

Cardiopatas Congénitas: a Influência da Epilepsia Materna

Patrícia Isabel Fernandes dos Santos

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em
Medicina
(mestrado integrado)

Orientador: Doutor Ricardo Jorge Costa
Co-orientador: Doutora Inês Alexandre do Carmo Mendes

junho de 2025

Declaração de Integridade

Eu, Patrícia Isabel Fernandes dos Santos, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 44144 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 25/06/2025

Patrícia Isabel Fernandes dos Santos

(assinatura conforme Cartão de Cidadão ou preferencialmente
assinatura digital no documento original se naquele mesmo formato)

Dedicatória

À Patrícia de 8 anos, que sonhava ser médica para tratar de crianças e me tem dado força para nunca perder a esperança e alcançarmos o nosso sonho!

Agradecimentos

Em primeiro lugar, gostaria de agradecer a disponibilidade e acessibilidade dos meus orientadores. Ao Dr. Ricardo, agradecer ter aceite este meu desafio e por ter tido a oportunidade de aprender consigo ao longo destes seis anos. À Dra. Inês, agradecer todo o apoio desde que eu era apenas sua paciente até ao dia de hoje, em que pude trabalhar consigo e ainda me apaixonar mais um bocadinho por Cardiologia Pediátrica.

De seguida, agradecer à minha família por todo o apoio! À minha mãe, que durante toda a minha vida lutou para me dar tudo o que podia, sempre esteve ao meu lado nos bons e maus momentos, sempre me deu força quando as coisas não estavam fáceis e sempre me deu todo o amor do mundo. Ao meu irmão Tiago, que me ouviu mil e uma vezes dizer que não aos nossos planos por causa dos estudos ou da tese, obrigada por seres o melhor mano que alguma vez podia pedir e por me apoiares sempre com esse teu coração gigante e cheio de amor. Ao meu pai e à Vera, que têm feito os possíveis e impossíveis por nós apesar de acharem sempre que não é suficiente, estarmos juntos, o vosso amor por mim e pelos meus irmãos e estarem presentes é mais que suficiente! Ao Afonso e à Alice, os meus pequenos reguilas, obrigada por me mostrarem todos os dias o quão especial e único vocês tornam o nosso mundo, obrigada por terem sempre energia para animar a casa toda e por perdoarem a mana todas as vezes que ela não pode ficar mais tempo por "ter de ir trabalhar para ser médica". Aos meus avós Bia e Zé, obrigada por me apoiarem e ajudarem sempre que podem e por toda a preocupação e amor incondicional. À minha avó Graciete, obrigada por todas as conversas e partilhas e por todo o amor.

À Bea e à Ju por me aturarem todos os dias e terem sido as melhores amigas (e melhores colegas de casa) que podia ter pedido e por estarem comigo desde o primeiro dia na cidade neve até ao último! Obrigada a todos os outros amigos incríveis que tornaram a Covilhã casa e se tornaram a minha segunda família longe de casa! Obrigada por estes seis longos anos e por os terem tornado mais leves e tão felizes!

Às minhas afilhadas, que apesar de não me terem acompanhado desde o primeiro dia, tornaram esta pequena aventura tão melhor! Foram das melhores surpresas que esta cidade me trouxe e só tenho a agradecer por me terem escolhido para fazer parte da vossa vida!

À Carolina, à Joana e à Maria, obrigada por serem as melhores amigas que podia ter pedido e me acompanharem há tantos anos e, mesmo com a distância, nunca deixarem de o fazer!

E, por último, mas não menos importante, ao Tiago que apesar de ter aparecido na minha vida há tão pouco tempo já se tornou tanto e, nesta fase final, foi tão importante para me dar força para terminar esta minha jornada!

Obrigada a todos os que nesta grande viagem que foi o curso de medicina me ajudaram a tornar a médica que espero ser!

Prefácio

Do latim "*Dulcius Ex Asperis*", o que é mais doce vem depois da dificuldade e nada melhor que esta frase para representar o culminar destes seis anos no curso de Medicina. Depois de todas os desafios, concluo nesta dissertação a minha jornada académica que me permitiu tornar o meu sonho realidade, ser médica.

Esta dissertação teve um profundo significado pessoal, não só pela importância que tem na finalização do curso de medicina, mas também pela sua temática e a ligação com a minha própria vivência pessoal. Além disso, uma das minhas grandes motivações foi aprofundar um tema ainda pouco explorado, mas com tanto impacto na área da saúde, tentando ter uma contribuição positiva para o avanço da medicina e da investigação nesta área.

Resumo

Introdução: As cardiopatias congénitas (CC) são as malformações congénitas mais frequentes e uma das principais causas de mortalidade infantil associada a anomalias estruturais e/ou funcionais. A epilepsia, uma condição neurológica comum em mulheres em idade fértil, levanta preocupações durante a gravidez, tanto pelos efeitos das crises epiléticas como pelos riscos teratogénicos dos antiepiléticos (AE).

Objetivos: Com esta dissertação, pretende-se avaliar a associação entre epilepsia materna e o risco de desenvolvimento de CC no feto, quer pela relação fisiopatológica da própria doença quer pelo efeito da terapêutica de controlo instituída.

Metodologia: Realizou-se uma revisão bibliográfica entre janeiro de 2024 e janeiro de 2025, obtidos através de bases de dados como PubMed, Google Scholar, Cochrane e Dynamed, bem como documentos oficiais da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da Direção Geral de Saúde (DGS). Foram incluídos estudos dos últimos 25 anos, dada a escassez de publicações específicas.

Resultados: Verificou-se que a epilepsia materna está associada a um aumento do risco de CC, sobretudo em casos de má adesão terapêutica, epilepsia refratária, crises generalizadas e uso de determinados AE, especialmente o valproato de sódio (VPA). A suplementação com ácido fólico demonstrou ter um papel protetor, mas é frequentemente insuficiente. As CC mais frequentemente associadas foram defeitos interventricular e interauricular, tetralogia de Fallot entre outras malformações estruturais cardíacas.

Conclusão: A epilepsia na gravidez deve ser abordada de forma multidisciplinar e individualizada. A escolha adequada da terapêutica, o planeamento pré-concepcional e a correta educação da doente são cruciais para minimizar o risco de CC no feto, garantindo a segurança materna e fetal durante a gestação e no pós-parto.

Palavras-chave

Cardiopatas congénitas;Epilepsia;Antiepiléticos;Gravidez;Teratogenicidade

Abstract

Introduction: Congenital heart defects (CHDs) are the most frequent congenital malformations and one of the leading causes of infant mortality associated with structural and/or functional abnormalities. Epilepsy, a common neurological condition among women of reproductive age, raises significant concerns during pregnancy due to both the effects of seizures and the teratogenic risks associated with antiepileptic drugs (AEDs).

Objectives: This dissertation aims to assess the association between maternal epilepsy and the risk of fetal CHDs, considering both the pathophysiological mechanisms of the disease itself and the effects of the pharmacological treatment used for seizure control.

Methods: A literature review was conducted between January 2024 and January 2025 using databases such as PubMed, Google Scholar, Cochrane and Dynamed, as well as official documents from the WHO and the Portuguese Directorate-General for Health. Due to the scarcity of specific publications, studies from the past 25 years were included.

Results: Maternal epilepsy was found to be associated with an increased risk of CHDs, particularly in cases of poor therapeutic adherence, refractory epilepsy, generalized seizures, and the use of specific AEDs, especially sodium valproate. Folic acid supplementation demonstrated a protective role, although often insufficient. The most commonly associated CHDs included ventricular and atrial septal defects, tetralogy of Fallot, and other structural cardiac anomalies.

Conclusion: Epilepsy during pregnancy requires a multidisciplinary and individualized approach. Appropriate therapeutic choices, preconception planning, and patient education are essential to minimizing the risk of CHDs in the fetus, ensuring maternal and fetal safety throughout pregnancy and the postpartum period.

Keywords

Congenital heart defects;Epilepsy;Antiepileptic drugs;Pregnancy;Teratogenicity.

Índice

1. Introdução	1
2. Metodologia	3
3. Conceitos e fundamentação teórica	5
3.1. Cardiopatias congénitas	5
3.2. Epilepsia	8
3.2.1. Efeito das crises epiléticas	8
3.2.2. Antiepiléticos e gravidez	9
3.2.3. Epilepsia refratária	9
3.2.4. Estado de mal epilético	9
3.2.5. Mortalidade materna	10
3.3. Mecanismo teratogénico dos antiepiléticos	10
3.4. Alterações fisiológicas da gravidez	11
3.5. Alterações farmacocinéticas dos antiepiléticos	12
3.6. Outros tratamentos	12
3.7. Ácido fólico	12
3.8. Hipóxia fetal	13
4. Resultados	15
4.1. Associação malformações congénitas <i>major</i> e epilepsia materna	15
4.2. Associação cardiopatias congénitas e epilepsia materna	16
4.3. Crises epiléticas	17
4.3.1. Crises epiléticas focais	18
4.3.2. Crises epiléticas generalizadas	18
4.3.3. Epilepsia refratária	19
4.3.4. Estado de mal epilético	19
4.3.5. Parto	19
4.4. Antiepiléticos	20
4.4.1. Relação entre antiepiléticos e malformações congénitas <i>major</i>	20
4.4.2. Relação entre antiepiléticos e cardiopatias congénitas	26
4.4.3. Valproato de sódio	28
4.4.4. Relação com a dose de antiepilético	29
4.4.5. Politerapia	31
4.4.5. Antiepiléticos recentes	32

4.5. Outros tratamentos	33
4.6. Ácido fólico	33
4.7. Mortalidade materna	34
5. Discussão	35
5.1. Alterações fisiológicas	37
5.2. Monitorização dos antiepiléticos	37
5.3. Epilepsia refratária e politerapia	38
5.4. Antiepiléticos recentes	38
5.5. Outros tratamentos	38
5.6. Ácido fólico	39
5.7. Recomendações	40
5.8. Limitações	40
6. Conclusão	43
7. Referências bibliográficas	45

Lista de Figuras

Figura 1 – Escala do AE com o menor para maior risco baseado nos dados obtidos no artigo de Li et al. de 2022

Lista de Tabelas

Tabela 1 – Fatores de risco para cardiopatias congénitas

Tabela 2 – Associação entre a prevalência de CC na descendência de mulheres com epilepsia

Tabela 3 – Prevalência de malformações congénitas do sistema cardiovascular em filhos de mulheres com epilepsia

Tabela 4 – Comparação da prevalência de MCM na descendência de mulheres saudáveis com a descendência de mulheres epiléticas não tratadas e nas tratadas com AE

Tabela 5 – Comparação entre o risco de malformações devido à exposição intrauterina a AE com o risco das malformações em filhos de mães saudáveis e com o risco de malformações em filhos de mães epiléticas não tratadas.

Tabela 6 – OR de MCM em fetos com exposição intrauterina a AE comparativamente a não expostos

Tabela 7 – Exposição no primeiro trimestre de gravidez e risco de MCM nas 12 semanas após nascimento segundo o NAAPR, comparando com a prevalência de MCM com os dados da EURAP até um ano após nascimento e exposição durante toda a gravidez

Tabela 8 – Prevalência de CC associada a cada AE segundo a EURAP comparando com os dados obtidos relativamente à prevalência das MCM

Tabela 9 – Associação entre exposição a AE e o risco de CC na descendência de mulheres com epilepsia

Tabela 10 – Associação entre AE e as CC mais comuns verificadas devido à exposição intrauterina dos mesmos segundo o estudo MONEAD

Tabela 11 – Associação entre a prevalência de MCM e a exposição a AE em monoterapia, nos fármacos em que foi encontrada associação com a dose

Tabela 12 – Risco de MCM com politerapia segundo o estudo NAAPR

Lista de Acrónimos

ADN	Ácido Desoxirribonucleico
AE	Antiepiléticos
AEDs	Antiepileptic Drugs (Antiepiléticos)
bpm	Batimentos por minuto
CC	Cardiopatias Congénitas
CHDs	<i>Congenital heart defects</i> (Cardiopatias Congénitas)
EURAP	<i>International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy</i>
GABA	Ácido Gama-Aminobutírico
IC	Intervalo de Confiança
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
IMG	Interrupção Médica da Gravidez
LES	Lupus Eritematoso Sistémico
MCM	Malformações Congénitas <i>Major</i>
mg	Miligrama
MONEAD	<i>Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs</i>
NAAPR	<i>North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
OR	<i>Odds Ratio</i>
RR	Risco Relativo
SUDEP	<i>Sudden Unexpected Death in Epilepsy</i> (morte súbita inesperada em epilepsia)
VPA	Valproato de Sódio

1. Introdução

A organogénese do coração e a formação do sistema circulatório é crucial para a sobrevivência do embrião e para a continuação da embriogénese. Todo este processo é extremamente sensível a agressões exteriores, principalmente nas primeiras etapas de desenvolvimento. (1,2) As CC têm um espectro muito vasto, com complexidade e gravidade variáveis, sendo algumas potencialmente fatais, tornando assim prioritário o conhecimento dos fatores de risco associados à etiologia destas malformações. Considerando o impacto da epilepsia globalmente, mais especificamente em mulheres em idade fértil, é de extrema importância investigar as potenciais consequências deste fator de risco materno para o desenvolvimento de cardiopatia congénita no feto, quer pela relação fisiopatológica da própria doença quer pelo efeito da terapêutica de controlo instituída.

