

Malformações congênitas induzidas por drogas teratogênicas

Tetarogenic drug-induced congenital malformations

Gabriella Pacheco Costa¹, Louise Moreira Vieira², Lohayne Marins Teixeira Rossi Coutinho³

Como citar esse artigo. Costa GP, Vieira LM, Coutinho LMTR. Malformações congênitas induzidas por drogas teratogênicas. Rev de Saúde 2024;15(2):01-08.

Resumo

As malformações congênitas são comumente associadas a diversos fatores, sendo um deles o uso de medicações teratogênicas. Essas drogas são comumente utilizadas fora da gestação por indicações médicas devido a uma patologia materna prévia, porém algumas devem ser substituídas assim que confirmada a gestação para prevenir resultados indesejados na saúde do concepto. O objetivo deste trabalho é analisar a indução de malformações fetais pelos medicamentos teratogênicos disponíveis atualmente na indústria farmacêutica. Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por uma revisão integrativa da literatura. A pesquisa foi direcionada considerando os descritores “teratogenic”, “induced” e “malformations”, no período de 2013 a 2023, cujos estudos eram do tipo observacional e ensaio clínico controlado. Dos artigos observados, os principais causadores de malformações fetais foram os fármacos antiepilépticos, porém os estudos relataram também defeitos congênitos presentes em conceptos de pacientes em uso de drogas antiastmáticas, Varfarina, Metotrexato e Misoprostol. As anormalidades congênitas podem ser prevenidas e evitadas ao substituir o uso de medicações teratogênicas, que ratifica a importância da realização do acompanhamento pré-natal para garantir uma orientação precoce e tentar diminuir as elevadas taxas de malformações relacionadas com o uso de teratógenos.

Palavras-chave: Teratógenos; Anormalidades Congênitas; Anormalidades Induzidas por Medicamentos.



Abstract

Congenital malformations are commonly associated with several factors, one of them being the use of teratogenic medications. These drugs are commonly used outside pregnancy for medical indications due to a previous maternal pathology, but some should be replaced as soon as the pregnancy is confirmed to prevent unwanted results in the health of the conceptus. The objective of this study is to analyze the induction of fetal malformations by teratogenic drugs currently available in the pharmaceutical industry. This is a qualitative, retrospective and cross-sectional study performed by an integrative literature review. The research was directed considering the descriptors “teratogenic”, “induced” and “malformations” in the period of 2013 to 2023, whose studies were observational and controlled clinical trial. From the articles observed, the main causes of fetal malformations were antiepileptic drugs, however, studies have also reported birth defects present in conceptuses of patients using Misoprostol, Warfarin, Methotrexate and antiasthmatic drugs. Congenital abnormalities can be prevented and avoided by replacing the use of teratogenic medications, which ratifies the importance of prenatal care to ensure early guidance and try to decrease the high rates of malformations related to the use of teratogens.

Keywords: Teratogens; Congenital Abnormalities; Abnormalities, Drug-Induced.

Introdução

A malformação congênita é definida pela presença de uma ou múltiplas anomalias embrionárias dos órgãos que são identificadas no pós parto ou durante a vida intrauterina, tendo uma prevalência global de 2 a 3%.¹ Esse tipo de defeito congênito está comumente associado a diversos fatores genéticos, cromossômicos e ambientais,

como o uso de drogas teratogênicas, sendo pelo consumo de medicamentos em doses terapêuticas ou drogas recreativas.¹ De modo geral, as malformações podem ser apresentadas de diversas formas clínicas no concepto e, às vezes, podem ser fatais.²

As drogas teratogênicas são aquelas que os estudos em seres humanos revelaram efeitos deletérios sobre o concepto que ultrapassam os

Afiliação dos autores:

¹Discente do Curso de Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: gabriellapacheco_@hotmail.com ORCID: 0000-0002-4370-031X

²Discente do Curso de Medicina, Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Janeiro, Brasil. Email: louisemoreiravieira@gmail.com ORCID: 0000-0001-8653-5433

³Docente do Curso de Medicina, Médica Ginecologista e Obstetra, Universidade de Vassouras, Vassouras, Rio de Jane

Email de correspondência: gabriellapacheco_@hotmail.com

Recebido em: 26/01/2024. Aceito em: 01/04/2024.

benefícios, tornando um fármaco contraindicado para gestantes e mulheres que pretendem engravidar. Estas drogas podem estar em uso devido a uma patologia materna prévia e devem ser substituídas por alternativas não teratogênicas o mais breve possível, após a confirmação de uma gravidez.³

