

## CASO CLÍNICO

## Valproato e gravidez: riscos e consequências a propósito de três casos clínicos

### Valproate and pregnancy: three case reports on risks and adverse outcomes

Clara Marecos, Manuel Cunha

Departamento de Pediatria, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca EPE, Amadora.

#### Informações:

Caso Clínico, publicado em Sinapse, Volume 16, Número 1, Maio de 2016.  
Versão eletrónica em [www.spneurologia.com](http://www.spneurologia.com)  
© 2016 Sociedade Portuguesa de Neurologia. Todos os direitos reservados.

#### Palavras-chave:

Valproato  
Gestação  
Embriopatia  
Défice cognitivo  
Autismo

#### Key-words:

Valproate  
Pregnancy  
Embriopathy  
Intellectual disability  
Autism

#### Correspondência

##### com o autor:

Clara Marecos  
Departamento de Pediatria  
Hospital Prof. Doutor Fernando  
Fonseca EPE.  
IC 19, 2720-276 Amadora, Portugal  
[clara.v.marecos@hff.min-saude.pt](mailto:clara.v.marecos@hff.min-saude.pt)

#### Resumo

**Introdução:** A exposição fetal a antiepiléticos atinge 1 em 250 gestações e associa-se a alterações neurocomportamentais, malformações e dismorfia. Alterações relacionadas com a proliferação celular, neurogênese, migração neuronal, morte celular programada e sinaptogênese são alguns dos mecanismos propostos para o efeito deletério no SNC fetal.

**Casos clínicos:** Apresentamos três crianças com fetopatia a valproato, todas com dismorfia sugestiva. A primeira criança, de 5 anos, apresenta também perturbação do espectro do autismo, sem malformações identificadas. A segunda criança, de 9 anos, evidencia funcionamento cognitivo no estado-limite, desatenção e dificuldades globais de aprendizagem significativas, criptorquidia e dilatação pielocalicial bilateral. A terceira criança, de 6 anos, tem um atraso global do desenvolvimento.

**Conclusões:** O uso de valproato deve ser evitado em mulheres em idade fértil e quando é a melhor opção, o seu uso durante a gravidez deve ser uma decisão conjunta do clínico e da mulher grávida. Os autores recomendam o seguimento neurocomportamental das crianças expostas ao valproato durante a gravidez.

#### Abstract

**Introduction:** Exposure to antiepileptic drugs occurs in 1/250 pregnancies and may cause neurobehavioural problems, malformations and dysmorphic features. Abnormal cellular proliferation, neurogenesis, neuronal migration and synaptogenesis were described as possible harmful effects of antiepileptic drugs on fetal central nervous system.

**Clinical cases:** We present three children with valproate fetopathy and dysmorphic features. Case one is a 5-year-old girl with autism, case two is a 9-year-old boy with borderline cognition, attention deficit, global learning difficulties and malformations, and case three a 6-year-old boy with global developmental delay.

**Conclusions:** Valproate should be avoided in women in childbearing age. When valproate is the best option during pregnancy, joint decision-making is recommended regarding risks and unpredictable consequences. We suggest neurobehavioural follow-up of children exposed to valproate during pregnancy.

#### Introdução

A exposição fetal a antiepiléticos ocorre em aproximadamente 1 em 250 gestações e associa-se a alterações cognitivas, morfológicas e comportamentais na infância<sup>1</sup>. O valproato é o antiepilético que mais se associa a autismo<sup>2</sup> e a fetopatia causada inclui dismorfia e malformações<sup>1</sup>. A dismorfia está presente desde o período neonatal, tornando-se mais subtil com o crescimento<sup>1</sup>. Alterações dismórficas sugestivas e a utilização deste fármaco na gravidez devem sugerir o diagnóstico. O reconhecimento do efeito deletério da exposição fetal ao valproato é essencial na abordagem da criança com neurodesenvolvimento anómalo e evita a realização de exames complementares desnecessários. Os autores ilustram o risco associado à toma de valproato durante a gestação através de três casos clínicos.