As CC consistem em malformações do coração e/ou dos grandes vasos que ocorrem mais frequentemente durante o desenvolvimento cardíaco, nas primeiras semanas de gestação, podendo ocorrer durante toda a gestação. (1-4) Estas são das anomalias mais comuns em recém-nascidos com uma prevalência de cerca de 1% (8 a 10 em cada 1000 nados-vivos), o que em Portugal representa entre 800 e 900 novos casos/ano. (5-7) Atualmente, as CC continuam a ser a principal causa de morte e morbidade perinatal e infantil devido a malformações congénitas.

Por sua vez, a epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns globalmente, sendo caracterizada por uma atividade neuronal anormal que provoca crises epiléticas recorrentes, outros comportamentos ou sensações e, por vezes, perda de consciência. Cerca de 50 milhões de pessoas no mundo inteiro têm epilepsia e sabe-se que a sua prevalência em mulheres é de 46,2 em 100 mil habitantes. As mulheres com epilepsia são quase metade da população global de pessoas com esta doença e, destas, cerca de 40% está em idade reprodutiva. (8-11)

Durante a gravidez, esta patologia pode requerer uma vigilância especial devido a um maior risco de complicações tanto obstétricas como fetais. Contudo, cerca de 90% das gestações em mulheres com epilepsia não tem aparentes complicações.(8,12) Além disso, durante a gestação, ocorrem alterações fisiológicas na mulher que podem alterar a farmacocinética dos AE, sendo de extrema importância assegurar um bom controlo das crises para minimizar os efeitos prejudiciais que pode ter na mãe e no bebé. (8,13,14)

Assim, nesta dissertação, pretende-se perceber o impacto que a epilepsia materna poderá ter no desenvolvimento de cardiopatias congénitas no feto durante a gravidez, seja através da sua fisiopatologia seja pelo tratamento escolhido para o controlo da epilepsia.

2. Metodologia

A presente dissertação baseia-se numa pesquisa bibliográfica realizada entre janeiro de 2024 e janeiro de 2025. O principal objetivo da pesquisa foi reunir, analisar e interpretar artigos científicos que mostrassem a relação entre a epilepsia materna e o risco de cardiopatias congénitas na descendência.

Foram incluídos artigos disponíveis em português, inglês, espanhol e alemão, aproveitando uma visão internacional e mais alargada sobre a temática.

Selecionou-se um total de 40 artigos científicos, os quais constituem a base principal desta investigação. A seleção foi feita através de bases de dados académicas, como PubMed, Google Scholar, Cochrane e Dynamed. Foram também consultados sites oficiais de entidades de referência na área da saúde, nomeadamente a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Direção-Geral da Saúde (DGS).

Além da análise direta dos artigos selecionados, a pesquisa foi complementada com a consulta das referências bibliográficas incluídas nesses mesmos artigos. Esta estratégia permitiu o aprofundamento do tema, embora não surgissem nas pesquisas iniciais, revelaram-se essenciais para a compreensão e contextualização do tema abordado.

Quanto à data de publicação, incluíram-se artigos dos últimos 25 anos, pela escassez de resultados apresentados durante a pesquisa.

3. Conceitos e Fundamentação Teórica

3.1. Cardiopatias congénitas

As CC são malformações que afetam o coração e/ou os grandes vasos e podem incluir alterações estruturais, funcionais ou rítmicas. Ocorrem normalmente durante a embriogénese do sistema cardiovascular, porém podem desenvolver-se durante toda a gravidez. (1-4)

As malformações cardíacas são ainda consideradas malformações congénitas *major* (MCM) que são anomalias estruturais significativas, com potencial impacto anatómico e/ou funcional, que normalmente ocorrem no primeiro trimestre de gravidez durante a organogénese. (15,16)

Apesar das CC serem as malformações congénitas mais comuns, com uma prevalência de 8 a 10 em cada 1000 nados-vivos, continua a haver grande heterogeneidade a nível global, observando-se uma baixa prevalência em África, possivelmente por menor capacidade diagnóstica, e uma elevada prevalência na Ásia, sugerindo uma maior suscetibilidade genética ou ambiental. (3) Observou-se ainda um aumento na prevalência de cardiopatias congénitas moderadas o que pode ser tradução de uma maior taxa de deteção e diagnóstico, principalmente no período pós-natal. Quanto à doença grave, a prevalência parece ter diminuído, uma vez que uma deteção precoce pré-natal poderá estar associada a mais interrupções médicas da gravidez (IMG). (3,17,18) Mesmo assim, a prevalência de CC no geral parece ter vindo a diminuir ao longo do tempo, possivelmente pelo diagnóstico cada vez mais precoce e pelas IMG.

Em relação aos fatores de risco que podem predispor o aparecimento das malformações cardíacas, vários já foram identificados, como podemos observar na Tabela 1. No entanto, ainda permanecem muitas incertezas sobre os mesmos, nomeadamente no que concerne a doenças crónicas maternas, sendo necessária mais investigação. Deste modo, na maioria dos casos, é difícil atribuir uma causa para o aparecimento destas malformações cardíacas. (1,2,4-6,13,17-23)

Tabela 1 – Fatores de risco para cardiopatias congênitas

Fatores Genéticos
<ul style="list-style-type: none"> • Cromossomopatias (trissomia 13, 18 e 21 e aneuploidias) • Mutações genéticas • Alterações poligênicas
Fatores Maternos
<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Hipertensão arterial • Obesidade • Fenilcetonúria • Epilepsia • Doenças do tecido conjuntivo (por exemplo lúpus eritematoso sistêmico, LES) • Distúrbios do humor • Rubéola • Idade materna • Gravidez gemelar • Défice de ácido fólico • Doenças autoimunes (como LES e síndrome de Sjögren) • Infertilidade e técnicas de reprodução medicamente assistida • Abuso de substâncias como álcool e tabaco
Fármacos
<ul style="list-style-type: none"> • Isotretinoína • Antiepiléticos (nomeadamente valproato de sódio, fenobarbitol, fenitoína, trimetadiona) • Antidepressivos tricíclicos • Anti-hipertensores • Lítio • Talidomida
Fatores Ambientais
<ul style="list-style-type: none"> • Solventes orgânicos • Pesticidas • Poluição ambiental
História Familiar

As CC podem ser classificadas como cianóticas ou não cianóticas.

As cianóticas são caracterizadas por um *shunt* direito-esquerdo, intra ou extracardíaco, resultando em sangue desoxigenado se mistura com a circulação oxigenada. Deste modo, a junção de sangue oxigenado e desoxigenado leva a uma dessaturação do sangue arterial e, conseqüentemente, cianose (descoloração azulada da pele e mucosas). Estas cardiopatias podem ser mais severas e podem necessitar de intervenção mais urgentes. Nestas encontram-se incluídas: tetralogia de Fallot, transposição das grandes artérias, persistência do *truncus arteriosus*, atresia da válvula tricúspide, atresia da válvula pulmonar, retorno venoso pulmonar anômalo total, anomalia de Ebstein, ventrículo direito de dupla saída e síndrome do coração hipoplásico. (24–30)

No que respeita as cardiopatias não cianóticas, estas podem ter manifestações mais tardias e podem ser divididas em *shunt* esquerdo-direito e lesões obstrutivas. O *shunt* esquerdo-direito é caracterizado por sangue oxigenado entrar na circulação desoxigenada e engloba: defeito interventricular, defeito interauricular, persistência do canal arterial e defeito do septo auriculoventricular. As lesões obstrutivas têm normalmente manifestações em crianças mais velhas e adultos, mas quando estas ocorrem em recém-nascidos podem ser situações críticas e que requerem rápida intervenção. Estas malformações incluem: estenose pulmonar, estenose aórtica, coarctação da aorta e interrupção do arco aórtico. (24–30)

Podem ainda ser classificadas pela sua gravidade, sendo divididas em ligeiras, moderadas ou graves. (17) Cerca de 20 a 25 % das CC são descritas como graves e requerem cuidados médicos e cirúrgicos urgentes para sobreviverem. (20) Sabe-se ainda que mais de 1/3 dos recém-nascidos com cardiopatias congénitas vai necessitar de realizar alguma intervenção durante o primeiro ano de vida, de modo a reduzir a sua mortalidade. (23)

Relativamente ao diagnóstico destas malformações, este pode ocorrer em qualquer fase da vida, inclusivamente no período pré-natal, sendo este de extrema importância para definir a abordagem médica a seguir. Assim, é de notar a importância das ecografias durante a gestação, principalmente a ecografia do primeiro e do segundo trimestres, esta última onde o coração fetal é analisado mais detalhadamente. (6) Apesar da capacidade de diagnóstico já ter evoluído muito com os avanços na medicina, as CC continuam a ser a causa principal de morte e morbidade perinatal e infantil devido a malformações congénitas. (5,17,19)

3.2. Epilepsia

Gravidezes em mulheres com epilepsia representam cerca de 0,3 a 0,7% das gravidezes e, apesar de ser algo relativamente raro, pode ser um momento de grande preocupação e que pode ter algumas complicações nesta etapa da vida de uma mulher. (15,31)

A epilepsia é uma doença neurológica com grande incidência global e que consiste em distúrbios da atividade elétrica cerebral que se manifestam habitualmente por crises epiléticas recorrentes. Essas crises podem envolver alterações motoras, sensoriais ou cognitivas, podendo também resultar em episódios de perda de consciência. (32)

As crises epiléticas podem ser focais, generalizadas ou de causa desconhecida e acredita-se que até 70% das pessoas podem estar livres de crises se estiverem corretamente medicadas. Pode ser ainda caracterizada como refratária quando não responde ao tratamento. A epilepsia pode trazer também algumas complicações como risco de mortalidade prematura, estado de mal epilético (quando uma convulsão dura mais de 5 min ou 2 ou mais convulsões seguidas sem recuperação da consciência entre elas), traumatismos, entre outros. (32)

Apesar de maioria das gestações em mulheres com epilepsia não ter complicações aparentes, verificou-se que a mortalidade materna pode aumentar até 10 vezes e um maior risco de complicações tanto obstétricas como fetais, tornando prioritário a vigilância e o controle da doença na gravidez, de modo a evitar crises. (8)

3.2.1. Efeito das crises epiléticas

As crises epiléticas descontroladas podem provocar danos não só na mulher como também no feto. (33) O melhor preditor da ocorrência de crises epiléticas durante a gravidez é a frequência das mesmas antes da gestação, principalmente nos 12 meses antes. A ocorrência de crises focais e/ou a necessidade de politerapia aumenta também o risco de um aumento da frequência de crises na gravidez. Por outro lado, se for uma epilepsia catamenial, ou seja, uma epilepsia relacionada com o ciclo menstrual da mulher, esta é menos provável de ter um aumento da frequência das crises epiléticas durante a gravidez. (16,33,34)

Ainda é incerto qual o impacto que as crises epiléticas podem ter no desenvolvimento do feto, havendo estudos que dizem que não há relação e outros que concluíram o oposto. (33,35)

A possibilidade de crises na gravidez e as consequências que podem ter na mulher bem como no desenvolvimento do feto são razões fundamentais pelas quais se deve medicar com AE. Aliás, normalmente a ocorrência de crises epiléticas deve-se a má adesão terapêutica ou suspensão dos AE. (33,34)

Relativamente às crises focais, as que não afetam a consciência da mulher deverão ter um efeito mínimo no feto. No caso de haver alterações da consciência ou responsividade na mulher, podem ocorrer traumas e, alguns casos, mostram mesmo que até este tipo de crises só por si podem afetar o desenvolvimento do feto. (34)

Por outro lado, as crises generalizadas são normalmente as mais preocupantes e com risco acrescido de complicações, nomeadamente traumatismos. (34) Além disso, crises convulsivas na gravidez podem levar a hipoxia embrionária, potenciando um efeito teratogénico no embrião e no feto e contribuir para aumentar o risco de malformações congénitas nos filhos de mães epiléticas. (36)

3.2.2. Antiepiléticos e gravidez

Alguns AE como a fenitoína, fenobarbitol e a carbamazepina são indutores da enzima CYP3A4 e aceleram o metabolismo hepático tanto dos estrogénios como da progesterona, diminuindo a intensidade e duração da eficácia dos contraceptivos ao diminuir os níveis em circulação, levando a potencial falha na contraceção. Deste modo, há maior probabilidade de ocorrer uma gravidez não planeada, aumentando o risco de complicações como as CC. (8)

3.2.3. Epilepsia refratária

A epilepsia refratária afeta cerca de 30 a 40% das pessoas com epilepsia. No caso das mulheres em idade fértil que tencionam engravidar, aconselha-se que estas adiem a conceção até terem as crises controladas para evitar complicações. (15)

3.2.4. Estado de mal epilético

O estado de mal epilético é uma situação rara na gravidez, mas quando ocorre pode levar a uma elevada taxa de mortalidade materna e fetal. (12,35) Têm-se também observado casos de morte perinatal e malformações congénitas nos filhos de mulheres que faziam AE e tiveram estados de mal epilético. (34)

Estas situações podem estar associadas a um controlo das crises epiléticas e uma adesão terapêutica subótimas durante a gravidez, sendo uma grande preocupação nos doentes com epilepsia refratária. (15)

3.2.5. Mortalidade materna

As consequências de uma má adesão terapêutica e descontrolo das crises podem ser muito graves, incluindo estado de mal epilético e morte súbita inesperada em epilepsia (*sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP), o que pode levar à morte. Observou-se ainda que a taxa de mortalidade em mulheres com epilepsia, estejam grávidas ou no pós-parto, pode ser pelo menos 10 vezes superior à população em geral saudável. (8,12,37)

3.3. Mecanismo teratogénico dos antiepiléticos

O objetivo dos AE é inibir o excesso de ativação neuronal, o que daria início a uma crise epilética, de modo a prevenir a continuação desta no cérebro. Este mecanismo pode ocorrer através da potenciação de neurotransmissores inibitórios e/ou da inibição de neurotransmissores excitatórios, incluindo o bloqueio dos canais de sódio, potenciar o neurotransmissor inibitório GABA, bloquear o neurotransmissor excitatório glutamato e bloquear canais de cálcio tipo T. (38)

Contudo, o uso destes fármacos na gravidez, principalmente no primeiro trimestre, tem sido associado a um maior risco de MCM no feto. Há algumas hipóteses sobre o mecanismo teratogénico dos AE, apesar deste ainda ser pouco conhecido e poder ser diferente consoante o AE.

