Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

ARTIGO

Trombocitopenia induzida por fármacos que atuam nos receptores gaba: uma revisão sistemática

Thrombocytopenia induced by drugs that act on gaba receptors: a systematic review

Trombocitopenia inducida por fármacos que actúan sobre los receptores gaba: una revisión sistemática

Caio Felipe Alves Correia[1], Fagner May Galdino Braga[1], Luis Eduardo Paiva de Oliveira[1], Maria Eduarda Rochael Araújo[1], Poliana da Costa Oliveira[1] & José Ivo Araujo Souza[1]

1- Centro Universitário de Patos, UNIFIP, Patos, Paraíba, Brasil

Autor Correspondente
Nome: Caio Felipe Alves Correia
E-mail: caiocorreia@med.fiponline.edu.br

Resumo: Introdução: A trombocitopenia pode ocorrer durante o tratamento de condições neurológicas e psiquiátricas com medicamentos relacionados à neurotransmissão GABAérgica. Objetivo: Analisar a ocorrência, a frequência e as repercussões clínicas da trombocitopenia e de outras alterações plaquetárias associadas a esses medicamentos, com ênfase no ácido valproico. Método: A pergunta da revisão sistemática foi estruturada pela estratégia PECO. As buscas abrangeram PubMed, Cochrane Library, LILACS e SciELO e, para literatura cinzenta, Google Acadêmico, BDTD e ICTRP. Os resultados foram sintetizados narrativamente. A qualidade metodológica foi avaliada com os instrumentos do NHLBI. Para avaliar o risco de viés, utilizaram-se o ROBINS-E na comparação entre exposições, o RoB 2 no ensaio randomizado, o instrumento revisado do JBI na análise transversal, o formulário do NHLBI na comparação antes–depois sem grupo controle e o checklist de prevalência do JBI, com nove itens, para a estimativa de incidência. Resultados: Cinco estudos integraram a síntese: quatro observacionais e um ensaio randomizado. O confundimento limitou as comparações observacionais. Em uma coorte pediátrica no contexto neurocirúrgico, foram identificados 31 casos de trombocitopenia entre 252 crianças expostas ao valproato intravenoso. Conclusão: Os estudos indicam associação entre o uso de valproato e alterações plaquetárias, mas os dados não permitem estimar uma incidência conjunta nem demonstrar efeito uniforme entre fármacos GABAérgicos. O impacto clínico e a comparação entre faixas etárias permanecem limitados pela heterogeneidade metodológica.

Palavras-chave: trombocitopenia; ácido valproico; antiepilépticos; sistema GABAérgico.

Abstract: Introduction**:** Thrombocytopenia may occur during the treatment of neurological and psychiatric conditions with medications that affect GABAergic neurotransmission. Objective: To examine the occurrence, frequency, and clinical implications of thrombocytopenia and other platelet abnormalities associated with these medications, with an emphasis on valproic acid. Methods: The systematic review question was framed using PECO. Searches covered PubMed, the Cochrane Library, LILACS, and SciELO, with Google Scholar, BDTD, and ICTRP searched for grey literature. Results were synthesized narratively. Methodological quality was assessed using NHLBI tools. Risk of bias was assessed using ROBINS-E for the exposure comparison, RoB 2 for the randomized trial, the revised JBI tool for the cross-sectional analysis, the NHLBI tool for the uncontrolled before–after comparison, and the original nine-item JBI prevalence checklist for the incidence estimate. Results: Five studies were included: four observational studies and one randomized trial. Confounding limited the observational comparisons. In a pediatric neurosurgical cohort, 31 cases of thrombocytopenia were identified among 252 children exposed to intravenous valproate. Conclusion: The studies indicate an association between valproate use and platelet abnormalities. The available data are insufficient to estimate a pooled incidence or demonstrate a consistent effect across GABAergic drugs. Methodological heterogeneity limits the assessment of clinical impact and comparisons across age groups.

Keywords: thrombocytopenia; valproic acid; antiepileptic drugs; GABAergic system.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Resumem: Introducción: La trombocitopenia puede presentarse durante el tratamiento de afecciones neurológicas y psiquiátricas con medicamentos que afectan la neurotransmisión GABAérgica. Objetivo: Examinar la aparición, la frecuencia y las implicaciones clínicas de la trombocitopenia y otras anomalías plaquetarias asociadas a estos fármacos, con especial énfasis en el ácido valproico. Métodos: La pregunta de la revisión sistemática se formuló utilizando el marco PECO. Se realizaron búsquedas en PubMed, Cochrane Library, LILACS y SciELO; asimismo, se consultaron Google Scholar, BDTD e ICTRP para identificar literatura gris. Los resultados se sintetizaron de forma narrativa. La calidad metodológica se evaluó mediante las herramientas del NHLBI. El riesgo de sesgo se analizó utilizando ROBINS-E para la comparación de exposiciones, RoB 2 para el ensayo aleatorizado, la versión revisada de la herramienta del JBI para los estudios transversales, la herramienta del NHLBI para los estudios de tipo «antes-después» sin grupo de control, y la lista de verificación original de nueve ítems del JBI para la estimación de la prevalencia/incidencia. Resultados: Se incluyeron cinco estudios: cuatro observacionales y un ensayo aleatorizado. La presencia de factores de confusión limitó las comparaciones en los estudios observacionales. En una cohorte de pacientes pediátricos sometidos a neurocirugía, se identificaron 31 casos de trombocitopenia entre 252 niños expuestos a valproato por vía intravenosa. Conclusión: Los estudios sugieren una asociación entre el uso de valproato y la aparición de anomalías plaquetarias. Los datos disponibles son insuficientes para estimar una incidencia combinada o demostrar un efecto consistente entre los distintos fármacos que actúan sobre el sistema GABAérgico. La heterogeneidad metodológica limita la evaluación del impacto clínico y la realización de comparaciones entre diferentes grupos de edad.

Palabras clave: trombocitopenia; ácido valproico; fármacos antiepilépticos; sistema GABAérgico.

1 INTRODUÇÃO

A trombocitopenia é caracterizada pela contagem de plaquetas inferior a 150.000/μL e pode estar associada a doenças de base ou ao uso de medicamentos. Sua avaliação clínica considera a magnitude e a evolução da redução da contagem plaquetária, bem como a presença de manifestações hemorrágicas e de outros fatores que possam comprometer a hemostasia (Gauer; Whitaker, 2022). No contexto neurocirúrgico, Du *et al.* (2025) descrevem a avaliação desse desfecho considerando a contagem plaquetária basal, a perda sanguínea e as exposições concomitantes. Em pacientes que utilizam medicamentos, as alterações no hemograma devem ser interpretadas à luz do histórico terapêutico e das circunstâncias clínicas em que foram observadas.

Entre os medicamentos utilizados no tratamento da epilepsia, o ácido valproico tem sido associado à redução da contagem plaquetária e à ocorrência de trombocitopenia (Buoli *et al.*, 2018). Yoshimura *et al.* (2019) incluíram a contagem de plaquetas entre os parâmetros hematológicos avaliados após o início da monoterapia antiepiléptica. A disponibilidade de uma contagem basal permite quantificar a variação observada após o início do tratamento. A atribuição da alteração ao medicamento requer a análise da relação temporal com a exposição e de outras possíveis causas, conforme ilustrado por Du *et al.* (2025) na avaliação da exposição perioperatória.