O enquadramento da categoria de risco na gravidez desenvolvido pela Food and Drug Administration (FDA) categoriza os fármacos de acordo com o risco de causar danos no conceito durante a gestação, baseando-se em estudos em animais ou em seres humanos. Os medicamentos são categorizados em A, B, C, D, e X, sendo a categoria D sobre os fármacos com evidências positivas de risco fetal humano, porém que seu uso pode ser justificado em doenças que ameaçam a vida. Já na categoria X, os estudos mostraram que em animais e em mulheres grávidas, a substância provocou malformações fetais, contendo mais risco do que benefícios ao seu uso.⁴

A vigilância de nascimentos, incluindo natimortos, abortamentos e interrupções eletivas da gestação devido a malformações fetais, pode identificar cada conceito com anomalias e determinar a frequência das etiologias presentes.⁵ Assim, entende-se a importância de avaliar a teratogenicidade de classes variadas de medicamentos comumente usados em patologias mais frequentemente vistas no dia a dia hospitalar, afim de diminuir os efeitos teratogênicos sobre as gestações e garantir uma boa saúde fetal.³

Com o adequado acompanhamento, pode ser evitado o consumo de substâncias teratogênicas pré gestacional e evitar as anomalias fetais. Mas, caso identificadas, a ciência das malformações congênitas durante o pré natal proporciona a possibilidade de interferir positivamente no manejo pré e pós-natal, na sobrevivência e na morbidade, do mesmo modo que viabiliza a escolha materna, nos países que permitem a interrupção eletiva da gestação, o preparo psicológico e a devida assistência clínica.⁶ Desta forma, o objetivo dessa revisão de literatura foi analisar a indução de malformações fetais pelos medicamentos teratogênicos disponíveis atualmente na indústria farmacêutica.

Metodologia

Trata-se de um estudo de abordagem qualitativa, retrospectiva e transversal executado por uma revisão integrativa da literatura. As bases

de dados utilizadas foram a Biblioteca Virtual de Saúde Regional (BVS) e a National Library of Medicine (PubMed). A busca pelos artigos foi efetivada considerando os descritores “teratogenic”, “induced” e “malformations”, utilizando o operador booleano “and”. Foram incluídos no estudo artigos publicados nos últimos 10 anos (2013 a 2023); artigos cujos estudos eram do tipo estudo observacional e ensaio clínico controlado. Foram excluídos os artigos sobre malformações causadas por substâncias ionizantes e doenças maternas, maleficências do álcool durante o período embrionário e artigos fora do tema abordado.

Resultados

A busca resultou em um total de 10.049 trabalhos. Foram encontrados 5.964 artigos na base de dados PubMed e 4.084 artigos na base de dados BVS. Após a aplicação dos filtros e dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 9 artigos na base de dados PubMed e 30 artigos na base de dados BVS, sendo que dois artigos foram duplicados entre as plataformas utilizadas, conforme apresentado na Figura 1.

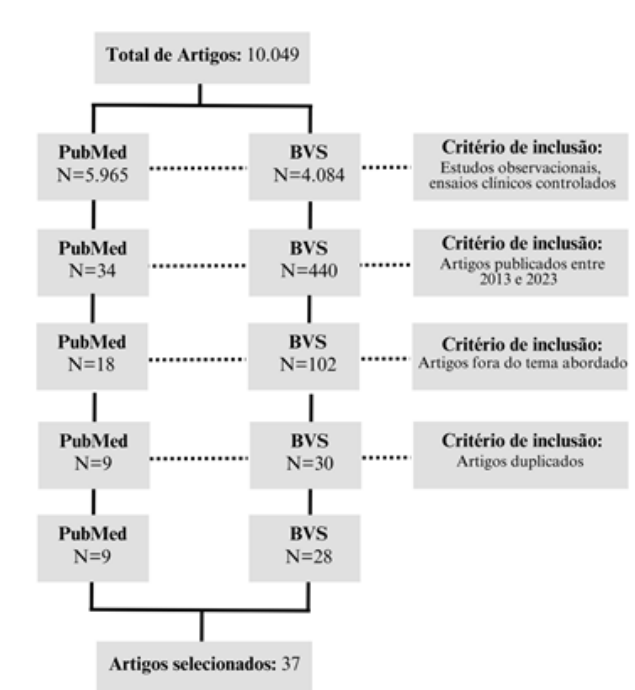


Figura 1. Fluxograma de identificação e seleção dos artigos selecionados nas bases de dados PubMed e BVS Regional

Fonte. Autores (2024).

