



REVISTA ODONTOLOGÍA

Síndrome de valproato fetal en el contexto de la odontología

Fetal valproate syndrome in the context of dentistry - Case report

Márcia Cançado Figueiredo¹ | Andressa Nicoli Haas² | Patricia Gonzatti Zanatta³ |
Carlos Alberto Puruncajas Armas⁴ | Ana Rita Vianna Potricha⁵

¹ ID | Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil.

² ID | Cirurgiã- Dentista da Saúde da Família do município de Picada Café / Rio Grande do Sul.

³ ID | Cirurgiã- Dentista município de Alegrete /RS- Brasil.

⁴ ID | Universidade Hemisferios; Quito, Ecuador.

⁵ ID | Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brasil

HISTORIAL DEL ARTÍCULO

Recepción: 04-10-2024

Aceptación: 30-11-2024

Publicación: 27-02-2025

PALABRAS CLAVE

Ácido Valproico;
Valproato de sodio;
Síndrome de valproato fetal.

KEY WORDS

Valproic Acid; Sodium
Valproate; Fetal Valproate
Syndrome

RESUMEN

Objetivo: presentar un reporte de caso clínico de una paciente con Síndrome de Valproato Fetal (SVF) y poner en discusión las consecuencias de la enfermedad y su relación con la Odontología, además de posibles métodos alternativos para mujeres con epilepsia que están planificando una gestación. **Materiales y Métodos:** Para desarrollar este reporte de caso clínico se siguieron los preceptos del estudio exploratorio, a través de investigación bibliográfica sobre FVS, a través de artículos científicos, prospectos de medicamentos, libros, manuales médicos y folletos informativos. Se realizó una búsqueda en las bases de datos PubMed y Scielo, utilizando las palabras clave en inglés: "Valproic Acid", "Sodium Valproate" y "Fetal Valproate Syndrome". Resultados: La revisión de la literatura cita en detalle la FVS y su relación con la odontología, además de otra información importante, como las opciones terapéuticas previas al embarazo, para mujeres con epilepsia que desean quedar embarazadas. **Conclusiones:** La mayoría de los estudios sugieren evitar el valproato de sodio como tratamiento de primera elección para la epilepsia en mujeres en edad fértil. Sin embargo, está claro que el abordaje de la epilepsia y el embarazo debe comenzar desde el inicio de la vida reproductiva. Es importante definir preconcepcionalmente, y de manera multidisciplinaria, un régimen eficaz y lo menos teratogénico posible, para garantizar la salud de la madre y del bebé. Son muchas las manifestaciones bucales relacionadas con el uso de anticonvulsivos, lo que hace sumamente importante el conocimiento de los odontólogos, facilitando el tratamiento odontológico.

ORCID

¹ <https://orcid.org/0000-0002-4279-5417>

² <https://orcid.org/0000-0002-1820-3952>

³ <https://orcid.org/0000-0002-0527-206X>

⁴ <https://orcid.org/0000-0002-8266-0787>

⁵ <https://orcid.org/0000-0002-1976-302X>

CORRESPONDENCIA AUTOR

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE
DO SUL; PORTO ALEGRE, RIO GRANDE DO
SUL, BRASIL

E-MAIL: mcf1958@GMAIL.COM

ABSTRACT

Objective: to present a clinical case report of a patient with Fetal Valproate Syndrome (VFS) and bring into discussion the consequences of the disease and its relationship with Dentistry, in addition to possible alternative methods for women with epilepsy, who are planning a gestation. **Materials and Methods:** To develop this clinical case report, the precepts of the exploratory study were followed, through bibliographical research on SVF, through scientific articles, medication leaflets, books, medical manuals and informative booklets. A search was carried out in the PubMed and Scielo databases, using the keywords in English: "Valproic Acid", "Sodium Valproate" and "Fetal Valproate Syndrome". **Results:** The literature review cites SVF and its relationship with dentistry in detail, in addition to other important information, such as pre-pregnancy therapeutic options, for women with epilepsy who wish to become pregnant. **Conclusions:** Most studies suggest avoiding sodium valproate as a first-choice treatment for epilepsy in women of childbearing age. However, it is clear that the approach to epilepsy and pregnancy must begin at the beginning of reproductive life. It is important to define pre-conceptionally, and in a multidisciplinary manner, an effective and least teratogenic regimen possible, to guarantee the health of the mother and baby. There are many oral manifestations related to the use of anticonvulsants, which makes the knowledge of dentists extremely important, facilitating dental treatment.

