

Tratamento farmacológico da insônia durante a gravidez

Pharmacological treatment of insomnia during pregnancy

DOI:10.34119/bjhrv5n2-289

Recebimento dos originais: 14/01/2022

Aceitação para publicação: 28/02/2022

Dennys Lapenda Fagundes

Mestre em Neuropsiquiatria UFPE

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, Recife – PE

E-mail: dennyslapendafagundes@gmail.com

Prof. Dr Amaury Cantilino

Professor Adjunto do Departamento de Neuropsiquiatria da UFPE

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Endereço: Av. Professor Moraes Rego, s/n, Cidade Universitária, Recife – PE

E-mail: cantilino@hotmail.com

Eduarda Araujo Hinrichsen

Médica

Faculdade Pernambucana de Saúde

Marcela Souza Santoianni

Médica

Faculdade Pernambucana de Saúde

Evandro Bezerra Cintra Junior

Médico

Faculdade Pernambucana de Saúde

RESUMO

Introdução: O tratamento farmacológico de uma gestante com insônia promove muita incerteza e se torna importante por promover uma correlação de distúrbios psiquiátricos e o possível surgimento de malformações. **Objetivo:** Fornecer dados científicos que permitirão aos médicos psiquiatras segurança ao avaliar os riscos e benefícios dos medicamentos disponíveis para o tratamento farmacológico da insônia durante a gravidez. **Métodos:** A pesquisa foi realizada no PubMed, correlacionando os termos tratamento farmacológico da insônia, gravidez e medicamentos para a insônia, com a utilização dos seguintes descritores: benzodiazepínicos, antidepressivos, antipsicóticos, melatonina, hipnóticos e anti-histamínicos. **Resultados:** Vários artigos foram encontrados correlacionando distúrbios do sono na gravidez, mas houve apenas 29 artigos que são revisões da literatura, sistemática e caso-controle, que relataram de forma objetiva sobre o uso de substâncias farmacológicas e insônia durante a gravidez. A maioria dos artigos não correlacionou o uso de drogas farmacológicas para insônia durante a gravidez e o risco de teratogênese. Um estudo de caso-controle mostrou evidências do efeito da teratogênese com o uso de diazepam e defeitos do tubo neural, fissura labial e atresia intestinal / estenose; no entanto, esses resultados não foram replicados nos estudos

seguintes. Apenas um artigo mostrou evidências de que o uso de Zolpidem pode causar parto prematuro, aumento de partos cesáreos e baixo peso ao nascer. Conclusão: O tratamento farmacológico da insônia durante a gravidez torna-se fundamental para prevenir o desenvolvimento de transtornos psiquiátricos, como depressão e ansiedade, além de parto prematuro, parto cesáreo e baixo peso ao nascer.

Palavras-chave: gravidez, tratamento farmacológico, insônia.

ABSTRACT

Introduction: The pharmacological treatment of a pregnant woman with insomnia promotes a lot of uncertainty and becomes important because it promotes a correlation of psychiatric disorders and the possible appearance of malformations.

Objective: To provide scientific data that will enable psychiatrists to safely assess the risks and benefits of the drugs available for the pharmacological treatment of insomnia during pregnancy. **Methods:** The research was conducted in PubMed, correlating the terms pharmacological treatment of insomnia, pregnancy and insomnia medications, with the use of the following descriptors: benzodiazepines, antidepressants, antipsychotics, melatonin, hypnotics and antihistamines. **Results:** Several articles were found correlating sleep disorders in pregnancy, but there were only 29 articles that are literature reviews, systematic and case-control, that reported objectively on the use of pharmacological substances and insomnia during pregnancy. Most articles did not correlate the use of pharmacological drugs for insomnia during pregnancy and the risk of teratogenesis. A case-control study showed evidence of the effect of teratogenesis with the use of diazepam and neural tube defects, cleft lip and intestinal atresia / stenosis; however, these results have not been replicated in the following studies. Only one article showed evidence that the use of Zolpidem can cause premature birth, increased cesarean delivery and low birth weight. **Conclusion:** The pharmacological treatment of insomnia during pregnancy is essential to prevent the development of psychiatric disorders, such as depression and anxiety, in addition to premature delivery, cesarean delivery and low birth weight.

