

CENTRO UNIVERSITÁRIO DE GOIÁS – UNIGOIÁS
PRÓ-REITORIA DE ENSINO PRESENCIAL – PROEP
SUPERVISÃO DA ÁREA DE PESQUISA CIENTÍFICA – SAPC
CURSO DE FARMÁCIA

ELLEN REGINA SANTOS DA SILVA
MATHEUS DE FARIA MELO

EFEITOS DO ÁCIDO VALPROICO NA GESTAÇÃO: RISCO DE TRANSTORNO
DO ESPECTRO AUTISTA

GOIÂNIA-GO 2025

ELLEN REGINA SANTOS DA SILVA

MATHEUS DE FARIA MELO

**EFEITOS DO ÁCIDO VALPROICO NA GESTAÇÃO: RISCO DE TRANSTORNO DO
ESPECTRO AUTISTA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Farmácia, do Centro Universitário de Goiás - UNIGOIÁS, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. M.e. Thássio Tôrres de Andrade Silva.

GOIÂNIA-GO 2025

RESUMO

O Autismo é um transtorno do neurodesenvolvimento caracterizado por dificuldades de interação social, comunicação e isolamento, com sinais que surgem na infância. Embora fatores genéticos estejam associados ao autismo, o fator ambiental também desempenha um papel muito importante. O uso do ácido valproico (AV) na gestação, especialmente no terceiro trimestre, fase crítica para a formação do sistema nervoso central, está associado ao maior risco de desenvolvimento de transtornos do espectro autista no feto. O AV é um anticonvulsivante com ação no sistema nervoso central, mas apresenta forte potencial teratogênico, podendo atravessar a barreira placentária e afetar o neurodesenvolvimento. Diretrizes internacionais recomendam cuidado na prescrição desse medicamento para gestantes. O trabalho busca analisar os efeitos do AV na indução do autismo e sugerir alternativas terapêuticas mais seguras durante a gravidez.

Palavras-chaves: Autismo. Transtorno do Neurodesenvolvimento. Ácido Valproico. Teratogenicidade. Gestação. Sistema Nervoso Central. Desenvolvimento Fetal. Alternativas Terapêuticas.

ABSTRACT

Autism is a neurodevelopmental disorder characterized by difficulties in social interaction, communication, and isolation, with signs that appear in childhood. Although genetic factors are associated with autism, the environmental factor also plays a very important role. The use of valproic acid (VA) during pregnancy, especially in the third trimester, a critical phase for the formation of the central nervous system, is associated with a higher risk of developing autism spectrum disorders in the fetus. VA is an anticonvulsant that acts on the central nervous system, but it has strong teratogenic potential, being able to cross the placental barrier and affect neurodevelopment. International guidelines recommend caution when prescribing this medication to pregnant women. This study aims to analyze the effects of VA in the induction of autism and to suggest safer therapeutic alternatives during pregnancy.

Keywords: Autism. Neurodevelopmental Disorder. Valproic Acid. Teratogenicity. Pregnancy. Central Nervous System. Fetal Development. Therapeutic Alternatives.

1 INTRODUÇÃO

O Autismo, definido como um transtorno no neurodesenvolvimento heterogêneo, pode manifestar diversas características, como problemas de interação social, comprometimento da comunicação e o auto isolamento. Esses sintomas apresentam-se desde a primeira infância, mas podem ficar mais evidentes no decorrer do desenvolvimento da criança (Guerra *et al.*, 2023).

Apesar da crença de que a grande causadora dessa doença seja a genética, 75% dos pacientes com Autismo não têm uma razão genética conhecida, sendo assim, fatores ambientais também são capazes de realizar um papel importante no início do TEA. Além disso, a exposição da gestante ao medicamento AV, também tem sido relacionada a um maior risco de Autismo (Fernandez; Scherer, 2017).

O AV é um fármaco da classe dos anticonvulsivantes, os usos terapêuticos incluem tratamento de convulsões, estabilização de humor e profilático para enxaqueca. O seu mecanismo de ação é variado, atuando diretamente no sistema nervoso central aumentando a neurotransmissão inibitória. O AV é contraindicado na gravidez, pois apresenta características teratogênicas como malformação do feto no período embrionário (Rahman; Awosika; Nguyen, 2024).

Durante a gestação, a barreira placentária não apresenta caráter tão seletivo, podendo entrar certas substâncias na circulação fetal. Portanto, medicamentos que são teratogênicos (medicamentos que podem alterar a estrutura ou função do feto) como o AV, podem atravessar essa barreira não seletiva, afetando o neurodesenvolvimento fetal (Chateauvieux *et al.*, 2010).

Em outubro de 2014, a *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) da *European Medicines Agency* (EMA) emitiu recomendações para a prescrição de ácido valproico, já que durante a gravidez a exposição de ácido valproico pode ocasionar riscos e defeitos no tubo neural entre o primeiro e terceiro trimestre da gravidez, tendo impacto no desenvolvimento intelectual da criança (Gotlib *et al.*, 2016)

O período entre o primeiro e o terceiro trimestre da gestação é fundamental para o desenvolvimento do feto, sendo a fase em que ocorre a formação dos principais sistemas e órgãos, entre eles o Sistema Nervoso Central (SNC), responsável pelas funções motoras e sensoriais. A exposição a fármacos teratogênicos nessa fase pode comprometer esse desenvolvimento, como demonstrado por diversos modelos animais utilizados em pesquisas sobre alterações do neurodesenvolvimento (Sadler, 2021).

O objetivo deste trabalho é apresentar o efeito do ácido valproico no neurodesenvolvimento fetal, podendo desenvolver o Transtorno do Espectro Autista quando utilizado na gestação e sugerir a suplementação com metilfolato tornando a gestação mais segura para o feto e para a mãe. Compreendendo o papel do farmacêutico na orientação e acompanhamento das gestantes que fazem o uso desse fármaco.

