

## OS RISCOS DE UMA GRAVIDEZ EM MULHERES EPILÉPTICAS: REVISÃO DE LITERATURA

### THE RISKS OF PREGNANCY IN EPILEPTIC WOMEN: A LITERATURE REVIEW

Vanessa Silva Trambaioli<sup>1</sup>  
Mila Schiavini Beiriz Santos<sup>2</sup>  
Manuela de Oliveira Marinho<sup>3</sup>  
Karina Sousa dos Santos<sup>4</sup>  
Anna Luiza Guimarães Fraga<sup>5</sup>  
Lucas da Silva Venito<sup>6</sup>  
Oswaldo Luiz Aranda<sup>7</sup>

**RESUMO:** Gravidez é um momento único e especial na vida de uma mulher, e mulheres que tem epilepsia e fazem o tratamento para tal doença passam por momentos de dúvidas e inseguranças ao se cogitar engravidar. O desconhecimento que se tem sobre os reais riscos pelo qual o feto é exposto durante a gravidez em mães epiléticas é o principal obstáculo. O objetivo dessa revisão foi analisar os principais riscos de uma mulher epilética engravidar. Foi realizada uma busca por trabalhos prévios nas plataformas National Library of Medicine (PubMed) e o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) com os descritores “epileptic”, “pregnancy” e “risk”, foram utilizados como critérios de inclusão artigos publicados nos últimos 10 anos (2012-2022); nos idiomas inglês e português; os artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico controlado ou estudo observacional e critérios de exclusão os artigos que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetivos do estudo e ao final foram selecionados um total de 22 artigos científicos. Através dos estudos analisados foi observado que os principais riscos foram malformações congênicas e alterações no desenvolvimento cognitivo.<sup>8</sup>Em conclusão, é importante que os profissionais de saúde saibam desses riscos para que possam oferecer o melhor suporte possível de informações a essas mulheres epiléticas que pretendem engravidar. 153

**Palavras-chave:** Epilepsia. Gravidez. Riscos.

**ABSTRACT:** Pregnancy is a unique and special moment in a woman's life, and women who have epilepsy and undergo treatment for such a disease go through moments of doubt and insecurity when they consider getting pregnant. The ignorance that one has about the real risks by which the fetus is exposed during pregnancy in epileptic mothers is the main obstacle. The goal of this review was to analyze the main risks of an epileptic woman getting pregnant. A search was performed on National Library of Medicine (PubMed) and Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) platforms with the descriptors "epileptic", "pregnancy" and "risk", articles published in the last 10 years (2012-2022) were used as inclusion criteria; in English and Portuguese; the articles whose studies were of the controlled clinical trial type or observational study and exclusion criteria articles that did not have a clear definition of theoretical and thematic basis in tune to the objectives of the study and at the end were selected a total of 22 scientific articles. Through the analyzed studies it was observed that the main risks were congenital malformations and changes in cognitive development. In conclusion, it is important that health professionals know these risks so that they can provide the best possible information support to these epileptic women who intend to become pregnant.

**Keywords:** Epilepsy. Pregnancy. Risks.

<sup>1</sup> Discente do curso de medicina da Universidade de Vassouras (RJ).

<sup>2</sup> Discente do curso de medicina da Universidade de Vassouras (RJ).

<sup>3</sup> Discente do curso de medicina da Universidade de Vassouras (RJ).

<sup>4</sup> Discente do curso de medicina da Universidade de Vassouras (RJ).

<sup>5</sup> Discente do curso de medicina da Universidade de Vassouras (RJ).

<sup>6</sup> Discente do curso de medicina da Universidade de Vassouras(RJ).

<sup>7</sup>Doutorado em medicina pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (RJ).