A interpretação dos achados requer a distinção entre alterações laboratoriais e manifestações clínicas (Gauer; Whitaker, 2022). Kırar *et al.* (2020) adotaram um ponto de corte para classificar as contagens plaquetárias, enquanto Yoshimura *et al.* (2019) examinaram a variação da contagem em relação ao valor basal. Ibrahim, Mobark e Aldawish (2025) também avaliaram o volume plaquetário

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

médio, indicador do tamanho médio das plaquetas. A caracterização das repercussões clínicas requer, além dos dados laboratoriais, a avaliação de sintomas, manifestações hemorrágicas e outras consequências documentadas (Du *et al.*, 2025).

O contexto terapêutico orienta a interpretação desses achados (Du *et al.*, 2025; Ng *et al.*, 2011). Kırar *et al.* (2020) estudaram crianças em acompanhamento por epilepsia, enquanto Du *et al.* (2025) investigaram crianças que receberam valproato intravenoso no período perioperatório. Ng *et al*. (2011) avaliaram o clobazam como tratamento adjuvante na síndrome de Lennox–Gastaut, com acompanhamento de eventos adversos e parâmetros laboratoriais. A descrição dessas exposições deve considerar a indicação clínica, a via de administração, a duração do tratamento e o uso concomitante de outros medicamentos (Du *et al*., 2025; Ng *et al.*, 2011).

A interpretação dos resultados deve considerar as diferenças entre as populações estudadas, os métodos de avaliação e as definições dos desfechos (Ibrahim; Mobark; Aldawish, 2025; Kırar *et al.*, 2020; Yoshimura *et al.*, 2019). Yoshimura *et al.* (2019) e Kırar *et al.* (2020) compararam resultados de hemogramas obtidos antes e após o tratamento. Ibrahim, Mobark e Aldawish (2025) também examinaram índices plaquetários em pacientes em monoterapia ou politerapia. A síntese sistemática desses achados permite identificar convergências e divergências entre os estudos e explicitar as limitações das evidências disponíveis em cada contexto.

A presente revisão teve como objetivo analisar as evidências científicas sobre a ocorrência, a frequência e as repercussões clínicas da trombocitopenia e de outras alterações plaquetárias associadas ao uso de medicamentos que atuam sobre a neurotransmissão GABAérgica, com ênfase no ácido valproico. A análise considerou as características das populações estudadas e as limitações metodológicas dos estudos incluídos.

2 MATERIAL E MÉTODO

Trata-se de uma revisão sistemática com síntese narrativa, cujo protocolo foi registrado no PROSPERO sob o número CRD420261538028. A pergunta norteadora foi estruturada segundo a estratégia PECO, considerando a população (P), composta por pacientes pediátricos e adultos, e a exposição (E) a medicamentos que atuam sobre a neurotransmissão GABAérgica, com ênfase no ácido valproico. A comparação (C) considerou a ausência de exposição, o uso de outros medicamentos ou os valores anteriores ao início do tratamento, conforme o delineamento de cada estudo. Os desfechos (O) foram a ocorrência e a frequência de trombocitopenia e de outras alterações

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

plaquetárias, bem como suas repercussões clínicas. A partir desses componentes, formulou-se a seguinte pergunta: “Em crianças e adultos, qual é a associação entre o uso de fármacos GABAérgicos, especialmente o ácido valproico, e a ocorrência de trombocitopenia e outras alterações plaquetárias, e quais são suas repercussões clínicas?”. A estratégia permitiu orientar a busca bibliográfica, a seleção das publicações e a extração das informações pertinentes aos desfechos investigados.

As buscas bibliográficas foram realizadas no PubMed, na *Cochrane Library*, na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e na base Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), acessada por meio da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Para identificar literatura cinzenta, foram consultados o Google Acadêmico e a Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD). A *International Clinical Trials Registry Platform* (ICTRP) foi consultada para identificar registros de ensaios clínicos.

No Google Acadêmico, foram examinados os 100 primeiros resultados, entre os quais foram identificadas nove duplicatas. Com base na pertinência dos medicamentos investigados, no delineamento dos estudos e na relação com a trombocitopenia, 12 registros foram pré-selecionados para a etapa de triagem.

As estratégias combinaram termos relacionados à trombocitopenia, à contagem de plaquetas e aos medicamentos investigados. Foram utilizados descritores e termos livres, conforme os recursos de cada fonte. As buscas principais ocorreram nos dias 19, 20 e 21 de outubro de 2026, sem restrição por ano de publicação. O Quadro 1 apresenta as estratégias de busca registradas para cada fonte consultada, identificando seus descritores e operadores utilizados.

Quadro 1 – Estratégias de busca por fonte consultada.

Fontes Consultadas	**Estratégia de busca**
PubMed	(thrombocytopenia OR platelet count OR adverse effects) AND (valproate OR valproic acid OR diazepam OR GABAergic)
Cochrane Library	(thrombocytopenia OR "low platelet count" OR "platelet deficiency"):ti,ab,kw AND (GABA OR GABAergic OR gabapentin OR pregabalin OR benzodiazepine* OR diazepam OR clonazepam OR alprazolam OR lorazepam OR midazolam OR "valproic acid" OR valproate OR phenobarbital OR zolpidem OR topiramate OR baclofen):ti,ab,kw
LILACS via BVS	(mh:("Trombocitopenia") OR tw:("Trombocitopenia") OR tw:("Thrombocytopenia") OR tw:("Trombocitopenias") OR tw:("Plaquetopenia")) AND (mh:("Receptores GABA") OR mh:("GABAérgicos") OR tw:("GABA") OR tw:("GABAergic") OR mh:("Ácido Valproico") OR tw:("Ácido Valproico") OR tw:("Valproato") OR tw:("Diazepam") OR mh:("Gabapentina") OR tw:("Gabapentina") OR tw:("Gabapentin"))
SciELO	(trombocitopenia OR thrombocytopenia OR plaquetas) AND (GABA OR valproato OR diazepam)
Google Acadêmico	Busca manual com os termos: “trombocitopenia agonista GABA” e “trombocitopenia ácido valproico”
BDTD	“trombocitopenia ácido valproico” e “trombocitopenia agonista GABA”

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Fontes Consultadas	Estratégia de busca
ICTRP	(thrombocytopenia OR thrombocytopenic OR "platelet count" OR "drug-induced thrombocytopenia") AND (valproate OR "valproic acid" OR "sodium valproate" OR topiramate OR clonazepam OR gabapentin OR diazepam OR clobazam OR phenobarbital)

Fonte: elaboração dos autores (2026).

Foram incluídos ensaios clínicos e estudos observacionais que investigaram a ocorrência, a frequência ou as repercussões clínicas da trombocitopenia e de outras alterações plaquetárias em crianças ou adultos expostos a medicamentos que atuam sobre a neurotransmissão GABAérgica, especialmente o ácido valproico. Foram consideradas publicações em português, inglês e espanhol. O ácido valproico foi considerado elegível por sua ação moduladora sobre a neurotransmissão GABAérgica.