Uma delas sugere que o mecanismo que altera o funcionamento dos neurotransmissores pode alterar processos bioelétricos durante o desenvolvimento do embrião, resultando assim em malformações. Sabe-se que em todas as células há gradientes transmembranares dependentes de voltagem e que estes podem servir de indicadores para diversos processos celulares. Alguns destes processos incluem: divisão celular, apoptose, posição, orientação e diferenciação celular. Disrupção nos canais iónicos pode alterar o potencial de repouso das células que iria fornecer informação necessária para guiar o crescimento celular e dos tecidos na embriogénese. Além disso, verificou-se que os neurotransmissores também podem funcionar como reguladores destes gradientes e na regulação da expressão de genes, sendo fundamentais para regular o comportamento celular e a morfogénese dos tecidos e órgãos. (38)

Noutra perspetiva, os AE podem potenciar o seu efeito teratogénico ao interferir no metabolismo do ácido fólico, levando ao défice do mesmo. (12)

No caso do VPA, acredita-se que este pode interferir diretamente na síntese do ADN das células em desenvolvimento. Este pode inibir a diferenciação celular e induzir a apoptose através de stress oxidativo. Além disso, pode ainda modificar a expressão génica ao inibir

histona desacetilases, assim como interferir no metabolismo do ácido fólico. O impacto que o VPA pode ter a nível celular pode explicar o grande espectro de malformações associadas a este fármaco. (12,38)

Estes mecanismos bioelétricos são importantes para o funcionamento celular, tendo sido já implicados no desenvolvimento do coração do embrião. Podemos assim perceber que os AE vão ter um impacto não só na transmissão neuronal, mas também nos gradientes transmembranares dependentes de voltagem que ocorrem em todas as células não neuronais. Deste modo, a ação dos AE nos canais iónicos e nos neurotransmissores poderá interferir na embriogénese, no posicionamento dos órgãos, em especificações do sistema cardiovascular, entre outros.

3.4. Alterações fisiológicas da gravidez

Deve-se ter ainda em consideração que, durante a gravidez, vão ocorrer alterações fisiológicas, psicológicas e comportamentais na mulher que podem provocar alterações no controlo da epilepsia e às quais se deve estar atento.

Durante a gestação, podemos observar um aumento da volémia e débito cardíaco, com diminuição da concentração das proteínas plasmáticas (nomeadamente hipoalbuminémia), bem como alterações a nível renal, com aumento do fluxo sanguíneo renal, da taxa de filtração glomerular, da excreção renal e taxa de filtração renal. A nível hepático, observa-se aumento da atividade das enzimas hepáticas, que se acredita ser influenciada pelas hormonas sexuais femininas, e alteração na capacidade de metabolização hepática. Por outro lado, observa-se ainda alterações hormonais, como alteração da concentração de hormonas sexuais, alterações na absorção e atraso no esvaziamento gástrico. Se pensarmos nas alterações psicológicas e comportamentais, percebemos que é uma fase com novos fatores de stress e a possibilidade de privação de sono. Todas estas novas alterações vão ter impacto no controlo das crises epiléticas, seja com alterações no metabolismo dos AE, o aumento da *clearance* dos fármacos e com a diminuição da concentração no plasma dos mesmos. Deve também ser considerado que, principalmente durante o primeiro trimestre de gravidez, a ocorrência de náuseas e vómitos pode dificultar a toma adequada da medicação, especialmente no caso da hiperemese gravídica. Em adição, o *stress* e a privação de sono são fatores de risco para um aumento da frequência das crises, sendo assim a gravidez é um momento em que devemos estar atentos. Doentes que já tinham um mau controlo das crises epiléticas antes da gravidez, tornam-se um grupo de risco ainda maior com todas estas alterações da gestação. (8,15,16,33,35)

3.5. Alterações farmacocinéticas dos antiepiléticos

Durante a gravidez, ocorrem alterações fisiológicas que podem afetar significativamente a concentração plasmática dos AE por influência direta na sua farmacocinética. Este facto pode contribuir para uma diminuição considerável das concentrações alvo de cada fármaco (cerca de pelo menos 35%), contribuindo para um maior risco da ocorrência de crises epiléticas. (8,9,16,33)

Os fármacos que mostraram ter uma maior diminuição na concentração plasmática durante a gravidez foram: lamotrigina, levetiracetam e oxcarbazepina. (9,33) Por outro lado, fenobarbital, fenitoína, topiramato e zonisamida tem um aumento na eliminação clinicamente importante. Lamotrigina parece ter uma *clearance* elevada durante a gravidez, principalmente devido a uma glucuronidação aumentada, conseqüente aos níveis de estrogénios. (33)

O impacto que a gravidez vai ter na concentração dos AE pode ser muito variável. (33,35) Assim sendo, torna-se importante o doseamento do nível de concentração de AE que permite o controlo das crises epiléticas antes da gravidez e monitorizar os níveis de AE durante a gestação, contribuindo para a eficácia terapêutica. (8,16,33) Além disso, observou-se que os níveis de concentração de AE tendem a voltar ao estado basal três semanas após o parto.(8,16)

3.6. Outros tratamentos

Tratamentos de neuromodulação são uma opção de tratamento não farmacológico para a epilepsia. Estes podem incluir estimulação do nervo vago, *deep brain stimulation* ou *direct brain-responsive neurostimulation*. (8,9)

3.7. Ácido fólico

A suplementação com ácido fólico é uma prática globalmente disseminada durante a gravidez para evitar defeitos do tubo neural no embrião. No entanto, tem-se percebido que pode também reduzir o risco de outras MCM na gestação. (8,35,39) Atualmente até é recomendado que a suplementação se inicie antes da concepção, durante o planeamento familiar, com uma dose de pelo menos 0,4 mg/ dia. (33)

Mulheres epiléticas têm já por si um risco acrescido da sua descendência ter malformações congénitas. Porém, a interferência dos AE no metabolismo do ácido fólico pode agravar ainda mais este risco, tornando assim o défice de ácido fólico num fator de risco acrescido para malformações congénitas nos filhos de mulheres epiléticas, nomeadamente, nas malformações cardíacas.

Percebeu-se que vários antiepiléticos, nomeadamente os que induzem enzimas citocromo P450, diminuem os níveis de ácido fólico e, sendo este extremamente importante na gravidez e sendo que as suas necessidades aumentam na gravidez, suplementação com ácido fólico pode ajudar na prevenção de malformações congénitas na população em geral e, em especial, nas mulheres epiléticas grávidas, prevenindo também algumas alterações no desenvolvimento neurológico que podem ser provocadas pelos AE. (8)

Atualmente, em Portugal, o que está predefinido pela DGS é iniciar a suplementação com ácido fólico em todas as mulheres em pré-conceção e que tencionam engravidar, com uma dose de 0,4 mg/dia. Todavia, em mulheres que tenham risco acrescido de ter filhos com defeito do tubo neural ou mulheres que sofram de uma doença ou que tomem fármacos que diminuam a biodisponibilidade do ácido fólico devem tomar uma dose diária de 5 mg de ácido fólico para prevenir malformações congénitas. Aconselha-se ainda segundo as normas da DGS que a suplementação se inicie dois meses antes da interrupção do método contraceptivo e durante as primeiras 12 semanas de gestação, no mínimo. (40)

3.8. Hipóxia fetal

A hipoxia fetal é uma consequência que pode ocorrer devido à exposição intrauterina a uma crise epilética materna.

A hipoxia é caracterizada por uma diminuição da concentração de oxigénio nas células e tecidos. No caso de haver uma hipóxia fetal prolongada, observou-se que esta está associada a restrição do crescimento intrauterina, alterações hemodinâmicas no feto e alterações na função cardíaca deste. Além disso, a nível celular, a hipóxia pode provocar alterações estruturais e funcionais no coração fetal, nomeadamente hipertrofia. Num artigo, os autores concluíram que, como no primeiro trimestre de gravidez o metabolismo placentário é predominantemente anaeróbio, a hipóxia nas primeiras semanas de gestação terá um menor impacto no desenvolvimento cardíaco. Contudo, ao longo da gravidez, verificou-se que situações de hipóxia severa poderão levar a malformações cardíacas, afetando principalmente a função cardíaca. (41)

Outros artigos defendem que, mesmo no período da organogénese, a hipóxia poderá desempenhar um papel fundamental no desenvolvimento cardíaco. Isto verifica-se, especialmente, em situações onde ocorre redução do fluxo sanguíneo fetal, que podem interromper o normal desenvolvimento do coração e a sua organização celular. (42)

Em estudos com animais, percebeu-se que, durante o desenvolvimento fetal, a hipóxia vai interferir com os processos de diferenciação e crescimento celular ao alterar sinais moleculares, expressão gênica e remodelação tecidual que são essenciais para o desenvolvimento. Foram assim identificadas alterações que afetam componentes estruturais e funcionais do coração e, além disso, a hipóxia pode ainda atrasar a maturação de estruturas já formadas na organogênese. Deste modo, observaram-se alterações funcionais como arritmias e disfunções contráteis. Mesmo após voltarem a ser expostos a condições normais de oxigênio, os modelos animais mantiveram as alterações cardíacas que sofreram durante a hipóxia fetal. Percebeu-se assim que, se o feto for exposto a momentos de hipoxia durante momentos críticos do desenvolvimento cardíaco, pode manifestar-se como CC, seja por alterações estruturais ou funcionais do coração. (43)

Percebeu-se assim que a hipoxia fetal pode sobrecarregar o coração do feto, levando a remodelação cardíaca como hipertrofia ventricular e alterações na composição das fibras musculares do coração. Por outro lado, o seu impacto a nível molecular pode observar-se na ativação de fatores de transcrição que regulam genes importantes no crescimento celular, angiogênese e metabolismo energético do coração. Alterações na sinalização do fator de crescimento endotelial vascular e no fator de crescimento insulínico provocadas pela hipóxia fetal foram também associadas a malformações cardíacas. Por último, observou-se que a hipóxia pode coexistir com restrição de nutrientes devido à redução da capacidade da placenta de transportá-los. (44)

4. Resultados

Dos artigos analisados, podemos perceber que há vários aspectos sobre a epilepsia materna que poderá ter implicações no desenvolvimento de CC, entre outras malformações, durante a gravidez. Desde a ocorrência de crises epiléticas, à ingestão de antiepiléticos e até mesmo a suplementação com ácido fólico que deve ser diferente em mulheres epiléticas, podemos perceber que devemos ver a epilepsia como um todo e não só focarmos a nossa atenção na teratogenicidade dos AE mais conhecidos.