Keywords: pregnancy, pharmacological treatment, insomnia.

1 INTRODUÇÃO

Os distúrbios do sono são prevalentes durante a gravidez. Estudos epidemiológicos nos Estados Unidos sugerem uma prevalência entre 6% e 10% dos casos de insônia na população geral. Nas Mulheres grávidas, especificamente, mais distúrbios de insônia ocorrem do que em mulheres não grávidas, com sintomas sendo mais prevalentes à medida que a gestação avança.³ No início da gravidez, a incidência de insônia é de 12,6%, aumentando com a evolução da gravidez.³ Um percentual de 74% das mulheres apresentam algum grau de insônia em 39 semanas de gestação; sendo classificado como Leve – 50 %, Moderado – 15 % e Grave – 4,0 %. Durante o último trimestre, até 70 %

das mulheres relataram dificuldade em manter o sono e 23,7% relataram dificuldade em adormecer.³

A etiologia da insônia é atribuída a fatores psiquiátricos, neurológicos, comportamentais e fisiológicos. Em particular durante a gravidez, ocorrem mudanças significativas no sistema neuroendócrino, incluindo esteróides gonadais (estrogênio e progesterona), hormônios hipofisários (gonadotrofinas, prolactina e hormônio de crescimento), cortisol e melatonina, que explicam o surgimento de alterações do sono. Somam-se a isso os fatores de movimentos fetais, aumento da frequência de micção, dor lombar mais intensa, ansiedade e refluxo gastroesofágico. A insônia ocorre em mulheres com idades mais avançadas, idade gestacional maior, além de maior número de gestações.¹ Os sintomas de insônia durante a gravidez são relatados por aproximadamente 80% das mulheres.³ Eles se queixam de fadiga, irritabilidade e sonolência diurna, levando ao comprometimento funcional e social. Em estudos observacionais, foi relatado que 4% das gestantes usam medicação para combater a insônia, sendo os hipnóticos, benzodiazepínicos e anti-histamínicos os mais utilizados, além dos antidepressivos sedativos.

No terceiro trimestre de gestação, há uma maior prevalência de estados de insônia em relação ao primeiro e segundo trimestres, com relatos de sono insuficiente e baixa qualidade de sono, associados a parto prematuro, baixo peso ao nascer e maior número de cesarianas.⁷ O objetivo deste estudo é apresentar os dados mais atuais da literatura, mostrando possíveis riscos e benefícios, e quais medicamentos poderiam ser evitados, auxiliando o médico psiquiatra na condução segura do tratamento farmacológico da insônia durante a gestação.

Para tanto, foi feita uma revisão narrativa, utilizando artigos sobre essa questão, desenvolvidos em sua maior parte nos últimos 10 anos, demonstrando que os benzodiazepínicos, antidepressivos e hipnóticos são os mais recomendados pelos estudos recentes, devido aos efeitos colaterais mínimos o binômio mãe-feto. Por outro lado, deve-se evitar os anti-histamínicos, pois poucos estudos destacaram seu uso e não são indicados para o tratamento da insônia, segundo consenso brasileiro e americano de insônia.

2 MÉTODOS

2.1 ESTRATÉGIAS DE PESQUISA

A Pesquisa foi realizada com artigos publicados entre abril e julho de 2018 no banco de dados PUBMED. Foram utilizados os seguintes conjuntos de descritores, sem