INTRODUCCIÓN

El valproato de sodio o ácido valproico y una medicación indicada para el tratamiento de epilepsia, utilizada para pacientes con crisis parciales complejas que ocurren tanto de manera aislada en cuanto a la Asociación con otros tipos de crisis convulsivas, y a su vez en el tratamiento de cuadros de ausencia simple y compleja¹⁻⁷. El valproato de sodio es considerado probablemente como un teratogénico humano usado durante el primer trimestre de gestación, aumentando el riesgo de malformaciones fetales aproximadamente cinco veces⁸.

Um agente teratogênico es definido como cualquier substancia, organismo, agente físico o estado de deficiencia que, estando presente durante la vida embrionaria o fetal, produce una alteración de la estructura o función de la descendencia⁹.

Desde el siglo XX, se instaló una alta preocupación con respecto al posible efecto adverso del medicamento al que una mujer embarazada. La acción de un agente teratogénico sobre el embrión o feto en desenvolvimiento depende de diversos factores, destacándose: el estado de desenvolvimiento del concepto, una relación entre dosis y efecto, el genotipo materno fetal, y el mecanismo patogénico específico de cada agente¹⁰.

En su mayoría, las mujeres con epilepsia, que quedan embarazadas, tendrán un proceso de gestación sin complicaciones, generando niños en condiciones normales. Por lo tanto, el riesgo de que las convulsiones y drogas anticonvulsionantes puedan perjudicar al embrión es una preocupación alta¹¹. Es por aquellos riesgos y que los beneficios potenciales del tratamiento deben ser discutidos extensamente a un paciente con potencial para obtener la enfermedad¹⁷. Se trata de un proceso complejo decisivo, que involucra la interacción constante entre el paciente, la familia, el obstetra, el neurólogo, siendo así fundamental el establecimiento de una alianza terapéutica⁸. En este contexto.

El acompañamiento médico es imprescindible y debe ser iniciado inmediatamente después de ser diagnosticada la patología, desarrollándose en un proceso de 9 meses de gestación. La realización de una consulta representa un papel fundamental en la prevención y detección antes de iniciados los síntomas, tanto en lo fetal como materno, permitiendo el desarrollo saludable del bebé e impidiendo el riesgo durante la gestación¹².

El ácido valproico se asocia con otras drogas antiepilépticas, tienen una mayor capacidad de generar anomalías congénitas, por lo tanto se recomienda evitar el valproato por lo menos también hacer uso de suplementación con una alta dosis de ácido fólico profiláctico antes o durante el embarazo¹³.

Existiendo actualmente medicamentos antiepilépticos considerados como más seguros en época de gestación, como la carbamazepina, el uso de valproato continúa siendo altamente utilizado, principalmente en países de bajos recursos. Durante su uso, debe intentarse reducir la dosis de ácido valproico por lo menos a 100 mg/día y las mujeres que toman más de un medicamento para el control de la

epilepsia, deben ser orientadas para cambiar la monoterapia, si es posible una polifarmacia es más perjudicial¹⁴.

El Síndrome de Valproato Fetal raramente es diagnosticado por el examen ultra sónico en la etapa prenatal, por lo tanto, cuando los obstetras tratan a las gestantes epilépticas sin acompañamiento pre concepcional suficiente o reciben ajustes en los fármacos antiepilépticos o acompañan con un estudio ultra sonográfico del feto obligatoriamente¹⁵.

La SVF fue descrita en cerca de 53% de bebés expuestos al valproato de sodio. Y caracterizada por anomalías craneofaciales (hipoplasia de la región media de la cara, micrognacia, implantación baja de las orejas, hundimiento palatino e hipertelorismo), defectos urogenitales (hipospadia, hipoplasia renal bilateral), esqueléticas (uñas hiperconvexas, dedos finos y alargados), anomalías del trato respiratorio, meningomielocelo, atraso neuro desenvolvimental, sufrimiento perinatal y comportamiento neonatal atípico¹⁶.