2 METODOLOGIA

A metodologia adotada neste trabalho consistiu em uma revisão bibliográfica, com o objetivo de reunir e analisar publicações científicas relevantes sobre a correlação entre o uso do Ácido Valproico durante o período do primeiro e terceiro trimestre da gravidez e a possibilidade de desenvolvimento da Síndrome do Espectro Autista no feto.

A busca por referências foi realizada utilizando bases de dados acadêmicas reconhecidas, como *PubMed* e *Google Acadêmico*, com informações coletadas no período de agosto de 2024 a maio de 2025. Foram selecionados artigos científicos que abordavam temas específicos como farmacologia do Ácido Valproico, teratogenicidade, neurodesenvolvimento fetal, transtornos do espectro autista, efeitos adversos de anticonvulsivantes na gestação e estudos epidemiológicos sobre a relação entre exposição a fármacos e desenvolvimento neurológico.

Os critérios de inclusão abrangeram artigos publicados recentemente, priorizando aqueles escritos por especialistas em neurologia, farmacologia e áreas correlatas. Apenas estudos disponíveis em formato digital e acessíveis online, incluindo teses, artigos científicos e livros, foram considerados.

Durante o desenvolvimento da pesquisa, foram realizadas leituras dos materiais selecionados, garantindo uma fundamentação teórica consistente e embasada em evidências científicas atualizadas. Dessa forma, foi possível sintetizar o conhecimento existente sobre os impactos do uso do Ácido Valproico durante a gestação e sua possível associação com o desenvolvimento da Síndrome do Espectro Autista no feto.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Introdução ao Transtorno do Espectro Autista (TEA)

“Autismo” é derivado da palavra grega “autós”, que significa “self” (si mesmo). Ao longo do tempo o conceito de autismo foi evoluindo de acordo com novas definições,

identificações e resultados, em 1908 o psiquiatra suíço Eugen Bleuler criou esse termo para descrever a tendência de pacientes esquizofrênicos de se isolar em um mundo interior. Em 1943, Leo Kanner redefiniu o termo para descrever sintomas de isolamento social e distúrbios linguísticos em crianças sem esquizofrenia, essas crianças apresentavam dificuldade na comunicação, interação e comportamentos repetitivos. Em 1944, Hans Asperger identificou crianças com isolamento social, mas sem problemas linguísticos típicos de crianças autistas, isso levou ao diagnóstico da “síndrome de Asperger” (Sharma; Gonda; Tarazi, 2018).

A Síndrome de Asperger é caracterizada por dificuldades na interação social e padrões restritos de interesses e comportamentos, semelhantes ao autismo, mas sem atrasos significativos na linguagem falada, cognição ou habilidades de autocuidado. São comuns interesses intensos e específicos, fala em monólogo e possível incoordenação motora, embora esses sinais não sejam essenciais para o diagnóstico (Ami Klin, 2006).

As grandes variações de sintomas dificultam na diferenciação de um transtorno do outro, porém, com o intuito de eliminar parte dessa variabilidade, a *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5-TR) deixou de agrupar os transtornos como diagnósticos separados para conceituá-los de forma unificada, ambos sob o termo de Transtorno do Espectro Autista (APA, 2014).

O transtorno do espectro autista é um grupo diversificado de condições relacionadas ao neurodesenvolvimento, segundo a *World Health Organization* (2023), cerca de 1 em cada 100 crianças têm autismo. São caracterizados por um grau de dificuldade com interação social e comunicação, comportamentos atípicos como foco em detalhes, transição de uma atividade a outra e reações incomuns. Essas características podem ser identificadas na infância, mas geralmente não são diagnosticadas muito cedo.

Evidências científicas sugerem que há muitos fatores que tornam uma criança mais propensa a ter autismo, incluindo fatores ambientais e genéticos. Várias revisões sistemáticas e meta-análises descrevem fatores pré-natais e perinatais, bem como fatores de estilo de vida materno. A exposição pré-natal a medicamentos com risco teratogênico é uma preocupação significativa, tanto para as pessoas, quanto para os prescritores e profissionais da saúde. Por isso, aprendendo com a tragédia da talidomida na década de 1960, as estratégias de gerenciamento de risco utilizadas por agências governamentais para mitigar a exposição pré-natal evoluíram, desde bulas até guias de medicamentos e planos de ação de minimização de risco. Uma equipe de pesquisadores da University of Florida, avaliou um número considerado de gestantes e buscou a prevalência de exposição a medicamentos potencialmente nocivos

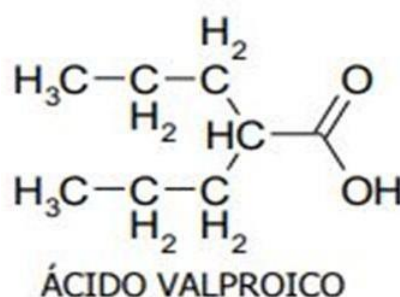
durante a gravidez, teratogênicos, fetotóxicos embriotóxicos (Lord *et al.*, 2018).

O professor Octávio Pontes Neto professor da USP, médico e chefe do serviço de Neurologia Vascular e Emergências Neurológicas do Hospital das Clínicas da FMRP (2024) explica sobre a segurança do uso de anticonvulsivantes em mulheres grávidas com epilepsia, para ele essa questão é complexa e bastante crucial. “A epilepsia não controlada durante a gravidez pode representar riscos significativos, incluindo lesões decorrentes de convulsões, diminuição do fluxo sanguíneo uterino e até mesmo aumento do risco de aborto espontâneo. Portanto, é fundamental garantir que as mulheres grávidas com epilepsia recebam o tratamento adequado para manter a condição sob controle”, ressalta o professor Octávio Pontes Neto (Leão, 2024). Quando tratamos de mulheres grávidas com epilepsia, enfrentamos o desafio de equilibrar a necessidade de controlar as convulsões para proteger a saúde da mãe e do bebê. No entanto, alguns anticonvulsivantes, como o ácido valproico, estão associados a um maior risco de malformações congênicas e comprometimento neurológico no feto (Leão, 2024).