Os resultados dos estudos e revisões da literatura mostram-nos que todos estes fatores podem aumentar o risco de CC. Muitos deles abrangem ainda outras MCM. Em muitos artigos, relacionam o impacto da epilepsia na gravidez com MCM no geral, o que representou uma limitação na pesquisa desta dissertação. Contudo, sabemos que nestas estão incluídas as malformações cardíacas, especialmente, sendo estas das mais comuns consequentes à utilização de antiepiléticos. As MCM mais comuns consequentes à utilização de antiepiléticos foram as malformações cardíacas, nomeadamente defeitos do septo ventricular e do septo atrial. (21,36,45,46)

Verificou-se que a privação do sono e a não adesão terapêutica tiveram um papel importante em até 70% das mulheres que tiveram um aumento na frequência das crises durante a gravidez. A não adesão terapêutica com AE durante a gravidez pode refletir o medo que as mães tenham que a medicação seja danosa para o bebé e, por muitas vezes, não serem informadas corretamente sobre como continuar a terapêutica durante a gravidez. A teratogenicidade destes fármacos é, muitas vezes, exagerada ou mal interpretada e pode levar a sérios riscos com o descontrolo da epilepsia materna. Considerando as vantagens de maior adesão e eficácia terapêutica, o esclarecimento e a educação desta população deve ser considerado uma prioridade. (8,15,35)

4.1. Associação entre malformações congénitas *major* e epilepsia materna

Verificou-se que se o primeiro filho de uma mãe epilética teve malformações congénitas, é mais provável que os seguintes também tenham quando comparadas com mulheres epiléticas cujos primeiros filhos não tiveram malformações (16,8% para 9,8%, respetivamente). As malformações mais comuns em filhos de mulheres epiléticas são as cardíacas, nomeadamente: defeito interauricular, defeito interventricular, tetralogia de Fallot e persistência do *truncus arteriosus*. (8)

4.2. Associação entre cardiopatias congénitas e epilepsia materna

A prevalência de CC é significativamente maior em filhos de mulheres com doenças crónicas, como epilepsia. Contudo, muitas vezes, este maior risco associado às doenças crónicas maternas pode ser consequência da medicação usada no seu controlo. (9,18,19)

Num estudo que mostrava a associação entre o risco de CC e doenças crónicas maternas, verificou-se que o risco da ocorrência de CC e a mãe ter epilepsia representava um *odds ratio* (OR) de 1,37 (IC 85% 1,08 a 1,74) com uma prevalência por 1000 nados vivos mais elevada em filhos de mães com epilepsia do que de mães saudáveis. Neste estudo, comparou-se ainda a prevalência de CC moderadas e severas em separado em filhos de mães epiléticas, como observado na tabela 2. (19)

Tabela 2 - Associação entre a prevalência de CC na descendência de mulheres com epilepsia. (19)

	Prevalência por 1000 nados-vivos (IC 95%)		OR (IC 95%)
	Mães com epilepsia	Mães saudáveis	
Todas CC	24,3 (19,2 a 30,2)	16,9 (16,7 a 17,1)	1,37 (1,08 a 1,74)
CC moderadas	24,3 (19,2 a 30,2)	16,6 (16,3 a 16,8)	1,26 (1,11 a 1,42)
CC severas	1,8 (0,7 a 4,0)	1,4 (1,3 a 1,4)	1,18 (0,49 a 2,83)

No estudo de Artama *et al.* de 2006, além de também se ter observado que as malformações cardíacas eram das malformações congénitas mais comuns em filhos de mães com epilepsia, estudou-se a prevalência de vários tipos de malformações. Relativamente às patologias congénitas do sistema cardiovascular, os autores observaram um aumento da prevalência de anomalias do *bulbus cordis* e anomalias do encerramento dos septos, porém não o verificaram com outras anomalias do coração, como se pode observar na Tabela 3. Contudo, encontraram também um aumento da prevalência noutras anomalias do sistema circulatório, com um OR de 4,19 (IC 95%). (39)

Tabela 3 - Prevalência de malformações congênitas do sistema cardiovascular em filhos de mulheres com epilepsia. (39)

*não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas.

	Prevalência por 1000 nados-vivos (IC 95%)		OR (IC 95%)
	Mães com epilepsia	Mães saudáveis	
Anomalias do <i>bulbus cordis</i> e do encerramento dos septos cardíacos	15,7	8,68	1,82 (1,13 a 2,91)
Outras anomalias do coração	3,2	3,0	1,10 (0,38 a 1,0) *
Outras anomalias do sistema circulatório	4,6	1,1	4,19 (1,38 a 14,0)

Num artigo de 2013 de Patel *et al.* percebeu-se que havia uma associação entre a epilepsia materna e a coartação da aorta no bebê, sendo que OR de 6,5 (IC 95% 1,8 a 23,0). (47)

No artigo de Pascuzzi *et al.*, verificou-se que na população em geral a taxa de malformações cardíacas foi de 0,5%, enquanto que nos filhos de mães epiléticas esta aumentou para 1,5 a 2%, sendo 3 a 4 vezes superior. (35)

4.3. Crises Epiléticas

Uma crise epilética está associada a um maior risco de lesão tanto na mãe como no filho. O impacto das crises no feto é difícil de quantificar, uma vez que normalmente não conseguimos estudar logo diretamente no feto, seja durante a crise seja no período pós ictal, por ainda estar no útero. Contudo, se as crises afetarem a consciência e responsividade materna são mais prováveis de ter efeitos cardíacos no feto e ter impacto no peso do recém-nascido. (34)

Mesmo mulheres que têm a epilepsia e as crises controladas antes da gravidez ainda vão ter um risco de 30% de ter um descontrole das crises epiléticas na gravidez. Por outro lado, grávidas não tratadas eram mais prováveis de ter uma crise epilética de qualquer tipo (56,1% vs 46,9%), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os diferentes tipos de crise. (48) Adicionalmente, verificou-se que o tipo de crise epilética não foi relacionado significativamente com o número de malformações *major* ou *minor*. (8,35)

A alteração na frequência das crises epiléticas durante a gestação continua imprevisível e muito variável. Cerca de 20 a 33% das mulheres aumentam o número de crises durante a gravidez, 7 a 25% diminuem e 50 a 83% mantêm a sua frequência habitual. (16,35) (6 e 42) Posto isso, maioria das mulheres até mantêm a frequência de crises epiléticas que tinha antes da gestação. (8,33) Porém, se a epilepsia não estiver controlada antes da concepção, o risco de ter uma crise epilética durante a gravidez torna-se muito superior. Num estudo, verificou-se que o risco de ter uma crise de qualquer tipo na gravidez era 82,45% vs 29,75%, quando comparado com mulheres que tinham as crises controladas previamente. (48)

Sveberg *et al.* em 2015, observou que se a mãe tivesse tido uma crise epilética no mês antes de engravidar, havia 15 vezes maior risco da ocorrência de crises na gestação. (34)

Verificou-se que ocorrência de crises epiléticas maternas de qualquer tipo, no primeiro trimestre, está associada a uma maior taxa de malformações (12,3%) quando comparado com os filhos de mães epiléticas que não tiveram crises durante o primeiro trimestre. (35) Além disso, as crises não controladas estão associadas a perda fetal, hipoxia fetal e défices do neurodesenvolvimento. (8,15)

Não obstante, maioria dos estudos são realizados em mulheres que estão sob AE, o que se torna uma variável confundidora. Até porque em muitos casos, não ter as crises epiléticas controladas pode ocorrer em casos de epilepsia refratária, onde as mulheres já estão a realizar politerapia. (34)

4.3.1. Crises epiléticas focais

São as crises mais improváveis de ter um grande impacto no desenvolvimento do feto, exceto se afetarem significativamente a consciência e responsividade maternas, podendo estar associadas a períodos de bradicardia fetal significativa. (8,33)

4.3.2. Crises epiléticas generalizadas

Este tipo de crises associa-se a um pior prognóstico fetal, podendo provocar alterações eletrolíticas, na pressão arterial e na oxigenação fetal, estando muito associadas a hipóxia e acidose fetais. Foram observadas diversas situações de alterações na frequência cardíaca fetal durante crises epiléticas, períodos de bradicardia seguidas de taquicardia, durante e após as crises tónico-clónicas, sendo frequente a bradicardia fetal. Num caso, verificou-se uma hemorragia intracraniana fetal *in utero*, durante uma crise generalizada, provocando a morte fetal. No decorrer das crises generalizadas, pode ainda haver um risco aumentado de aborto espontâneo. No entanto, a gravidade destas crises

pode ser ainda potenciada pelas quedas durante convulsões e, conseqüentemente traumas que podem interferir no desenvolvimento do embrião e feto. (9,33–35)

Por último, os estudos de Tomson *et al.* de 2019 e de Gaus *et al.* de 2024 verificaram que mais de cinco crises tônico-clônicas durante a gravidez estão associadas a redução da capacidade cognitiva na criança, mostrando o impacto que pode ter no desenvolvimento da mesma. (33,37)

4.3.3. Epilepsia Refratária

No estudo de Kuszniur Vitturi *et al.* de 2019, observou-se que mais de metade teve um aumento das crises epiléticas durante a gestação. Deste modo, mostra-nos a importância de ter um bom controle da epilepsia antes da gravidez. Por outro lado, pode apenas ser a natureza refratária da epilepsia que se manteve. Neste mesmo estudo *cohort*, verificou-se uma grande prevalência e malformações congênitas, sendo as CC uma das mais frequentes. Contudo, em todos os casos de malformações a mãe encontrava-se sob politerapia, sendo difícil determinar qual o motivo para o aumento da prevalência das malformações. (15)

4.3.4. Estado de mal epilético

Estado de mal epilético durante a gravidez mostrou representar um maior risco de MCM. Mais concretamente, num estudo da EURAP (*International Registry of Antiepileptic Drugs and Pregnancy*) de Sveberg *et al.* de 2015 que avaliava 3784 gravidezes, o estado de mal epilético ocorreu em 21 mulheres (0,6%). Apesar de nenhuma grávida ter morrido, houve uma morte fetal e foram detetadas três MCM conseqüentes ao estado de mal epilético materno. (12,34)

4.3.5. Parto

No estudo de 2015 de Sveberg *et al.*, verificou-se que crises epiléticas durante o parto também vão ter impacto no coração fetal. A frequência cardíaca fetal pode ser significativamente afetada, frequentemente por períodos de bradicardia fetal com repercussão hemodinâmica. Neste estudo, foram reportados casos em que a frequência cardíaca fetal diminuiu de 160 bpm para 70 bpm, mostrando o impacto que uma crise epilética na mãe durante o parto pode ter no feto. Apesar disso, a epilepsia só por si não é indicação para cesariana. Contudo, crises epiléticas complicadas ou a impossibilidade de colaboração da mulher durante o parto são indicação para tal. (34)

4.4. Antiepiléticos

Sabe-se que os AE podem estar associados a diversas consequências negativas quando o embrião e o feto são expostos a eles durante a gravidez. Podem incluir MCM, malformações *minor*, défices no desenvolvimento neurológico e cognitivo, restrição do crescimento intrauterino e até mesmo morte. Observou-se ainda que as CC são das malformações mais comuns devido à exposição intrauterina de AE. (35)

No estudo de Tomson *et al.* de 2019, observou-se que mulheres com aconselhamento médico antes da gravidez por causa da epilepsia são mais prováveis de estar em monoterapia, sem tomar VPA, o que, conseqüentemente, vai diminuir a prevalência de malformações fetais. Além disso, estava associado a melhor controlo da epilepsia. Deste modo, se for necessário alterar a medicação, esta mudança pode ser realizada o mais cedo possível para se conseguir perceber a sua eficácia antes da concepção. Normalmente, aconselha-se que alterações na terapêutica sejam realizadas um ano antes da concepção para ter melhores resultados. (33)

Por outro lado, percebeu-se que a concentração plasmática do fármaco pode refletir melhor a exposição fetal ao AE do que saber apenas a dose ingerida pela mãe, mostrando a importância da monitorização destes fármacos. (21)

4.4.1. Relação entre antiepiléticos e malformações congénitas *major*

Na Figura 1, observa-se a representação da gravidade de risco de MCM para alguns AE, sendo que podemos constatar que a lamotrigina e o levetiracetam são os AE com menor risco de MCM quando há exposição intrauterina aos fármacos, tornando-os os mais seguros na gravidez, enquanto que o VPA o que constitui maior risco. (8,9,16,33,49)

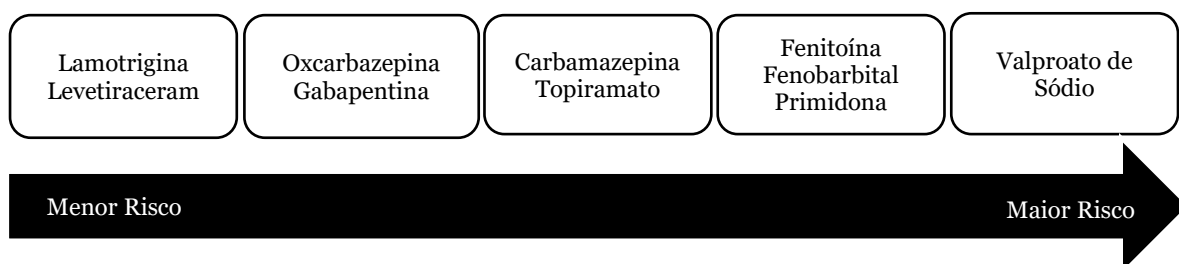


Figura 1 – Escala do AE com o menor para maior risco baseado nos dados obtidos no artigo de de Li et al. de 2022 (8)

Em 2022, Li *et al.* concluiu na sua metanálise, que incluiu 65533 grávidas com epilepsia tratadas com AE, que a incidência de malformações congénitas é cerca de três vezes maior do que em mulheres saudáveis (7,08% em mulheres tratadas com AE para 2,28%

em mulheres saudáveis), sendo que a maior incidência era em mulheres a fazer AE em politerapia, chegando a 16,78% de incidência. (8)

Arteaga-Vázquez *et al.* observaram que o risco de malformações em filhos de mães epiléticas expostas a AE durante os primeiros meses de gravidez é de 6 a 9% comparado com risco de 2 a 3% na população em geral. Se se considerarem malformações congênitas minor, a prevalência ao nascimento aumenta para 16,9%. (36)