Los individuos con SVE, que representan aspectos faciales característicos de la enfermedad, deben ser considerados de alto riesgo por sus dificultades cognitivas, independientemente de la dosis de exposición al valproato o de la presencia de una malformación congénita importante¹⁷. En conjunto, estudios han demostrado que la SVF está asociada a un riesgo aumentado de trastorno del espectro autista (TEA), que tiene como principal característica aparición de comportamientos anormales¹⁸.

El cirujano odontólogo como profesional del área de la salud, debe tener conocimientos sobre epilepsia, puesto que los cuidados con respecto a salud bucal en personas afectadas por la enfermedad puedan ser tratadas adecuadamente con acceso directo al tratamiento. Estudios tienen estipulado que los pacientes con epilepsia tienden a tener una peor condición de salud bucal se comparan a la población en general, representando una significativa población en general, siendo así quienes más pierdan piezas dentarias por dientes cariados, la enfermedad periodontal y necesidad de una prótesis¹⁹.

El objetivo de este trabajo será presentar un relato de caso clínico, de un paciente con Síndrome de Valproato Fetal y marcar en discusión las consecuencias de la enfermedad y su relación con la Odontología, junto con los posibles métodos alternativos para las mujeres con epilepsia, que tienen deseo de embarazarse.

RELATO DE CASO

Pacientes de género femenino, 8 años con leucoderma, presenta diagnóstico de Síndrome de Valproato Fetal (SVF) se presenta en la Clínica de Especialización en Odontología para Pacientes con Necesidades Especiales (OPNE) de la Asociación Brasileira de Odontologia (ABO), sección Rio Grande do Sul, para tratamiento odontológico. En la anamnesis, la cuidadora del niño relató que la madre de la paciente poseía epilepsia, y que durante toda la gestación hizo uso de medicación Valproato sódico o ácido Valpróico, que se trata de un anticonvulsivante, siendo así el responsable para el desenvolvimiento de SVF en el niño. También fue informado, que durante el nacimiento del bebê, la madre poseía 17 años y el padre unos 25 años de edad. Hubo un parto normal, por tal motivo, necesitó ser colocada en la incubadora, su índice de Apgar fue de 8,9, no recibió lactancia materna, llevando a usar biberón hasta los 4 años de edad, presentando alteración sensorial em el habla, junto con un aumento cardíaco congénito, bronquitis, rinitis y sinusitis. Se contó que la menor nunca tuvo una intervención quirúrgica de alguna naturaleza y también declaró no poseer ninguna otra patología asociada.

En el examen clínico intra oral, fue observada la presencia de dentadura mixta (oclusión clase III: lado derecho e izquierdo), fluorosis y además posibles fistulas y fisuras dentales profundas, que dificultarán la higiene dental.



Figura 1 – Vista frontal; Figuras 2 y 3 - laterales izquierda y derecha respectivamente



Figura 4 – Radiografía panorâmica

En el examen extra-bucal, se descubrió una anomalía de la región frontal del cráneo, hipoplasia da região media del rostro, hipertelorismo y respiración predominantemente bucal. En el análisis alimenticio, fue observada una dieta cariogénica, rica en azúcar, de libre oferta. Con posible hábito de masticar sus uñas con los dientes, lava sus dientes unicamente dos veces al día y a veces de forma solitaria (sin ayuda o supervisión de um adulto responsable). La paciente tiende a tener hiperactividad, com tendencia a manipular el equipo como reflectores, instrumentales y botones de comando. Posible retraso mental que ocasiona un QI verbal reducido y con dificultades escolares (no saber leer ni escribir). Los fármacos de uso contínuo son: prednisolona (bronquitis), gardenal (anticonvulsivante) y fluoxetina (ansiedad). Acerca de la historia familiar de epilepsia, los mismos que cuentan el caso de la madre e hija no son los únicos casos ocurridos en la familia, un tío de la madre también posee epilepsia.



