ausência de anormalidades, e não existência de padrões semelhantes, assim fica excluído o diagnóstico de síndromes. Portanto, para este caso é sustentada a hipótese de efeito teratogênico causado pelo uso do medicamento fenobarbital.

Outro relato encontrado e reportado por Teodorescu e equipe (2017), descreve paciente do sexo feminino de 31 anos e diagnosticada com esquizofrenia aos 21 anos. Grávida de 16 semanas em tratamento com olanzapina 10 mg/dia e escitalopram 10 mg/dia até o dia anterior à consulta. Considerando o estado atual e o desejo da paciente de manter a gravidez, tomou-se a decisão de continuar o tratamento de olanzapina. Ela tem sido monitorada mensalmente durante todo o ambiente obstétrico privado. Avaliações psiquiátricas mensais com a paciente mostraram uma remissão boa e sustentada. Ela deu à luz por cesariana a uma criança normal e saudável. A intervenção cirúrgica foi feita de acordo com o protocolo local para pacientes com transtorno psicótico. O peso do recém-nascido foi de 3000 g, (score Apgar 10) sem sinais de anormalidades. O IMC da mãe foi de 25,35 com sinais vitais normais. Eles tiveram alta após 5 dias. Tanto ela quanto o marido declararam que o bebê, agora com 2 anos, tinha tido um desenvolvimento normal. O recém-nascido teve idade adequadamente desenvolvida. O relato mostra que a olanzapina foi bem tolerada e sem efeitos colaterais ao feto mesmo sendo tomada desde o primeiro trimestre gestacional.

## **Conclusão**

Dentre os medicamentos mais consumidos da atualidade temos os psicotrópicos, isso devido ao aumento de transtornos psicológicos na população, como ansiedade, depressão, bipolaridade e epilepsia. As diferenças hormonais influenciam a vida da mulher desde o nascimento, mas acabam sendo potencializadas nas fases de puberdade, gestação e menopausa, com maior alteração hormonal. O que precisa se levar em consideração é a influência do uso do psicotrópico na gravidez, nas fases gestacionais e os riscos que trazem para essas gestantes, como mudanças psicopatológicas e psicofisiológicas. Além da influência que o uso desses medicamentos acarreta no bebê, podendo gerar teratogenicidade e alteração no seu desenvolvimento. É muito importante o uso correto de psicofármacos nas primeiras 12 semanas, pois nessa fase ocorre uma maior chance de aparecimento de alterações. Sendo assim não podem ser ignorados os riscos do psicotrópicos em gestantes, as grávidas devem ter controle rigoroso, fazer o correto acompanhamento do pré natal para que possa ser definido e individualizado o melhor tratamento para cada uma, durante todo período gestacional e continuar esse tratamento no período puerperal.

## **Agradecimentos**

Nossos agradecimentos aos professores do Centro Universitário de Adamantina em especial às professoras doutoras Fulvia Veronez e Liliana Martos Nicoletti Toffoli por nos inspirarem a escrever sobre este tema tão importante e necessário nos momentos atuais.

## **Referências**

AGUIAR, M. I. B.; ALVES, J. M. F.; LIMA, J. P.; TORRES, K. B. N. Utilização de medicamentos na gravidez: Riscos e benefícios. *REVISTA CEREUS*, 12(3), 162-174. Outubro de 2020.