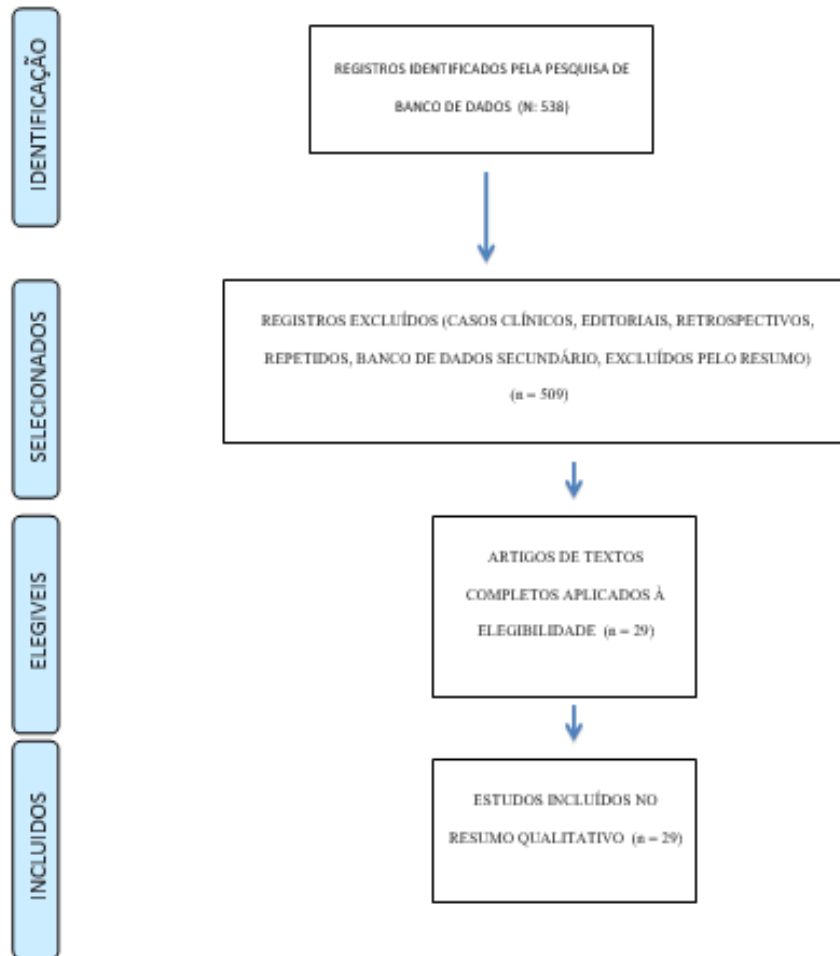
restrições nos campos de pesquisa: 1. “Gravidez” e “Tratamento farmacológico” e “Insônia”, utilizando os descritores “benzodiazepínicos, antidepressivos, anti-histamínicos, hipnóticos, melatonina e antipsicóticos”. A pré-seleção de artigos foi realizada por um pesquisador e, devido a algumas dúvidas, um segundo pesquisador foi consultado.

Foram incluídos os artigos, sem restrição quanto à linguagem, que relataram alguma referência ao tratamento farmacológico da insônia durante a gestação, como benzodiazepínicos, antidepressivos, hipnóticos, antipsicóticos, anti-histamínicos e melatonina, e que apresentaram descrição desses medicamentos durante a gestação, mesmo não por um estado de insônia.

Dos 538 artigos disponíveis, 29 foram selecionados, com exclusão de editoriais, estudos retrospectivos e aqueles encontrados em bases secundárias, bem como artigos e estudos repetidos que não apresentaram correlação com o assunto / desfecho. Além disso, alguns artigos foram removidos devido aos resumos e, finalmente, o texto deste artigo de revisão foi elaborado. Não foram incluídos artigos que não descrevessem questões não correlacionadas, como distúrbios do sono, sem a presença de insônia, gravidez e medicamentos.

A figura 1 mostra o processo de busca e seleção de artigos.

FIGURA 1



3 RESULTADOS

Nos artigos que incluímos, todos os estudos conduziram o tratamento farmacológico da insônia e o uso de medicações na gravidez. Em um estudo publicado em 2013, 54 mulheres grávidas com insônia foram selecionadas aleatoriamente para tratamento com Trazodona, Difenidramina ou placebo, e a qualidade do sono foi medida por actigrafia, no início, e após 2 e 6 semanas de tratamento, mostrou que o tratamento da insônia no terceiro trimestre diminuiu os sintomas de depressão pós-parto.⁷