Figura 5 - imagen frontal del rostro, es posible notar hipertelorismo

Figura 6 - Imagem lateral del rostro, es posible observar hipoplasia de la región media del rostro

Em el exámen clínico intraoral, fue observada la presencia de una dentición mixta, fluorosis y evidencia de posibles fisuras dentales profundas, que dificultaban a la higiene dental. En un análisis de oclusión del paciente podemos diagnosticar una maloclusión de Clase III bilateral acompañada de mordida cruzada posterior y anterior, siendo la mordida cruzada posterior de origen esquelética (atresia maxilar).

Con el diagnóstico o plano de atendimento fueron presentados a los responsables, y con la firma para el Consentimiento informado que reposa en Pacientes con Necesidades Especiales (OPNE) de la Asociación Brasileira de Odontologia (ABO), sección Rio Grande do Sul, el tratamiento odontológico fue ejecutado, el caso fue presentado ante el Comité de Ética de la UFRGS siendo aprobado con el código 1.499.611.

Como plano de tratamiento odontológico, fue establecido: instrucciones de higiene oral, orientaciones sobre dieta cariogénica, junto con la aplicación de profilaxis, sellantes y planeamiento ortodóntico, iniciando la parte interceptativa con la disyunmaxilar, a ser realizada con disyuntor de Hyrax. Para los atendimientos fueron necesarios los condicionamientos comportamentales para alcanzar la cooperación de la paciente que es muy agitada. Las conversaciones para orientación siempre fueron muy repetitivas pues la paciente presenta dificultad en prestar atención para entender cualquier mensaje. Era necesario conversar siempre mostrando lo que sería realizado, así como hablar alto para obtener la atención total de la paciente. Por lo tanto, fue posible observar una mejora significativa en su Higiene Bucal y escucha relatos de la cuidadora en relación a la mejora de los cuidados de la paciente en casa. La disyunción maxilar de la paciente fue realizada con protocolos de dos activaciones de 1/4 de vuelta por día, durante 14 días. Fueron necesarios más días de activación y el aparato preciso de ser nuevamente cementado durante las dos primeras semanas de uso, siendo el resultado bastante satisfactorio. Después de la disyunción el aparato fue implementado con el uso de resina composta y permaneció cementado por 90 días para lograr la contención.



Figura 7. Aspecto inmediato después



Figura 8. Aspecto tras 90 días De la cementación del aparelho disyuntor.

La responsable del cuidado de la menor autorizo la publicación del presente caso clínico, siendo este aprovechado por el comité de Ética en investigación de la Universidad Federal de Río Grande do Sul CAAE: 53941216.7.0000.5347 , Número do Parecer: 1.499.611.

DISCUSIÓN

El síndrome de Valproato Fetal (SVF)

La mayoría de los estudios, a pesar de ser prospectivos y con bajo poder estadístico identifican al valproato como el fármaco de mayor potencial teratogénico entre las clases de anticonvulsivantes. Los potenciales efectos adversos de estos fármacos incluyen crecimiento intrauterino restringido, dismorfias, malformaciones y atraso en el desarrollo posnatal²⁰. Este fármaco puede estar asociado también a un síndrome teratogénico más amplia y por eso no debe ser considerado de primera línea para el tratamiento durante el embarazo.

La SVF fue descrita en aproximadamente 53% de los bebés expuestos a la medicación¹⁶. Siendo importante establecer que los defectos del tubo neural (como espina bífida con meningo mielocelisis) son las anomalías más comúnmente asociadas a la exposición in utero al valproato y se estima que ocurran en 1-2% de los fetos expuestos, con aumento de las tasas del riesgo arriba de las bases de la pobla-

ción en general, que son cerca de 0,5%. Estos riesgos tienen particular interés en lo concerniente a la falta de formación del tubo neural ocurriendo en el primer mes de gestación, muchas veces antes de la gestación haber sido detectada²¹. Ese defecto del tubo neural es una malformación más comunmente asociada a la detección y al diagnóstico del síndrome prenatal⁸.

Junto a la espina bífida con meningocele, otras malformaciones están asociadas al uso de esta medicación, como defectos del SNC, microcefalia, anomalías cardíacas y craneofaciales con hipoplasia de la región media de la cara, retraso mental, implantación baja de las orejas, hendidura palatina e hipertelorismo²².