3.2 Ácido Valproico: Farmacocinética e Farmacodinâmica

O Ácido Valproico (AV) é um ácido orgânico de cadeia ramificada, e tem se mostrado um fármaco de grande relevância clínica, amplamente empregado no manejo de condições como epilepsia, transtorno bipolar e enxaquecas. Sua eficácia terapêutica decorre de um conjunto de mecanismos de ação que interagem com diferentes processos bioquímicos. Entre eles, destaca-se o aumento da transmissão GABAérgica, um fator crucial para sua funcionalidade. Essa transmissão aprimorada é atribuída à estimulação da enzima glutâmico descarboxilase, somada à inibição de enzimas que degradam o GABA, como demonstrado por Zullino *et al.* (2004).

Figura 1. Estrutura molecular do Ácido Valproico.



Fonte: Biolider, 2022.

Outro aspecto relevante é a capacidade do AV de elevar diretamente os níveis de ácido gama-aminobutírico (GABA) no cérebro, o que contribui significativamente para a modulação da excitabilidade neuronal. Essa propriedade é essencial no controle de crises epiléticas, conforme documentado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Ministério da Saúde (BRASIL, 2019a) e estudos científicos que detalham os mecanismos farmacocinéticos e farmacodinâmicos do AV (Ghodke-Puranik *et al.*, 2013). O aumento nos níveis de GABA, aliado à inibição da enzima GABA-transaminase, assegura a manutenção de uma concentração adequada desse neurotransmissor no sistema nervoso central.

Ademais, o AV interfere na atividade dos canais de sódio dependentes de voltagem, prevenindo descargas neuronais repetitivas e prolongadas, o que é fundamental para a redução de crises convulsivas. Além disso, sua ação como inibidor da histona desacetilase (HDAC) destaca-se por implicar na regulação da expressão gênica, um aspecto que pode beneficiar o tratamento de transtornos psiquiátricos como o transtorno bipolar (Rahman; Awosika; Nguyen, 2024).

Para o controle das convulsões, as doses usuais indicadas de AV variam entre 300 mg e 2 g, buscando atingir níveis plasmáticos terapêuticos de 50 a 100 microgramas/mL. As doses mais baixas são geralmente administradas no tratamento do transtorno bipolar, para pacientes maníacos e no tratamento de enxaquecas (Ghodke-Puranik *et al.*, 2013).

O ácido valproico é absorvido de maneira imediata pelo trato gastrointestinal, após a sua administração por via oral. O índice de absorção do AV é influenciado pelo período que leva o esvaziamento do estômago e pela taxa de dissolução da formulação específica. Sua absorção é maior quando associada a alimentos, principalmente refeições ricas em gordura, podendo elevar a biodisponibilidade em até 35% atingindo a concentração máxima do medicamento em até 4 horas. Sua capacidade de distribuição é relativamente baixa, sugerindo que o fármaco é distribuído especialmente no fluido extracelular e não atravessa imediatamente os tecidos. Ademais, o AV também pode atravessar a barreira placentária e adentrar na circulação fetal, causando potenciais efeitos teratogênicos (Ghodke-Puranik *et al.*, 2013).

Seu metabolismo é amplamente realizado no fígado, principalmente por meio da via de glucuronidação, que é intermediada pela enzima UDP-glucuronosiltransferase (UGT), entre outros metabolitos, que possuem atividade anticonvulsivante, enquanto outros apresentam toxicidade ou inatividade. A sua eliminação é realizada principalmente pelos rins, com seus metabolitos sendo excretados pela urina. Diversos fatores, como dosagens, idade, sexo, e até mesmo a função renal, influenciam na taxa de excreção do AV dentro do corpo, como ainda explorado por Rahman Awosika e Nguyen (2024).

3.3 Impactos do Ácido Valproico no Desenvolvimento Fetal

Durante a gestação, mais especificamente entre o primeiro e terceiro trimestre de gestação o feto desenvolve órgãos, ossos, e começa a se mover. As células neurais também começam a se formar, mesmo tendo uma atividade neural primitiva. De todas as barreiras do nosso organismo que visa controlar a entrada e saída de substâncias promovendo segurança e qualidade ao organismo, existe uma barreira na mulher que, infelizmente, não é totalmente seletiva, não controla completamente a entrada e saída de moléculas, essa é a barreira placentária, uma estrutura que separa o sangue materno do sangue fetal (Ornoy; Echefu; Becker, 2023).

Durante a gravidez e pós-parto, é ideal tomar medidas preventivas em relação ao uso de medicamentos em gestantes que apresentam epilepsia, bipolaridade, dores de cabeça e convulsões. A maioria de medicamentos teratogênicos como os antiepilépticos por exemplo, em especial o AV, podem atravessar a barreira placentária e atingir concentrações anormais no desenvolvimento do feto, incluindo defeito no tubo neural, anomalias cardíacas e faciais, como por exemplo a síndrome do valproato fetal. Sabe-se também que os níveis de AV no soro do cordão umbilical são altos em relação à mãe, podendo comprovar a alta teratogenicidade deste medicamento, o AV também é excretado no leite materno, porém, em baixas concentrações, variando de 0,01 para 1,61, portanto a lactação por gestantes em uso de ácido valproico é permitida (Holmes *et al.*, 2011)

A exposição pré-natal do AV compromete a permeabilidade da barreira hematoencefálica causando alterações imunológicas durante o desenvolvimento cerebral em camundongos, por exemplo, principalmente os sistemas GABAérgicos e glutamatérgico. A politerapia com AV também aumenta as chances de malformações congênitas. A adição de AV com antiepilépticos e anticonvulsivantes como a lamotrigina e a carbamazepina aumentam as taxas em 9,1% de malformações fetais (Kacirova; Grundmann; Brozmanova, 2015).

O impacto no neurodesenvolvimento induzido por AV também é observado nos períodos pré-natais em crianças expostas ao AV, desencadeando problemas neurais e comportamentais, como mudanças na fala, alterações de comportamento e problemas cognitivos, associados ao TEA e TDAH (Bromley *et al.*, 2014).