## INTRODUÇÃO

A gravidez é um evento grandioso e muito desejado na vida de algumas mulheres, que envolve diversos sentimentos desde uma extrema felicidade e alegria pela realização de um sonho e desejo pessoal até medos, inseguranças, responsabilidades e ansiedades que dominam os pensamentos do casal durante o planejamento familiar.<sup>1</sup>

Durante a gravidez a mulher tem maiores chances de crises convulsivas, sendo assim considerado como um distúrbio neurológico comum em gestantes. Embora a maioria das gravidezes de mulheres com epilepsia seja normal, a escolha de se ter ou não um concepto deve ser bem avaliada acerca dos riscos que a envolvem. Pois, além do aumento da frequência de episódios epiléticos que podem gerar consequências negativas para mãe e para o filho, além disso, a exposição a drogas antiepiléticas e o uso combinado delas, e a dose utilizada pode aumentar os riscos para o feto.<sup>2</sup>

As mulheres com epilepsia têm certa consciência sobre os riscos, mas possuem um conhecimento limitado acerca do tema e não só gostariam como deveria ter mais acesso a essas informações, principalmente sobre os riscos do uso materno de medicamentos antiepiléticos durante a gravidez para os filhos. Em razão disso, um aconselhamento pré-concepcional 154 esclarecendo possíveis dúvidas e riscos é válido para essas mulheres, como também medidas que possam beneficiar a gravidez como diminuição ou troca de medicamentos antiepiléticos, como por exemplo, o risco de perda fetal espontânea ser menor em uso de drogas como o levetiracetam e maior em uso de topiramato.<sup>3,4</sup>

Pela condição em que se encontram, mulheres com epilepsia precisam de um aconselhamento com informações específicas sobre gravidez, contracepção, controles hormonais no controle da convulsão e dos riscos, porém, apesar da maioria das mulheres com epilepsia afirmarem que estavam bem informadas sobre esses temas, isso não foi observado em questionários de conhecimento realizado por estudos na Grã-Bretanha e EUA, demonstrando déficits consideráveis sobre esses assuntos e que especialmente mulheres jovens gostariam de ter mais informações obtidas de formas práticas, como por cursos educacionais (31%) ou folhetos de fácil entendimento (32%).<sup>5</sup>

Ademais, devido ao tratamento da epilepsia ser conhecido pelos medicamentos de riscos de efeitos teratogênicos, e pelo fato de que um evento de convulsão antes da gravidez predispõe a convulsões durante a gravidez, muitos são os temores das mulheres em engravidar por possíveis riscos a vida de seu filho. Além de que, sentir medo do parto e todas as associações de estresse e ansiedade que envolvem esse momento seja aspectos frequentes durante a gravidez, é notório que

mulheres com epilepsia tem mais medos de engravidar que mulheres saudáveis. Desta forma, o objetivo dessa revisão de literatura foi analisar os principais riscos de uma mulher epilética engravidar afim de demonstrar as possíveis futuras consequências a si e a seu concepto.<sup>6,7,8</sup>