#### Caso clínico 1

Criança de 5 anos, sexo feminino, primeira filha de pais não consanguíneos. Antecedentes familiares de mãe com 35 anos com epilepsia tipo ausências desde os 23 anos, medicada com valproato 2000 mg/dia. Pai com 33 anos.

Sem história familiar de dificuldades de aprendizagem, défice cognitivo, doença genética e outras doenças neurológicas.

Gestação 38 semanas, vigiada, suplementada com 5 mg de ácido fólico/dia, complicada por hipertensão materna e por persistência de medicação com valproato na mesma dose. Sem intercorrências infecciosas, consumo de tóxicos ou traumatismo. Parto por cesariana, Índice de Apgar 9/10, peso ao nascer 3970 (p85), comprimento 52 (p85), perímetro cefálico 36 (p97). Período neonatal complicado com flexão mantida dos membros superiores, tendo iniciado investigação médica nesta altura. Apresenta como outros antecedentes pessoais comunicação interauricular pequena, sem necessidade de correção cirúrgica, adenoidectomia por hipertrofia adenoideia e otite serosa.

Referenciada à consulta de desenvolvimento aos 4 anos por atraso global do desenvolvimento psicomotor. Ao exame objectivo apresenta lábio superior fino e mamilos laxamente implantados (Fig. 1 e 2). A avaliação oftalmológica não revelou alterações.

A avaliação cognitiva com Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence - Revised (WPPSI-R)

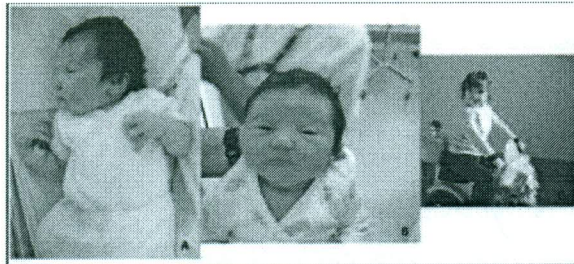


Figura 1 (A, B, C). Dismorfia - lábio superior fino.

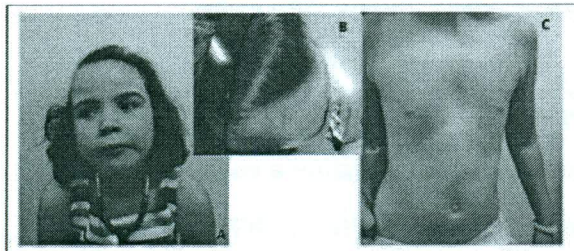


Figura 2 (A). Dismorfia - lábio superior fino. (B). Ausência de trigonocefalia. (C). Mamilos baixamente implantados.

demonstrou um perfil de funcionamento intelectual heterogêneo com desempenho inferior na subescala de realização (QIR 79) e muito inferior na subescala verbal (QIV 51). A ressonância magnética crânio-encefálica, cariótipo, electroencefalograma, electrocardiograma, ecocardiograma e ecografia renal não demonstraram alterações significativas.

Actualmente apresenta atraso da linguagem compreensiva e expressiva no contexto de perturbação do espectro autista; beneficia de terapia da fala, terapia ocupacional e apoio do ensino especial.

### Caso clínico 2

Criança de 9 anos, sexo masculino, primeiro filho de pais não consanguíneos. Sem história familiar de dificuldades de aprendizagem, défice cognitivo, doença genética ou outras doenças neurológicas. Gestação de 39 semanas, vigiada, suplementada com ácido fólico, complicada por mãe de 36 anos medicada de forma contínua com valproato (1000mg/dia), risperidona (1mg/dia) e lítio (400mg/dia) por doença bipolar. Sem intercorrências infecciosas, consumo de tóxicos ou traumatismo. Parto por cesariana, Índice de Apgar 9/10, sem necessidade de manobras de reanimação, peso ao nascer 2810g (p15), comprimento 48 cm (p15), perímetro cefálico 34.5 cm (p50).