3.3.1 Evidências clínicas

Grandes variações de fatores de riscos dos teratogênicos, entre eles o ácido valproico,

induz à formação de fetos com o TEA. Muitos estudos, testes *in vitro* e *in útero* e análises epidemiológicas comprovam que o AV tem relação com a incidência de autismo (Tordjman *et al.*, 2014).

A exposição intrauterina de crianças ao AV acarreta o desenvolvimento da síndrome do valproato fetal, que foi identificada no ano de 1984. Essa síndrome é caracterizada por mudanças genéticas e físicas, como defeitos no tubo neural, anomalias craniofaciais, cardiovasculares, esqueléticos e mudanças de comportamento. No Brasil, a Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP) discutiu casos relacionados à exposição de gestantes a drogas antiepiléticas como talidomida, etanol e ácido valproico durante o 21º Congresso Brasileiro de Perinatologia, realizado em Curitiba em 2012 (Souza *et al.*, 2012). Embora relatos específicos sejam escassos nos documentos oficiais, a preocupação com os efeitos adversos no desenvolvimento fetal (como pode ser visto no Quadro 1) é amplamente reconhecida entre especialistas (NORD, 2020).

Quadro 1: Síndrome do Valproato Fetal

Categoria	Descrição
Identificação	Sexo feminino, 2 meses de vida
Nascimento	Parto cesáreo simples em 24/07/2012
Idade Gestacional	38 semanas
Peso ao nascimento	3060 g
Histórico Materno	Mãe com 23 anos, primigesta, epilepsia desde os 8 anos, em uso de ácido valpróico e lamotrigina
Exame Físico	Hipotonia global, hipertricrose, pescoço curto com redundância de pele no dorso, hipertelorismo, implantação baixa das mamas, dedos finos e longos, contraturas das pequenas articulações, linha simiesca na mão direita, quadril hipotônico, pregas assimétricas.
Ecocardiograma	Comunicação interatrial, Comunicação interventricular e Persistência do Canal Arterial.
Ultrassonografia de Abdome	Rim direito atrófico, aumento da ecogenicidade do parênquima
Emissões Otoacústicas	Falhou em Ouvido direito.
Dosagens Hormonais	T4 livre, TSH e cortisol normais
Triagem Neonatal	Normal
Mapeamento de Retina	Coloboma parcial do nervo óptico à esquerda
Cariótipo	46 XX, 9 pH
Alterações Ortopédicas	Quadril direito com déficit de maturação

Fonte: Própria autoria (2025).

A dose e o tempo de tratamento estão relacionados com as malformações descritas no quadro clínico acima, o comportamento cognitivo e neurológico é observado a longo prazo. Dessa forma, torna-se notável a preocupação e cautela no uso de ácido valproico na gravidez.

Modelos de roedores expostos ao valproato pré-natalmente também relatam malformações congênitas e mudanças de comportamento em sua prole, a maioria das pesquisas foram feitas em animais machos expostos no período pré-natal, esse viés é justificado devido à maior incidência de autismo em modelos machos, isso não foge da realidade social, já que de acordo com o CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) uma agência de saúde do Estados Unidos estima que a proporção de meninos autistas para meninas autistas seja de quatro para um (Kazlauskas *et al.*, 2016).

Estudos e experimentos em camundongos machos relatam ter malformações congênitas do tubo neural induzido pelo AV em doses sub teratogênicas afetando o metabolismo do camundongo, alterações imunológicas também foram observadas, como o aumento de células glia no encéfalo que causa respostas neuro inflamatórias que podem alterar o comportamento social dos camundongos machos adultos. Além disso, o AV reduz conexões sinápticas e destrói neurônios ao longo do desenvolvimento pós-natal inibindo a histona desacetilase (HDAC), um regulador negativo da expressão gênica apresentando comportamentos típicos de sintomas humanos (Martin; Manzoni, 2014).

As análises da relação do AV com o autismo não são realizadas apenas em roedores, mas também em peixes-zebras selvagens adultos, pois representam um modelo útil e por serem os vertebrados mais sociais, exibindo relacionamentos sociais ordenados e interação social, o AV diminui a taxa de locomoção dos embriões ou larvas do peixe-zebra, mostrando comportamentos larvais semelhantes ao TEA, o aumento observado foi demonstrado na proporção de neurônios recém-nascidos maduros (Taleb *et al.*, 2021).

3.4 Mecanismos Potenciais do Ácido Valproico na Indução de Transtorno do Espectro Autista

O AV pode alterar a expressão gênica devido ao seu mecanismo de inibição da histona deacetilase (HDAC). Essa histona são enzimas que desempenham papel fundamental na regulação dos genes, removendo grupos acetila das histonas que são proteínas que envolvem o DNA em estruturas chamadas nucleossomos. Quando são adicionados grupos acetila nessas histonas (Acetilação) o DNA fica acessível à transcrição, por outro lado, quando ocorre a desacetilação das histonas o DNA fica compacto, tornando menos acessível a transcrição genética, consequentemente reduzindo a expressão gênica. Contudo o ácido valproico inibe

múltiplas HDACs (classe I e II) causando assim hiperacetilação, promovendo um processo de remodelação da cromatina que irá afetar no desenvolvimento cerebral, inibindo sua transcrição (Zarate-Lopez *et al.*, 2023).

Exemplo disso, são estudos *in vivo* e *in vitro* que confirmam a modulação das funções das células gliais pelo AV em células microgliais em roedores, após a exposição ao AV observa-se que uma concentração de AV que matou rapidamente a microglia de roedores não foi capaz de induzir apoptose na microglia humana, mesmo após uma administração prolongada. No entanto, esta exposição crônica resultou apenas em mudanças no fenótipo (Gibbons *et al.*, 2011; Csoka *et al.*, 2024). Ademais o AV pode afetar a glicogênese causando problemas no neurodesenvolvimento devido ao número anormal de células glia produzidas (Mony *et al.*, 2018). Portanto deixa evidente que o ácido valproico causa efeitos epigenéticos na indução do TEA.