Estudo realizado em Taiwan observou que o uso de Zolpidem durante a gravidez, quando usado por um curto período de tempo, pode apresentar melhora da insônia, embora com a possibilidade de seu uso resultar em baixo peso ao nascer, parto em cesariana e parto prematuro.⁸ Dois artigos publicados promoveram uma revisão farmacológica atualizada dos medicamentos mais utilizados no tratamento da insônia aguda e crônica na gravidez, com base nos consensos americano e brasileiro, tais como: benzodiazepínicos, sedativos hipnóticos, antidepressivos, anti-histamínicos e

antipsicóticos, além da melatonina, que, por consenso, não é usada para insônia durante a gravidez.¹⁻⁴ Um estudo concluiu que a insônia durante a gravidez está associada à dor no momento do parto e depressão.³

3.1 BENZODIAZEPÍNICOS

Os Benzodiazepínicos são um grupo de fármacos que atuam sobre os receptores GABA, causando efeitos sedativos, ansiolíticos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares, além de serem utilizados sem indicação por consenso para induzir ou manter o sono. Muitas mulheres usam benzodiazepínicos durante a gravidez para promover o sono; os mais prescritos são o clonazepam e o diazepam. Um estudo de caso-controle mostrou evidências do efeito da teratogênese com o uso de diazepam e defeitos do tubo neural, fissura labial, floppy baby e atresia / estenose intestinal, no entanto, esses resultados não foram replicados nos estudos seguintes.¹

Evidências não sugerem que o uso de benzodiazepínicos esteja correlacionado com o aumento das taxas de baixo peso ao nascer e parto prematuro.¹ Um grande estudo prospectivo que examinou o efeito da exposição a benzodiazepínicos ou hipnóticos agonistas em malformações congênitas não encontrou associação após a exclusão do uso de benzodiazepínicos. gestações com exposição antiepiléptica concomitante.¹⁷ Muitos estudos bem delineados não apoiaram a teratogênese de benzodiazepínicos quando usados isoladamente.¹⁸⁻²⁴

Não foi encontrada associação entre o uso de monoterapia e a cardiopatia congênita após o controle de variáveis confundidoras, como doença materna precoce e idade materna.¹⁸ Um estudo não encontrou associação entre o clordiazepóxido e os defeitos congênitos.²⁰ Apenas um estudo de caso-controle mostrou associação entre o lorazepam e a atresia anal (OR = 6,19, IC: 2,44-15,74), mas houve limitações metodológicas.¹⁴ Há uma preferência pelo uso de benzodiazepínicos durante a gravidez, especialmente aqueles com uma meia-vida mais curta, em doses baixas, como o lorazepam, porque promovem o efeito desejado com uma duração mais curta e apenas uma pequena quantidade atravessa a barreira placentária.¹⁹ Um estudo encontrou associações entre o uso de benzodiazepínicos e prematuros, baixo peso ao nascer, baixo índice de apgar, internação na unidade de terapia intensiva neonatal e síndrome do desconforto respiratório neonatal. O aspecto negativo é que não foi controlado e a doença psiquiátrica foi independentemente associada aos desfechos obstétricos ruins.²⁵

Um estudo observou o uso de diazepam nos três trimestres gestacionais o qual evidenciou que 8,3%, 14,2% e 23,7% das mulheres tomaram o medicamento no primeiro, segundo e terceiro trimestres, respectivamente, enquanto defeitos congênitos cardiovasculares foram registrados em apenas três bebês, assim como malformações geniturinárias.³⁵ Uma revisão sistemática selecionou 12 estudos e observou que a exposição aos benzodiazepínicos no primeiro trimestre não foi associado a um aumento do risco de malformações congênitas e o diazepam e clordiazepóxido devam ser considerados os medicamentos de primeira escolha.³²

3.2 HIPNÓTICOS SEDATIVOS

Os sedativos hipnóticos ou drogas Z são medicações que também atuam sobre os receptores gabaérgicos em subunidades mais específicas, com a possibilidade de causar menos efeitos colaterais. Eles são indicados para o tratamento da insônia aguda, ou seja, para insônia com duração de até 4 semanas. As drogas Z são os hipnóticos mais prescritos em todo o mundo, sem diferença entre as mulheres grávidas. Existem poucos estudos que evidenciam seu uso durante a gravidez. O Zolpidem, por exemplo, é uma droga que atua na diminuição da latência do sono e, em alguns casos, pode aumentar o tempo de sono, apesar da curta meia-vida da substância, atravessando rapidamente a barreira placentária.²⁶ Não há estudo que avalie o uso de Zaleplon durante a gravidez.