Na Tabela 4, encontra-se a prevalência de MCM em 8 tipos de AE (lamotrigina, carbamazepina, VPA, fenobarbital, fenitoína, levetiracetam, topiramato, oxcarbamazepina). Na revisão sistemática da Cochrane de Bromley *et al.* em 2023, a prevalência de MCM em filhos de mulheres saudáveis foi entre 2,1 e 3,3%, enquanto que na descendência de mulheres epiléticas não tratadas a prevalência é de 3 a 3,2%. Relativamente aos fármacos, o levetiracetam e a lamotrigina apresentaram a menor prevalência de malformações com 2,6 a 2,8 % e 2,7 a 3,5 %, respetivamente. No que diz respeito à maior prevalência de malformações, o VPA foi o que apresentou maior percentagem com 9,7 a 9,8 % de MCM. (49)

Tabela 4 – Comparação da prevalência de MCM na descendência de mulheres saudáveis com a descendência de mulheres epiléticas não tratadas e nas tratadas com AE. (49)

** maiores doses mostraram maior prevalência

	Prevalência de MCM (IC 95%)	
	Estudos <i>Cohort</i>	Estudos baseados em registos de saúde de rotina
Mulheres saudáveis	2,1 a 3,3 %	
Mulheres epiléticas não tratadas	3,0 a 3,2%	
Lamotrigina **	2,7 % (1,9 a 3,8)	3,5 % (2,5 a 4,9)
Carbamazepina **	4,7 % (3,7 a 5,9)	4,0 % (2,9 a 5,4)
Valproato de Sódio	9,8 % (8,1 a 11,9)	9,7 % (7,1 a 13,4)
Fenobarbital	6,3 % (4,8 a 8,3)	8,8 % (0,0 a 9277,0)
Fenitoína	5,4 % (3,6 a 8,1)	6,8 % (0,1 a 701,2)
Levetiracetam	2,6% (1,6 a 4,4)	2.8% (0,0 to 321,9)
Topiramato	3,9 % (2,30 a 6,50)	4,1 % (0,0 a 27050,0)
Oxcarbamazepina	2,8 % (1,1 a 6,6)	4,8 % (0,7 a 31, 5)

Ainda sobre a revisão da base de dados da Cochrane, na Tabela 5 podemos comparar o risco das malformações em fetos expostos a AE durante a gravidez com o risco das malformações em filhos de mães saudáveis e com o risco das malformações em filhos de mães epiléticas não tratadas, seja com base em dados de estudos *cohort* ou em dados de estudos baseados em registos de saúde de rotina. Aí podemos observar que em alguns fármacos o risco de tomar o AE é sobreponível ao risco em filhos de mães epiléticas não tratadas. Contudo, o risco de malformações devido à exposição intrauterina a AE é sempre superior ao risco de malformações na descendência de mulheres saudáveis. (49)

Tabela 5 – Comparação entre o risco de malformações devido à exposição intrauterina a AE com o risco das malformações em filhos de mães saudáveis e com o risco de malformações em filhos de mães epiléticas não tratadas. (49)

	RR (IC 95%)	
	Estudos <i>Cohort</i>	Estudos baseados em registros de saúde de rotina
Lamotrigina		
Mães saudáveis	RR 1,99 (1,16 a 3,39)	RR 1.19 (0.86 a 1.64) *
Mães epiléticas não tratadas	RR 1,04 (0,66 a 1,63) *	RR 1.00 (0.79 a 1.28) *
Carbamazepina		
Mães saudáveis	RR 2,30 (1,47 a 3,59)	RR 1,14 (0,80 a 1,64) *
Mães epiléticas não tratadas	RR 1,44 (1,05 a 1,96)	RR 1,42 (1,10 a 1,83)
Valproato de Sódio		
Mães saudáveis	RR 5,53 (3,29 a 9,29)	RR 2,29 (1,171 a 3,08)
Mães epiléticas não tratadas	RR 2,77 (2,03 a 3,79)	RR 3,01 (2,42 a 3,75)
Fenobarbital		
Mães saudáveis	RR 3,22 (1,84 a 5,65)	RR 2,94 (0,77 a 11,15) *
Mães epiléticas não tratadas	RR 1,64 (0,94 a 2,83) *	RR 2,87 (0,74 a 11,21) *
Fenitoína		
Mães saudáveis	RR 3,81 (1,91 a 7,57)	—
Mães epiléticas não tratadas	RR 2,01 (1,29 a 3,12)	—
Levetiracetam		
Mães saudáveis	RR 2,20 (0,98 a 4,93) *	RR 0,67 (0,17 a 2,66) *
Mães epiléticas não tratadas	RR 0,71 (0,39 a 1,28) *	RR 0,82 (0,39 a 1,71) *
Topiramato		
Mães saudáveis	RR 4,07 (1,64 a 10,14)	RR 1,65 (0,43 a 6,42) *
Mães epiléticas não tratadas	RR 1,37 (0,57 a 3,27) *	RR 1,62 (0,40 a 6,45) *
Oxcarbazepina		
Mães saudáveis	RR 2,20 (0,67 a 7,27) *	RR 0,70 (0,10 a 4,86) *
Mães epiléticas não tratadas	RR 1,40 (0,68 a 2,91) *	RR 1,75 (1,22 a 2,52)

* não mostraram um aumento de risco significativo

No artigo de Arteaga-Vázquez *et al.* que se dedicou a comparar a ocorrência de malformações nos filhos de mulheres com epilepsia a realizar ou não tratamento, observou-se que estas eram mais comuns na descendência das mulheres que fizeram AE na gravidez (48.3% vs 28.3% com OR=2.37, IC 95% 1.08 a 5.40). Contudo, certos autores, verificaram que a frequência de MCM não diferiu significativamente na descendência de mulheres epiléticas tratadas e não tratadas com AE (4.2 e 3.5, respectivamente, com OR=1.92, IC 95% 0.92 a 4.00), mostrando que pode haver algo mais na epilepsia além dos fármacos a provocar as malformações fetais. (36)

Vajda *et al.* em 2015, mostraram que a taxa de malformações fetais foi semelhante entre gravidezes sem exposição a AE e gravidezes de mulheres a realizar terapêutica farmacológica para a epilepsia, desde que fossem excluídas as situações em que as mães tomavam VPA e topiramato (tratadas 4,5% vs não tratadas 3,4%). Quando incluíram estes fármacos e compararam com o grupo não tratado, verificou-se que a frequência de malformações fetais foi muito menor no grupo não tratado com AE (12,1% vs 3,4%). (48)

Segundo um artigo da ILAE (*International League Against Epilepsy*) de Tomson *et al.*, mostra também que há uma maior probabilidade de MCM com a exposição a alguns fármacos AE como podemos observar na Tabela 6. Contudo, isto não se verifica com a exposição a lamotrigina e levetiracetam, tal como se tem constatado noutros artigos. (33)

Tabela 6 – OR de MCM em fetos com exposição intrauterina a AE comparativamente a não expostos (33)

* não mostrou aumento no risco

	OR (IC 95%)
Valproato de Sódio	2,93 (2,36 a 3,69)
Topiramato	1,90 (1,17 a 2,97)
Fenobarbital	1,83 (1,35 a 2,47)
Fenitoína	1,67 (1,30 a 2,17)
Carbamazepina	1,37 (1,10 a 1,71)
Lamotrigina	0,96 (0,72 a 1,25) *
Levetiracetam	0,72 (0,43 a 1,16) *

Na Tabela 7, encontram-se os dados obtidos sobre a prevalência de MCM em bebês expostos *in utero* a 8 diferentes fármacos AE. Relativamente aos dados do NAAPR (*North American Antiepileptic Drug Pregnancy Registry*) de Patel *et al.*, estes referem-se à exposição no primeiro trimestre de gravidez e o risco de MCM nas doze semanas após nascimento, enquanto nos dados obtidos pela EURAP de Tomson *et al.* em 2018, incluía malformações detetadas até um ano após o nascimento e a exposição a AE não se limitava só ao primeiro trimestre. Nos resultados da EURAP, o risco de MCM associadas a lamotrigina, levetiracetam e oxcarbazepina estavam no intervalo reportado na descendência de mulheres não expostas a AE. Além disso, ainda neste estudo, verificou-se que 5% das 7355 gravidezes foram classificadas como MCM. (16,21)

Tabela 7 – Exposição no primeiro trimestre de gravidez e risco de MCM nas 12 semanas após nascimento segundo o NAAPR, comparando com a prevalência de MCM com os dados da EURAP até um ano após nascimento e exposição durante toda a gravidez (16,21)

Prevalência MCM (IC 95%)	NAAPR (16)	EURAP (21)
Valproato de Sódio	9,3 % (6,4 a 13,0)	10,3%
Topiramato	4,2 % (2,4 a 6,8)	3,9%
Fenobarbital	5,5 % (2,8 a 9,7)	6,5%
Fenitoína	2,9 % (1,5 a 5,0)	6,4%
Carbamazepina	3,0 % (2,1 a 4,2)	5,5%
Lamotrigina	2,0 % (1,4 a 2,8)	2,9%
Levetiracetam	2,4 % (1,2 a 4,3)	2,8%
Oxcarbazepina	-	3%
Não expostas a AE	1,1 % (0,37 a 2,6)	2,6%

4.4.2. Relação entre antiepiléticos e cardiopatias congênitas

As CC foram as malformações congênitas mais frequentes relacionadas com AE, especialmente se considerarmos a exposição intrauterina a fenobarbital, VPA, fenitoína e topiramato. (12,36,46,49,50) Apesar disso, o risco de muitos AE continua incerto.(8,51)

No estudo de Patel *et al.*, as CC foram as malformações mais comuns devido à exposição a VPA e fenobarbital, ambos com um risco de 2.5%. (16)

Das 383 gravidezes com malformações major do estudo da EURAP, verificou-se que 120 foram cardíacas, sendo a malformação congênita mais prevalente em associação com epilepsia materna. Na Tabela 8, podemos ver a relação entre as CC e os AE a que as crianças tinham sido expostas durante a gravidez, bem como compará-la com a prevalência de MCM no geral, no mesmo estudo. (21)

Tabela 8 – Prevalência de CC associada a cada AE segundo a EURAP comparando com os dados obtidos relativamente à prevalência das MCM (21)

	Prevalência CC (IC 95%)	Prevalência MCM (IC 95%)
Valproato de Sódio	2%	10,3%
Topiramato	2%	3,9%
Fenobarbital	3%	6,5%
Fenitoína	4%	6,4%
Carbamazepina	1%	5,5%
Lamotrigina	1%	2,9%
Levetiracetam	1%	2,8%
Oxcarbazepina	1%	3%

Se mantivermos então o nosso foco nas CC, na Tabela 9 está apresentado o risco relativo quando se comparou o risco de CC devido à exposição a AE na gravidez e com o risco de CC em filhos de mulheres saudáveis e com o risco de CC em filhos de mulheres epiléticas não tratadas. Quando se comparou com mulheres saudáveis, verificou-se apenas diferenças de risco significativas com lamotrigina, topiramato e VPA. Quando se

comparou com os filhos de mulheres epiléticas não tratadas, apenas o VPA apresentou uma diferença significativa no risco de CC. (49)

Tabela 9 – Associação entre exposição a AE e o risco de CC na descendência de mulheres com epilepsia (49)

*impossível estimar o RR no estudo, uma vez que não foram reportadas CC nas crianças expostas a oxcarbazepina

	RR (IC 95%)		Diferença significativa no risco?	
	Comparando com mulheres saudáveis	Comparando com mulheres epiléticas não tratadas	Comparando com mulheres saudáveis	Comparando com mulheres epiléticas não tratadas
Carbamazepina	1,46 (0,43 a 4,99)	0,87 (0,41 a 1,84)	Não	Não
Levetiracetam	3,92 (0,57 a 27,07)	0,90 (0,31 a 2,60)	Não	Não
Lamotrigina	2,71 (1,05 a 6,98)	0,97 (0,28 a 3,32)	Sim	Não
Oxcarbazepina	Sem dados suficientes no estudo *	1,10 (0,36 a 3,35)	–	Não
Fenobarbital	7,80 (0,36 a 168,52)	1,80 (0,69 a 4,71)	Não	Não
Fenitoína	6,31 (0,75 a 52,91)	1,86 (0,72 a 4,80)	Não	Não
Topiramato	20,71 (2,64 a 162,72)	2,48 (0,49 a 12,49)	Sim	Não
Valproato de Sódio	11,89 (2,88 a 49,08)	2,71 (1,42 a 5,17)	Sim	Sim

No estudo MONEAD (*Maternal Outcomes and Neurodevelopmental Effects of Antiepileptic Drugs*) de Meador *et al.* de 2020, observou-se uma relação entre algumas MCM específicas e a exposição a certos AE. Relativamente às CC, verificaram-se as associações apresentadas na Tabela 10. Aqui podemos ver que na exposição intrauterina a lamotrigina, a coartação da aorta foi a CC mais comum. Por outro lado, na exposição a

levetiracetam, verificou-se que defeitos interauriculares e interventriculares, bem como válvula aórtica hipoplásica eram muito frequentes. Os defeitos interventriculares também mostraram ter grande relação com a exposição a topiramato. Por último, o uso de lamotrigina e clonazepam em politerapia, relacionou-se mais com cardiomiopatias. (51)