## METODOLOGIA

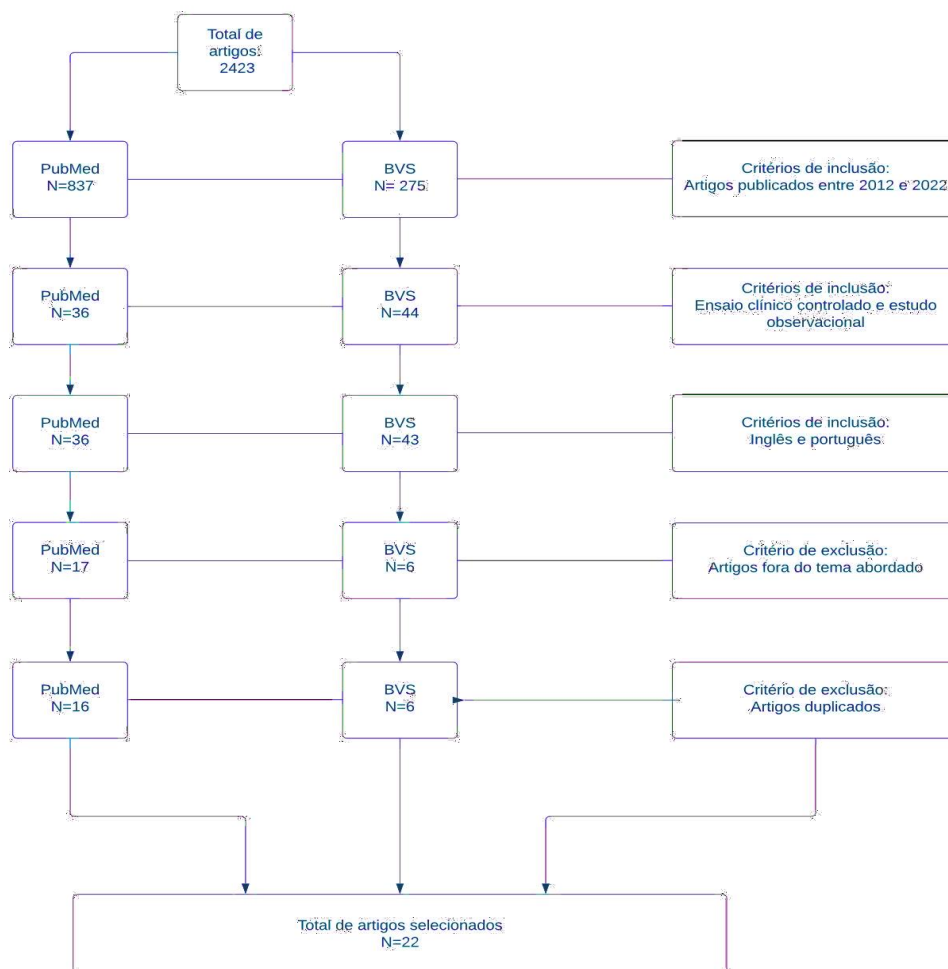
Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por meio de uma revisão integrativa da literatura. As bases de dados utilizados foram National Library of Medicine (PubMed) e o Portal Regional da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). A busca pelos artigos foi realizada considerando os descritores “epileptic”, “pregnancy” e “risk”, utilizando o operador booleano “AND”. A revisão de literatura foi realizada seguindo as seguintes etapas: estabelecimento do tema; definição dos parâmetros de elegibilidade; definição dos critérios de inclusão e exclusão; verificação das publicações nas bases de dados; exame das informações encontradas; análise dos estudos encontrados e exposição dos resultados.<sup>9</sup> Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 10 anos (2012-2022); nos idiomas inglês e português; os artigos cujos estudos eram do tipo ensaio clínico controlado ou estudo observacional. Foram excluídos os artigos que não tinham definição clara de embasamento teórico e temático afinado aos objetivos do estudo, que são os riscos ao qual uma mulher epilética se predispõe ao engravidar e artigos fora do tema abordado.

155

## RESULTADOS

A busca resultou em um total de 2423 trabalhos. Foram encontrados após a aplicação do filtro “epileptic AND pregnancy AND risk” 1713 artigos na base de dados PubMed e 709 artigos na base de dados BVS. Após a seleção de artigos publicados nos últimos 10 anos (2012-2022) foram encontrados 837 artigos no PubMed e 275 artigos na BVS. Ao selecionar o filtro ensaio clínico controlado no PubMed encontramos 5 artigos e na BVS 21 artigos e adicionando a eles o filtro estudo observacional encontramos 36 artigos no PubMed e 44 na BVS. Selecionando os idiomas inglês e português foram encontrados 36 artigos no PubMed e 43 artigos na BVS. Com os critérios de exclusão artigos fora do tema abordado, foram selecionados 17 artigos no PubMed e 6 artigos na BVS e com o critério artigos duplicados, 1 artigo foi retirado por estar em ambas plataformas, finalizando em 16 artigos no PubMed e 6 artigos na BVS, conforme apresentado na Figura 1.