Foram excluídos os estudos sem dados específicos sobre os desfechos plaquetários de interesse. Quando houve sobreposição de populações, foi priorizada a publicação com informações mais completas. O processo de identificação e seleção dos estudos foi organizado em etapas, seguindo a estrutura de apresentação recomendada pelo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (Page *et al*., 2021), conforme a Figura 1. A triagem foi realizada por dois pesquisadores, com auxílio da plataforma Rayyan. Após a remoção das duplicatas, os títulos e resumos foram examinados segundo os critérios de elegibilidade. Na segunda etapa, os textos completos foram analisados na íntegra, quando disponíveis, para verificar a elegibilidade das publicações, a adequação dos desfechos e a pertinência das informações para a extração dos dados.

Os resultados por base de dados e por outros métodos de busca, as exclusões em cada etapa e o número final de estudos incluídos são apresentados junto à Figura 1. A extração e a organização dos dados foram realizadas por meio de matrizes sistematizadas. Foram coletadas informações sobre autoria, ano de publicação, título, periódico, idioma, delineamento metodológico, população estudada, exposição medicamentosa, tamanho da amostra, métodos de avaliação, parâmetros hematológicos investigados e principais achados relacionados à contagem plaquetária e à ocorrência de trombocitopenia.

A síntese foi narrativa. Foram extraídos separadamente a mudança da contagem de plaquetas, a proporção de participantes abaixo do limiar de cada estudo, os índices plaquetários e os eventos adversos. Quando disponíveis, foram registrados o numerador, o denominador e a duração da exposição. As diferenças entre essas medidas e entre as populações inviabilizaram uma estimativa conjunta. As publicações citadas exclusivamente na Discussão serviram para contextualizar os achados dos estudos incluídos. As frequências e os eventos descritos nessas referências foram

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

apresentados com atribuição aos respectivos autores e não foram incorporados aos quadros de resultados.

A qualidade metodológica dos cinco estudos incluídos foi avaliada com os instrumentos do *National Heart, Lung, and Blood Institute* (NHLBI), selecionados de acordo com o delineamento. Para os quatro estudos observacionais, aplicou-se o formulário para coortes observacionais e estudos transversais, composto por 14 itens que abrangem a seleção dos participantes, a mensuração da exposição e dos desfechos, as perdas de seguimento e o controle de fatores de confusão. Para o ensaio clínico randomizado, utilizou-se o formulário para estudos de intervenção controlada, também composto por 14 itens, que contemplam a randomização, o sigilo da alocação, o cegamento, as perdas de seguimento e a análise por intenção de tratar (NHLBI, 2021). Conforme a autoria, cada item foi registrado como “sim”, “não”, “não foi possível determinar”, “não relatado” ou “não aplicável”. A qualidade metodológica de cada estudo foi classificada como boa, regular ou ruim. O julgamento global considerou a relevância das limitações identificadas para a validade interna do estudo e para a interpretação dos resultados plaquetários.

O risco de viés foi avaliado conforme o delineamento do estudo e o resultado analisado. Na comparação longitudinal entre exposições, aplicou-se o *Risk Of Bias In Non-randomized Studies – of Exposures* (ROBINS-E), desenvolvido para avaliar o risco de viés em estimativas do efeito de exposições em estudos observacionais de seguimento (Higgins *et al.*, 2024). Na análise transversal, utilizou-se o instrumento revisado do JBI para estudos transversais analíticos (Barker *et al.*, 2026). No ensaio, aplicou-se o *Risk of Bias 2* (RoB 2) ao resultado da comparação entre clobazam e placebo (Sterne *et al.*, 2019). Para a variação intrapaciente da contagem de plaquetas em Yoshimura *et al.* (2019), empregou-se o formulário do NHLBI para estudos antes–depois sem grupo controle (NHLBI, 2021). Para a incidência de trombocitopenia em Du *et al.* (2025), aplicaram-se os nove itens do checklist original do Joanna Briggs Institute para estudos de prevalência (JBI, 2017).

O ChatGPT (OpenAI, 2022) auxiliou na elaboração gráfica do fluxograma PRISMA 2020 e das figuras de risco de viés. A seleção e a triagem dos estudos foram realizadas pelos autores, a quem cabe a responsabilidade pelos julgamentos finais e por todo o conteúdo do manuscrito.