Quanto às intercorrências durante a gestação e o parto com o uso dessas substâncias, não foram observadas alterações como: sofrimento fetal, partos prematuros, indicação da UTI e maior número de cesarianas.⁴ Apenas um artigo mostrou evidências de que o uso de Zolpidem pode causar início precoce do trabalho de parto, aumento de cesarianas e baixo peso ao nascer.⁸ Outro artigo mostrou a relação do Zolpidem em altas doses e seu uso no primeiro trimestre da gravidez para o aparecimento de malformação no tubo neural.¹ Esses artigos foram em estudos com uma pequena população que necessitou de mais estudos para confirmar os resultados. Um pequeno estudo não encontrou uma diferença significativa entre os desfechos obstétricos com a exposição ao Zolpidem.²⁶ O uso de benzodiazepínicos e hipnóticos durante a gravidez é de grande importância, e os benefícios em certas mulheres podem superar os riscos conhecidos.

3.3 ANTIDEPRESSIVOS

Os antidepressivos são indicados para tratar a depressão durante a gravidez e atuar regulando as monoaminas, como serotonina, noradrenalina e dopamina, que são muito

importantes na ativação ao nível do córtex cerebral do SRAA (Sistema de Ativação Reticular Ascendente), além de seus efeitos sedativos. sobre os receptores de histamina que ajudam no tratamento de estados de insônia durante a gravidez. Os antidepressivos tricíclicos são aqueles que apresentam maior efeito sedativo, como Doxepina e Amitriptilina, entretanto, os ISRS (Inibidores Seletivos da Recaptação de Serotonina) , Mirtazapina e Trazodona são os mais prescritos para insônia, pois causam menos efeitos colaterais.

Os estudos relatam o uso concomitante de ISRSs com Mirtazapina em baixas doses até 15mg, onde os relatos de casos não mostram nenhuma complicação, bem como a Trazodona em doses de até 75mg. Vale ressaltar que mais estudos são necessários para aumentar o índice de segurança para o uso desses medicamentos durante a gravidez.⁴ Quando os medicamentos são utilizados no final da gravidez, há um aumento relativo do risco de hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido, embora o risco absoluto seja extremamente baixo.¹

Uma revisão sistemática do uso da mirtazapina em mulheres grávidas encontrou um possível aumento do risco de aborto espontâneo, no entanto, isso pode ter sido relacionado às doenças psiquiátricas de base.¹ O uso de antidepressivos durante a gravidez tem sido associado a uma série de efeitos neuropsiquiátricos no recém-nascido (irritabilidade, tremores e distúrbio do sono), no entanto, esses resultados devem ser interpretados com cautela, pois o episódio depressivo pode estar relacionado em muitos desses processos.¹

3.4 ANTIHISTAMINICOS

Os anti-histamínicos, ou antagonistas do receptor H1, são amplamente utilizados na gravidez para casos de náuseas e vômitos, com boa eficácia, de aproximadamente 10% a 15%.²⁷ Há poucos estudos que relatam o uso de anti-histamínicos durante a gravidez e, especialmente para os casos de distúrbios do sono, não houve relatos de alterações cardíacas e malformações com seu uso na gravidez.⁴ Um estudo encontrou associações com defeitos do tubo neural e craniossinostose.³⁵ A medicações Doxilamina e Prometazina foram associados com espinha bífida.³⁵ Uma associação entre loratadina e hipospádia foi identificada, entretanto, o estudo não controlou história familiar, idade materna, indicação ou exposição concomitante a medicamentos.²⁷

A literatura atual sustenta que a loratadina não é um teratogênica.¹⁹ Com base em uma metanálise, os anti-histamínicos não estão associados a um risco aumentado de

malformações maiores.³⁴ Um estudo relatou que os anti-histamínicos de primeira geração são considerados seguros durante a gravidez; porém existem poucos dados sobre os da segunda geração.³¹ Esse mesmo estudo observou que os anti-histamínicos são considerados seguros durante o período de amamentação, uma vez que uma quantidade mínima é excretada no leite materno e não causaria nenhum efeito adverso ao lactente.