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

Autor	Ano	Tipo de estudo	Principais conclusões
Wentzell, Nadine; Kollhorst, Bianca; Reinold, Jonas; Haug, Ulrike. ⁷	2023	Estudo observacional (N=184)	Entre 81 nascidos vivos, 5 crianças tinham malformações relevantes, incluindo defeitos congênitos do coração e malformações musculoesqueléticas.
Shi X et al. ⁸	2022	Estudo observacional (N=123)	Exposição ao Fenobarbital e Topiramato estão associadas ao elevado risco de malformações congênitas severas. Valproato, Fenobarbital e Topiramato estiveram significativamente correlacionados com resultados adversos da gravidez.
Sakran, Razan; Shechtman, Svetlana; Arnon, Judy; Diav-Citrin, Orna. ⁹	2021	Estudo observacional (N=1083)	Baseado no estudo, Ondansetrona durante a gravidez não está associada com elevado risco para malformações severas, nem para defeitos cardíacos clinicamente importantes.
Peterka, Miroslav; Heringova, Lucie Hubickova; Sukop, Andrej; Peterkova, Renata. ¹⁰	2021	Ensaio clínico controlado (N=600)	Os presentes resultados sustentam que os antiasmáticos têm o potencial de induzir fissuras orofaciais, gastrosquise e malformações cardíacas durante o desenvolvimento pré-natal em humanos.
McCluskey, G et al. ¹¹	2021	Estudo observacional (N=112)	Os dados levantam preocupações sobre um sinal de potencial teratogenicidade com Zonisamida na gravidez humana.
Philipps, Wayan et al. ¹²	2020	Estudo observacional (N=608)	Os resultados do estudo não indicam um risco elevado de desfecho adverso da gravidez após a exposição à Fosfomicina durante o início da gravidez.
AlSheikh, Mona H. ¹³	2020	Estudo observacional (N=68)	As taxas de malformação e mortalidade foram maiores em conceptos de pacientes com crises generalizadas.
Offor, Ifeanyichukwu; Awodele, Olufunsho; Oshikoya, Kazeem A. ¹⁴	2019	Estudo observacional (N=180)	A maioria das anormalidades documentadas foram 34 Síndrome de Down, 32 hidrocefalias congênitas, 30 cardiopatias congênita acianóticas, 26 deformidades digitais e 20 comunicações interventriculares.
Sokal, A; Elefant, E; Leturcq, T; Beghin, D; Mariette, X; Seror, R. ¹⁵	2019	Estudo observacional (N=36)	Não foi encontrado efeitos teratogênicos importantes da exposição ao Bifosfonato.
Jazayeri D, Graham J, Hitchcock A, O'Brien TJ, Vajda FJE. ¹⁶	2018	Estudo observacional (N=2066)	A taxa de malformações nas gestações de mulheres com epilepsia em uso de drogas antiepilépticas é maior que as taxas de crianças nascidas de mulheres com epilepsia não tratadas.
Dathe K et al. ¹⁷	2018	Estudo observacional (N=695)	Os resultados apoiam a suposição que os coxibs não são grandes teratógenos. Considerando a base de evidências ainda limitada sobre a exposição ao coxib durante a gravidez, alternativas bem estabelecidas devem ser preferidas.
Sivathamboo, Niveshan et al. ¹⁸	2018	Estudo observacional (N=2124)	Co-mediar com antidepressivos na gestante com epilepsia em uso de drogas antiepilépticas não confere um risco teratogênico adicional significativo.
Andrade, Chittaranjan. ¹⁹	2018	Estudo observacional (N=467)	O Valproato é significativamente mais teratogênico do que muitas outras drogas antiepilépticas.