Tabela 10 – Associação entre AE e as CC mais comuns verificadas devido à exposição intrauterina dos mesmos segundo o estudo MONEAD (51)

*Lamotrigina e clonazepam em politerapia

CC \ AE	Lamotrigina	Levetiracetam	Topiramato	Lamotrigina + Clonazepam	Sem AE
Coartação da aorta	X				
Defeito interauricular		X			
Defeito interventricular		X	X		
Hipoplasia da válvula aórtica		X			
Cardiomiopatia				X	
Válvula aórtica bicúspide					X

4.4.3. Valproato de sódio

O VPA é o AE com maior risco de complicações fetais, sendo que as consequências da sua utilização podem englobar múltiplas malformações fetais, especificamente, as malformações cardíacas. Seja em monoterapia ou politerapia, este fármaco tem sido associado a um elevado risco de MCM e alterações do neurodesenvolvimento nas crianças expostas a VPA na gravidez. (9,49)

Linglart *et al.* mencionaram que o mecanismo pelo qual o VPA pode interferir com o desenvolvimento do coração e, conseqüentemente, provocar CC pode ser através da sua interferência na ação da proteína GSK-3. Esta proteína mostrou ser importante na diferenciação e proliferação celular, nomeadamente no desenvolvimento do sistema cardiovascular. (1,52)

Num *cohort* prospectivo de Kawai *et al.*, observou-se que o risco de CC associado à exposição materna de VPA na gravidez teve um OR=4.86 (IC 95% 1.51 a 15.64) com uma análise estatística multivariável e OR=3,77 (IC 95% 1.18 a 12.06) com uma análise univariável. Além disso, a toma de VPA foi associada a um risco 3 a 6 vezes maior do que o risco de CC na descendência de mulheres saudáveis. Alguns estudos mostram que este risco pode ser até 16 vezes maior. (5)

Devido às preocupações com o VPA, é comum fazer-se a descontinuação a terapêutica antes e durante a gravidez, porém corre-se sempre o risco de aumentar a frequência de crises epiléticas. O risco de aumentar o número de crises tônico-clônicas generalizadas nas grávidas pode ser até 2 vezes maior quando se para o VPA ou se troca para outro AE durante o primeiro trimestre de gravidez. (9) Se as crises só se mantêm controladas com VPA, aconselha-se a que este seja tomado na menor dose possível, idealmente <700mg/dia. (16)

Como é o que tem maior risco teratogénico, a *US Food and Drug Administration* e a *European Medicines Agency* impuseram restrições para o uso do mesmo em mulheres em idade fértil e, no caso da *European Medicines Agency*, também em pessoas do sexo feminino no geral. (21)

4.4.4. Relação com a dose de antiepilético

Segundo a base de dados da *Cochrane*, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital e VPA apresentaram maior risco de malformações quanto maior a dose dos fármacos, enquanto que levetiracetam, oxcarbazepina, fenitoína e topiramato não mostraram associação entre a prevalência das malformações e a dose do AE. (49) Na Tabela 11, podemos observar a prevalência de MCM associada às diferentes doses dos epiléticos que mostraram ter uma associação entre o risco de malformações e a dose administrada. (21)

Tabela 11 – Associação entre a prevalência de MCM e a exposição a AE em monoterapia, nos fármacos em que foi encontrada associação com a dose (21)

	Prevalência de MCM (IC 95%)
Lamotrigina	
≤ 325 mg/dia	2,5 % (1,8 a 3,3)
>325 mg/dia	4,3 % (2,9 a 6,2)
Carbamazepina	
≤ 700 mg/dia	4,5 % (3,5 a 5,8)
>700 mg/dia	7,2 % (5,4 a 9,4)
Valproato de Sódio	
≤ 650 mg/dia	6,3 % (4,5 a 8,6)
>650 mg/dia e ≤1450 mg/dia	11,3 % (9,0 a 13,9)
>1450 mg/dia	25,2 % (17,6 a 34,2)
Fenobarbital	
≤ 80 mg/dia	2,7 % (0,3 a 9,5)
>80 mg/dia e ≤ 130 mg/dia	6,2 % (3,0 a 11,1)
>130 mg/dia	11,7% (4,8 a 22,6)

A menor prevalência de MCM foi verificada com a lamotrigina ≤ 325 mg/dia. Enquanto que a prevalência mostrou ser superior para todas as doses de valproato de sódio e de carbamazepina e para doses > 80 mg/dia de fenobarbital do que para lamotrigina ≤ 325 mg/dia. (16,21,49)

A diferença entre as doses mínimas e máximas de cada fármaco permitiu mostrar a associação entre um maior risco de MCM e a maior dosagem de AE: na carbamazepina observou-se um OR de 1,56 (IC 95% 1,03 a 2,37), na lamotrigina o OR foi 1,68 (IC 95% 1,01 a 2,80) e, no caso do fenobarbital, este teve um OR de 5,41 (IC 95% 1,05 a 27,89). Relativamente ao VPA, o *UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Register* mostrou um

OR de 2,20 (IC 95% 1,26 a 3,83) quando comparou doses <600 mg/dia e doses > 1000 mg/dia. (49)

Noutros estudos, a prevalência de MCM com certas doses dos fármacos mostrou-se ligeiramente diferente. No que diz respeito ao fenobarbital, observou-se que doses superiores a 200 mg/dia levaram a uma prevalência de 10,3% de MCM, e doses entre 45 e 60 mg/dia tiveram uma prevalência de 3,5%, o que revelou ser ligeiramente superior do que o verificado nos dados da EURAP de Tomson *et al.* e ainda houve alguns estudos que não verificaram esta relação com a dose do AE. (21,49) Quanto ao VPA, o *Kerala Epilepsy and Pregnancy Registry* concluiu que, para doses de VPA \leq a 400 mg/dia a prevalência de MCM foi de 3%, para doses entre 400 e 800 mg/dose a prevalência de MCM foi de 9,5% e para doses acima de 800 mg/dia, observou-se uma prevalência de 28,6%, mostrando o elevado risco deste fármaco no desenvolvimento de malformações fetais. Além disso, Patel *et al.* também confirmou a associação com a dose do VPA, mostrando que para doses acima dos 1500 mg/dia há um risco superior a 25% de malformações e entre 501 e 1500 mg/ o risco é aproximadamente de 10%, semelhante ao observado anteriormente. (16,49)

Com base nos dados da EURAP, se compararmos com uma dose de levetiracetam entre 250 e 4000 mg/dia, tanto o VPA \leq 650 mg/dia como carbamazepina > 700 mg/dia têm maior risco de MCM (OR 2,43 (IC 95% 1,3 a 4,55; p= 0,0069) e OR 2,41 (IC 95% 1,33 a 4,38; p= 0,0169), respetivamente). Se compararmos carbamazepina > 700 mg/dia com oxcarbamazepina entre 75 e 4500 mg/dia, percebemos que carbamazepina continua a ter um maior risco de MCM (OR 2,37 (IC 95% 1,17 a 4,8; p=0,0169)). Porém, no estudo MONEAD, não foi encontrada associação com a dose. (21)

Deste modo, podemos perceber que é de extrema importância termos atenção à dose necessária para manter o controlo da epilepsia e o risco que advém da mesma.

4.4.5. Politerapia

A politerapia com AE tem mostrado ter maior risco de MCM na descendência das mães epiléticas do que a monoterapia. Contudo, este risco depende não só do número de fármacos utilizados, mas também dos fármacos que estão a ser utilizados. Se a terapêutica envolver o VPA, topiramato ou fenobarbital, o risco de malformações fetais aumenta logo. (9,16,33)

Na Tabela 12 podemos observar que se comparamos a exposição a lamotrigina em politerapia com VPA e a exposição a lamotrigina em simultâneo com qualquer outro AE,

a presença de VPA aumenta cerca de 3 vezes o risco de MCM (9.1% vs 2.9%). No caso da exposição a carbamazepina, verificou-se o mesmo, sendo que a exposição a VPA aumenta cerca de 6 vezes o risco de MCM ao ser utilizado em politerapia com carbamazepina (15.4% vs 2.5%). (16)

Tabela 12 – Risco de MCM com politerapia segundo o estudo da NAAPR de Patel *et al.* (16)

	Risco de MCM
Lamotrigina	
Com VPA	9.1% (IC 95% 1.5 a 14.0)
Com outro AE	2.9% (IC 95% 0.7 a 3.0)
Carbamazepina	
Com VPA	15.4% (IC 95% 2.0 a 16.5)
Com outro AE	2.5% (IC 95% 0.3 a 1.9)

Além disso, segundo os dados da EURAP, uma dose baixa de VPA em politerapia terá menor risco do que uma dose alta de VPA em monoterapia. (33)

Por outro lado, se compararmos o risco de MCM devido à exposição intrauterina de politerapia com AE com monoterapia, alguns autores observaram um risco de 6% com politerapia (IC 95% 4.5 a 8.0) e de 3.7% com monoterapia (IC 95% 3.4 a 5.0), mostrando o maior risco que a politerapia acarreta. (16) Porém, estima-se que o risco de MCM com politerapia possa chegar a 16.8%. (36)

4.4.6. Antiepiléticos recentes

Relativamente aos fármacos AE mais recentes, como eslicarbazepina, perampanel, brivaracetam, ainda não há muitos dados sobre a sua segurança durante a gravidez. Estes fármacos foram dos últimos a serem aprovados, então ainda é difícil tirar conclusões sobre a sua atuação na gravidez. (9)

4.5. Outros Tratamentos

Hope *et al.* e Li *et al.* analisaram os tratamentos não farmacológicos alternativos mencionados anteriormente em grávidas com epilepsia e, até agora, estes não mostraram ter efeitos teratogênicos, nomeadamente MCM, nem complicações obstétricas. Contudo, os dados são muito limitados e a segurança desta terapêutica durante a gestação ainda é muito desconhecida. (8,9)

4.6. Ácido Fólico

Durante a gravidez, as necessidades de ácido fólico podem ser 5 a 10 vezes maiores quando comparado com mulheres não grávidas, sendo necessário compensá-las para evitar malformações.

Aliás, até mesmo na população em geral, verificou-se que a suplementação com ácido fólico está associada a menos malformações cardíacas. (33)

Um estudo de Hope *et al.* de 2023 mostrou uma redução das MCM em crianças expostas a carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e primidona *in utero* quando as mães faziam suplementação com ácido fólico, em comparação com filhos de mães epiléticas que não a faziam, apesar de não ter tido resultados estatisticamente significativos. (9)

Contudo, em mulheres com epilepsia, verificou-se num estudo que suplementação com 5 mg resultou em nenhum MCM enquanto que a não suplementação resultou em 23% de anormalidades fetais. (16)

Por outro lado, alguns estudos prospetivos sobre a epilepsia na gravidez não conseguiram demonstrar que o uso periconcepcional esteja associado a um menor risco de MCM. (33)

No que concerne à dose de suplementação com ácido fólico em mulheres com epilepsia, os estudos não mostraram chegar a conclusões definitivas sobre a mesma. Algumas *guidelines*, como da *American Academy of Neurology*, sugerem uma suplementação ente 0,4 e 4 mg/dia, enquanto outras sugerem uma dose diária de 5 mg de ácido fólico, como nas *guidelines* do *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE). (8,9,33)

Li *et al.* recomendam que se faça a suplementação em mulheres sexualmente ativas, mesmo que não tenham intenção e engravidar, como prevenção de malformações em caso de uma gravidez não planeada. (8)

4.7. Mortalidade Materna

Relativamente à taxa de mortalidade em mulheres com epilepsia que estejam grávidas ou no pós-parto, esta mostrou ser 0,08%, ou seja, cerca de 10 vezes superior à taxa de mortalidade em mulheres saudáveis (0,006%). (37) Contudo, maioria destas mortes têm sido por SUDEP. (33,34)

Num estudo de Hope *et al.* de 2023, verificou-se ainda que a lamotrigina, apesar de ter um menor risco de teratogenicidade e por isso ser mais muito usada na gravidez, foi associada a um maior risco de SUDEP. (9)

5. Discussão

O receio e a falta de aconselhamento especializado sobre teratogenicidade dos AE pode conduzir à redução ou interrupção abrupta da medicação e, conseqüentemente, originar graves conseqüências tanto para a mulher como para o feto. Por este motivo, devem avaliar-se os riscos e benefícios para cada caso, de modo que a gestação ocorra da melhor maneira possível. Apesar da maioria das gravidezes em mulheres epiléticas não ter conseqüências negativas, pode afetar o crescimento fetal, o desenvolvimento neurocognitivo e comportamental e o aparecimento de MCM. Mesmo assim as mães devem ser tranquilizadas e encorajadas a manter a adesão terapêutica. (8,33)

Constatou-se que as CC foram mais comuns na descendência de mulheres com epilepsia do que em mulheres saudáveis, tanto nas formas moderadas como nas severas. Além disso, as anomalias que mostraram ser mais prevalentes foram as que afetam o *bulbus cordis* e o encerramento dos septos cardíacos.

