



CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIFACIG

**"MIELOMENINGOCELE: RELATO DE CASO ACERCA DO USO DE
MEDICAÇÕES TERATOGENICAS"**

Natália Rocha de Almeida

MANHUAÇU / MG

2024

NATÁLIA ROCHA DE ALMEIDA

**"MIELOMENINGOCELE: RELATO DE CASO ACERCA DO USO DE
MEDICAÇÕES TERATOGENICAS"**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado no Curso Superior de
Medicina do Centro Universitário
UNIFACIG, como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Medicina.

Orientadora: Dra. Vanessa Costa.

MANHUAÇU / MG

2024

NATÁLIA ROCHA DE ALMEIDA

**"MIELOMENINGOCELE: RELATO DE CASO ACERCA DO USO DE
MEDICAÇÕES TERATOGENICAS"**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado no Curso de Superior de
Medicina do Centro Universitário
UNIFACIG, como requisito parcial à
obtenção do título de Bacharel em
Medicina.

Orientadora: Dra. Vanessa Costa.

Banca Examinadora:

Data da Aprovação: 26/06/2024

Médica Pediatra, neonatologista e professora da UNIFACIG, Dra. Vanessa
Costa – UNIFACIG

Médica Pediatra, intensivista pediátrica e professora da UNIFACIG, Dra.
Gladma Araujo – UNIFACIG

Médica residente de Ginecologia e Obstetrícia, Dra. Patrícia Huebra –
HOSPITAL CÉSAR LEITE.

RESUMO

O uso de medicações na gestação é um constante motivo de preocupação para os profissionais da saúde e de indagações para a população em geral. O uso contínuo de medicamentos com potenciais de levar a malformações, aumenta consideravelmente a chance da ocorrência de disrafismos ocasionados pela falha do fechamento do tubo neural e a mielomeningocele é a principal representante deste grupo. O intuito deste estudo é discutir a ação e repercussões danosas de medicamentos com efeito teratogênico sob o feto. Foi utilizado o método de estudo observacional descritivo do tipo relato de caso, com base no acesso aos prontuários médicos e embasamento teórico a partir de revisão bibliográfica. Retrata-se o caso de uma gestante que fez uso de medicações teratogênicas com consequentes repercussões de malformação, como a mielomeningocele, apresentados pelo recém-nascido. A exposição a agentes teratogênicos durante a gestação, tal como o ácido valproico, pode resultar em efeitos tóxicos transportados pela barreira placentária, determinando um risco para defeitos do fechamento do tubo neural. O medicamento citado apresenta alto potencial teratogênico, sobretudo quando administrado em altas doses diárias ou combinado com outros anticonvulsivantes. É necessário um esclarecimento bem difundido a respeito da temática para a população, expondo as diversas consequências maternas e fetais, tendo em vista a realidade do cenário de automedicação, venda indiscriminada de medicamentos e acompanhamento pré-natal deficiente, a fim de objetivar a diminuição de tais ocorrências.

Palavras-chave: “mielomeningocele”, “malformação”, “teratogênico”.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. METODOLOGIA	8
3. RELATO DE CASO.....	9
4. DISCUSSÃO	12
5. CONCLUSÃO	15
6. REFERÊNCIAS.....	16

1. INTRODUÇÃO

O uso de medicações na gestação é um constante motivo de preocupação para os profissionais da saúde e de indagações para a população em geral. Mas há aquelas medicações estritamente contraindicadas a serem consumidas durante a gravidez. A maioria dos fármacos administrados a mulheres grávidas atravessa a barreira placentária e expõe o embrião em desenvolvimento a seus efeitos farmacológicos (GUERRA et al, 2008). Além disso, o feto e o recém-nato são particularmente sensíveis aos efeitos dos psicotrópicos, pois a permeabilidade da barreira hematoencefálica é maior que nos adultos (SOARES et al, 2017).

De acordo com FIGUEIREDO et al (2022) os disrafismos espinhais pertencem à família de malformações chamadas defeitos do tubo neural. Os disrafismos abertos, com exposição de elementos neurais, originam-se de uma falha da neurulação primária no fechamento do tubo neural, em que a placa neural, que deveria sofrer os processos de espessamento, elevação, invaginação e fusão, permanece plana. A mielomeningocele (MMC) é a principal representante deste grupo. O uso contínuo de medicamentos com potenciais de levar a malformações, aumenta consideravelmente a chance da ocorrência de disrafismos ocasionados pela falha do fechamento do tubo neural.

A MMC configura-se como um defeito de fechamento do tubo neural durante o desenvolvimento fetal, em que a medula espinhal e as raízes nervosas sofrem herniações para o saco através de uma abertura na coluna vertebral devido a uma falha na fusão dos arcos vertebrais que compromete as meninges (DA COSTA et al, 2018), tipicamente na região lombar. Esse defeito ocorre como consequência a uma complexa interação entre fatores genéticos e ambientais, e a exposição materna a determinados medicamentos pode induzir à formação de tal defeito (CUNHA et al, 2005).