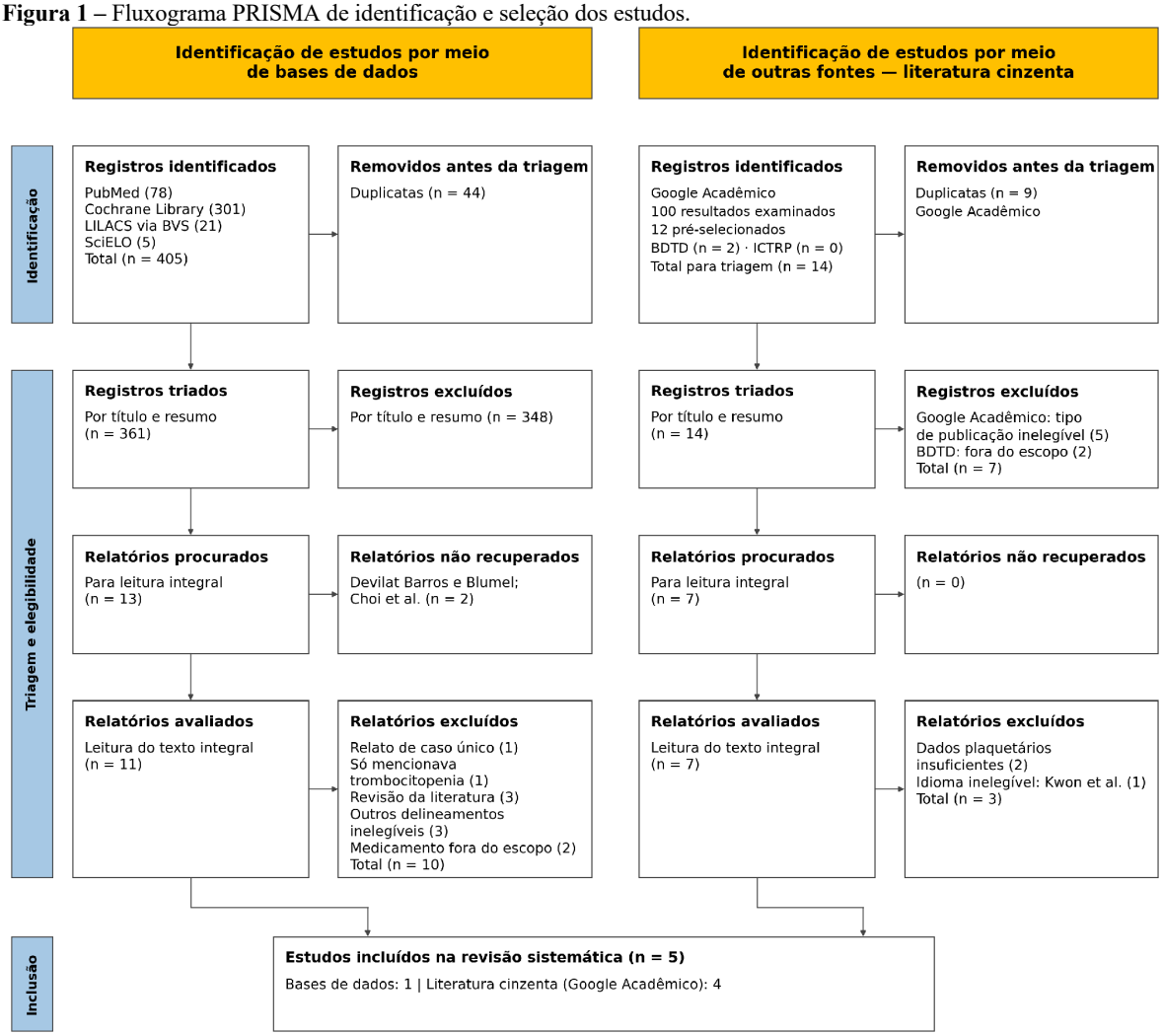
3 RESULTADOS

As bases bibliográficas identificaram 405 registros: PubMed (78), Cochrane Library (301), LILACS via BVS (21) e SciELO (5). Após a remoção de 44 duplicatas, foram triados 361 registros,

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

dos quais 348 foram excluídos pelo título e resumo. Dos 13 textos completos procurados, dois não foram recuperados (Devilat Barros e Blumel e Choi *et al.*). Entre os 11 textos avaliados, dez foram excluídos e um foi incluído (Ng *et al.*). Nas fontes de literatura cinzenta, foram contabilizados 14 registros: Google Acadêmico (12 pré-selecionados entre os 100 primeiros resultados examinados, nos quais foram identificadas nove duplicatas), BDTD (2) e ICTRP (0). Dos 12 registros pré-selecionados no Google Acadêmico, cinco foram excluídos na triagem por título e resumo por apresentarem tipo de publicação inelegível. Os dois registros da BDTD foram excluídos na triagem por estarem fora do escopo. Os sete textos completos do Google Acadêmico foram recuperados e avaliados. Dois foram excluídos por dados insuficientes sobre os desfechos plaquetários e um por idioma. Quatro estudos dessa fonte integraram a síntese. Ao todo, foram avaliados 18 textos completos, dos quais 13 foram excluídos e cinco foram incluídos na síntese.

Figura 1 – Fluxograma PRISMA de identificação e seleção dos estudos.



Fonte: Elaboração própria com base nos dados da pesquisa (2026), adaptada do PRISMA 2020, com apoio do ChatGPT (OpenAI, 2022) na elaboração gráfica.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Os cinco estudos foram publicados em inglês entre 2011 e 2025. Quatro eram observacionais (80%) e um era um ensaio randomizado (20%). Duas publicações datam de 2025 (40%). O Quadro 2 apresenta a identificação e o delineamento de cada publicação.

Quadro 2 – Caracterização geral dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autores (ano)	**Título**	**Idioma**	**Periódico**	**Delineamento metodológico**
Du *et al*. (2025)	Risk factors for thrombocytopenia associated with intravenous valproic acid therapy in pediatric patients undergoing neurosurgical operations	Inglês	Scientific Reports	Estudo de coorte retrospectivo de crianças em neurocirurgia
Ibrahim *et al*. (2025)	Hematologic changes associated with antiepileptic therapy in pediatric patients in AL Qassim region	Inglês	Clinical Medicine of China	Estudo transversal retrospectivo multicêntrico.
Kirar *et al*. (2020)	Evaluation of the effects of antiepileptic drugs on complete blood count parameters	Inglês	Journal of Surgery and Medicine	Estudo retrospectivo observacional pediátrico
Ng *et al*. (2011)	Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome	Inglês	Neurology	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, controlado por placebo
Yoshimura *et al.* (2019)	Effects of antiepileptic monotherapy on hematological and biochemical parameters	Inglês	Epilepsy & Seizure	Coorte retrospectiva

Fonte: dados extraídos das publicações selecionadas (2026).

As amostras variaram de 66 a 252 participantes (Quadro 3). Yoshimura *et al.* (2019) e Kırar *et al.* (2020) compararam hemogramas antes e após o início de antiepilépticos. Ibrahim, Mobark e Aldawish (2025) examinaram prontuários de 106 crianças em dois hospitais. Du *et al.* (2025) acompanharam a exposição perioperatória ao valproato intravenoso. Ng *et al.* (2011) compararam três doses de clobazam adjuvante com placebo em 238 participantes randomizados.

Quadro 3 – Características metodológicas dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autores (ano)	**Amostra**	**Medicamento e exposição/ intervenção**	**Tempo de observação**	**Método de avaliação**	**Desfecho plaquetário avaliado**
Du *et al.* (2025)	252 crianças em procedimentos neurocirúrgicos.	Valproato intravenoso no período perioperatório. Nos grupos com e sem trombocitopenia, as medianas de dose foram 300 e 350 mg/dia e as de duração foram 6 e 4 dias, respectivamente	Curto acompanhamento perioperatório documentado.	Contagem de plaquetas e regressão logística; ausência de comparador não exposto.	31 eventos de trombocitopenia entre 252 crianças.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Autores (ano)	**Amostra**	**Medicamento e exposição/ intervenção**	**Tempo de observação**	**Método de avaliação**	**Desfecho plaquetário avaliado**
Ibrahim *et al.* (2025)	106 pacientes pediátricos, com idade mediana de 10,5 anos, atendidos em dois hospitais da Arábia Saudita. Idades de 10 meses a 14 anos (IIQ: 7–12 anos); 52 do sexo masculino e 54 do feminino.	Avaliação de dez antiepilépticos em monoterapia ou politerapia; entre os medicamentos citados estão valproato, diazepam, carbamazepina, levetiracetam e fenitoína. Monoterapia: 59/106 (55,7%); politerapia: 47/106 (44,3%).	Dados de prontuários de setembro de 2019 a março de 2021.	Estudo transversal retrospectivo multicêntrico; hemograma, contagem de plaquetas, volume plaquetário médio (MPV) e outros parâmetros hematológicos.	Índices hematológicos, incluindo MPV, e um caso suspeito associado à carbamazepina e à ceftriaxona.
Kirar *et al.* (2020)	87 crianças de 1 a 15 anos; valproato n=39 e fenobarbital n=7. Idade média: 8,51 anos (DP 4,09). Sexo masculino: 50/87 (57,5%); feminino: 37/87 (42,5%).	Antiepilépticos utilizados por pelo menos três meses.	Registros de 2017 a 2018; terapia por >=3 meses.	Hemograma pré e pós-exposição; avaliação retrospectiva.	Contagem plaquetária abaixo de 150.000/µL.
Ng *et al.* (2011)	238 participantes randomizados. Idade observada de 2 a 54 anos (elegibilidade de 2 a 60 anos).	Clobazam adjuvante em doses diferentes versus placebo; co-tratamentos antiepilépticos. Doses-alvo de 0,25, 0,5 e 1,0 mg/kg/dia, comparadas a placebo.	4 semanas basal, 3 titulação, 12 manutenção.	Ensaio duplo-cego; eventos adversos e segurança laboratorial.	Evento de trombocitopenia informado na avaliação de segurança.
Yoshimura *et al.* (2019)	66 pacientes selecionados entre 480 inicialmente identificados: carbamazepina (n=27), valproato (n=19) e levetiracetam (n=20).	Monoterapia com carbamazepina, valproato ou levetiracetam; comparação dos parâmetros antes e após o início do tratamento.	Exames pré-tratamento dentro dos três meses anteriores ao início e pós-tratamento entre duas semanas e três meses após o início.	Parâmetros hematológicos e bioquímicos, incluindo contagem de plaquetas; análise retrospectiva de prontuários.	Redução da contagem de plaquetas no grupo do valproato.