O estresse oxidativo também evidencia fatores relacionados ao TEA. O desequilíbrio na produção de radicais livres como ânion superóxido, radical hidroxila, oxigênio singlete e peróxido de hidrogênio, e a capacidade antioxidante da célula podem causar alterações na estrutura celular como a peroxidação lipídica, degradando os radicais livres através da oxidação (Taleb *et al.*, 2018).

Em testes de fetos autistas e não autistas foram observadas no plasma o aumento da peroxidação lipídica, sugerindo que o estresse oxidativo esteja presente em indivíduos que são diagnosticados com TEA, já que o estresse oxidativo está presente em diversas patologias como a doença de Alzheimer (Christen, 2000), síndrome de Down (Kannan; Jainista, 2000), doença de Parkinson (Bostantjopoulou *et al.*, 1997, Tórsdóttir *et al.*, 2009) e esquizofrenia (Herken *et al.*, 2001, Akyol *et al.*, 2002; Chauhan *et al.*, 2004).

3.5 Estudos Epidemiológicos sobre a Relação entre Ácido Valproico e Transtorno do Espectro Autista

Após o Ácido Valproico (AV) ter sido liberado para comercialização como anticonvulsivante, surgiram relatos de malformações no tubo neural e casos de espinha bífida em crianças cujas mães fizeram uso do medicamento no início da gestação (Koren *et al.*, 2006). Com o avanço das pesquisas, passou-se a investigar não apenas os impactos físicos, mas também os efeitos do AV sobre o neurodesenvolvimento fetal.

Estudos como o de Rasalam *et al.* (2005) demonstraram que a exposição intrauterina ao Ácido Valproico está associada a um risco significativamente aumentado de desenvolvimento

do Transtorno do Espectro Autista (TEA). Nesses casos, a prevalência do TEA pode ser até 20 vezes superior à da população geral, com prejuízos observados principalmente na comunicação, interação social e capacidade de aprendizagem. No Brasil, dados do Ministério da Saúde apontam um aumento progressivo nos diagnósticos, impulsionado pelo avanço nos critérios clínicos e pela maior conscientização sobre o transtorno.

Reforçando esses achados, um estudo epidemiológico de grande porte conduzido por Christensen *et al.* (2013) na Dinamarca analisou mais de 652 mil nascimentos e constatou que a exposição ao valproato, durante a gestação, aumentou significativamente o risco de desenvolvimento de TEA e autismo infantil. O risco absoluto de TEA nas crianças expostas foi de 4,42%, em comparação com 1,53% na população geral, o que representa um aumento de quase três vezes no risco ajustado.

No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) alerta para o risco de malformações fetais associadas ao uso de valproato de sódio e substâncias relacionadas durante a gestação. A ANVISA destaca que mulheres que utilizaram valproato durante a gravidez têm maior risco de ter bebês com malformações (ANVISA, 2016).

Além disso, o Ministério da Saúde, por meio do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Epilepsia, orienta que o uso de ácido valproico durante a gestação deve ser cuidadosamente avaliado, considerando os riscos de malformações fetais e distúrbios do neurodesenvolvimento (BRASIL, 2019b).

Diante desses dados, destaca-se a importância do papel do farmacêutico na orientação quanto ao uso racional de medicamentos por gestantes. O profissional deve atuar de forma ativa na prevenção de riscos, promovendo a educação em saúde, avaliando possíveis alternativas terapêuticas e colaborando com a equipe multiprofissional na escolha do tratamento mais seguro, protegendo assim a saúde da mãe e do feto.

3.6 Abordagens Preventivas e Intervenções para Mulheres em Tratamento com Ácido Valproico

Perante os estudos, testes e evidências clínicas sobre a teratogenicidade do ácido valproico e sua indução ao autismo, mulheres grávidas e em idade fértil precisam ter cuidados e precauções com o uso desse medicamento, em especial aquelas pacientes que fazem uso crônico, como mulheres esquizofrênicas e que sofrem com crises epilêpticas.

No estado de São Paulo, em novembro de 2018, foi publicado no portal do GOV.br, um guia prático aos profissionais da saúde sobre novas contraindicações importantes, advertências

e medidas de reforço para evitar a exposição ao ácido valproico durante a gravidez. Destacando seu uso, prescrição, contraindicação, politerapia, desprescrição e monitoramento contínuo em casos de uso obrigatório (ANVISA, 2018).

Mulheres em idade fértil e mulheres grávidas com epilepsia, precisam ser informadas sobre o risco do ácido valproico na gravidez e devem ser monitoradas e analisadas suas doses de ácido valproico ou qualquer outro medicamento anticonvulsivante em uso. O elemento-chave no cuidado de mulheres com epilepsia em idade fértil é o planejamento da gravidez, já que 40% das gestantes não apresentam planejamento estratégico (BRASIL, 2019b).

O risco de malformações fetais acontece mais em mulheres que usam anticonvulsivantes e antiepiléticos, portanto, é importante promover o cuidado precoce de mulheres em idade fértil (15–44 anos) que são tratadas para epilepsia por clínicas neurológicas e ginecológicas especializadas (Pennell, 2016). Todas as pacientes expostas ao AV durante a gestação devem realizar um monitoramento pré-natal especializado para detectar possíveis ocorrências de defeitos no tubo neural e outras malformações.

O período pré-concepcional visa diminuir o risco de anormalidades no desenvolvimento do feto, melhorando o tratamento farmacológico. Isso pode controlar e diminuir as convulsões na gravidez, e, para reduzir os riscos de defeitos congênitos é recomendada a administração de doses menores e controladas de anticonvulsivantes, até o final do primeiro trimestre da gravidez (Jedrzejczak *et al.*, 2017).

Estudos clínicos mostram que a suplementação de ácido fólico pode prevenir malformações do tubo neural da criança em mulheres que usam medicamentos epiléticos e anticonvulsivantes, uma dose de 5 mg/dia de metilfolato para mulheres que consideram engravidar e durante os primeiros meses de gestação (Lascar; Warner; Doherty. 2021), altas doses de metilfolato podem prejudicar o limiar convulsivo (Asadi-Pooya, 2015).