Tabela 1 (cont.). Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Principais conclusões
Diav-Citrin, Orna; Steinmetz-Shoob, Salit; Shechtman, Svetlana; Ornoy, Asher. ²⁰	2018	Estudo observacional (N=793)	A exposição à metformina não está associada a um risco aumentado de anomalias graves.
Tomson, Torbjörn et al. ²¹	2018	Estudo observacional (N=7555)	Os riscos de malformações congênitas graves associadas à lamotrigina, levetiracetam e oxcarbazepina estavam dentro da faixa relatada na literatura para filhos não expostos a drogas antiepilépticas
Seo, Gi Hyeon; Kim, Tae Hyuk; Chung, Jae Hoon. ²²	2018	Estudo observacional (N=12891)	A exposição a drogas antitireoidianas durante o primeiro trimestre foi associada ao aumento do risco de malformações congênitas.
Andrade, Chittaranjan. ²³	2018	Estudo observacional (N=7643)	Os dados disponíveis não sugerem que a exposição no primeiro trimestre a metilfenidato ou anfetaminas aumente o risco de malformações congênitas graves em geral ou malformações cardiovasculares em particular.
Thomas SV, Jose M, Divakaran S, Sankara Sarma P. ²⁴	2017	Estudo observacional (N=1688)	Confirma o risco aumentado de malformações congênitas severas com exposição a antiepilépticos, particularmente na politerapia. Foi observado um risco aumentado dependente da dose com Valproato.
Hüttel E, Padberg S, Meister R, Beck E, Schaefer C. ²⁵	2017	Estudo observacional (N=2050)	O risco parece ser tempo dependente, com um aumento acentuado do risco de defeitos congênitos e também de perda fetal após a 5ª semana.
Andersen, Stine Linding; Lönn, Stefan; Vestergaard, Peter; Törring, Ove. ²⁶	2017	Estudo observacional (N=684340)	O Metimazol e Propiltiouracil foram associados a subtipos de defeitos congênitos, mas a frequência de exposição a drogas antitireoidianas no início da gravidez foi baixa e malformações graves descritas na embriopatia de metimazol foram raramente observadas.
Paterno, Elisabetta et al. ²⁷	2017	Estudo observacional (N=1323432)	Os achados não confirmaram os efeitos teratogênicos da pregabalina, apesar de não descartar a possibilidade de uma menor atuação.
Auffret M et al. ²⁸	2016	Estudo observacional (N=265)	Os resultados confirmaram um padrão específico de malformações devido ao uso de misoprostol no início da gravidez, mesmo em baixa dose. Foi observado maior incidência de malformações em nascidos de mulheres que continuaram a gravidez após um aborto malsucedido com misoprostol.
Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. ²⁹	2016	Estudo observacional (N=1945)	O topiramato, quando usado como parte da politerapia com antiepilépticos que não incluía valproato, foi associado a um aumento do risco de malformações fetais dose dependente.
Winterfeld, Ursula et al. ³⁰	2016	Ensaio clínico controlado (N=820)	Este estudo demonstrou um risco aumentado de defeitos congênitos graves após a exposição à pregabalina no primeiro trimestre.
Deck GM, Nadkarni N, Montouris GD, Lovett A. ³¹	2015	Estudo observacional (N=17246)	Três gestações em mulheres com epilepsia resultaram em uma malformação congênita grave. Em mães em uso de antiepilépticos para outras indicações, a taxa de malformações foi maior.
Winterfeld, Ursula et al. ³²	2015	Ensaio clínico controlado (N=357)	O resultado geral da gravidez após a exposição à mirtazapina foi semelhante ao do grupo de controle exposto aos ISRS.

Tabela 1 (cont.). Caracterização dos artigos conforme ano de publicação, tipo de estudo e principais conclusões.

Autor	Ano	Tipo de estudo	Principais conclusões
Bateman, Brian T et al. ³³	2015	Estudo observacional (N=886996)	A análise não encontrou um efeito teratogênico significativo do uso materno de estatinas no primeiro trimestre.
Bellet, Florelle; Beyens, Marie-Noëlle; Bernard, Nathalie; Beghin, Delphine; Elefant, Elisabeth; Vial, Thierry. ³⁴	2015	Ensaio clínico controlado (N=258)	Este estudo não demonstrou uma associação significativa entre a exposição ao aripiprazol durante o período embrionário e malformações graves.
Nakken, Karl O; Lillestølen, Kari Mette; Brodtkorb, Eylert; Svendsen, Torleiv; Haggag, Kathrine Johannessen; Taubøll, Erik. ³⁵	2014	Estudo observacional (N=813)	O estudo mostra que 95,5% das mulheres incluídas que usaram antiepilépticos durante a gestação tiveram uma criança saudável.
Zhang, Lin; Ye, Weiping; Yu, Wen; Cheng, Linan; Shen, Lixiao; Yang, Zujing. ³⁶	2014	Estudo observacional (N=409)	A anticoncepção de emergência com Levonogestrel não teve efeito sobre o crescimento físico, desenvolvimento mental ou ocorrência de defeitos congênitos em crianças nascidas destas gestações.
Padberg, Stephanie et al. ³⁷	2014	Estudo observacional (N=4745)	O estudo não detectou um risco aumentado de defeitos congênitos graves. Após o uso de moxifloxacino, um exame ultrassonográfico fetal detalhado deve ser considerado.
Habermann F et al. ³⁸	2013	Estudo observacional (N=1967)	O estudo não revelou um risco teratogênico maior para os antipsicóticos de segunda geração, tornando as drogas desse grupo mais bem estudadas uma opção de tratamento durante a gravidez.
Diav-Citrin, Orna; Blyakhman, Shani; Shechtman, Svetlana; Ornoy, Asher. ³⁹	2013	Estudo observacional (N=569)	O estudo sugere que o tratamento com Hidroxicloroquina na gravidez não é um importante teratogênio humano. A idade gestacional precoce e o baixo peso ao nascer podem estar associados à doença materna.
Choi, J-S et al. ⁴⁰	2013	Estudo observacional (N=332)	Em conclusão, a Domperidona não parece ser um importante teratogênio humano.
Nordeng, Hedvig; Lupattelli, Angela; Romøren, Maria; Koren, Gideon. ⁴¹	2013	Estudo observacional (N=5794)	O resultado deste estudo de base populacional sugere que o potencial teratogênico da nitrofurantoína é baixo.
Campbell, Ellen et al. ⁴²	2013	Estudo observacional (N=1534)	As mulheres, que tiveram um filho com malformação, tem maior risco de ter outros filhos com malformações. As influências genéticas podem ser um dos fatores que determinam o risco teratogênico das drogas antiepilépticas.
Winterfeld, U et al. ⁴³	2013	Ensaio clínico controlado (N=498)	Este estudo não detectou efeito teratogênico das estatinas.