Fonte: dados extraídos das publicações selecionadas (2026).

Os estudos analisaram alterações plaquetárias durante o uso de antiepilépticos, principalmente ácido valproico. As populações incluíram crianças com epilepsia, usuários de clobazam em ensaio clínico e crianças expostas ao valproato intravenoso em contexto neurocirúrgico. O ensaio randomizado comparou clobazam com placebo. A heterogeneidade dos delineamentos e dos desfechos impediu estimar uma frequência conjunta. Os resultados por estudo estão apresentados no Quadro 4.

O Quadro distingue os resultados por medicamento. Entre os moduladores diretos do receptor GABA-A, houve um evento adverso sério com clobazam e uma contagem abaixo do limiar entre sete usuários de fenobarbital. Para o diazepam, o resultado disponível refere-se ao volume plaquetário

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

médio. Para o valproato, que modula a neurotransmissão GABAérgica por via indireta, foram descritas quedas da contagem e episódios abaixo dos limites definidos pelos estudos.

Quadro 4 – Principais resultados dos estudos incluídos na revisão sistemática.

Autores (ano)	**Medicamento e exposição/intervenção**	**Principais resultados**
Du *et al.* (2025)	Valproato intravenoso no período perioperatório.	Trombocitopenia em 31/252 (12,3%) crianças em uso intravenoso de valproato perioperatório. A ausência de grupo não exposto limita a atribuição do evento ao medicamento. Limiar: <150.000 plaquetas/µl. As medianas basais foram 259.000/µl no grupo com trombocitopenia e 311.000/µl no grupo sem o evento. As associações da contagem basal e da perda sanguínea não permaneceram significativas após a correção de Bonferroni (Tabelas 1 e 2).
Ibrahim *et al.* (2025)	Avaliação de dez antiepilépticos em monoterapia ou politerapia; entre os medicamentos citados estão valproato, diazepam, carbamazepina, levetiracetam e fenitoína.	O estudo relatou um caso suspeito de trombocitopenia imune induzida por fármaco associado à carbamazepina e à ceftriaxona. Os valores de p para o MPV com valproato (0,051) e diazepam (0,093) não atingiram o limiar convencional de significância estatística de 0,05. Alterações do MPV não equivalem, por si só, a trombocitopenia. Na amostra total, 1/105 (1,0%) apresentou contagem abaixo da faixa de referência adotada (141–448 × 10^3/µl). O VPM foi registrado em 76/106 participantes. Esses números não são frequências específicas de valproato ou diazepam (Tabela 5).
Kirar *et al.* (2020)	Antiepilépticos utilizados por pelo menos três meses.	Contagens abaixo de 150.000/µl em 3/39 pacientes com valproato (7,7%) e 1/7 com fenobarbital (14,3%). O percentual maior no fenobarbital não estabelece maior risco em razão do pequeno denominador. Na amostra total, a média foi de 296.207 plaquetas/µl antes e 279.678/µl depois (p = 0,039). A variação percentual da contagem não diferiu significativamente entre os grupos de medicamentos (p = 0,253; Tabelas 1 e 2).
Ng *et al*. (2011)	Clobazam adjuvante em doses diferentes versus placebo; co-tratamentos antiepilépticos.	Ensaio de clobazam versus placebo com 238 participantes. Um evento adverso sério de trombocitopenia no grupo de dose intermediária (1/62), segundo NCT00518713; demais grupos sem evento nesse registro. Coexposição, inclusive ao valproato, limita atribuição isolada.
Yoshimura *et al*. (2019)	Monoterapia com carbamazepina, valproato ou levetiracetam; comparação dos parâmetros antes e após o início do tratamento.	Entre os 66 pacientes analisados, a contagem de plaquetas diminuiu no grupo tratado com valproato. No grupo que recebeu levetiracetam, não foram observadas diferenças significativas nos parâmetros avaliados. Na análise pareada do valproato, a média caiu de 241.700 para 207.100 plaquetas/µl (p = 0,006). Houve redução em 14/16 (87,5%) e dois dos 16 ficaram abaixo do limite de referência de 158.000/µl. A variação não se correlacionou com a concentração plasmática de valproato (Tabela 3).

Fonte: dados extraídos das publicações selecionadas (2026).

O Quadro 5 organiza os achados segundo a ação dos fármacos sobre a neurotransmissão GABAérgica. O Valproato destacou-se entre as publicações.

Quadro 5 – Relação entre os medicamentos investigados e os desfechos plaquetários.

Ação sobre o sistema GABA	**Medicamento**	**Estudos**	**Achado plaquetário**
Modulação direta de GABA-A	Clobazam	Ng *et al.* (2011)	Um evento adverso sério na dose intermediária (1/62); nenhum no placebo (0/59).
Modulação direta de GABA-A	Diazepam	Ibrahim, Mobark e Aldawish (2025)	Volume plaquetário médio: p = 0,093. Essa análise não estima a frequência de trombocitopenia.
Modulação direta de GABA-A	Fenobarbital	Kırar *et al.* (2020)	Uma das sete crianças expostas apresentou contagem inferior a 150.000/µL.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

Ação sobre o sistema GABA	**Medicamento**	**Estudos**	**Achado plaquetário**
Modulação indireta	Valproato	Yoshimura *et al.* (2019); Kırar *et al.* (2020); Ibrahim, Mobark e Aldawish (2025)	Queda em relação à contagem basal em Yoshimura; 3/39 abaixo do limiar em Kırar; análise do volume plaquetário médio em Ibrahim (p = 0,051).
Modulação indireta	Valproato	Du *et al.* (2025)	31/252 crianças com trombocitopenia no contexto neurocirúrgico.

Fonte: elaboração dos autores a partir das informações disponíveis nas publicações.

Segundo os instrumentos do NHLBI, quatro estudos apresentaram qualidade metodológica regular e um apresentou qualidade baixa (Quadro 6). No estudo de Ibrahim, Mobark e Aldawish (2025), a politerapia e a ausência de ajuste por tratamentos concomitantes limitaram a atribuição das alterações a um medicamento específico. Pelo ROBINS-E, a comparação entre medicamentos em Kırar *et al.* (2020) apresentou alto risco de viés por confundimento e seleção. No ensaio de Ng *et al.* (2011), o RoB 2 indicou algumas preocupações quanto ao resultado de trombocitopenia, sobretudo pelo acompanhamento incompleto e pelas informações limitadas sobre a aferição e o relato desse evento.

Quadro 6 – Qualidade metodológica segundo os instrumentos do NHLBI.