También existen evidencias que sugieren que los niños expuestos intra útero al valproato poseen mayor dificultad de aprendizaje en la escuela, cuando son comparados con los niños expuestos a otros anticonvulsivos. En este sentido, es importante estar atento al hecho de que bebés expuestos al ácido valproico poseen menor QI verbal, cuando comparadas con las no expuestas a la carbamazepina o con la fenitoína²⁰.

Se estima también que niños con dificultades de aprendizaje tienen peores resultados de salud bucal en los niños sin deficiencia de aprendizaje. Y los profesores pueden reforzar efectivamente la educación en salud bucal entre menores con "necesidades específicas de aprendizaje"²³.

Opciones terapéuticas para la mujer que sufre de epilepsia

Los estudios existentes sobre las estimativas de riesgo materno fetal por el uso de Valproato de sodio en la gestación son, en la mayoría, relatos de caso, de control o estudios epidemiológicos de coorte retrospectivos, con las limitaciones metodológicas inherentes. Por lo tanto, se sabe que el período de mayor vulnerabilidad lo situase en las primeras 12 semanas de vida intrauterina⁸. Por tal motivo, se es necesaria su institución durante este período, deberán ser mantenidos en la mínima dosis indispensable al control sintomático de la epilepsia¹⁶.

La discontinuación de psicofármacos por embarazo que ya está en uso de una dosis activa, implica calmar el riesgo y el beneficio de la terapia versus permitir que la patología evolucione para cuadros más graves, inclusive en lo posparto. Como siempre, la estrategia a adoptar deberá ser individualizada a cada caso y, a pesar de las restricciones, en mujeres con historia de enfermedad en actividad o descom-

pensará a la terapia que pueda ser mantenida. En mujeres con largo períodos de estabilidad entre episodios, tienden a ser recomendado, siempre que posible, la discontinuación lenta y cuidadosa de la terapia previa a la concepción. Podrá También ser disminuida a cada 4 semanas, evitando así la interrupción brusca⁸.

Algunas alternativas para disminuir la incidencia de los defectos causados por el valproato son la suplementación de ácido fólico periconcepcional en la dosis de 4,0 mg/día, que es importante en la reducción de los riesgos de defectos congénitos, especialmente os defeitos de tubo neural, e deve ser instituído para todas las mujeres cuatro semanas antes de la concepción (en lo posible) y durante el primero trimestre, así como la Vitamina B12 que podría prevenir la agranulocitosis secundaria al uso de este fármaco^{11,24}.

El Manual de Teratogénesis en Humanos de la Federación Brasileira Das Associações De Ginecologia E Obstetrícia¹¹ (2011) basada en la estrategia de tratamiento en el contexto de que convulsiones son más perjudiciales para la madre y el feto que los propios fármacos, pudiendo causar aborto, hemorragia intracraneana fetal, prematuridad u otras consecuencias derivadas. Así, el objetivo del tratamiento es mantener la epilepsia bajo control, especialmente convulsiones de tipo tónico-clónico, utilizando anticonvulsivos que minimizen los efectos adversos tanto para la madre como para el feto.

Mujeres que sufren de epilepsia o desorden bipolar que están embarazadas o que planean embarazarse no deberían, preferencialmente, ser tratadas con ácido valproico a no ser que otros tratamientos tengan fallas en el control adecuado de los síntomas o dicho de otra forma, inaceptables. En estas mujeres, el beneficio del tratamiento con ácido valproico durante el embarazo puede superar los riesgos¹⁻⁷.

Así mismo, basado en Tomson, Perucca e Battino²⁵ (2004) establecería que: se efectúa el tratamiento antes de la concepción; si los anticonvulsivos fuesen necesarios, utilizarse monoterapia; se escoja la terapia más efectiva para el tipo de epilepsia; se utilice la menor dosis efectiva.

Es importante, por lo tanto, estar atento pues los medicamentos antiepilépticos no deben ser discontinuados bruscamente en pacientes en los cuales el fármaco es administrado para impedir convulsiones mayores, pues existe la gran posibilidad de desencadenar un estado de mal epiléptico con hipoxia continua y el riesgo a la vida¹⁻⁷. Se debe alertar a la embarazada sobre el riesgo de descontrol de la

enfermedad con la suspensión de los antiépilépticos, que puede culminar en muerte súbita materna²⁶.