**Figura 1.** Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados de PubMed e BVS.



Fonte: Autores (2022)

Dos 22 estudos selecionados 19 são estudos observacionais e 3 são ensaios clínicos controlados (Quadro 1). Dentre eles, 19 estudos mostraram que existe riscos ao feto das mulheres que fazem o uso de drogas antiepilépticas, no entanto em 3 estudos não constataram nenhum risco. Os principais riscos foram malformações congênitas, diminuição do desenvolvimento cognitivo, morte fetal, comportamental e/ou motor da criança, aumento de convulsões e seus riscos de serem fatais, aumento do parto cesáreo, baixo peso ao nascer, disfunções odontológicas, menores escores de APGAR, aumento do risco de transtorno do espectro autista, morbidades neurológicas de longo prazo, aumento do número de internações na UTI neonatal, efeitos no neurodesenvolvimento fetal, malformações cardíacas e defeitos urogenitais. Entretanto, os mais observados foram os riscos de malformações congênitas citados em 10 estudos e de alterações no desenvolvimento cognitivo das crianças em 5 estudos.

**Quadro 1.** Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Autor	Ano	Amostra	Tipo de estudo	Principais conclusões
Sarusi MM, Wainstock T, Sheiner E, et al. <sup>10</sup>	2022	N = 711	Estudo observacional	Riscos de parto prematuro, parto cesáreo baixo peso ao nascer e morbidade neurológica de longo prazo.
Thomas SV, Jeemon P Pillai R, Jose M Lalithakumari AM Murali S, et al. <sup>11</sup>	2021	N = 2.328	Estudo observacional	Risco de malformação e maior probabilidade de convulsões tônicas-clônicas.
Işikalan MM Gündoğan KM, Acar A. <sup>12</sup>	2021	N = 154	Estudo observacional	Risco de restrição de crescimento fetal, morte fetal, internação na uti neonatal, menores escore de APGAR e aumento de parto cesáreo.
Hosny H, Elkattan M Zaki MA, Ramzy GM Magdy R, Abo Al Azayem S. <sup>13</sup>	2021	N = 211	Estudo observacional	Riscos de defeitos congênitos
Tantillo GB, Jetté N Yoo JY, Stone J Egerman M, Dhamoor MS. <sup>14</sup>	2020	N = 1.633.714	Estudo observacional	Não há riscos.
Unal C, Tanacan A Fadiloglu E, Portakal O Beksac MS. <sup>15</sup>	2020	N = 115	Estudo observacional	Não há riscos.
Li W, Hao N, Xiao Y Zhou D. <sup>16</sup>	2019	N = 1.041	Estudo observacional	Riscos de aborto induzido e malformações congênitas
Walker DI, Walker KP Finnell RH, Pennel KD, Tran V, May RC et al. <sup>17</sup>	2019	N = 82	Ensaio clínico controlado	Risco de traços de transtorno do espectro autista.
Tomson T., Battino D. Bonizzoni E, Craig J Lindhout D, Perucca E et al. <sup>18</sup>	2019	N = 11.308	Estudo observacional	Riscos de malformações congênitas
Trivedi M, Jose M Philip RM, Sarma PS Thomas SV. <sup>4</sup>	2018	N = 1.962	Estudo observacional	Riscos de perda fetal espontânea, em uso de levetiracetam é menor que em uso de topiramato.
Kinney MO, Morrow J Patterson CC, Campbell E, Russell A, Smithson HW, et al. <sup>19</sup>	2018	N = 9.247	Estudo observacional	Risco de malformações congênitas e efeitos no neurodesenvolvimento fetal.