Estudo	Instrumento NHLBI	Qualidade	Total de respostas	Fundamento do julgamento
Yoshimura *et al.* (2019)	Coorte	Regular	S 9 · N 2 · CD 2 · NR 1 · NA 0	Hemogramas pareados. A exigência de exames nas janelas previstas e a exclusão de interrupções precoces selecionaram participantes que toleraram o início do tratamento.
Ibrahim, Mobark e Aldawish (2025)	Transversal	Baixa	S 4 · N 5 · CD 3 · NR 1 · NA 1	Hemogramas de dois hospitais. A politerapia e a análise sem ajuste por tratamentos concomitantes limitam a atribuição ao fármaco.
Kırar *et al.* (2020)	Coorte	Regular	S 8 · N 2 · CD 2 · NR 2 · NA 0	Comparação pré e pós-exposição, com limiar explícito. A seleção de usuários por pelo menos três meses e o confundimento por indicação limitam as comparações.
Ng *et al.* (2011)	Intervenção controlada	Regular	S 8 · N 3 · CD 2 · NR 1 · NA 0	Randomização central e duplo-cego. Dos 238 participantes, 177 completaram o estudo. O cálculo amostral visou à eficácia anticonvulsivante.
Du *et al.* (2025)	Coorte	Regular	S 10 · N 0 · CD 3 · NR 1 · NA 0	Hemogramas e informações perioperatórias documentados. Permite descrever a frequência entre crianças tratadas, mas todos os participantes receberam valproato.

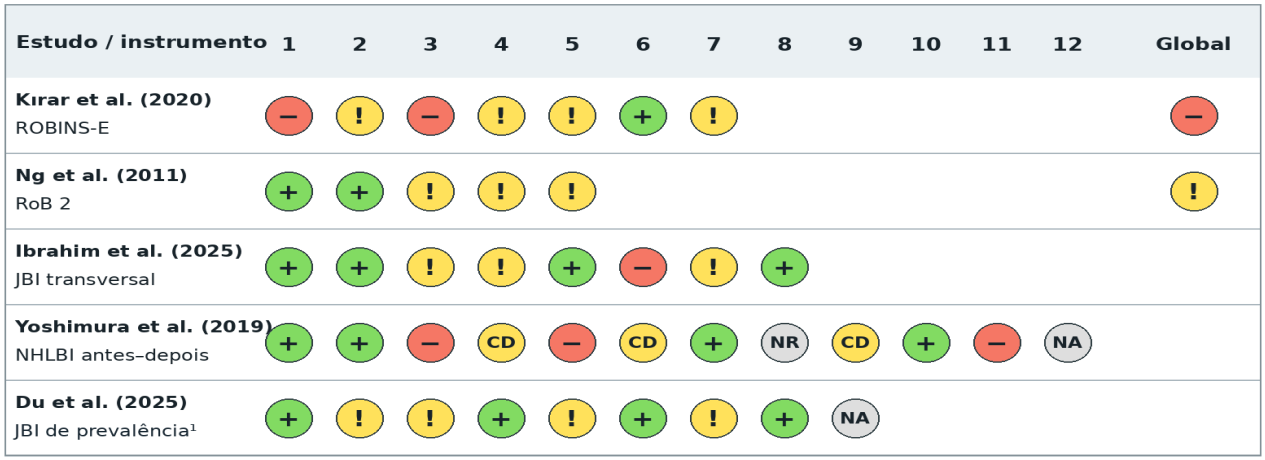
Fonte: publicações dos estudos e documentos complementares do ensaio de Ng *et al.* (2011), com apoio do ChatGPT (OpenAI, 2022) para montagem gráfica.
S = sim; N = não; CD = não foi possível determinar; NR = não relatado; NA = não aplicável.

A Figura 2 apresenta os julgamentos por domínio ou item de cada instrumento. Em Yoshimura *et al. (*2019), a análise pareada envolveu 16 usuários de valproato. A exclusão de pacientes com interrupção precoce ou sem exames nas janelas previstas limita a interpretação da mudança observada. Em Du *et al.* (2025), 31 das 252 crianças apresentaram contagem de plaquetas inferior a

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

150 × 10⁹/L (12,3%). O estudo descreveu a população e o cenário hospitalar, mas não esclareceu o método de amostragem, a justificativa do tamanho amostral ou quantos prontuários foram excluídos por dados incompletos. A janela de observação foi definida, porém a frequência das coletas por criança permaneceu incerta. O item sobre taxa de resposta foi considerado não aplicável por se tratar de revisão retrospectiva de prontuários.

Figura 2 – Avaliação do risco de viés por instrumento, estudo e resultado.



Fonte: elaboração dos autores com base nas avaliações por ROBINS-E, RoB 2, JBI transversal, NHLBI antes–depois e JBI de prevalência (nove itens), aplicado à incidência em Du *et al.* (2025). O ChatGPT (OpenAI, 2022) auxiliou na elaboração gráfica da figura.
Leitura dos símbolos
ROBINS-E / RoB 2: + Baixo risco · ! Algumas preocupações · − Alto risco.
JBI / NHLBI: + Sim · ! Incerto · − Não.
CD = não foi possível determinar. NR = não relatado. NA = não aplicável.
Célula vazia = item inexistente no instrumento ou julgamento global não registrado.
Itens na ordem de cada instrumento
ROBINS-E: 1 confundimento · 2 exposição · 3 seleção · 4 intervenções posteriores · 5 dados ausentes · 6 aferição do desfecho · 7 relato seletivo.
RoB 2: 1 randomização · 2 desvios da intervenção · 3 dados ausentes · 4 aferição do desfecho · 5 seleção do resultado relatado.
JBI transversal: 1 inclusão · 2 aferição da condição · 3 exposição · 4 desfecho · 5 identificação e 6 controle de confundidores · 7 análise estatística · 8 população e cenário.
NHLBI: 1 objetivo · 2 elegibilidade · 3 representatividade · 4 inclusão · 5 tamanho amostral · 6 intervenção · 7 desfecho · 8 cegamento · 9 perdas · 10 análise pareada · 11 medidas repetidas · 12 análise de intervenção em grupo.
¹ JBI de prevalência: 1 base amostral · 2 amostragem · 3 tamanho amostral · 4 participantes e cenário · 5 cobertura da amostra · 6 identificação da condição · 7 padronização e confiabilidade da aferição · 8 análise estatística · 9 taxa de resposta.

4 DISCUSSÃO

A principal diferença entre os resultados diz respeito ao que cada estudo contou como alteração plaquetária. Em Yoshimura *et al.* (2019), a contagem caiu em 14 dos 16 usuários de valproato com medidas pareadas, mas apenas dois ficaram abaixo do limite de referência. Uma queda em relação ao valor basal pode ocorrer dentro da faixa de referência. Já o diagnóstico laboratorial de

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

trombocitopenia exige uma contagem abaixo de um limiar definido. Sangramento constitui um terceiro desfecho, cuja presença e intensidade precisam ser verificadas clinicamente.

Os limites adotados para definir trombocitopenia ajudam a explicar as diferenças de frequência. Kırar *et al.* (2020) utilizaram contagem inferior a 150.000/μL. No resumo de Allarakhia *et al.* (1996), a proporção abaixo de 200.000/μL foi de 21,6% nas crianças tratadas com valproato e 5,4% nos controles. Nasreddine e Beydoun (2008) adotaram um limite de 100.000/μL ou menos. Uma mesma contagem de 160.000/μL seria classificada como evento apenas pelo critério de Allarakhia *et al.* (1996).