De esta forma, segundo Aguilar, Alves e Serrano²⁶ (2016), acerca del embarazo, debe mantenerse con medicación establecida preconcepcionalmente, que sólo debe ser alterada en caso de que la frecuencia de las crisis aumente. El ajuste medicamentoso no debe ser realizado apenas con el fin de reducir la teratogenicidad porque puede precipitar una descompensación de la enfermedad; durante el cambio de antiépilépticos a su eventual sobreexposición al feto con efecto de dos fármacos; la ventaja del ajuste medicamentoso cuando la enfermedad es diagnosticada como pequeña, dado que, en esta altura, ya habrá recorrido varias semanas gestacionales, habiendo sobrepasado el periodo de mayor susceptibilidad teratogénica.

Pese a que no se sabe cuál es el mejor anticonvulsivo para cada paciente, ni como usarlo, y cuales son las medidas que deben ser tomadas para minimizar los riesgos tanto maternos como fetales. Por lo tanto, se debe conocer que la monoterapia es el esquema más adecuado y la carbamazepina es el fármaco a elección. Por lo tanto, el tratamiento con otros anticonvulsivos es justificable, se es necesario para el control de las crisis. Recibiendo un tratamiento adecuado, más de 90% de las mujeres tendrán hijos normales¹¹.

La Epilepsia y la Odontología

La cirugía dental que tenga comprensión adecuada sobre la epilepsia, distúrbios convulsivos y sus respectivos tratamientos médicos, podrán prestar atención odontológica con mayor seguridad y eficacia, que beneficiarán al paciente, además de minimizar los riesgos de problemas bucales futuros²⁷.

También se hace necesaria una descripción completa de las crisis convulsivas, medicamentos utilizados, y verificar la canti-

dad controlada de este paciente está en el momento de la consulta odontológica. El equipo de salud bucal debe estar capacitada para lidiar con posibles crisis epilépticas, debiendo estar preparados para posibles atendimientos de emergencia¹⁹.

Son muchas las manifestaciones orales dependientes al uso de los anticonvulsivos, dentro de ellas se destaca la hiperplasia gingival (supercrecimiento gingival), por ello este no es un efecto colateral del fenobarbital (Gardenal[®]), medicamento utilizado por el paciente del relato de caso.²⁸ Por lo tanto, tiene el potencial de causar hiperalgesia, leucopenia y osteopenia oral. Esta droga tiene interacciones medicamentosas con el paracetamol, metronidazol, cloranfenicol, corticosteroides, benzilpenicilina, doxicilina y tetraciclina^{29,30}.

Sobre las medicaciones fluoxetina y prednisolona, no fueron encontradas en la literatura cuales quieran que sean las informaciones sobre manifestaciones orales que fuesen asociadas a ellas.

CONCLUSIÓN

La mayoría de los estudios sugieren evitar el valproato de sodio como tratamiento de primera necesidad para epilepsia en mujeres con edad fértil. Por tal motivo queda evidente que el abordaje de epilepsia y embarazo debe comenzar al inicio de su vida reproductiva. Es importante definir antes de la concepción, y de manera multidisciplinar, un régimen eficaz y menos teratogénico posible, para garantizar la salud de la madre y del bebé.

Son muchas las manifestaciones bucales relacionadas al uso de anticonvulsivos, entonces, es de extrema importancia el conocimiento del cirujano-dentista y de todo su equipo sobre el asunto. Con eso, los mismos tendrán una mayor facilidad del manejo de estos pacientes cuando se pueda realizar cualquier intervención odontológica.