Outro artigo descreveu uma associação positiva entre o uso de anti-histamínicos no início da gestação e risco de doença cardiovascular no feto, especialmente defeito do septo atrioventricular, independente de náuseas e vômitos.³³

3.5 ANTIPSICÓTICOS

Drogas antipsicóticas atuam como antagonistas D2 e seu uso no tratamento de insônia é considerado off-label, com a clozapina e olanzapina as drogas que atravessam mais a barreira placentária, e risperidona e quetiapina que atravessam a barreira menos e têm maior número de estudos. Embora essas substâncias não sejam indicadas para tratamento de insônia durante a gravidez, elas são úteis no tratamento de psicoses e estados de humor.¹

3.6 MELATONINA

A melatonina é um neuro-hormônio produzido pela glândula pineal, modulando os ritmos circadianos. Aproximadamente 1% das mulheres tomam melatonina durante a gravidez. Durante a gravidez, a melatonina também é produzida pela placenta e protege contra danos moleculares e disfunção celular causada pelo estresse oxidativo. No entanto, há poucos estudos com seres humanos, a maioria deles com animais, e eles forneceram dados limitados para seu uso exógeno durante a gravidez.¹ Um estudo descobriu que a melatonina pré-natal em animais pode estar associada à diminuição do peso ao nascer e à gestação prolongada.²⁹

4 DISCUSSÃO

Os distúrbios do sono são prevalentes durante a gravidez. A insônia é um distúrbio frequente na gestação e resulta de condições primárias e secundárias. O diagnóstico diferencial é estabelecido em estados de ansiedade, humor, distúrbios do sono relacionados à respiração e síndrome das pernas inquietas. Os estudos incluídos nesta revisão, em sua maioria, representam publicações recentes, que corroboram o fato de que essas alterações do sono durante a gravidez constituem um problema de saúde materno

complexo e atual que atinge todas as faixas etárias, afetando gravemente a qualidade de vida das gestantes.

Nesse sentido, pesquisas sobre distúrbios do sono em populações específicas, como gestantes, também representam um importante ponto de debate, pois sabe-se que os distúrbios do sono têm importantes implicações clínicas e promovem o surgimento de ansiedade, depressão, além de contribuir para baixo peso ao nascer, parto prematuro, baixos escores de Apgar e cesarianas.⁷ Observou-se que há muita pesquisa quantitativa sobre o sono realizada nos Estados Unidos, o que destaca que os problemas relacionados ao sono representam questões importantes para os americanos. Um estudo sobre mulheres e sono da National Sleep Foundation nos EUA, em 1998, determinou que 78% das mulheres relataram distúrbios do sono durante o período gestacional.⁵ Entre as drogas mais utilizadas nos estudos, os sedativos hipnóticos, como benzodiazepínicos e não-benzodiazepínicos hipnóticos foram os mais utilizados.¹⁻⁴ Essas substâncias têm sido foco de muito debate nos estudos e, até o momento, as evidências mostram que essas drogas atravessam a barreira placentária, interferindo na ativação dos receptores GABA na mãe e no feto. De um modo geral, os estudos que analisamos não mostraram uma correlação aumentada para doença congênita.

Entre os sedativos hipnóticos, o Zopiclone parece ser mais seguro que o Zolpidem, pois este último parece está associado ao baixo peso ao nascer e parto prematuro.⁸ Entre outros tratamentos farmacológicos, observa-se o uso de antidepressivos sedativos na gravidez como Trazodona e Mirtazapina. Os estudos disponíveis não mostram um aumento do risco de malformações maiores como consequência do uso desses antidepressivos. Os anti-histamínicos são usados para os estados de insônia durante a gravidez, devido ao fato de serem vendidos sem receita, amplamente disponíveis e por seu efeito sedativo. Identificamos apenas um estudo publicado que mostra esses medicamentos relacionados ao sono e à gravidez, afirmando que não há risco de seu uso durante a gravidez. No entanto, deve-se ter cautela devido ao pequeno tamanho da amostra dos estudos.⁴ É importante ressaltar que todos os medicamentos usados para tratar a insônia durante a gravidez devem ser administrados com cautela, em doses baixas e por um período limitado de tempo.