A concentração de valproato ajuda a interpretar a variação observada entre pacientes. No ensaio de Nasreddine e Beydoun (2008), 41 de 131 participantes do grupo de concentração-alvo mais alta e seis de 134 do grupo de concentração-alvo mais baixa apresentaram contagem ≤100.000/μL. A comparação randomizada permite examinar o efeito da intensidade da exposição. Nasreddine *et al.* (2022) observaram associação entre a concentração livre de valproato e a trombocitopenia em análise que também considerou o sexo e a contagem plaquetária basal. No resumo de Kurahashi *et al.* (2018), as crianças que receberam valproato apresentaram menor contagem de plaquetas, sem correlação com a concentração sérica. Nesse estudo, a comparação foi entre crianças em diferentes tratamentos.

No contexto neurocirúrgico, Du *et al.* (2025) encontraram trombocitopenia em 31 das 252 crianças expostas ao valproato intravenoso. A contagem basal e a perda sanguínea apareceram associadas ao desfecho, mas os resultados perderam significância após a correção de Bonferroni. A cirurgia modifica a interpretação dos 12,3% observados. Todas as crianças receberam valproato, de modo que a frequência também incorpora as condições perioperatórias. Esse resultado responde à pergunta de quantas crianças tratadas apresentaram a alteração, mas não estima quantos episódios seriam evitados sem o medicamento.

No estudo de Ibrahim, Mobark e Aldawish (2025), as comparações do volume plaquetário médio para diazepam e valproato apresentaram valores de p de 0,093 e 0,051, respectivamente. O tamanho médio das plaquetas não informa, por si só, se a contagem caiu. Em relatos com benzodiazepínicos, Conti e Gandolfo (1983) identificaram anticorpos antiplaquetários dependentes do fármaco em dois pacientes, e Cimo *et al.* (1977) documentaram anticorpos dependentes de diazepam por teste de lise plaquetária. Essas investigações dão suporte a um mecanismo imune nos casos descritos, que não foi demonstrado pela análise de volume plaquetário.

No ensaio de Ng *et al.* (2011), o registro NCT00518713 (ClinicalTrials.gov, 2012) documentou um evento adverso sério de trombocitopenia em 62 participantes do grupo de dose

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

intermediária de clobazam e nenhum em 59 participantes do grupo placebo. O estudo foi dimensionado para avaliar crises com queda. Um evento isolado, com antiepilépticos concomitantes, oferece pouca informação sobre diferenças de risco entre doses. Bautista-Quach, Liao e Hsueh (2010) descreveram pancitopenia em uma paciente em hemodiálise após o início de clonazepam. A contagem de plaquetas e a de neutrófilos melhoraram após a suspensão. A evolução das duas linhagens ajuda a caracterizar aquele episódio, mas o relato não permite atribuir o mesmo mecanismo ao evento observado com clobazam.

Para o fenobarbital, Kırar *et al.* (2020) identificaram uma contagem abaixo de 150.000/µL entre sete crianças expostas. A pequena amostra limita a precisão dessa frequência. Nafei, Behniafard e Shefai (2019) descreveram trombocitopenia em um quadro de hipersensibilidade com manifestações cutâneas. Siniscalchi *et al.* (2010) descreveram queda de plaquetas e leucócitos durante o uso combinado de fenobarbital e lamotrigina. As contagens se recuperaram após a retirada do fenobarbital e voltaram a cair quando ele foi reintroduzido, ainda em associação com lamotrigina. Essa sequência reforça a importância de conhecer os medicamentos concomitantes e a evolução do hemograma para interpretar uma contagem baixa. Em outro contexto, Whitelaw *et al.* (2026) relataram trombocitopenia acompanhada de anemia hemolítica após o uso de fenobarbital para abstinência alcoólica. A indicação e as manifestações associadas diferem das observadas nas crianças com epilepsia.

A seleção de pacientes com hemogramas disponíveis e as diferenças de indicação entre os medicamentos limitam a interpretação dos estudos observacionais. No ensaio de Ng *et al.* (2011), a randomização reduziu o confundimento inicial, mas as interrupções abreviaram o tempo de observação. Nasreddine e Beydoun (2008) registraram sangramento possivelmente relacionado à trombocitopenia em sete participantes e 14 saídas precoces motivadas principalmente pela queda das plaquetas. No resumo de Delgado *et al.* (1994), oito crianças apresentaram sinais de sangramento, e a redução da dose de valproato foi geralmente seguida de aumento da contagem. Essa evolução acrescenta contexto clínico à queda laboratorial, embora os cinco estudos incluídos não permitam estimar uma frequência conjunta de sangramento ou um tempo típico de recuperação.

5 CONCLUSÃO

As publicações descritas associam o ácido valproico à redução da contagem de plaquetas e a episódios de trombocitopenia nas populações avaliadas. No entanto, os estudos diferem em

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

população, delineamento e definição dos desfechos, o que limita a comparação das frequências e não permite estimar um risco único.

Os resultados apoiam a consideração do acompanhamento hematológico durante o tratamento, conforme o contexto clínico, mas não permitem generalizar a associação para todos os fármacos que atuam diretamente nos receptores GABA. Estudos primários com critérios padronizados para definir trombocitopenia e descrição de dose, duração do tratamento, medicamentos concomitantes e evolução das contagens plaquetárias podem esclarecer melhor essa relação. A disponibilidade limitada de dados sobre sangramento e evolução clínica dificulta caracterizar as repercussões das alterações laboratoriais.

OUTRAS INFORMAÇÕES

Registro e protocolo: o protocolo está registrado no PROSPERO sob o número CRD420261538028. Financiamento e finalidade: este trabalho não tem fins lucrativos. Conflitos de interesse: os autores declaram não haver conflitos de interesse.

REFERÊNCIAS

ALLARAKHIA, I. N. *et al.* Valproic acid and thrombocytopenia in children: a case-controlled retrospective study. **Pediatric Neurology**, v. 14, n. 4, p. 303-307, 1996. DOI: 10.1016/0887-8994(96)00052-5. Disponível em: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0887899496000525. Acesso em: 20 nov. 2026.

BARKER, T. H. *et al.* The revised JBI critical appraisal tool for the assessment of risk of bias for analytical cross-sectional studies. **JBI Evidence Synthesis**, v. 24, n. 3, p. 401-408, 2026. DOI: 10.11124/JBIES-24-00523. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40521701/. Acesso em: 20 nov. 2026.

BAUTISTA-QUACH, M. A.; LIAO, Y.-M.; HSUEH, C.-T. Pancytopenia associated with clonazepam. **Journal of Hematology & Oncology**, v. 3, art. 24, 2010. DOI: 10.1186/1756-8722-3-24. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20630089/. Acesso em: 20 nov. 2026.

BUOLI, M. *et al.* The risk of thrombocytopenia during valproic acid therapy: a critical summary of available clinical data. **Drugs in R&D**, v. 18, n. 1, p. 1–5, 2018. DOI: 10.1007/s40268-017-0224-6.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

CIMO, P. L. *et al.* Detection of drug-dependent antibodies by the 51Cr platelet lysis test: documentation of immune thrombocytopenia induced by diphenylhydantoin, diazepam, and sulfisoxazole. **American Journal of Hematology**, v. 2, n. 1, p. 65-72, 1977. DOI: 10.1002/ajh.2830020109. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/868869/. Acesso em: 20 nov. 2026.