Por outro lado, como se observou pelos resultados dos artigos analisados, os antiepiléticos com maior risco de MCM e de CC são o VPA, fenobarbital e topiramato. Enquanto que os AE que se consideram ser mais seguros durante a gravidez são o levetiracetam e a lamotrigina.

Percebeu-se ainda que o impacto que o AE tem no desenvolvimento do bebê pode ser dependente da dose do fármaco. A lamotrigina, carbamazepina, fenobarbital e VPA mostraram que com um aumento da dose administrada, pode haver maior risco de malformações, apesar de nem todos os estudos realizados verificarem esta relação. (21,49) Observou-se ainda que apesar da lamotrigina ser dos AE mais indicados na gravidez de mulheres com epilepsia, se o tratamento for com uma dose superior a 325 mg/dia, o risco de malformações quase que duplica. Já no caso do VPA, se for uma dose superior a 1450 mg/dia, o risco do feto desenvolver alguma anomalia pode chegar até 25%.

Deste modo, podemos perceber que é de extrema importância termos atenção à dose necessária para manter o controlo da epilepsia, utilizando sempre a menor dose possível para tal, e o risco que advém da mesma.

Embora muitos estudos ainda mostrem alguma heterogeneidade nos resultados, a frequência de malformações fetais entre filhos de mulheres com epilepsia sob tratamento com AE das que não realizam tratamento não diferiu significativamente. Pelo que parece

haver outra razão além dos AE para a frequência de MCM ser superior do que o observado na descendência de mulheres saudáveis.

Depois de observarmos os resultados da pesquisa podemos questionar se será preferível suspender o AE durante a gravidez, diminuindo o risco da teratogenicidade dos fármacos, mas correndo o risco de haver um agravamento das crises epiléticas e das suas consequências para a mãe e no desenvolvimento do bebê.

Sabe-se que a descontinuação da terapêutica instituída para controle da epilepsia pode levar a um aumento da frequência das crises epiléticas e, em casos mais graves, ao estado de mal epilético. Além do risco de trauma, tanto para a mãe como para o bebê, durante as crises epiléticas o batimento fetal pode diminuir drasticamente, o que pode mostrar que até nas crises focais pode haver um impacto no feto e ser prejudicial para o seu desenvolvimento. (8,15) Além disso, sabe-se ainda que uma crise epilética pode provocar hipóxia e acidose na mulher e, conseqüentemente, no feto, principalmente nas convulsões generalizadas. A hipóxia pode então ser um fator determinante para originar malformações cardíacas, seja através de alterações estruturais ou funcionais.

Por outro lado, o descontrole das crises e o estado de mal epilético aumentam o risco de SUDEP, sabendo que por si só ser uma mulher com epilepsia tem 10 vezes maior risco de morte na gravidez. Verificou-se ainda que o risco de SUDEP foi associado à lamotrigina, poderemos questionar-nos se será por haver uma relação entre os dois ou se será apenas por também ser dos AE mais usados em mulheres com epilepsia que estão grávidas.

As crises epiléticas podem ainda ter uma alteração na sua frequência apenas pela ocorrência de uma gravidez, sendo bastante imprevisível. Contudo, se no ano antes da concepção a epilepsia não estiver controlada, principalmente no mês anterior ao início da gravidez, pode indicar um aumento do risco de crises epiléticas na gravidez até cerca de 15 vezes.

Por sua vez, as crises generalizadas mostraram ter um maior impacto no desenvolvimento do feto, especialmente a nível da hipóxia fetal, apesar de crises focais também poderem afetar o batimento cardíaco fetal e a funcionalidade do coração.

5.1. Alterações fisiológicas

Mesmo mantendo a adesão à terapêutica, esta pode não estar a ser eficaz devido às alterações fisiológicas que ocorrem na gravidez e levar a um aumento na frequência das crises. Estas alterações podem levar a uma diminuição na concentração de AE, levando a que esta esteja abaixo do nível terapêutico adequado a cada mulher. Nestes casos, a mulher continua a tomar a medicação, mas pode haver um aumento das crises epiléticas se não se ajustar a dose, portanto podemos também questionar-nos se, nestes casos, é realmente só o AE que está a aumentar o risco das malformações ou se será a junção do mesmo com a ocorrência das crises epiléticas.

Aconselha-se assim as mulheres com epilepsia e que tencionam engravidar a terem um acompanhamento especializado e, caso seja necessário alterar o seu tratamento para controlo da epilepsia, que esta alteração seja realizada antes da conceção. Deste modo, é possível garantir um controlo adequado das crises epiléticas antes da gravidez. Além disso, antes da conceção, é aconselhado iniciar-se a suplementação com ácido fólico para evitar a ocorrência de malformações congénitas.

Por outro lado, como alguns AE diminuem a intensidade e duração da eficácia dos contraceptivos, podem facilitar uma potencial falha na contraceção e a ocorrência de uma gravidez não planeada. Esta interferência pode ser preocupante, uma vez que uma gravidez não planeada numa mulher com epilepsia pode atrasar o ajuste terapêutico necessário para minimizar as CC e o controlo de crises pode ainda não estar assegurado, potenciando também a ocorrência de malformações.

5.2. Monitorização dos antiepiléticos

Uma vez que as alterações na concentração plasmática dos AE podem ser imprevisíveis durante a gravidez, deveríamos considerar a realização de uma monitorização dos níveis de AE, sendo assim possível comparar com os níveis que permitiam o controlo da doença e das crises epiléticas previamente à gravidez. Deste modo, poderia fazer-se o ajuste de dose para que a mãe mantivesse a epilepsia controlada, sem termos de expor o bebé a doses desnecessárias de AE e, assim evitar as consequências que tanto as crises epiléticas como uma dose excessiva de AE podem trazer, seja para a mãe ou o bebé. (8,33,35)

Durante a gravidez a lamotrigina, o levetiracetam, e a oxcarbazepina são os fármacos que têm menores taxas de MCM, porém durante a gravidez a sua concentração pode alterar muito, podendo aumentar a frequência das crises por isso. (16)

Idealmente, o nível de concentração plasmática do AE devia ser determinado individualmente antes da gravidez para sabermos o valor alvo e tentarmos mantê-lo ao longo da gravidez. A monitorização dos níveis de AE deve ser fortemente considerada, uma vez que com as alterações fisiológicas na mulher durante a gestação é expectável que a farmacocinética dos AE se altere. Contudo, é necessária mais investigação para definir os métodos mais apropriados para esta monitorização. (9,16)

5.3. Epilepsia refratária e politerapia

Por se ter verificado um aumento na frequência das crises na gravidez, mulheres com epilepsia refratária constituem um grupo de risco maior para complicações tanto maternas como fetais. (15)

Relativamente à epilepsia refratária, a maior prevalência de malformações parece ter relação com um maior número de crises epiléticas durante a gravidez ou à politerapia que muitas destas mulheres realizam. A epilepsia refratária por ser de difícil controlo está, na maioria das vezes, associada à politerapia numa tentativa de minimizar as consequências das crises epiléticas. (15) Contudo, sabe-se que a politerapia vai contribuir para um risco muito maior de malformações fetais, nomeadamente as CC. Deste modo, é necessário balancear os riscos que cada vertente implica na gravidez, mostrando a necessidade de um planeamento pré concecional.

5.4. Antiepiléticos recentes

Atualmente, as grávidas com epilepsia são encorajadas a tomar AE que se sabe serem seguros durante a gravidez. Contudo, as grávidas que só mantêm as crises controladas com AE mais recentes e dos quais ainda se sabe pouco sobre o seu impacto na gravidez, podem ser encorajadas a participar em registos sobre a epilepsia na gravidez para documentar os outcomes e contribuir para novo conhecimento nesta área. (9)

5.5. Outros tratamentos

Relativamente aos tratamentos não farmacológicos de neuromodulação, a sua segurança ainda é muito desconhecida durante o período de gravidez nas mulheres epiléticas e dados sobre isso ainda são muito reduzidos. No entanto, os resultados dos estudos até agora parecem promissores, sem efeitos teratogénicos como MCM nem aumento de complicações obstétricas. No futuro, a neuromodulação aparenta poder ser uma solução terapêutica em casos mais complicados, como casos de epilepsia refratária, para evitar a politerapia com AE e as consequências que essa mesma pode trazer. (8,9) Deste modo,

deve continuar a investigar-se esta possibilidade de tratamento em mulheres epiléticas durante a gestação.

5.6. Ácido fólico

Um nível de ácido fólico adequado é extremamente importante para o desenvolvimento do bebê, tanto a nível funcional como estrutural do cérebro fetal. (8) Sabe-se ainda que o déficit de ácido fólico tem sido associado não só a maior risco de defeitos do tubo neural, como também a um maior risco de MCM. A evidência sugere que a suplementação de ácido fólico periconcepcional reduz estes riscos na população em geral. (9) Além disso, se se verifica um efeito positivo na prevenção de CC na população em geral, também devemos considerar o benefício que poderá ter a prevenir estas malformações quando as mães têm epilepsia.

Apesar da interferência dos AE no metabolismo do ácido fólico através do citocromo P450, existem poucos dados conclusivos sobre as consequências na gravidez em mulheres epiléticas a fazer suplementação. Contudo, não podemos excluir o benefício que esta suplementação tem mostrado em alguns estudos, relativamente aos outcomes negativos na gravidez devido à exposição intrauterina de AE. Portanto, se pensarmos na interferência que alguns AE têm no metabolismo do ácido fólico, podemos questionar se por esse motivo será necessária uma dose superior na suplementação em mulheres com epilepsia. Porém, pelas limitações dos estudos nesta área, estes não nos conseguem guiar na dose adequada. (33)

Aconselha-se que estas mulheres tomem pelo menos o que é recomendado para a população em geral, entre 0,4 e 4 mg/dia, e que iniciem ainda antes da concepção. (8,33)

Apesar do impacto do ácido fólico nas malformações congénitas em crianças com mães com epilepsia ainda não estar totalmente compreendido pensa-se que, possivelmente, há um efeito potenciador de teratogenicidade da toma de AE com o déficit de ácido fólico seja pela ingestão insuficiente, absorção ou interferências no metabolismo. Mostrando assim um efeito protetor do ácido fólico perante as malformações congénitas. (36) Assim sendo, apesar de parecer que há uma diminuição do risco de malformações congénitas com a suplementação com ácido fólico, não é possível concluir com certezas. Isto mostra que deve haver outro mecanismo alternativo para o maior risco de malformações congénitas que não consegue ser evitado com suplementação com ácido fólico nas mulheres com epilepsia. (9)

5.7. Recomendações

As recomendações atuais sugerem que, em mulheres com epilepsia que estejam grávidas e que façam terapêutica com AE, se mantenha o AE mais apropriado para o seu tipo de crise epilética e um que garanta um controlo ótimo das mesmas. Deve prevalecer a terapêutica em monoterapia e com a menor dose possível, evitando assim a politerapia e o VPA pelo risco teratogénico associado a estes. Lamotrigina e levetiracetam são os mais recomendados seja em mono ou politerapia pelo menor risco teratogénico que apresentam e deve ser ainda realizada a suplementação com ácido fólico. Por último, recomenda-se um bom controlo das crises epiléticas, evitando as consequências negativas associadas às mesmas. (9,16,31,35)

5.8. Limitações

Os estudos abordados nesta dissertação mostraram ter algumas limitações que impediram a obtenção de mais dados sobre este tema.

Primeiramente, por se tratar de malformações que ocorrem na gravidez, os estudos têm amostras pequenas e pouco representativas. Por isso mesmo, em muitos artigos não há evidência suficiente para ter dados estatisticamente significativos, sendo difícil comparar o risco e frequência das malformações.

Outra limitação, foi que muitos estudos não conseguem estudar as MCM em específico, tendo-as englobado como um todo. Deste modo, é mais difícil tentar perceber o impacto que a epilepsia tem nas CC, especificamente.

Além disso, não haver grandes estudos clínicos controlados e randomizados para testar a segurança dos fármacos AE neste subgrupo de pessoas com epilepsia, ficando apenas disponíveis registos sobre a gravidez, estudos *cohort* e caso-controlo a partir de registos da população, dificulta a obtenção de dados neste tema.

Sendo que se trata de mulheres grávidas e dos seus filhos, não seria ético fazer estudos randomizados com placebo pelo risco de descontrolo da epilepsia e todas as suas complicações, bem como usar fármacos que podem ter efeitos teratogénicos graves no bebé para testar a segurança e teratogenicidade tanto das crises epiléticas como dos AE. Além disso, o facto de haver muitos fármacos diferentes para o controlo da epilepsia, dificulta a rápida recolha de dados e retirar conclusões dos mesmos. (9)

Verificou-se ainda que alguns estudos não tiveram grupo de controlo com mulheres sem fazer terapêutica com AE. Contudo, na maioria das vezes, os profissionais de saúde

precisam mais de saber que fármacos dar e quais têm menos riscos do que propriamente retirá-los. (21) Apesar disso, um dos artigos selecionou mulheres que decidiram parar estes fármacos, principalmente para evitar a exposição intrauterina aos mesmos, para tentarem obter um grupo de controlo, porém as amostras são pequenas, não sendo estatisticamente significativas muitas vezes. (48)

Por último, o facto de que a capacidade diagnóstica das CC e das MCM no geral tem vindo a melhorar, podemos estar a subestimar o impacto que a epilepsia materna tem no desenvolvimento das malformações tanto pelos abortos espontâneos como pelas IMG.