O metilfolato pode ser encontrado em vegetais (couve, brócolis e alface), legumes (feijão e lentilha) e frutas cítricas (limão, laranja e morango) auxiliando na preconcepção, mas não são suficientes sozinhos para atender as necessidades de uma gestante que usa ácido valproico. Portanto, fórmulas manipuladas de metilfolato em cápsulas nas farmácias magistrais como suplemento isolado ou em poli vitamínicos pode contribuir para potencializar essa prevenção.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos realizados destacam as principais evidências na literatura científica quanto

ao uso do ácido valproico durante a gestação e sua possível associação com o desenvolvimento de transtornos do espectro autista (TEA). Vários estudos mostram que a exposição ao AV durante a gravidez pode estar relacionada a mudanças no neurodesenvolvimento fetal. Essa conexão é, principalmente, devido às propriedades teratogênicas do fármaco, que podem resultar em malformações estruturais e disfunções neurológicas no feto, como descrito por Rahman, Awosika e Nguyen (2024). Esses resultados reforçam que o uso do AV é contraindicado nesse período gestacional, evidenciando a necessidade de alternativas terapêuticas mais seguras para gestantes com epilepsia ou outros transtornos tratados com esse medicamento.

De acordo com Lord *et al.* (2018), a exposição durante a gravidez a substâncias que podem causar malformações, como o Ácido Valproico, ainda é uma preocupação importante, mesmo com os avanços nas estratégias para reduzir esses riscos, pois existe um número considerável de gestantes que ainda fazem uso de medicamentos com reconhecido potencial teratogênico, o que indica falhas na comunicação entre profissionais de saúde e pacientes, além da necessidade de maior fiscalização e educação em saúde.

Essas situações são extremamente importantes quando consideramos a associação entre o uso de certos fármacos e o aumento de casos de Transtorno do Espectro Autista em crianças. Assim, os resultados desta e de outras investigações ressaltam a urgência de estratégias mais eficazes de prevenção, acompanhamento e conscientização no uso de medicamentos por mulheres em idade fértil e durante a gravidez.

Questões genéticas também estão fortemente associadas ao Transtorno do Espectro Autista, porém elas não são, por si só, suficientes para explicar todos os casos da condição. A maioria das genéticas identificadas se expressam de forma variável, o que sugere a participação de fatores externos no desencadeamento do transtorno, como apresentado por Fernandez e Scherer (2017), sendo assim os fatores ambientais e de estilo de vida materno durante a gestação se destacam como moduladores importantes do risco para o TEA. Exposições a toxinas ambientais, e o uso de medicamentos durante a gravidez, têm sido associados a alterações no desenvolvimento neurológico fetal. Desse modo torna-se fundamental, cuidado nos hábitos maternos, como a nutrição adequada e diminuição nos níveis de estresse, que são influenciadores positivos no desenvolvimento do cérebro do feto.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Pesquisas recentes realizadas por Rahman, Awosika e Nguyen (2024), Zarate-Lopez *et*

al. (2023) e Lord *et al.* (2018) mostram que o uso do ácido valproico, durante a gravidez, pode estar relacionado a modificações importantes no desenvolvimento do cérebro do feto. Essas modificações podem gerar um aumento das chances de o bebê desenvolver Transtorno do Espectro Autista. Essas pesquisas fortalecem a ideia de que o ácido valproico, após exposição intrauterina, simboliza um fator de risco importante devido às suas ações teratogênicas, epigenéticas e neurotóxicas.

Essa descoberta aumenta a importância de um acompanhamento farmacoterapêutico criterioso durante a gestação, principalmente em mulheres com transtornos como epilepsia ou transtorno bipolar, que frequentemente fazem uso do Ácido Valproico. Nesse contexto o papel do farmacêutico torna-se essencial, atuando na orientação quanto ao uso seguro e responsável do medicamento, reforçando medidas de segurança e promovendo educação em saúde.

De acordo com o Guia Prático do Profissional de Saúde, o farmacêutico deve garantir que o Guia do Paciente seja entregue a cada dispensação do ácido valproico, assegurando que a paciente compreenda integralmente as informações contidas no material. Além disso, é sua responsabilidade reforçar as mensagens de segurança, como a obrigatoriedade do uso de métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento e orientação para que a paciente não interrompa o uso do medicamento sem prévia consulta médica. Caso haja o desejo ou suspeita de gravidez, a paciente deve ser prontamente instruída a procurar seu médico para avaliação dos riscos e readequação da conduta terapêutica.

Embora o ácido valproico apresente reconhecida eficácia clínica, sua utilização durante a gestação requer avaliação individualizada dos riscos e benefícios, considerando as particularidades de cada caso. Ressalta-se ainda a necessidade de novas pesquisas que aprofundem o entendimento sobre a relação causal entre a exposição ao ácido valproico e o desenvolvimento do TEA.

REFERÊNCIAS

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Valproato de sódio e substâncias relacionadas**: risco de malformações fetais. ANVISA, 2016. Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/listagem-de-alertas/-/asset_publisher/R6VaZWsqDDzS/content/valproato-de-sodio-e-substancias-relacionadas-risco-de-malformacoes-fetais/33868?inheritRedirect=false. Acesso em: 15 jan. 2025.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Valproato**: Novas restrições de uso e Programa de Prevenção à Gravidez a ser colocado em vigor. 1 nov. 2018. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/fiscalizacao-e-monitoramento/cartas-aos-profissionais-de-saude/2019/valpakine-r-valproato-sodico-novas-contraindicacoes-fetos-expostos-via-intrauterina-ao-valpakine-r-apresentam-risco-elevado-de-disturbios-graves-do-neurodesenvolvimento-e-de-malformacoes-congenitas-sanofi-1-d>. Acesso em: 18 fev. 2025.