CLINICALTRIALS.GOV. **Clobazam in patients with Lennox-Gastaut syndrome**. NCT00518713. Atualizado em: 9 fev. 2012. Disponível em: https://clinicaltrials.gov/study/NCT00518713?tab=results. Acesso em: 20 nov. 2026.

CONTI, L.; GANDOLFO, G. M. Benzodiazepine-induced thrombocytopenia: demonstration of drug-dependent platelet antibodies in two cases. **Acta Haematologica**, v. 70, n. 6, p. 386-388, 1983. DOI: 10.1159/000206797. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6417963/. Acesso em: 20 nov. 2026.

DELGADO, M. R. *et al.* Thrombocytopenia secondary to high valproate levels in children with epilepsy. **Journal of Child Neurology**, v. 9, n. 3, p. 311-314, 1994. DOI: 10.1177/088307389400900318. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/088307389400900318. Acesso em: 20 nov. 2026.

DU, Z. *et al.* Risk factors for thrombocytopenia associated with intravenous valproic acid therapy in pediatric patients undergoing neurosurgical operations. **Scientific Reports**, v. 15, art. 13675, 2025. DOI: 10.1038/s41598-025-98870-8. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41598-025-98870-8.pdf. Acesso em: 20 nov. 2026.

GAUER, R. L.; WHITAKER, D. J. Thrombocytopenia: evaluation and management. **American Family Physician**, v. 106, n. 3, p. 288–298, 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36126009/. Acesso em: 22 nov. 2026.

HIGGINS, J. P. T. *et al.* A tool to assess risk of bias in non-randomized follow-up studies of exposure effects (ROBINS-E). **Environment International**, v. 186, 108602, 2024. DOI: 10.1016/j.envint.2024.108602. Disponível em: https://doi.org/10.1016/j.envint.2024.108602. Acesso em: 20 nov. 2026.

IBRAHIM, E.; MOBARK, M. A.; ALDAWISH, H. Hematologic changes associated with antiepileptic therapy in pediatric patients in AL Qassim region. **Clinical Medicine of China**, 2025. Código do artigo: CMC-02-03-2025-4374. Disponível em: https://www.clinicalmedicineofchina.com/article/hematologic-changes-associated-with-antiepileptic-therapy-in-pediatric-patients-in-al-qassim-region. Acesso em: 21 out. 2026.

JOANNA BRIGGS INSTITUTE. **Critical appraisal checklist for studies reporting prevalence data**. Adelaide: JBI, 2017. Disponível em: https://jbi.global/sites/default/files/2019-05/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Prevalence_Studies2017_0.pdf. Acesso em: 22 nov. 2026.

KIRAR, H. *et al.* Evaluation of the effects of antiepileptic drugs on complete blood count parameters. **Journal of Surgery and Medicine**, v. 4, n. 12, p. 1108-1111, 2020. DOI: 10.28982/josam.827657. Disponível em: https://dergipark.org.tr/en/pub/josam/article/827657. Acesso em: 20 nov. 2026.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

KURAHASHI, H. *et al.* Decreased platelet count in children with epilepsy treated with valproate and its relationship to the immature platelet fraction. **International Journal of Hematology**, v. 107, n. 1, p. 105-111, 2018. DOI: 10.1007/s12185-017-2323-0. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28879549/. Acesso em: 20 nov. 2026.

NAFEI, Z.; BEHNIAFARD, N.; SHEFAI, F. Antiepileptic hypersensitivity syndrome to phenobarbital: a case report. **Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology**, v. 18, n. 5, p. 564-568, 2019. DOI: 10.18502/ijaai.v18i5.1926. Disponível em: https://publish.kne-publishing.com/index.php/IJAAI/article/view/1926. Acesso em: 20 nov. 2026.

NASREDDINE, W. *et al.* Predicting the occurrence of thrombocytopenia from free valproate levels: a prospective study. **Seizure**, v. 94, p. 33-38, 2022. DOI: 10.1016/j.seizure.2021.11.018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34864249/. Acesso em: 20 nov. 2026.

NASREDDINE, W.; BEYDOUN, A. Valproate-induced thrombocytopenia: a prospective monotherapy study. **Epilepsia**, v. 49, n. 3, p. 438-445, 2008. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01429.x. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18031547/. Acesso em: 20 nov. 2026.

NATIONAL HEART, LUNG, AND BLOOD INSTITUTE. **Study quality assessment tools**. Atualizado em: jul. 2021. Disponível em: https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools. Acesso em: 20 nov. 2026.

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE. **Developing NICE guidelines: the manual**. Appendix H: appraisal checklists, evidence tables, GRADE and economic profiles. London: NICE, 2023. Disponível em: https://www.nice.org.uk/process/pmg20/resources/appendix-h-appraisal-checklists-evidence-tables-grade-and-economic-profiles-pdf-8779777885. Acesso em: 22 nov. 2026.

NG, Y. T. *et al.* Randomized, phase III study results of clobazam in Lennox-Gastaut syndrome. **Neurology**, v. 77, n. 15, p. 1473-1481, 2011. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318232de76. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21956725/. Acesso em: 20 nov. 2026.

OPENAI. **Introducing ChatGPT**. 30 nov. 2022. Disponível em: https://openai.com/index/chatgpt/. Acesso em: novembro. 2026.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, v. 372, n71, 2021. DOI: 10.1136/bmj.n71. Disponível em: https://www.bmj.com/CONTENT/372/BMJ.N71/article-info. Acesso em: 20 nov. 2026.

SINISCALCHI, A. *et al.* Phenobarbital/lamotrigine coadministration-induced blood dyscrasia in a patient with epilepsy. **Annals of Pharmacotherapy**, v. 44, n. 12, p. 2031-2034, 2010. DOI: 10.1345/aph.1P335. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/10.1345/aph.1P335. Acesso em: 20 nov. 2026.

STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, v. 366, l4898, 2019. DOI: 10.1136/bmj.l4898. Disponível em: https://www.bmj.com/content/366/bmj.l4898/article-info. Acesso em: 20 nov. 2026.

Bioethics Archives, Management and Health
v. 7, n. 1, p. 994-1011, 2027
DOI: 10.61223/biamah.v6i1.175
ISSN: 2763-9991
https://www.biamah.com.br/

WHITELAW, S. *et al.* Haemolytic anaemia and thrombocytopenia following phenobarbital therapy for alcohol withdrawal. **BMJ Case Reports**, v. 19, n. 9, e275025, 2026. DOI: 10.1136/bcr-2026-275025. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/42754353/. Acesso em: 20 nov. 2026.

YOSHIMURA, Y. *et al.* Effects of antiepileptic monotherapy on hematological and biochemical parameters. **Epilepsy & Seizure**, v. 11, n. 1, p. 1-13, 2019. DOI: 10.3805/eands.11.1. Disponível em: https://www.jstage.jst.go.jp/article/eands/11/1/11_1/_article. Acesso em: 20 nov. 2026.