Asranna A, Jose M Philip RM, Sarma PS Thomas SV. <sup>20</sup>	2018	N = 1.547	Estudo observacional	Não há riscos.
Thomas SV, Jose M Divakaran S, Sarma PS. <sup>21</sup>	2017	N = 1.688	Estudo observacional	Risco de malformações congênitas.
Hurault-Delarue C Damase-Michel C Finotto L, Guitard C Vayssière C Montastruc JL, et al. <sup>22</sup>	2016	N = 45.707	Estudo observacional	Aumento do risco de desenvolvimento motor anormal aos 9 meses e ad desenvolvimento motor e mental anormal aos 24 meses.
Vajda FJ, O'Brien TJ Lander CM, Graham J Eadie MJ. <sup>23</sup>	2016	N = 2.104	Estudo observacional	Riscos de malformação fetal.
Tomson T, Battino D Bonizzoni E, Craig J Lindhout D, Perucca E et al. <sup>24</sup>	2015	N = 1.588	Estudo observacional	Risco de malformações congênitas.
Tomson T, Battino D Bonizzoni E, Craig JJ Lindhout D, Perucca E et al. <sup>25</sup>	2015	N = 7.055	Estudo observacional	Risco de morte intrauterina.
Deck GM, Nadkarni N Montouris GD, Lovett A. <sup>26</sup>	2015	N = 17.246	Estudo observacional	Risco de malformações congênitas cardíacas e defeitos urogenitais.
Baker GA, Bromley RL Briggs M, Cheyne CP Cohen MJ, García-Fiñana M, et al. <sup>27</sup>	2014	N = 408	Estudo observacional	Risco de diminuição do desenvolvimento cognitivo em crianças em idade escolar.
Cassina M, Dilaghi A Di Gianantonio E Cesari E, De Santis M Mannaioni G, et al. <sup>28</sup>	2013	N = 1.562	Estudo observacional	Risco de malformações congênitas e diversos efeitos adversos no desenvolvimento cognitivo e as convulsões durante a gravidez podem ser fatais em casos de interrupção dos medicamentos
Jacobsen PE, Henriksen TB, Haubek D, Østergaard JR. <sup>29</sup>	2013	N = 167	Ensaio clínico controlado	Risco de opacidades difusas e hipoplasia do esmalte em dentes primários e permanentes.
Kjaer D, Christensen J Bech BH, Pedersen LH Vestergaard M, Olser J. <sup>30</sup>	2013	N = 1.117	Ensaio clínico controlado	Risco de problemas comportamentais em crianças pré-escolares.

## DISCUSSÃO

Os resultados deste estudo mostraram que dos vinte e dois artigos selecionados dezoito observaram riscos ao feto durante a gravidez em mulheres epiléticas. Dentre os riscos o principal ao qual o feto é exposto ao se utilizar medicamentos antiepiléticos durante a gravidez presente em dez artigos são as malformações congênitas, sendo elas as malformações cardíacas, defeitos orofaciais, defeitos urológicos, anomalias esqueléticas e defeitos do tubo neural. Além do uso dessas drogas em monoterapia, a politerapia e as altas doses desses medicamentos são fatores agravantes para o quadro. Dentre as drogas antiepiléticas como carbamazepina, lamotrigina, fenitoína e valproato, a que apresenta maiores desfechos adversos é uso de valproato com 20,3% que deve ser utilizado na dose mais limitada possível, pois demonstrou ter efeito dose dependente.<sup>31</sup>

Os efeitos teratogênicos e o risco de morte fetal pelo uso de drogas antiepiléticas como a fenitoína, de acordo com um estudo, são devido a formação de epóxidos, que são originados pelo metabolismo da fenitoína mediado pela associação dos alelos CYP2C9 e CYP2C19 produz um intermediário ativo semelhante ao epóxido, que é inativado pela enzima microsomal epóxido hidrolase (EPHX1). Em mães de crianças com malformações congênitas que foram tratadas durante a gravidez com a fenitoína verificou-se polimorfismos EPHX1 I13H e EPHX1 I39R e que o haplótipo EPHX1Y113/H139 na mãe conferiu ao bebê um efeito protetor para que estes não desenvolvessem essas malformações.<sup>32</sup>

Outro risco mais frequente observado neste estudo foi a presença de alterações nas funções cognitivas das crianças expostas a drogas antiepiléticas, no entanto, a fisiopatologia sobre os efeitos adversos do desenvolvimento cognitivo do feto durante a exposição intrauterina das drogas antiepiléticas ainda é desconhecida. Porém, estudos em animais mostram vários mecanismos possíveis como proliferação, migração neuronal alterada, sinaptogênese e apoptose, estes que são essenciais para o desenvolvimento normal do cérebro durante a gestação.<sup>33</sup>