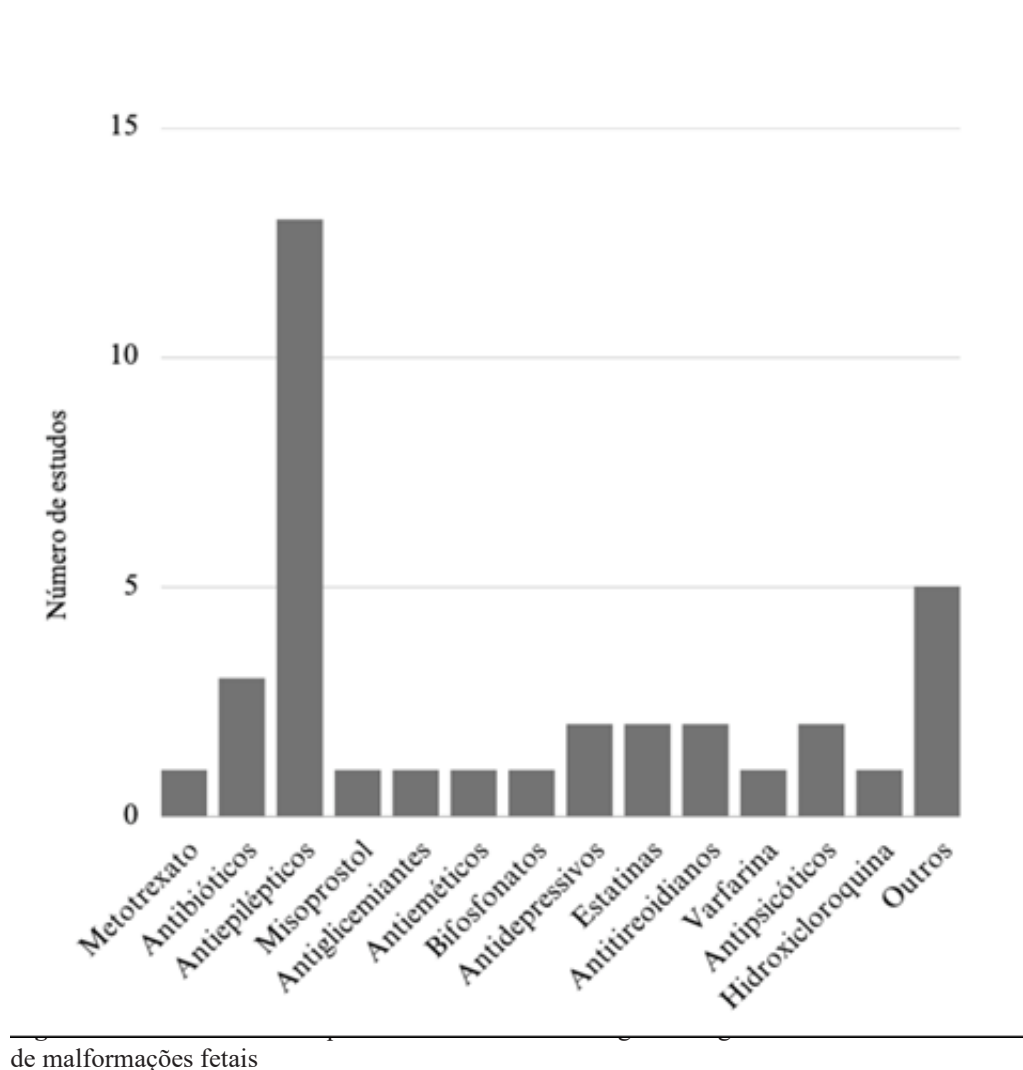
Fonte. Autores (2024).