AKYOL, Ömer *et al.* The indices of endogenous oxidative and antioxidative processes in plasma from schizophrenic patients: The possible role of oxidant/antioxidant imbalance. **Psychopharmacology and Biological Psychiatry**, v. 26, n. 5, p. 995-1005, 2002. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0278584602002208>. Acesso em: 15 jan. 2025.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais**: DSM-5. 5. ed. Tradução: Maria Inês Corrêa Nascimento *et al.* Porto Alegre: Artmed, 2014. Disponível em: https://dislex.co.pt/images/pdfs/DSM_V.pdf. Acesso em: 14 set. 2024.

ASADI-POOYA, Ali A. High dose folic acid supplementation in women with epilepsy: Are we sure it is safe? **Seizure – European Journal of Epilepsy**, v. 27, p. 51-53, 2015. Disponível em: [https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311\(15\)00058-8/fulltext](https://www.seizure-journal.com/article/S1059-1311(15)00058-8/fulltext). Acesso em: 01 mar. 2025.

BIOLIDER. Exame de Ácido Valproico em São Paulo. 02 ago. 2021. Imagem. Disponível em: <https://biolider.com.br/exame-de-acido-valproico-em-sao-paulo/>. Acesso em: 01 out. 2024.

BOSTANTJOPOULOU, S. *et al.* Superoxide dismutase activity in early and advanced Parkinson's disease. **Functional Neurology**, v. 12, n. 2, p. 63-8, 1997. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/9238339>. Acesso em: 15 jan. 2025.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Epilepsia**. 2019a. Disponível em: http://antigo-conitec.saude.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2019/Relatorio_PCDT_Epilepsia_CP13_2019.pdf. Acesso em: 01 out 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**: Epilepsia. 2019b. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/protocolos/pcdt_epilepsia_2019.pdf. Acesso em: 25 maio 2025.

BROMLEY, Rebecca *et al.* Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, v. 2014, n. 10, p.

CD010236, 2014. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7390020/>. Acesso em: 12 dez. 2024.

CHATEAUVIEUX, Sébastien *et al.* Molecular and Therapeutic Potential and Toxicity of Valproic Acid. **BioMed Research International**, v. 2010, n. 1, p. 1-18, 2010. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1155/2010/479364>. Acesso em: 28 set. 2024.

CHAUHAN, Abha *et al.* Oxidative stress in autism: Increased lipid peroxidation and reduced serum levels of ceruloplasmin and transferrin - the antioxidant proteins. **Life Sciences**, v. 75, n. 21, p. 2539-49, 2004. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0024320504006605?via%3Dihub>. Acesso em: 15 jan. 2025.

CHRISTEN, Y. Oxidative stress and Alzheimer disease. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 71, n. 2, p. 621S-629S, 2000. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10681270/>. Acesso em: 15 jan. 2025.

CHRISTENSEN, Jakob *et al.* Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. **JAMA**, v. 309, n. 16, p. 1696-703, 2013. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23613074/>. Acesso em: 11 mar. 2025.

CSOKA, Antonei B. *et al.* Roles of Epigenetics and Glial Cells in Drug-Induced Autism Spectrum Disorder. **Biomolecules**, v. 14, n. 4, p. 437, 2024. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11048423/#sec3-biomolecules-14-00437>. Acesso em: 16 fev. 2025.

FERNANDEZ, Bridget A.; SCHERER, Stephen W. Syndromic autism spectrum disorders: moving from a clinically defined to a molecularly defined approach. **Dialogues in Clinical Neuroscience**, v. 19, n. 4, p. 353-71, 2017. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5789213/>. Acesso em: 20 set. 2024.

GIBBONS, Hanna M. *et al.* Valproic acid induces microglial dysfunction, not apoptosis, in human glial cultures. **Neurobiology of Disease**, v. 41, n. 1, p. 96-103, 2011. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20816784/>. Acesso em: 29 jan. 2025.

GOTLIB, Dorothy *et al.* Guideline Adherence for Mentally Ill Reproductive-Aged Women on Treatment with Valproic Acid: A Retrospective Chart Review. **The Journal of Clinical Psychiatry**, v. 77, n. 4, p. 527-34, 2016. Disponível em: <https://www.psychiatrist.com/jcp/valproic-acid-use-in-reproductive-aged-women/>. Acesso em: 07 nov. 2024.

GUERRA, Marika *et al.* Fetal exposure to valproic acid dysregulates the expression of autism-linked genes in the developing cerebellum. **Translational Psychiatry**, v. 13, n. 1, p. 114, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37019889/>. Acesso em: 16 set. 2024.

HERKEN, H. *et al.* Evidence that the activities of erythrocyte free radical scavenging enzymes and the products of lipid peroxidation are increased in different forms of schizophrenia. **Molecular Psychiatry**, v. 6, n. 1, p. 66-73, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11244487/>. Acesso em: 15 jan. 2025.

HOLMES, Lewis B. *et al.* Fetal Effects of Anticonvulsant Polytherapies Different Risks From Different Drug Combinations. **Archives of Neurology**, v. 68, n. 10, p. 1275-81, 2011. Disponível em: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/1108040>. Acesso em: 12 dez. 2024.

JEDRZEJCZAK, Joanna *et al.* Managing epilepsy in women of childbearing age — Polish Society of Epileptology and Polish Gynecological Society Guidelines. **Ginekologia Polska**, v. 88, n. 5, p. 278-84, 2017. Disponível em: https://journals.viamedica.pl/ginekologia_polska/article/view/53906. Acesso em: 07 mar. 2025.

KACIROVA, Ivana; GRUNDMANN, Milan; BROZMANOVA, Hana. Serum levels of valproic acid during delivery in mothers and in umbilical cord – correlation with birth length and weight. **Biomedical Papers**, v. 159, n. 4, p. 569-75, 2015. Disponível em: https://biomed.papers.upol.cz/artkey/bio-201504-0009_serum_levels_of_valproic_acid_during_delivery_in_mothers_and_in_umbilical_cord_-_correlation_with_birth_length.php. Acesso em: 10 dez. 2024.

KANNAN, Krishnaswamy.; JAINISTA, Sushil K. Jain. Oxidative stress and apoptosis. **Pathophysiology**, v. 7, n. 3, p. 153-63, 2000. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0928468000000535?via%3Dihub>. Acesso em: 15 jan. 2025.