O principal mecanismo de ação das drogas antiepiléticas é a alteração nos sistemas de neurotransmissores, o glutamato ao se ligar nos receptores N-metil-d-aspartato produz a principal influência excitatória na atividade neuronal e na proliferação celular, enquanto o ácido  $\gamma$ -aminobutírico tem grande influência inibitória. Muitos antiepiléticos têm ação inibindo o glutamato como felbamato e topiramato, assim como tem muitos agonistas do ácido  $\gamma$ -aminobutírico, que incluem o fenobarbital, benzodiazepínico e valproato. Nesses estudos com animais foi observado que ao bloquear os receptores de N-metil-d-aspartato ou o aumento da inibição do ácido  $\gamma$ -aminobutírico, isso é prejudicial a neurogênese e a migração celular, gerando como resultado a diminuição do volume cerebral e displasias corticais. Com isso é sugerido que

há em parte prejuízo na cognição das crianças expostas a essas drogas no útero em virtude dessas alterações de neurotransmissores.<sup>33</sup>

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

O uso de drogas antiepiléticas durante a gravidez pode trazer diversas consequências ao feto. As principais alterações observadas neste estudo foram a má formação congênita e alteração da função cognitiva. Desta forma, é imprescindível elucidar a mulher sobre os possíveis riscos a qual o bebê estará exposto, trazendo informações pertinentes na decisão de engravidar ou não. Dessa forma, é fundamental que os profissionais de saúde compreendam sobre os riscos de uma mulher epilética conceber, a fim de realizar o mais esclarecedor e melhor acompanhamento a essa gestante.

## REFERÊNCIAS

1. NILSSON, Christina et al. Definitions, measurements and prevalence of fear of childbirth: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Jan. 2;18(1):10-28. 160
2. BORTHEN, Ingrid; GILHUS, Nils E. Pregnancy complications in patients with epilepsy. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2012 Mar. 24(2):78-83.
3. MCGRATH, Amanda et al. Pregnancy-related knowledge and information needs of women with epilepsy: a systematic review. *Epilepsy Behav*. 2014 Feb. 31:246-55.
4. TRIVEDI, Madhukar et al. Spontaneous fetal loss in women with epilepsy: prospective data from pregnancy registry in India. *Epilepsy Res*. 2018 Oct. 146:50-53.
5. MAY, Theodor W. et al. Frauen mit Epilepsie: Befürchtungen, Wissen, Beratungsbedarf. *Der Nervenarzt*. 2009 Feb. 80,174-183.
6. DENCKER, Anna et al. Causes and outcomes in studies of fear of childbirth: A systematic review. *Women Birth*. 2019 Apr. 32(2):99-111.
7. SVEBERG, Line; SVALHEIM, Sigrid; TAUBOLL, Erik. The impact of seizures on pregnancy and delivery. *Seizure*. 2015 May.28:35-38.