Dos 37 estudos selecionados, 32 são estudos observacionais e cinco são ensaios clínicos controlados (Tabela 1). Dos artigos selecionados, 17 estudos observaram que os conceptos malformados vieram de gestantes que fizeram uso de medicamentos tais como: Metotrexato, Fenobarbital, Topiramato, Valproato, Formoterol, Budesonida, Zonisamida, Antitireoidianos, Varfarina, Misoprostol, Pregabalina. Destes estudos as principais drogas causadoras de malformações fetais foram os antiepilépticos. Outras drogas como Metotrexato, Metformina, Bifosfonato, Hidroxicloroquina, Varfarina e Misoprostol foram citadas apenas em um estudo cada uma, conforme apresentado na Figura 2. Dos estudos selecionados, 20 não observaram malformações congênitas em indivíduos após o uso de Ondansetrona, Fosfomicina, Bifosfonato, Inibidores da Cox-

2, Metformina, Anfetaminas, Metilfenidato, Estatinas, Contracepção de emergência com Levonogestrel, Antipsicóticos de segunda geração, Hidroxicloroquina, Domperidona ou de Nitrofurantoína pela gestante.

Discussão

Os resultados deste estudo mostraram que dos trinta e sete artigos selecionados dezessete observaram associação entre o uso de drogas teratogênicas durante a gestação e o desenvolvimento de malformações congênitas, sugerindo que o uso dessas medicações está relacionado a anomalias no desenvolvimento fetal. Processos morfogenéticos fundamentais durante o momento da blastogênese, desde a fertilização até o final do estágio de gastrulação, podem ser perturbado e suceder em anormalidades estruturais,



Fonte. Autores (2024).

contendo padrões de múltiplas malformações congênitas resultante de falhas no campo de desenvolvimento.⁴⁴

A exposição a substâncias teratogênicas converte-se em uma vasta diversidade de efeitos desde infertilidade, restrição de crescimento fetal, anomalias estruturais e defeitos funcionais do SNC até abortamento espontâneo ou morte do conceito.⁴⁴

A epilepsia é o principal distúrbio neurológico que requer tratamento contínuo durante a gestação e a exposição a antiepiléticos durante o primeiro trimestre pode atribuir resultados adversos na gravidez.^{35,45} O uso do Fenobarbital e Topiramato está relacionado ao aumento do risco de malformações fetais severas.⁸ Já o Valproato, é considerado o antiepiléptico de maior risco nessas pacientes, em comparação a outros disponíveis no mercado.^{19, 21} Neste estudo, os principais causadores de malformações fetais observados nas pacientes foram os antiepiléticos.

Além disso, os estudos relataram como resultado da utilização de drogas antiasmáticas durante a gestação o desenvolvimento de fissuras orofaciais, malformações cardíacas e gastrosquise.¹⁰ As drogas cumarínicas também foram citadas como importantes causadores de anomalias.²⁵ Nas malformações associadas ao Metotrexato, as mais relevantes observadas foram defeitos congênitos do coração e malformações musculoesqueléticas.⁷ Nos quadros causados por Misoprostol, há também uma elevada incidência de sintomas.²⁸

No entanto, diversas substâncias relatadas nos estudos não causaram efeitos prejudiciais ao desenvolvimento fetal, como a Ondansetrona, Fosfomicina, Bifosfonato, Inibidores da Cox-2, Metformina, Anfetaminas, Metilfenidato, Estatinas, Contracepção de emergência com Levonogestrel, Aripiprazol, Hidroxicloroquina, Domperidona e Nitrofurantoína.

Conclusão

O estudo conclui que as malformações fetais induzidas por drogas teratogênicas são distúrbios congênitos graves e com grande potencial de morbidade e limitação funcional. Por causa do alto índice de uso destas substâncias no Brasil e no mundo, é possível que sua ocorrência se torne cada vez maior, de modo que devemos incentivar uma boa cobertura da assistência pré-natal a fim de garantir boa instrução para as gestantes em uso

de medicamentos que possam ser prejudiciais à saúde do conceito. Dessa forma, é fundamental que os profissionais de saúde compreendam que o uso de determinados medicamentos possam levar mulheres saudáveis a gestações de alto risco e fetos malformados e saibam avaliar a necessidade de prescrever medicamentos que se adequem ao desejo reprodutivo de suas pacientes.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse de nenhuma natureza.