Seguido na consulta de desenvolvimento desde os 21 meses por atraso da linguagem, que se manteve até aos 5 anos, e dismorfia. Seguimento multidisciplinar concomitante por: criptorquidia bilateral corrigida cirurgicamente aos 2 meses, dilatação pielocalicial bilateral ligeira e enurese nocturna primária, forâmen ovale patente, obesidade ginóide e hipoacusia bilateral de transmissão, secundária a otite serosa. Ao exame objectivo apresentava descolamento dos pavilhões auriculares, ponte do nariz elevada e afastamento dos mamilos (Fig. 3). Observação por oftalmologia sem alterações. O atraso do desenvolvimento associado às alterações dismórficas fizeram suspeitar de

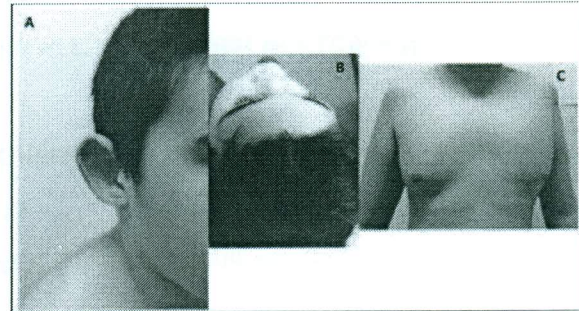


Figura 3 (A). Dismorfia com pavilhão auricular destacado. (B). Ausência de trigonocefalia. (C). Mamilos baixamente implantados e afastados.

doença genética pelo que foi realizado cariótipo que não demonstrou alterações. A ressonância magnética crânio-encefálica evidenciou lesões de encefalomalacia periventricular sugerindo encefalopatia hipoxico-isquémica. O cariótipo foi normal (46, XY) e a função tiroideia não revelou alterações.

No início do percurso académico evidenciou dificuldades de concentração. Inicialmente com um rendimento escolar razoável, evoluindo para necessidade de plano educativo individual e apoio do ensino especial. Nesta altura demonstrou também ansiedade de separação e dificuldades no comportamento adaptativo, sobretudo na área da comunicação.

A avaliação cognitiva com Wechsler Intelligence Scale for Children (WISC-III) evidenciou funcionamento cognitivo no estado-limite (QI 74, perfil homogêneo), e as escalas de Conners, Teacher's Report Form (TRF) e Child Behavior Checklist (CBCL) revelaram valores significativos para problemas cognitivos/desatenção.

### Caso clínico 3

6 anos, sexo masculino, primeiro filho de pais não consanguíneos. História familiar de mãe com síndrome DRPLA (dentatorubral-pallidoluysian atrophy) e tio paterno com esquizofrenia. Gestação de 40 semanas, vigiada, suplementada com ácido fólico, complicada por mãe de 31 anos medicada com valproato (1000mg/dia) por epilepsia, sem crises durante a gravidez. Parto por cesariana, Índice de Apgar 9/10, peso ao nascer 2745g (p3-15), comprimento 46cm (p3), perímetro cefálico 34 cm (p15-50). Nesta altura realizou ecografia renal e ecocardiograma que não demonstraram alterações e posteriormente avaliação oftalmológica e auditiva que foi normal.

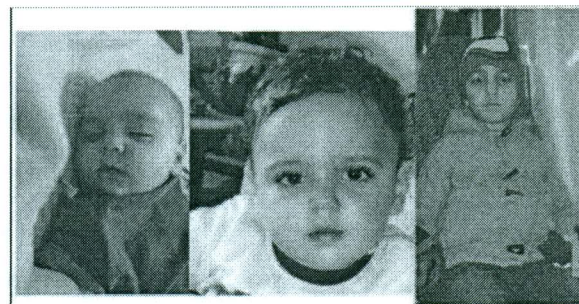


Figura 4. Dismorfia: lábio superior fino e filtro longo.

Seguido na consulta de desenvolvimento desde os 6 anos por atraso global do desenvolvimento desde o primeiro ano de idade, sem regressão, sem convulsões ou sintomatologia motora.

Ao exame objectivo apresentava lábio superior fino e filtro longo, sem outras alterações (Fig. 4).

A ressonância magnética crânio-encefálica (RM CE) realizada aos 6 anos não demonstrou alterações.