8. TURNER, Katherine et al. Do Women with Epilepsy Have More Fear of Childbirth During Pregnancy Compared with Women without Epilepsy? A Case-Control Study. *Birth*. 2008 Jun.;35:147-152.
9. PEREIRA, Adriana S. et al. Metodologia da pesquisa científica [recurso eletrônico] – 1. ed. – Santa Maria, RS: UFSM, NTE.
10. SARUSI, Mor M. et al. Maternal epilepsy- perinatal outcome and long-term neurological morbidity of the offspring: a population-based cohort study. *Arch Gynecol Obstet*. 2022. 305;55-62.
11. THOMAS, Sanjeev V. et al. Malformation risk of new anti-epileptic drugs in women with epilepsy; observational data from the Kerala registry of epilepsy and pregnancy (KREP). *Seizure*. 2021 Dec. 93:127-132.
12. ISIKALAN, Mehmet M.; GUNDOGAN, Kubra M.; ACAR, Ali. Peripartum hemorrhage and other obstetric and neonatal outcomes in pregnant women with epilepsy: A single-center study, *Epilepsy Research*. 2021 Mar. 171;920-1211.
13. HOSNY, Hassan et al. Risk factors of fetal deaths and major birth defects in newborns of women with epilepsy: An Egyptian prospective study. *Epilepsy Behav*. 2021 Oct. 123;1525-5050.
14. TANTILLO, Gabriela B, et al. Pregnancy-related complications and risk of postpartum readmission for seizures and epilepsy: A national study *Epilepsia* . 2020 Set. 61(9):1990-1998.
15. UNAL, Canan et al. Effect of anti-epileptic drugs on first trimester screening test results. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2020 Nov. 59(6):835-837.
16. LI, Wei et al. Clinical characteristics and pregnancy outcomes of new onset epilepsy during pregnancy. *Medicine (Baltimore)*. 2019 Jul. 98(27):16156-16161.
17. WALKER Douglas I. et al. Metabolome-wide association study of anti-epileptic drug treatment during pregnancy. *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2019. 363,122-130.

18. TOMSON, Torbjorn et al. EURAP Study Group. Declining malformation rates with changed antiepileptic drug prescribing: An observational study. *Neurology*. 2019 Aug. 93(9):831-840.
19. KINNEY, Michael O. et al. Changing antiepilepsy drug-prescribing trends in women with epilepsy in the UK and Ireland and the impact on major congenital malformations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018 Dec. 89(12):1320-1323.
20. ASRANNA, Ajay et al; Do Anti-Epileptic Drug modifications after first trimester of pregnancy influence fetal malformation or cognitive outcome? *Epilepsy Res*. 2018 Oct. 146:121-125.
21. THOMAS, Sanjeev V. et al. Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India. *Epilepsia*. 2017 Feb. 58(2):274-281.
22. HURAUULT-DELARUE, Caroline et al. Psychomotor developmental effects of prenatal exposure to psychotropic drugs: a study in EFEMERIS database. *Fundam Clin Pharmacol*. 2016 Oct. 30(5):476-482.
23. VAJDA Frank J. et al. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia*. 2016 Jul. 57(7):1048-1052.
24. TOMSON, Torbjorn et al. Dose-dependent teratogenicity of valproate in mono- and polytherapy: an observational study. *Neurology*. 2015 Sep. 85(10):866-872.
25. TOMSON, Torbjorn et al. Antiepileptic drugs and intrauterine death: A prospective observational study from EURAP. *Neurology*. 2015 Aug. 85(7):580-588.
26. DECK, Gina M. et al. Congenital malformations in infants exposed to antiepileptic medications in utero at Boston Medical Center from 2003 to 2010. *Epilepsy Behav*. 2015 Oct. 51:166-169.
27. BAKER, Gus A. et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*. 2015 Jan. 84(4):382-390.

28. CASSINA, Matteo et al. Pregnancy outcome in women exposed to antiepileptic drugs: teratogenic role of maternal epilepsy and its pharmacologic treatment. *Reprod Toxicol.* 2013 Aug. 39:50-57.
29. JACOBSEN, Pernille E. et al. Developmental Enamel Defects in Children Prenatally Exposed to Anti-Epileptic Drugs. 2013 March. 8(3);58213-58219.
30. KJAER, Dorte et al. Preschool behavioral problems in children prenatally exposed to antiepileptic drugs - a follow-up study. *Epilepsy Behav.* 2013 Nov.29(2):407-411.
31. MEADOR, Kimford J. et al. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology.* 2006 Aug. 67(3):407-412.
32. FRICKE-GALINDO, Ingrid et al. Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos. *Neurología.* 2018. 33(3):165-176.
33. PALAC, Susan; MEADOR, Kimford J. Antiepileptic drugs and neurodevelopment: an update. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2011 Aug. 11(4):423-427.