Referências

1. G C, M G. Congenital Malformations. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians. 2012.
2. Impellizzeri P, Nascimben F, Di Fabrizio D, Antonuccio P, Antonelli E, Peri FM, et al. Pathogenesis of Congenital Malformations: Possible Role of Oxidative Stress. *American Journal of Perinatology*. 2020 Nov 9;
3. Dathe K, Schaefer C. The use of medication in pregnancy. *Deutsches Aerzteblatt Online*. 2019 Nov 15;116(46).
4. FDA classification of drugs for teratogenic risk: Teratology society public affairs committee. *Teratology*. 1994 Jun;49(6):446-7.
5. Toufaily MH, Westgate MN, Lin AE, Holmes LB. Causes of Congenital Malformations. *Birth Defects Res*. 2018 Jan;110(2):87-91.
6. Kermorvant-Duchemin E, Ville Y. Prenatal diagnosis of congenital malformations for the better and for the worse. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017 Jun;30(12):1402-1406.
7. Wentzell N, Kollhorst B, Reinold J, Haug U. Use of Methotrexate in Girls and Women of Childbearing Age, Occurrence of Methotrexate-Exposed Pregnancies and Their Outcomes in Germany: A Claims Data Analysis. *Clin Drug Investig*. 2023; 109-17.
8. Shi X, Wang Y, Zhang Y, Song C, Jiang Y, Zhao J, et al. Effects of antiepileptic drugs polytherapy on pregnancy outcomes in women with epilepsy: An observation study in northwest China. *Epilepsy & Behavior*. 2022 Oct;135:108904.
9. Sakran R, Shechtman S, Arnon J, Diav-Citrin O. Pregnancy outcome following in-utero exposure to ondansetron: A prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol*. 2021; 9-14.
10. Peterka M, Heringova LH, Sukop A, Peterkova R. Anti-asthma Drugs Formoterol and Budesonide (Symbicort) Induce Orofacial Clefts, Gastroschisis and Heart Septum Defects in an In Vivo Model. *In Vivo*. 2021;1451-60.
11. McCluskey G, Kinney MO, Russell A, Smithson WH, Parsons L, Morrison PJ, et al. Zonisamide safety in pregnancy: Data from the UK and Ireland epilepsy and pregnancy register. *Seizure*. 2021;311-5.
12. Philipps W, Fietz A-K, Meixner K, Bluhmki T, Meister R, Schaefer C, et al. Pregnancy outcome after first-trimester exposure to fosfomicin for the treatment of urinary tract infection: an observational cohort study. *Infection*. 2020;57-64.
13. AlSheikh MH. Prevalence of epilepsy in Saudi pregnant women and possible effects of anti-epileptic drugs on pregnancy outcomes. *Neurosciences (Riyadh)*. 2020;32-7.