5 CONCLUSÃO

O objetivo deste estudo foi realizar uma revisão narrativa sobre a temática do tratamento farmacológico da insônia durante a gravidez. Os resultados desta revisão

indicam que as mulheres grávidas podem se beneficiar do tratamento farmacológico para insônia durante este período gestacional, especialmente durante o terceiro trimestre, quando há uma maior incidência de distúrbios do sono, como a insônia. Além disso, destaca-se a importância da realização de um número maior de estudos, devido à escassez de pesquisas sobre o assunto, que, então, proporcionariam embasamento científico e conferiria mais segurança à conduta clínica dos profissionais de saúde.

REFERÊNCIAS

1. Mclafferty LP, Spada M, Gopalan P. Pharmacologic Treatment of Sleep Disorders in Pregnancy. *Sleep Medicine* 2018;243-250. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2018.02.004>.
2. Sedov ID, Goodman SH, Tomfohr-Madsen LM. Insomnia Treatment Preferences during Pregnancy. *JOGN* 2017; <http://dx.doi.org/10.1016/j.jogn.2017.01.005>.
3. Reichner CA. Insomnia and Sleep deficiency in Pregnancy. *Obstetric Medicine* 2015; 168-171; DOI: 10.1177/1753495X15600572.
4. Okun ML, Ebert R, Saini B. A review of sleep-promoting medications used in pregnancy. *American Journal of Obstetrics e Gynecology* 2015; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2014.10.1106>.
5. Hashmi AM, Bhatia SK, Bhatia SK, Khawaja IS. Insomnia during Pregnancy: Diagnosis and Rational Interventions. *Pak J Med Sci.* 2016;32(4):1030-1037. doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.324.10421>.
6. Oyiengo D, Louis M, Hott B, Bourjeily G. Sleep Disorders in Pregnancy. *Clin Chest Med* 2014; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2014.06.012> [L1].
7. Khazaies H, Ghadami MR, Knight DC, Emamian F, Tahmasian M. Insomnia treatment in the third trimester of pregnancy reduces postpartum depression symptoms. *Psychiatry Research* 2013 901-905; <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2013.08.017>
8. Wang L-H, Lin H-C, Lin C-C, Chen Y-H, Lin H-C. Increased Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in women receiving Zolpidem during Pregnancy. *Clinical Pharmacology e Therapeutics* 2010; doi:10.1038/clpt.2010.97 [L1].
9. Juric S, Newport DJ, Ritchie JC, Galanti M, Stowe ZN, Zolpidem in pregnancy : placental passage and outcome. *Arch Womens Ment Health* 2009 12 : 441-446; DOI 10.1007/s00737-009-0100-7.
10. Sahota PK, Jain SS, Dhand R. Sleep disorders in pregnancy. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9(6):477-48.
11. Eros E, Czeizel A, Rockenbauer M, et al: A population- based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002; 101(2):147-154 [L1].
12. Erkkola R, Kanto J, Sellman R: Diazepam in early human pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1974; 53: 135-138 [L1].
13. McBride R, Dundee J, Moor J, et al: A study of the plasma concentrations of lorazepam in mother and neonate. *Br J Anaesth* 1979; 51(10):971-978 [L1].
14. Bonnot O, Vollset S, Godet P, et al: Maternal exposure to lorazepam and anal atresia in newborns: results from a hypothesis-generating study of benzodiazepines and malformations. *J Clin Psychopharmacol* 2001; 21(4):456-458