- ALVES, Tuanne Vieira; BEZERRA, Martha Maria Macedo. Principais alterações fisiológicas e psicológicas durante o Período Gestacional / Main Physiological and Psychological changes during the management period. **ID on line. Revista de psicologia**, [S.l.], v. 14, n. 49, p. 114-126, fev. 2020. ISSN 1981-1179. Disponível em: <<https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/2324/3608>>. Acesso em: 29 ago. 2022.
- CARVALHO, T. C.; OLIVEIRA, I. C. P. Prevenção do uso indiscriminado de psicotrópicos entre a população jovem em uma Unidade Básica de Saúde do Piauí. **UNA-SUS**. Novembro de 2021. Disponível em: <https://ares.unasus.gov.br/acervo/handle/ARES/24299> (acesso em 29/08/2022).
- COSTA, C.; REIS, C.; COELHO, R. Uso de psicofármacos na gravidez. **Acta Obstet Ginecol Port** 2010;4(2):101-111.
- FACCINI, L. S.; SANSEVERINO, M. T. V.; ABEICHE, A. M.; VIANNA, F. S. L.; SLIVA, A. A. **Manual de Teratogênese em Humanos**. FEBRASGO. 2011.
- HECK, S. E.; PINTO, I. B. T.; PASA, L. F.; BRECHANE, J. S.; SILVA, T. P. V.; TOFFOLI, L.; MARRONE, L. C. P. **Terapia Anticonvulsivante Em Gestantes E Seus Potenciais Teratogênicos**. Porto Alegre - RS. Outubro de 2020.
- LOUIK, C.; LIN, A. E.; WERLER, M. M.; HERNANDEZ-DÍAZ, S.; MITCHELL, A. A. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. **N Engl J Med**. 2015 Aug 13;373(7):686. doi: 10.1056/NEJMx150030.
- MEDAGLIA, C. Anticonvulsivantes e anticoncepcionais, qual a relação? **CINGE**. Brasília - DF. Maio de 2021.
- MOUSINHO, C. E. C. Avaliação do uso de medicamentos psicotrópicos durante a gravidez e a lactação: **Overview de revisões sistemáticas**. Universidade Federal Da Paraíba - Centro De Ciências Da Saúde Departamento De Ciências Farmacêuticas. João Pessoa - PB. 2021.
- OLIVEIRA, G. S.; VAZ, R. L.; NERY, L. G.; COSTA, A. C. M. M.; RIBEIRO, G. R.; ARRUDA, J. T. Individualization of treatment during pregnancy in patients with bipolar disorder: main therapeutic options. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 3, p. e19811326058, 2022.
- ORNELL F, SCHUCH JB, SORDI AO, KESSLER FHP. "Pandemic Fear" And COVID-19: Mental Health Burden And Strategies. **Braz J Psychiatry**, Maio/Jun. 2020;42(3). Doi: 10.1590/1516-4446-2020-0008
- QUEMEL, G. K. C.; SILVA, E. P.; CONCEIÇÃO, W. R.; GOMES, M. F.; RIVERA, J. G. B.; QUEMEL, G. K. C. Revisão integrativa da literatura sobre o aumento no consumo de psicotrópicos em transtornos mentais como a depressão. **Brazilian Applied Science Review**, Curitiba, v.5, n.3, p.1384-1403mai./jun. 2021
- SANTOS, A. M. F.; MARACCI, C. R.; MARIOT, M. D. M.; CIOLELLA, D. A. Mulheres Que Usam Substâncias Psicoativas Durante A Gestação E As Suas Redes De Apoio: Revisão Integrativa. **ANAIS DA XIV MOSTRA CIENTÍFICA DO CESUCA**, Cachoeirinha - RS. Novembro De 2020.
- SANTOS, J. R. C.; SILVA, L. F. L. **A UTILIZAÇÃO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE O PERÍODO GESTACIONAL: Uma Revisão Integrativa**. FACULDADE CESMAC DO SERTÃO, Palmeira Dos Índios-AL. 1º Semestre De 2019.
- SILVA BAB DA, ROSA W DE AG, OLIVEIRA ISB, ROSA MG, LENZA N DE FB, SILVA VLQ. Depressão em gestantes atendidas na atenção primária à saúde. **Cogitare enferm**. v. 25, 2020
- SILVA, L. V. F.; LIRA, I. C. A. R. Reflexões sobre a assistência de enfermagem a mães que deram à luz a bebês com anomalias sindrômicas relacionadas ao período gestacional. **Instituto Federal de Pernambuco**. Junho de 2022.
- SILVA TH, GOULART RR, FERNANDES BS, MELO LA, AMORIM PB. Deficiência de GH por teratogenicidade: um relato de caso. **Revista de Patologia do Tocantins**, 8 (2), 2021.
- STEWART, D; VIGOD, S. Antenatal Use Of Antidepressants And Risk Of Teratogenicity And Adverse Pregnancy Outcomes: Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs). **UpToDate**. 2022. Disponível em: <http://www.uptodate.com/online>. Acesso em: 01/09/2022.
- TEODORESCU, A.; IFTENI, P.; MOGA, M. A.; BURTEA, V.; BIGIU, N. Dilemma of treating schizophrenia during pregnancy: a Case series and a review of literature. **BMC Psychiatry** 17, Article number: 311. 2017.
- TOMSON T, BATTINO D, BROMLEY R, ET AL. Management Of Epilepsy In Pregnancy: A Report From The International League Against Epilepsy Task Force On Women And Pregnancy. **Epileptic Disord**; 21:497,2019.
- VAJDA FJ, EADIE MJ. Maternal Valproate Dosage And Fetal Malformations. **Acta Neurol Scand**;112(3):137,2005.