KAZLAUSKAS, Nadia *et al.* Postnatal behavioral and inflammatory alterations in female pups prenatally exposed to valproic acid. **Psychoneuroendocrinology**, v. 72, p. 11-21, 2016. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27337090/>. Acesso em: 15 fev. 2025.

KOREN, Gideon *et al.* Major malformations with valproic acid. **Canadian Family Physician**, v. 52, n. 4, p. 441-47, 2006. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1481679/>. Acesso em: 01 fev. 2025.

KLIN A. Autismo e síndrome de Asperger: uma visão geral [Autism and Asperger syndrome: an overview]. *Braz J Psychiatry*. 2006 May;28 Suppl 1:S3-11. Portuguese. doi: 10.1590/s1516-44462006000500002. Epub 2006 Jun 12. PMID: 16791390. Disponível: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16791390/>. Acesso em: 15 jun. 2025.

LASCAR, Emma M.; WARNER, Nicole M.; DOHERTY, Michael J. Pregnancy outcomes in women with epilepsy and MTHFR mutations supplemented with methylated folate and methylcobalamin (methylated B12). **Epilepsy & Behavior Reports**, v. 15, p. 100419, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589986420300678?via%3Dihub>. Acesso em: 24 jan. 2025.

LEÃO, Izabel. **Ácido valproico na gravidez é associado a risco de autismo no feto**. *Jornal da USP*. 26 mar. 2024. Disponível em: <https://jornal.usp.br/radio-usp/acido-valproico-na-gravidez-e-associado-a-risco-de-autismo-no-feto/>. Acesso em: 01 out. 2024.

LORD, Catherine *et al.* Autism spectrum disorder. **Lancet**, v. 392, n. 10146, p. 508-20, 2018. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30078460/>. Acesso em: 01 out. 2024.

MARTIN, Henry G. S.; MANZONI, Olivier J. Late onset deficits in synaptic plasticity in the valproic acid rat model of autism. **Frontiers in Cellular Neuroscience**, v. 8, n. 23, p. 1-8, 2014. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/cellular-neuroscience/articles/10.3389/fncel.2014.00023/full>. Acesso em: 11 jan. 2025.

MONY, Tamanna Jahan *et al.* Early Postnatal Valproic Acid Exposure Increase the Protein Level of Astrocyte Markers in Frontal Cortex of Rat. **Clinical Psychopharmacology**, v. 16, n. 2, p. 214-17, 2018. Disponível em: <https://www.cpn.or.kr/journal/view.html?doi=10.9758/cpn.2018.16.2.214>. Acesso em: 01 fev. 2025.

ORNOY, Asher; ECHEFU, Boniface; BECKER, Maria. Valproic Acid in Pregnancy Revisited: Neurobehavioral, Biochemical and Molecular Changes Affecting the Embryo and Fetus in Humans and in Animals: A Narrative Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 25, n. 1, p. 390, 2023. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38203562/>. Acesso em: 31 dez. 2024.

PENNELL, Page B. Use of Antiepileptic Drugs During Pregnancy: Evolving Concepts. **Neurotherapeutics**, v. 13, n. 4, p. 811-20, 2016. Disponível em: [https://www.neurotherapeuticsjournal.org/article/S1878-7479\(23\)01496-4/fulltext](https://www.neurotherapeuticsjournal.org/article/S1878-7479(23)01496-4/fulltext). Acesso em: 18 fev. 2025.

RAHMAN, Masum; AWOSIKA, Ayoola O.; NGUYEN, Hoang. **Valproic Acid**. PubMed. 19 mar. 2024. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112/>. Acesso em: 14 set. 2024.

RASALAM, A. D. *et al.* Characteristics of fetal anticonvulsant syndrome associated autistic disorder. **Developmental Medicine & Child Neurology**, v. 47, n. 8, p. 551-55, 2005. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16108456/>. Acesso em: 01 fev. 2025.

SADLER, T. W. **Langman Embriologia Médica**. 14. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2021.

SHARMA, Samata R.; GONDA, Xenia; TARAZI, Frank I. Autism Spectrum Disorder: Classification, diagnosis and therapy. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 190, p. 91-104, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0163725818300871>. Acesso em: 14 set. 2024.

TALEB, Abdoh. Antioxidant effects and mechanism of silymarin in oxidative stress induced cardiovascular diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 102, p. 689-98, 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0753332218302476?via%3Dihub>. Acesso em: 01 fev. 2025.

TALEB, Abdoh *et al.* Emerging mechanisms of valproic acid-induced neurotoxic events in autism and its implications for pharmacological treatment. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 137, p. 111322, 2021. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33761592/>. Acesso em: 11 jan. 2025.

TORDJMAN, Sylvie *et al.* Gene x environment interactions in autism spectrum disorders: role of epigenetic mechanisms. **Frontiers in Psychiatry**, v. 5, n. 53, p. 1-17, 2014. Disponível em:

<https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2014.00053/full#B62>.

Acesso em: 10 jan. 2025.

TÓRSDÓTTIR, Gudlaug *et al.* Copper, Ceruloplasmin, Superoxide Dismutase and Iron Parameters in Parkinson's Disease. **Pharmacology & Toxicology**, v. 85, n. 1, p. 239-43, 2009.

Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1600-0773.1999.tb02015.x>.

Acesso em: 15 jan. 2025.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Autism**. 15 nov. 2023. Disponível em:

<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>. Acesso em: 14

set. 2024.

ZARATE-LOPEZ, David *et al.* Three Decades of Valproate: A Current Model for Studying

Autism Spectrum Disorder. **Current Neuropharmacology**, v. 22, n. 2, p. 260-89, 2023.

Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10788883/#r15>. Acesso em: 10 dez.

2024.

ZULLINO, Daniele Fabio *et al.* Anticonvulsant drugs in the treatment of substance withdrawal.

Drugs of Today, v. 40, n. 7, p. 603-19, 2004. Disponível em:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15510234/>. Acesso em: 01 out. 2024.