REFERENCIAS

1. Depakene®: Valproato de sódio [bula de medicamento]. Responsável técnico: Graziela Fiorini Soares. São Paulo: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda; 2019.
2. Depacon®: Valproato de sódio [bula de medicamento]. Responsável técnico: Ana Paula Antunes Azevedo. São Paulo: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda; 2013.
3. Depakote® Sprinkle: divalproato de sódio [bula de medicamento]. Responsável técnico: Graziela Fiorini Soares. São Paulo: Abbott Laboratórios do Brasil Ltda; 2020.
4. Epilenil®: ácido valpróico [bula de medicamento]. Responsável técnico: Dante Alario Junior. Jandira/SP: Biolab Sanus Farmacêutica Ltda; 2017.
5. Torval®: valproato de sódio + ácido valpróico [bula de medicamento]. Responsável técnico: Ana Carolina P. Forti. Barueri/SP: Torrent Pharmaceuticals do Brasil Ltda.; 2019.
6. Valpakine®: valproato de sódio [bula de medicamento]. Responsável técnico: Silvia Regina Brollo. Suzano/SP: Sanofi-Aventis Farmacêutica Ltda; 2015.
7. Zyvalprex®: divalproato de sódio [bula de medicamento]. Responsável técnico: Ana Luísa Coimbra de Almeida. Rio de Janeiro: Zydus Nikkho Farmacêutica Ltda; 2012.
8. Costa, C; Reis, C; Coelho, R. Use of psychotropic drugs during pregnancy. *acta obstet Ginecol Port.* 2010; 4(2):101-11. Disponível em: <https://tv.up.pt/uploads/attachment/file/44/ACTA_OBSTETRICA_E_GINECOLOGICA_PORTUGUESA.pdf>. [Acesso em: 02 de dezembro de 2020.]
9. Dicke, JM. Teratology: principles and practice. *Medical Clinics of North America.* 1989;73:567-582. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2468064/>>. [Acesso em: 02 de dezembro de 2020.]
10. Schüler-faccini, L; Leite, JCL; Sanseverino, MTV; Peres, RM. Avaliação de teratógenos na população brasileira. *Ciência e Saúde Coletiva.* 2002; 7(1):65-71. Disponível em: <https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1413-81232002000100006&script=sci_abstract&tlng=pt>. [Acesso em: 02 de dezembro de 2020.]
11. FEBRASGO (federação brasileira das associações de ginecologia e obstetrícia). Manual de Teratogênese em Humanos. São Paulo, 2011. Disponível em: <<https://www.febrasgo.org.br>> [Acesso em 02 de dezembro de 2020.]
12. CEUMA Universidade. Curso de Medicina. Cartilha de Malformação Fetal Durante a Gravidez: Como Prevenir. São Luís/MA. 2019. Disponível em: <https://www.extranet.ceuma.br/ceuma-wordpress/wp-content/uploads/2019/11/Cartilha_Malforma%C3%A7%C3%A3o_Fetal_Gravidez.pdf>. [Acesso em: 02 de dezembro de 2020.]
13. Wiedemann, K; Stuber, T; Rehn, M; Frieauff, E. Fetal Valproate Syndrome - Still a Problem Today!. *Z Geburtshilf Neonatol.* 2017. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29073690/>>. [Acesso em: 02 de dezembro de 2020.]
14. Crawford, P; Appleton, R; Betts, T; Duncan, J; Guthrie, E; Morrow, J. Best practice guidelines for the management of women with epilepsy. *The Women with Epilepsy Guidelines Development Group. Seizure* 1999;8(4):201-217. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10452918/>>. [Acesso em: 02 de dezembro de 2020.]
15. Kikuchi, N; Ohira, S; Asaka, R; Tanaka, K; Takatsu, A; Shiozawa, T. Prenatal sonographic diagnosis of fetal valproate syndrome: a case report. *J Med Case Rep.* 2016. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27809899/>>. [Acesso em : 02 de dezembro de 2020.]
16. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics.* 2000;105(4):880-87. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10742343/>> [Acesso em: 03 de dezembro de 2020.]
17. Bromley, LR; Baker, GA; Clayton-smith, J; Wood, AG. Intellectual functioning in clinically confirmed fetal valproate syndrome. *Neurotoxicol Teratol.* 2019. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30453023/>>. [Acesso em: 02 de dezembro de 2020.]
18. Jacob, J; Ribes, V; Moore, S; Constable, SC; Sasai, N; Gerety, SS; et al. Valproic acid silencing of *ascl1/Ascl1* results in the failure of serotonergic differentiation in a zebrafish model of fetal valproate syndrome. *Dis Model Mech.* 2014. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24135485/>> [Acesso em: 02 de dezembro de 2020.]