Actualmente tem dificuldades de socialização e dificuldades globais de aprendizagem. Fez adiamento escolar e está integrado no ensino especial beneficiando também de terapia da fala. Aguarda avaliação cognitiva.

## Discussão

Os mecanismos através dos quais a exposição a anti-epilépticos pode causar lesão do SNC fetal são múltiplos, nomeadamente alteração da proliferação celular, neurogénese, migração neuronal, morte celular programada, sinaptogénese, plasticidade sináptica e possivelmente também da mielinização cerebral<sup>3</sup>. Outros autores<sup>4</sup> descrevem também uma possível alteração no processo de lateralização cerebral.

O uso materno de valproato em mono ou politerapia associa-se a défice cognitivo e/ou autismo na descendência e o risco parece ser maior com doses mais elevadas<sup>2,5-7</sup>. Em crianças expostas ao valproato não se verificou a correlação esperada entre o quociente de inteligência (QI) materno e o QI da criança<sup>8</sup>. Doses mais elevadas em monoterapia associaram-se a pontuações mais elevadas na escala Child Autism Rating Scale (CARS), no entanto o uso de doses baixas de valproato não parece ser seguro<sup>9</sup>. Outros autores<sup>10</sup> realçam que os valores da escala CARS não foram elevados em crianças expostas a outros anti-epilépticos, sugerindo que o valproato é o factor determinante para o desenvolvimento de autismo.

O valproato pode actuar em conjunto com outros factores e aumentar o risco de défice neurológico. Em crianças expostas a anti-epilépticos durante a gestação, o autismo correlacionou-se também com a ocorrência de convulsões, uso de marijuana e ausência de suplementação com ácido fólico<sup>10</sup>.

A influência da epilepsia materna no feto tem sido também alvo de investigação. Não existe risco acrescido de autismo em filhos de mulheres com epilepsia não medicada, o que sugere que a epilepsia materna, por si só, não tem influência no desenvolvimento desta patologia<sup>11</sup>. Foi previamente descrita a associação entre a desregulação da produção de citocinas nas doenças inflamatórias maternas e alterações cerebrais causadoras de autismo no feto<sup>12</sup>. Os modelos animais têm confirmado a alteração de IL 1, IL 6 e TNF  $\alpha$  nos cérebros dos fetos filhos de mães com activação imunitária<sup>13</sup>, no entanto a translação dos resultados da investigação para humanos tem uma validade questionável. Se considerarmos a epilepsia como uma doença inflamatória<sup>14</sup>, este é um modelo a considerar.

Por fim, o espectro variável da fetopatia a valproato parece depender também da susceptibilidade do feto. Um aspecto relevante prende-se com as alterações genéticas que cau-

sam epilepsia na mãe, podendo especular-se acerca da sua transmissão e relação eventual com a alteração da cognição e do autismo na criança<sup>10</sup>. Realça-se a ausência de atraso motor e sintomas de autismo em filhos de pais homens com epilepsia não medicada, no entanto registou-se um risco aumentado de défice da socialização se os pais estivessem a realizar anti-epilépticos<sup>11</sup>. Esta diferença pode dever-se a aspectos genéticos ou à acção dos anti-epilépticos sobre os espermatozoides<sup>11</sup>. As pessoas com epilepsia podem ter também um contexto socio-económico desfavorecido, agravando as problemáticas do neurodesenvolvimento<sup>11</sup>.

A dismorfia causada pelo valproato correlaciona-se com a dose, sendo mais significativa com níveis superiores a 1000mg/dia. Consiste tipicamente em sobrancelhas finas, nariz largo, narinas antevertidas, filtro longo e lábio superior fino. Pode acompanhar-se de defeitos do tubo neural, hidrocefalia, malformações renais, coloboma e quisto do canal tiroglossal<sup>1</sup>. As malformações e as alterações comportamentais parecem ocorrer de forma independente<sup>11</sup>. Os autores recomendam a pesquisa da dismorfia associada à exposição fetal a valproato aquando da investigação de crianças com autismo ou défice cognitivo.