6. Conclusão

As cardiopatias congénitas são malformações que afetam o coração e os grandes vasos fetais, sendo das malformações mais comuns durante o desenvolvimento embrionário e fetal. Devido à sua prevalência, é importante compreendermos quais os fatores maternos que possam estar a propiciar as CC e percebermos como os podemos prevenir.

Assim sendo, esta dissertação focou-se em tentar relacionar o efeito que a epilepsia materna, seja através dos AE ou das crises epiléticas, pode ter na gravidez e no desenvolvimento de malformações cardíacas, uma vez que a epilepsia é uma doença neurológica que afeta muitas mulheres em idade fértil.

Suspender a terapêutica com os AE conhecidos como potencialmente teratogénicos, nomeadamente o VPA e o topiramato, parece diminuir o risco de malformações fetais, manter AE como levetiracetam e lamotrigina, pode ser mais indicado. O controlo das crises epiléticas é de extrema importância para evitar as CC, portanto a suspensão da terapêutica é desvantajosa a não ser que seja para evitar VPA e topiramato.

A relação entre os AE e o risco de CC parece estar relacionada com o tipo de fármaco escolhido assim como a sua dose, sendo preferível manter uma terapêutica que garanta o controlo da epilepsia, na menor dose possível e em monoterapia.

Apesar de, atualmente, já serem bastante conhecidos os efeitos dos antiepiléticos durante a gravidez, especialmente o aumento do risco de malformações congénitas, como as CC, ainda é necessário aprofundar os conhecimentos sobre o impacto que as crises epiléticas têm no desenvolvimento de cardiopatias congénitas e fisiopatologia da própria doença.

Conclui-se deste modo que mulheres com doenças crónicas como a epilepsia deveriam ter aconselhamento pré-concepcional, bem como aconselhamento especializado de uma equipa multidisciplinar durante a gravidez, de modo a esclarecer dúvidas, evitar receios e tranquilizar, educar e otimizar o controlo da sua doença durante a gestação. Assim, evitar-se-ia consequências e efeitos negativos durante e após a gravidez.

7. Referências bibliográficas

1. Linglart L, Bonnet D. Epigenetics and Congenital Heart Diseases. Vol. 9, Journal of Cardiovascular Development and Disease. MDPI; 2022.
2. Wu L, Li N, Liu Y. Association Between Maternal Factors and Risk of Congenital Heart Disease in Offspring: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 27, Maternal and Child Health Journal. Springer; 2023. p. 29–48.
3. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy MK, Li N, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: Updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 2019 Apr 1;48(2):455–63.
4. <https://www.nhs.uk/conditions/congenital-heart-disease/causes/>.
5. Kawai S, Pak K, Iwamoto S, Kawakami C, Inuzuka R, Maeda J, et al. Association between maternal factors in early pregnancy and congenital heart defects in offspring: The japan environment and children’s study. *J Am Heart Assoc*. 2023 Sep 5;12(17).
6. Meller CH, Grinenco S, Aiello H, Córdoba A, Sáenz-Tejeira MM, Marantz P, et al. Congenital heart disease, prenatal diagnosis and management. *Arch Argent Pediatr*. 2020;118:E149–61.
7. Cruz Ferreira Doutor Filipe Macedo Doutor António José Calhabrês Fiarresga Rui André Simões Nunes Rodrigues Doutora Maria João Batista Doutora Fátima Pinto Doutor Miguel Sousa Uva Paulo Pinho R. *Cardiologia Pediátrica*.
8. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. Vol. 28, CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology. Lippincott Williams and Wilkins; 2022. p. 34–54.
9. Hope OA, Harris KMJ. Management of epilepsy during pregnancy and lactation. *BMJ*. BMJ Publishing Group; 2023.
10. Thomas S V., Sindhu K, Ajaykumar B, Devi PBS, Sujamol J. Maternal and obstetric outcome of women with epilepsy. *Seizure*. 2009 Apr;18(3):163–6.
11. Portal do INE [Internet]. Available from: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_indicadores&xlang=pt&indOcorrCod=0008254
12. Błaszczuk B, Miziak B, Pluta R, Czuczwar SJ. Epilepsy in Pregnancy—Management Principles and Focus on Valproate. Vol. 23, International Journal of Molecular Sciences. MDPI; 2022.
13. Medication and Drug Exposure in Pregnancy - DynaMed [Internet]. Available from: <https://www.dynamed.com/drug-review/medication-and-drug-exposure-in-pregnancy-40#GUID-BEA4CEF2-C0E4-4076-8A81-C6D1CBDFAF19>
14. Antiseizure Medications for Seizure Disorders in Adults - DynaMed [Internet]. Available from: https://www.dynamed.com/management/antiseizure-medications-for-seizure-disorders-in-adults#ADVERSEEVENTS_PREGNANCY
15. Kuszniur Vitturi B, Barreto Cabral F, Mella Cukiert C. Outcomes of pregnant women with refractory epilepsy. *Seizure*. 2019 Jul 1;69:251–7.
16. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: An update. *Ther Adv Neurol Disord*. 2016 Mar 1;9(2):118–29.
17. Upadhyay J, Tiwari N, Rana M, Rana A, Durgapal S, Bisht S. Pathophysiology, etiology, and recent advancement in the treatment of congenital heart disease. *JOURNAL OF INDIAN COLLEGE OF CARDIOLOGY*. 2019;9(2):67.

18. Liu S, Joseph KS, Lisonkova S, Rouleau J, Van Den Hof M, Sauve R, et al. Association between maternal chronic conditions and congenital heart defects: A population-based cohort study. *Circulation*. 2013 Aug 6;128(6):583–9.
19. Chou HH, Chiou MJ, Liang FW, Chen LH, Lu TH, Li CY. Association of maternal chronic disease with risk of congenital heart disease in offspring. *CMAJ*. 2016 Dec 6;188(17–18):E438–46.
20. Bakker MK, Bergman JEH, Krikov S, Amar E, Cocchi G, Cragan J, et al. Prenatal diagnosis and prevalence of critical congenital heart defects: An international retrospective cohort study. *BMJ Open*. 2019 Jul 1;9(7).
21. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018 Jun 1;17(6):530–8.
22. Congenital Heart Defects - Causes and Risk Factors | NHLBI, NIH [Internet]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/health/congenital-heart-defects/causes>
23. Catarina Brandão D, Susana Abreu Prof^a Dra Fátima Pinto Fotografia D, Duque H. A DOENÇA CARDIOVASCULAR EM IDADE PEDIÁTRICA Orientações de Prática Clínica e Referenciação.
24. Hoffman JIE, Kaplan S. The Incidence of Congenital Heart Disease. 2002.
25. Rohit M, Shrivastava S. Acyanotic and Cyanotic Congenital Heart Diseases. Vol. 85, *Indian Journal of Pediatrics*. Springer; 2018. p. 454–60.
26. Evaluation of the Infant for Congenital Heart Disease (CHD) - DynaMed [Internet]. Available from: <https://www.dynamed.com/evaluation/evaluation-of-the-infant-for-congenital-heart-disease-chd>
27. About Congenital Heart Defects | Congenital Heart Defects (CHDs) | CDC [Internet]. Available from: <https://www.cdc.gov/heart-defects/about/index.html>
28. Common Types of Heart Defects | American Heart Association [Internet]. Available from: <https://www.heart.org/en/health-topics/congenital-heart-defects/about-congenital-heart-defects/common-types-of-heart-defects>
29. Congenital heart disease - Types - NHS [Internet]. Available from: <https://www.nhs.uk/conditions/congenital-heart-disease/types/>
30. Congenital Heart Defects - Types | NHLBI, NIH [Internet]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/health/congenital-heart-defects/types>
31. Najafi M, Sonbolestan F, Sonbolestan S, Zare M, Mehvari J, Meshkati S. The course and outcome of pregnancy and neonatal situation in epileptic women. *Adv Biomed Res*. 2012;1(1):4.
32. Organization WH. Epilepsy: a public health imperative: summary. World Health Organization; 2019.
33. Tomson T, Battino D, Bromley R, Kochen S, Meador K, Pennell P, et al. Management of epilepsy in pregnancy: a report from the International League Against Epilepsy Task Force on Women and Pregnancy. *Epileptic Disorders*. 2019 Dec 1;21(6):497–517.
34. Sveberg L, Svalheim S, Taubøll E. The impact of seizures on pregnancy and delivery. Vol. 28, *Seizure*. W.B. Saunders Ltd; 2015. p. 29–32.
35. Pascuzzi RM, Karen MD, Roos L, Guest Editor MD, Morrell MJ. Pregnancy in the Woman with Epilepsy: Maternal and Fetal Outcomes. Vol. 22, *Seminars in Neurology*. 2002.
36. Arteaga-Vázquez J, Luna-Muñoz L, Mutchinick OM. [Congenital malformations in the offspring of epileptic mothers with and without anticonvulsant treatment].

- Salud Publica Mex [Internet]. 2012;54(6):579–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23318894>
37. Gaus V, Ilyas-Feldmann M, Schmitz B. Epilepsy and pregnancy. Vol. 95, *Nervenarzt*. Springer Medizin; 2024. p. 335–41.
 38. Hernández-Díaz S, Levin M. Alteration of bioelectrically-controlled processes in the embryo: A teratogenic mechanism for anticonvulsants. *Reproductive Toxicology*. 2014;47:111–4.
 39. Artama M, Ritvanen A, Gissler M, Isojärvi J, Auvinen A. Congenital structural anomalies in offspring of women with epilepsy - A population-based cohort study in Finland. *Int J Epidemiol*. 2006 Apr;35(2):280–7.
 40. Direção-Geral da Saúde Título Programa Nacional para Vigilância da Gravidez de Baixo Risco Editor Direção-Geral da Saúde Alameda Afonso Henriques PD, Jorge Silva A, Ferreira Vicente Equipa Redatorial Conceição Almeida Fábio Costa Pedro Graça Bárbara Menezes Elsa Mota Dina Oliveira Adelaide Órfão Ana Lúcia Torgal Lisa Ferreira Vicente L, Nacional para P, Aguiar Isabel Ramos de Almeida Maria do Céu Almeida Deolinda Beça João Diegues Maria da Graça Oliveira Sílvia Prazeres Vasco Prazeres P. Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco [Internet]. Available from: www.dgs.pt
 41. Hutter D, Kingdom J, Jaeggi E. Causes and Mechanisms of Intrauterine Hypoxia and Its Impact on the Fetal Cardiovascular System: A Review. *Int J Pediatr*. 2010;2010:1–9.
 42. Adam AP, Payton KSE, Sanchez-Lara PA, Adam MP, Mirzaa GM. Hypoxia: A teratogen underlying a range of congenital disruptions, dysplasias, and malformations. Vol. 185, *American Journal of Medical Genetics, Part A*. John Wiley and Sons Inc; 2021. p. 2801–8.
 43. Romanowicz J, Guerrelli D, Dhari Z, Mulvany C, Reilly M, Swift L, et al. Chronic perinatal hypoxia delays cardiac maturation in a mouse model for cyanotic congenital heart disease. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2021 May 1;320(5):H1873–86.
 44. Camm EJ, Botting KJ, Sferruzzi-Perri AN. Near to one's heart: The intimate relationship between the placenta and fetal heart. Vol. 9, *Frontiers in Physiology*. Frontiers Media S.A.; 2018.
 45. Petersen I, Collings SL, McCrea RL, Nazareth I, Osborn DP, Cowen PJ, et al. Antiepileptic drugs prescribed in pregnancy and prevalence of major congenital malformations: Comparative prevalence studies. *Clin Epidemiol*. 2017 Feb 16;9:95–103.
 46. 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 May 13;81(5):481–9.
 47. Patel SS, Burns TL. Nongenetic risk factors and congenital heart defects. Vol. 34, *Pediatric Cardiology*. 2013. p. 1535–55.
 48. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham J, Lander CM, Eadie MJ. The outcomes of pregnancy in women with untreated epilepsy. *Seizure*. 2015;24(C):77–81.
 49. Bromley R, Adab N, Bluett-Duncan M, Clayton-Smith J, Christensen J, Edwards K, et al. Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child. Vol. 2023, *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2023.
 50. Harden CL, Meador KJ, Pennell PB, Allen Hauser W, Gronseth GS, French JA, et al. Management issues for women with epilepsy - Focus on pregnancy (an evidence-based review): II. Teratogenesis and perinatal outcomes: Report of the

Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology
Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American
Epilepsy Society. *Epilepsia*. 2009 May;50(5):1237–46.

51. Meador KJ, Pennell PB, May RC, Van Marter L, McElrath TF, Brown C, et al. Fetal loss and malformations in the MONEAD study of pregnant women with epilepsy. *Neurology*. 2020 Apr 7;94(14):E1502–11.
52. Beurel E, Grieco SF, Jope RS. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): Regulation, actions, and diseases. Vol. 148, *Pharmacology and Therapeutics*. Elsevier Inc.; 2015. p. 114–31.