

## Ácido valproico e gravidez: avaliação de más-formações na França

*Texto "Valproic acid and pregnancy: assessment of malformations", traduzido da revista Prescrire International, v. 26, n° 188, pág. 294 de dezembro 2017 por Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, Ph.D.; sob autorização dos editores.*

**Um estudo estimou que, na França, de 2.150 a 4.100 crianças nascidas vivas que foram expostas, ainda no útero, ao ácido valproico ou a um dos seus derivados, entre 1967 e 2016, foram afetadas por pelo menos uma das principais más-formações congênicas.**

Em abril de 2017, os resultados de pesquisa realizada, na França, à cerca da exposição ao ácido valproico ou a um dos seus derivados (valproato semissódico e valpromida) durante a gravidez e suas consequências tornaram-se disponíveis<sup>1</sup>. Esse estudo de coorte retrospectivo utilizou informações sobre o reembolso de custos de assistência à saúde para segurados (Sistema Nacional de Informações de Seguro de Saúde) e o banco de dados nacional.

**O total de 8.701 crianças expostas ao ácido valproico no útero entre 2007 e 2014.**

Esse estudo incluiu 14.322 grávidas que foram expostas ao ácido valproico ou a um dos seus derivados, na França, entre 2007 e 2014. Durante esse período, o número anual de gestantes expostas diminuiu progressivamente, caindo de 2.316 para 1.333. As afecções que levaram ao uso de ácido valproico ou um de seus derivados foram epilepsia, em 57% dos casos, e transtorno bipolar em, 43%. Vale ressaltar que, entre os 8.701 nasci-

dos vivos expostos ao ácido valproico ou a um dos seus derivados, durante a gravidez, entre 2007 e 2014, 85% o foram durante os dois primeiros meses de gravidez (o período com maior risco de teratogenicidade). A duração média da exposição ao ácido valproico ou a um de seus derivados, durante a gravidez, foi respectivamente, de 117 dias e de 44 dias para o tratamento da epilepsia e do transtorno bipolar<sup>1</sup>.

**Milhares de crianças afetadas por, pelo menos, uma má-formação congênita entre 1967 e 2016.**

Utilizando o banco de dados de internação, 26 principais más-formações congênicas foram estudadas. Durante todo o período de 1967 a 2016, os autores estimaram que cerca de 41.200 a 75.300 nascidos vivos foram expostos no útero ao ácido valproico ou a um dos seus derivados. Foi feito o registro de 2.150 a 4.100 dessas crianças como tendo sido afetadas pelo menos por uma má-formação congênita: 1.900 a 3.800 crianças nascidas de mulheres que usaram ácido valproico para o tratamento da epilepsia tiveram um risco geral de grande má-formação congênita, cerca de quatro vezes maior do que crianças não expostas; e 250 a 300 crianças nascidas de mulheres que usaram o fármaco para tratar

o transtorno bipolar tiveram um risco duas vezes maior do que as crianças não expostas<sup>2</sup>. Esses números excluem crianças que não nasceram vivas, em razões ligadas às más-formações (abortos e mortes no útero), e aquelas afetadas por distúrbios do desenvolvimento neuropsiquiátrico, sem grande má-formação. Há um estudo em andamento, desde 2017, que está avaliando o desenvolvimento neuropsiquiátrico e os transtornos mentais (incluindo autismo) relacionados ao uso de ácido valproico e de seus derivados<sup>3</sup>.

### Ampla gama de más-formações congênicas observadas

As crianças que foram expostas ao ácido valproico no útero, empregado no tratamento de epilepsia, tiveram risco significativamente maior de espinha bífida, defeitos do septo atrial ou ventricular ou hipoplasia ventricular esquerda, atresia pulmonar, fissura palatina, atresia anorretal, hipospádia e polidactilia pré-axial em comparação a crianças nascidas de mães não expostas ao medicamento. No estudo parece ter ocorrido aumento na frequência de outras más-formações (tetralogia de Fallot, lábio leporino ou fissura labio-

palatina combinada, e craniossinostose), mas isso não alcançou significância estatística<sup>2</sup>.

### Na prática

O ácido valproico e seus derivados aumentam o risco de más-formações congênicas. Quando não há tratamento alternativo aceitável para mulheres em idade fértil, é importante informá-las quanto a esse risco e, como parte de seus cuidados, ajudá-las a escolher um método contraceptivo eficaz.

Translated from Rev Prescrire July 2017 Volume 37 N° 405 • Page 513

### Referências selecionadas da pesquisa bibliográfica da Prescrire

1. ANSM "Exposition à l'acide valproïque et ses dérivés au cours de la grossesse en France de 2007 à 2014: une étude observationnelle sur les données du Sniiram" 24 Ago 2016: 135 p.
2. ANSM "Exposition in utero à l'acide valproïque et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires et risque de malformations congénitales majeures (MCM) en France" Abril 2017: 11 p.
3. ANSM "Malformations congénitales chez les enfants exposés in utero au valproate et aux autres traitements de l'épilepsie et des troubles bipolaires Communiqué" 20 Abril 2017: 2 p.