15. Saxen I: Associations between oral clefts and drugs taken during pregnancy. *Int J Epidemiol* 1975; 4(1):37–44^[1]_[SEP]10.
16. Safra M, Oakley G: Association between cleft lip with or without cleft palate and prenatal exposure to diazepam. *The Lancet* 1975; 2(7933):478–480^[1]_[SEP]11.
17. Wikner B, Stiller C, Bergman U, et al: Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(11):1203–1210
18. Oberlander T, Warburton W, Misri S, et al: Major congenital malformations following prenatal exposure to serotonin reuptake inhibitors and benzodiazepines using population-based health data. *Birth Defects Res B* 2008; 83(1):68–76
19. Considerations in Treating Insomnia During Pregnancy: A Literature Review. *Psychosomatics*. 2018 Jul - Aug;59(4):341-348. doi: 10.1016/j.psym.2018.03.009. Epub 2018 Mar 21.
20. Czeizel A, Rockenbauer M, Sorensen H, et al: A population-based case-control study of oral chlordiazepoxide use during pregnancy and risk of congenital abnormalities. *Neurotoxicol Teratol* 2004; 26(4):593–598^[1]_[SEP]
21. Gillberg C: Floppy infant syndrome and maternal diazepam. *The Lancet* 1977; 2(8031):244
22. Rementeria J, Bhatt K: Withdrawal symptoms in neonates from intrauterine exposure to diazepam. *J Pediatr* 1977; 90(1):123–126^[1]_[SEP]
23. Kjaer D, Horvath-Puho E, Christensen J, et al: Use of phenytoin, phenobarbital, or diazepam during pregnancy^[1]_[SEP] and risk of congenital abnormalities: a case-time-control study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2007; 16(2):181–188
24. Ban L, West J, Gibson J, et al: First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital anomalies: a United Kingdom population-based cohort study. *PLoS One* 2014; 9(6):e100996
25. Malm H, Sourander A, Gissler M, et al: Pregnancy complications following prenatal exposure to SSRIs or maternal psychiatric disorders: results from population-based national register data. *Am J Psychiatry* 2015; 172(2): 1224–1232^[1]_[SEP]
26. Juric S, Newport D, Ritchie J, et al: Zolpidem in Pregnancy: placental passage and outcome. *Arch Womens Ment Health* 2009; 12(6):441–446^[1]_[SEP]
27. Gilboa SM, Strickland MJ, Olshan AF, Werler MM, Correa A: and the National Birth Defects Prevention Study. Use of antihistamine medication during early pregnancy and isolate major malformations. *Birth Defects Res* 2009; 85(2):137–150^[1]_[SEP]
28. Freeman MP, Sosinsky AZ, Moustafa D, Viguera AC, Cohen LS: Supplement use by women during pregnancy: data from the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. *Arch Womens Ment Health* 2016; 19(3):437–441^[1]_[SEP]

29. Gonzalez-Candia A, Veliz M, Araya C, et al: Potential adverse effects of antenatal melatonin as a treatment for intrauterine growth restriction: findings in pregnant sheep. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215(2): 245.e1–245.e7
30. Kar S, Krishnan A, Preetha K, Mohankar A. A review of **antihistamines** used during **pregnancy**. *J Pharmacol Pharmacother*. 2012 Apr;3(2):105-8.
31. So M, Bozzo P, Inoue M, Einarson A.
Safety of **antihistamines** during **pregnancy** and lactation. *Can Fam Physician*. 2010 May;56(5):427-9.
32. Benzodiazepine exposure in **pregnancy** and risk of major malformations: a critical overview. Bellantuono C, Tofani S, Di Sciascio G, Santone G.
Gen Hosp Psychiatry. 2013 Jan-Feb;35(1):3-8.
33. Smedts HP, de Jonge L, Bandola SJ, Baardman ME, Bakker MK, Stricker BH, Steegers-Theunissen RP. Early **pregnancy** exposure to **antihistamines** and risk of congenital heart defects: results of two case-control studies. *Eur J Epidemiol*. 2014 Sep;29(9):653-61.
34. Etwel F, Faught LH, Rieder MJ, Koren G. The Risk of Adverse **Pregnancy** Outcome After First Trimester Exposure to H1 **Antihistamines**: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Drug Saf*. 2017 Feb;40(2):121-132.
35. Leppée M, Culig J, Eric M, Sijanovic S. The effects of **benzodiazepines** in **pregnancy**. *Acta Neurol Belg*. 2010 Jun;110(2):163-7.
36. Lugoboni F, Zadra N, Urli N, Brocco G, Pajusco B. Use of **benzodiazepines** during **pregnancy**. A survey in a cohort of pregnant women in northern Italy. *Acta Neurol Belg*. 2011 Jun;111(2):172-3.