No primeiro caso descrito, a exposição ao valproato durante a gestação, o atraso do desenvolvimento associado a perturbação do espectro do autismo e a dismorfia sugerem embriopatia causada pelo fármaco. A investigação negativa sustenta este diagnóstico, apesar de não ter sido realizado array comparative genomic hybridization (aCGH). No segundo caso, a dismorfia, alteração cognitiva, desatenção e dificuldades globais de aprendizagem associadas a malformações genito-urinárias e cardíacas são também consequências previsíveis da exposição fetal ao valproato. No terceiro caso, a exposição fetal causou atraso global do desenvolvimento desde o primeiro ano de vida, ligeiras dificuldades de socialização e dismorfia menor. A inexistência de regressão, convulsões, movimentos involuntários e ataxia bem como a RM CE normal tornam a hipótese de *DRPLA* improvável.

Não existe ainda um anti-epiléptico eficaz e de uso seguro durante a gravidez, sem efeitos neurotóxicos fetais. De acordo com as recomendações da *Task Force of the Commission on the European Academy of Neurology*<sup>15</sup>, o uso de valproato deve ser evitado em mulheres em idade fértil. Quando é a melhor opção, o uso de valproato durante a gravidez deve ser uma decisão conjunta do clínico e da grávida. Devem ser explicados os riscos associados conhecidos, bem como as limitações no rastreio pré-natal das alterações morfológicas e a impossibilidade de prever os efeitos ao nível do neurodesenvolvimento da criança. A dose usada não deve exceder 500-600mg/dia e não é aconselhado trocar o valproato por outro anti-epiléptico quando a mulher descobre que está grávida. Um bom aconselhamento é fundamental para evitar que a grávida pare subitamente a medicação por receio e descompense a sua epilepsia, causando também efeitos nefastos a si e ao feto.

Os autores sugerem o seguimento neurocomportamental destas crianças, com enfoque inicial no rastreio de atraso da linguagem, défices na socialização e dificuldades motoras e nas dificuldades de aprendizagem na idade escolar. ■

## Bibliografia

1. Kini U, Adab N, Vinten J, Fryer A, Clayton-Smith J; Liverpool and Manchester Neurodevelopmental Study Group. Dymorphic features: an important clue to the diagnosis and severity of fetal anticonvulsant syndromes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2006;91(2):F90-5.
2. Rasalam AD, Hailey H, Williams JH et al. Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47(8):551-5.
3. Ikonomidou C, Turski L. Antiepileptic drugs and brain development. *Epilepsy Res*. 2010;88(1):11-22.
4. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013;12(3):244-52.
5. Christensen J, Grønberg TK, Sørensen Mj et al. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013 24;309(16):1696-703.
6. Bromley RL, Mawer GE, Briggs M et al. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(6):637-43.
7. Bromley R, Weston J, Adab N et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 30;10:CD010236.
8. Meador KJ, Baker GA, Browning N et al. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009 16;360(16):1597-605.
9. Baker GA, Bromley RL, Briggs M et al. IQ at 6 years after in utero exposure to antiepileptic drugs: a controlled cohort study. *Neurology*. 2015; 27;84(4):382-90.
10. Wood AG, Nadebaum C, Anderson V et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia*. 2015;56(7):1047-55.
11. Veiby G, Daltveit AK, Schjølberg S et al. Exposure to antiepileptic drugs in utero and child development: a prospective population-based study. *Epilepsia*. 2013;54(8):1462-72.
12. Abdallah MW, Larsen N, Grove J et al. Amniotic fluid inflammatory cytokines: potential markers of immunologic dysfunction in autism spectrum disorders. *World J Biol Psychiatry*. 2013;14(7):528-38.
13. Boksa P. Effects of prenatal infection on brain development and behavior: a review of findings from animal models. *Brain Behav Immun*. 2010;24(6):881-97.
14. Dupuis N, Auvin S. Inflammation and epilepsy in the developing brain: clinical and experimental evidence. *CNS Neurosci Ther*. 2015;21(2):141-51.
15. Tomson T, Marson A, Boon P et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015 Jul;56(7):1006-19.