19. Baumgarten, A; Cancino, CMH. Epilepsia e Odontologia: uma revisão da literatura. Rev. bras. odontol. Rio de Janeiro. 2016;73(3):231-36.
Disponível em: <<http://revodonto.bvsalud.org/pdf/rbo/v73n3/a10v73n3.pdf>>. [Acesso em: 02 de dezembro de 2020.]
20. Tomson, T; Battino, D. Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. Curr Opin Neurol. 2005;18:135-40. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15791143/>> [Acesso em: 03 de dezembro de 2020.]
21. Jacobson, SJ; Jones, K; Johnson, K; Ceolin, L; Kaur, P; Sahn, D; et al. Prospective multicenter study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. Lancet. 1992;339:530-33. Fev.. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1346886/>> [Acesso em: 03 de dezembro de 2020.]
22. Fuchs, FD; Wannmacher, L. Farmacologia Clínica: Fundamentos da Terapêutica Racional. 2 ed. Rio de Janeiro: Guanabara- Koogan, 1998.
23. Robertson, MD; Schwendicke, F; De araujo, MP; Radford, JR; Harris, JC; Mcgregor, S; Innes, NPT. Dental caries experience, care index and restorative index in children with learning disabilities and children without learning disabilities; a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2019 Jul 15;19(1):146. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31307444/>>. [Acesso em: 08 de dezembro de 2020.]
24. Koch, S; Losche, G; Jager-roman, E; Jakob, S; Rating, D; Deichl, A; Helge H. Major and minor birth malformations and antiepileptic drugs. Neurology.1992;42:83-88.
Disponível em:<<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1574183/>>. [Acesso em: 08 de dezembro de 2020.]
25. Tomson, T; Perucca, E; Battino, D. Navigating toward Fetal and Maternal Health: The Challenge of Treating Epilepsy in Pregnancy. Epilepsia.2004;45(10):1171-1175.
Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15461670/>>. [Acesso em: 08 de deze
mbro de 2020.]
27. Aguilar, S; Alves, MJ; Serrano, F. Gravidez e epilepsia. Acta Obstet Ginecol. 2016;10(2):120-29. Disponível em: <http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1646-58302016000200006&lng=pt&nrm=iso>. [Acesso em: 08 de dezembro de 2020.]
28. Jacobsen, PL; Eden, O. Epilepsy and the dental management of the epileptic patient. J Contemp Dent Pract. 2008; 9(1):54-62. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18176649/>>. [Acesso em: 08 de dezembro de 2020.]
29. Gregoriou, AP; Schneider, PE; Shaw, PR. Phenobarbital-induced gingival overgrowth? Report of two cases and complications in management. ASDC J Dent Child. 1996;63(6):408-13. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9017173/>>. [Acesso em: 09 de dezembro de 2020.]
30. Barbério, GS; Santos, PSS; Machado, MAAM. Epilepsia: condutas na prática odontológica. Rev Odontol Univ Cid São Paulo. 2013;25(2):141-6. Disponível em:<https://www.researchgate.net/publication/259042843_Epilepsia_condutas_na_pratica_odontologica_Epilepsy_behavior_in_dental_practice>. [Acesso em: 09 de dezembro de 2020.]
31. Campos C C; Haddad, AS. Transtorno Convulsivo: Epilepsia. In: Odontologia para Pacientes com Necessidades Especiais. 2007. p. 292-7.
32. JANSON, G. et al. Introdução à ortodontia. São Paulo: Artes Médicas, 2013.
33. SILVA FILHO, O. G.; GARIB, D. G.; LARA, T. S. Ortodontia Interceptativa: protocolo de tratamento em duas fases. São Paulo: Artes Médicas, 2013.

COMO CITAR

Cançado Figueiredo M, Haas AN, Gonzatti Zanatta P, Puruncas Armas CA, Vianna Potricha AR. Síndrome de valproato fetal en el contexto de la odontología. ODONTOLOGÍA; 27(Especial):109-16. Disponible en: <https://revistadigital.uce.edu.ec/index.php/odontologia/article/view/7830>