14. Offor I, Awodele O, Oshikoya KA. Drug-related teratogenic and pathologic causes of birth defects in a tertiary hospital in Southwestern Nigeria. *Pharmacol Res Perspect*. 2019;e00452–2.
15. Sokal A, Elefant E, Leturcq T, Beghin D, Mariette X, Seror R. Pregnancy and newborn outcomes after exposure to bisphosphonates: a case-control study. *Osteoporos Int*. 2019;221–9.
16. Jazayeri D, Graham J, Hitchcock A, O'Brien TJ, Vajda FJE. Outcomes of pregnancies in women taking antiepileptic drugs for non-epilepsy indications. *Seizure*. 2018 Mar;56:111–4.
17. Dathe K, Padberg S, Hultsch S, Köhler L-M, Meixner K, Fietz A-K, et al. Exposure to cox-2 inhibitors (coxibs) during the first trimester and pregnancy outcome: a prospective observational cohort study. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2017 Dec 7;74(4):489–95.
18. Sivathamboo N, Hitchcock A, Graham J, Sivathamboo S, Chen Z, O'Brien TJ, et al. The use of antidepressant drugs in pregnant women with epilepsy: A study from the Australian Pregnancy Register. *Epilepsia*. 2018;1696–704.
19. Andrade C. Valproate in Pregnancy: Recent Research and Regulatory Responses. *J clin psychiatr*. 2018;
20. Diav-Citrin O, Steinmetz-Shoob S, Shechtman S, Ornoy A. In-utero exposure to metformin for type 2 diabetes or polycystic ovary syndrome: A prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol*. 2018;85–91.
21. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018;530–8.
22. Seo GH, Kim TH, Chung JH. Antithyroid Drugs and Congenital Malformations: A Nationwide Korean Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2018;405–13.
23. Andrade C. Risk of Major Congenital Malformations Associated With the Use of Methylphenidate or Amphetamines in Pregnancy. *J clin psychiatr*. 2018;
24. Thomas SV, Jose M, Divakaran S, Sankara Sarma P. Malformation risk of antiepileptic drug exposure during pregnancy in women with epilepsy: Results from a pregnancy registry in South India. *Epilepsia*. 2017 Jan 13;58(2):274–81.
25. Hüttel E, Padberg S, Meister R, Beck E, Schaefer C. Pregnancy outcome of first trimester exposure to the vitamin K antagonist phenprocoumon depends on duration of treatment. *Thrombosis and Haemostasis*. 2017 May 3;117(5):870–9.
26. Andersen SL, Lönn S, Vestergaard P, Törring O. Birth defects after use of antithyroid drugs in early pregnancy: a Swedish nationwide study. *Eur J Endocrinol*. 2017 ;369–78.
27. Paterno E, Bateman BT, Huybrechts KF, MacDonald SC, Cohen JM, Desai RJ, et al. Pregabalin use early in pregnancy and the risk of major congenital malformations. *Neurology*. 2017;2020–5.
28. Auffret M, Bernard-Phalippon N, Dekemp J, Carlier P, Gervoise Boyer M, Vial T, et al. Misoprostol exposure during the first trimester of pregnancy: Is the malformation risk varying depending on the indication? *European Journal of Obstetrics, Gynecology, and Reproductive Biology*. 2016 Dec 1;207:188–92.
29. Vajda FJE, O'Brien TJ, Lander CM, Graham J, Eadie MJ. Antiepileptic drug combinations not involving valproate and the risk of fetal malformations. *Epilepsia*. 2016 Jun 5;57(7):1048–52.
30. Winterfeld U, Merlob P, Baud D, Rousson V, Panchaud A, Rothuizen LE, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to pregabalin may call for concern. *Neurology*. 2016;2251–7.
31. Deck GM, Nadkarni N, Montouris GD, Lovett A. Congenital malformations in infants exposed to antiepileptic medications in utero at Boston Medical Center from 2003 to 2010. *Epilepsy & Behavior*. 2015 Oct;51:166–9.
32. Winterfeld U, Klingler G, Panchaud A, Stephens S, Armon J, Malm H, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to mirtazapine: a multicenter, prospective study. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;250–9.
33. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, Seely EW, Ecker JL, Franklin JM, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ*. 2015 ;h1035–5.
34. Bellet F, Beyens M-N, Bernard N, Beghin D, Elefant E, Vial T. Exposure to aripiprazole during embryogenesis: a prospective multicenter cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015;368–80.
35. Nakken KO, Lillestølen KM, Brodtkorb E, Svendsen T, Haggag KJ, Taubøll E. [Antiepileptic drugs and congenital malformations]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2014; 1239–42.
36. Zhang L, Ye W, Yu W, Cheng L, Shen L, Yang Z. Physical and mental development of children after levonorgestrel emergency contraception exposure: a follow-up prospective cohort study. *Biol Reprod*. 2014 ;27–7.
37. Padberg S, Wacker E, Meister R, Panse M, Weber-Schoendorfer C, Oppermann M, et al. Observational cohort study of pregnancy outcome after first-trimester exposure to fluoroquinolones. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014 ;4392–8.
38. Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F, Wacker E, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, et al. Atypical Antipsychotic Drugs and Pregnancy Outcome. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2013 Aug;33(4):453–62.
39. Diav-Citrin O, Blyakhman S, Shechtman S, Ornoy A. Pregnancy outcome following in utero exposure to hydroxychloroquine: a prospective comparative observational study. *Reprod Toxicol*. 2013;58–62.
40. Choi J-S., Han J-Y., Ahn H-K., Ryu H-M., Kim M-Y., Yang J-H., et al. Fetal and neonatal outcomes in women taking domperidone during pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2013;160–2.
41. Nordeng H, Lupattelli A, Romøren M, Koren G. Neonatal outcomes after gestational exposure to nitrofurantoin. *Obstet Gynecol*. 2013 ;306–13.
42. Campbell E, Devenney E, Morrow J, Russell A, Smithson WH, Parsons L, et al. Recurrence risk of congenital malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia*. 2013;165–7.
43. Winterfeld U, Allignol A, Panchaud A, Rothuizen LE, Merlob P, Cuppers-Maarschalkerweerd B, et al. Pregnancy outcome following maternal exposure to statins: a multicentre prospective study. *BJOG*. 2013 ;463–71.
44. Gilbert-Barness E. Teratogenic causes of malformations. *Annals of Clinical and Laboratory Science*. 2010;40(2):99–114.
45. Güveli BT, Rosti RÖ, Güzeltaş A, Tuna EB, Ataklı D, Sencer S, et al. Teratogenicity of Antiepileptic Drugs. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2017 Feb 1;15(1):19–27.