Apresenta grande morbidade durante o transcorrer da vida desses indivíduos, como deficiências cognitivas e respiratórias, variados graus de deficiências motoras, deformidades esqueléticas e incontinência vesical e fecal (FEBRASGO, 2019). Além disso, grande parte destas crianças tem associada uma malformação complexa do cérebro denominada por Arnold Chiari do tipo II, que consiste na herniação do cerebelo e tronco cerebral através do forame magno (DE OLIVEIRA et al, 2019). As alterações estruturais da fossa posterior geram bloqueio ao fluxo liquórico, aumentando o volume de líquido cefalorraquiano (LCR) nos ventrículos laterais e consequentemente, a hidrocefalia, necessitando de uma intervenção neurocirúrgica para colocação de uma válvula ventrículo-peritoneal com o objetivo de drenagem do liquor (DA COSTA et al, 2018). A hidrocefalia é um dos problemas mais graves e com maior mortalidade nos pacientes portadores de MMC.

Segundo BIZZI et al (2012) a evolução de técnicas diagnósticas pré-natais tem permitido o conhecimento precoce da ocorrência gestacional de mielomeningocele. Isto possibilitou o aconselhamento, informação e melhor preparo psicológico dos pais quanto à patologia do bebê na ocasião do parto. As medidas de prevenção, diagnóstico e tratamento dependem de um bom acompanhamento pré-natal, e, em decorrência dos possíveis comprometimentos associados ao SNC, ao sistema musculoesquelético e a déficits esfinterianos, torna-se imprescindível o acompanhamento multidisciplinar destes pacientes. (MARQUES et al, 2015).

De forma a melhorar a saúde e orientação da população e discutir a ação e repercussões danosas de medicamentos com efeito teratogênico sob o feto, o objetivo deste estudo visa retratar o caso de uma gestante que fez uso de medicações teratogênicas com consequentes efeitos de malformação apresentados pelo recém-nascido (RN).

2. METODOLOGIA

Para o estudo em questão, foi utilizado o método de estudo observacional descritivo do tipo relato de caso, com base no acesso aos prontuários médicos contendo história clínica atual, história patológica pregressa, exames laboratoriais e complementares, tratamentos farmacológicos e cirúrgicos instituídos e condutas clínicas. O acesso aos prontuários foi autorizado pelo Núcleo de Ensino e Pesquisa (NEP) do Hospital HCL, além da obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) dispondo da autorização familiar.

Além disso, o presente trabalho teve como embasamento teórico a revisão bibliográfica a partir da análise de dados nos seguintes indexadores: Google Acadêmico, SCIELO e PubMed. Os descritores utilizados foram: “mielomeningocele”, “malformação” e “teratogênico”. A princípio, foram selecionados vinte e três artigos descritos em português e inglês filtrados entre os anos 2002 a 2023, sendo escolhidos dezesseis para compor o presente estudo.

3. RELATO DE CASO

Relata-se o caso de I.C.B, gestante de 38 anos com idade gestacional de 34 semanas e 6 dias, encaminhada do pré-natal de alto risco para internação hospitalar devido a alteração fetal diagnosticada tardiamente. Portava um exame de ultrassonografia (US) indicando malformação de Chiari tipo II, moderada ventriculomegalia supratentorial associado a deslocamento caudal medular e das tonsilas cerebelares, além de disgenesia do corpo caloso e sinais de mielomeningocele.

Com relação à história materna, trata-se de uma multípara com 3 gestações, 2 partos vaginais e 0 abortos, tipo sanguíneo A positivo, com relato de história obstétrica pregressa sem intercorrências. Na atual gestação, a paciente afirma ter feito o acompanhamento do pré-natal, mas não há dados referentes ao número de consultas. Sua rotina laboratorial evidenciou nas sorologias: VDRL não reator, Anti-HIV I e II e HBsAG negativos, imune a Toxoplasmose e Rubéola e Citomegalovírus (CMV) desconhecido. Nega vícios e história familiar de alguma patologia.

Apresenta história patológica pregressa (HPP) de ansiedade e epilepsia, sem informar quanto ao tipo, negando outras comorbidades. De acordo com a FDA (*Food and Drug Administration*), os medicamentos são categorizados por letras (A, B, C, D e X) conforme o risco associado ao seu uso durante a gravidez. Na categoria de classe C enquadram-se os medicamentos que revelaram efeitos adversos ao feto, administrados somente se o benefício justificar o potencial teratogênico. Dentro desta classe de risco, a gestante fez uso da droga antiepilética Lamotrigina 50mg de 12 em 12 horas e Desvenlafaxina 50mg, antidepressivo tomado uma vez ao dia. Drogas de categoria de risco D apresentam evidência positiva de risco fetal, e a paciente em questão fez uso das seguintes drogas antiepiléticas dentro desta categoria: Fenobarbital 100mg tomado uma vez ao dia e Ácido Valproico 500mg, de 12 em 12 horas. A paciente afirmou que foi previamente orientada a respeito dos riscos do uso dessas medicações durante o período gravídico, e relata ter feito o uso do ácido fólico no primeiro trimestre de gestação.

À admissão, paciente encontrava-se sem queixas, bom estado geral e exame físico normal. Foi solicitado vaga em hospital referência com serviço de medicina fetal, porém houve negativas quanto a transferência devido a não haver critérios para internação. A paciente seguiu bem e sem intercorrências, e com 39 semanas e 2 dias de gestação evoluiu para o trabalho de parto. Ao exame físico apresentou ao toque o colo com 5 centímetros de dilatação e 50% apagado, feto cefálico, bolsa íntegra, -3 no plano de Lee, batimentos cardíacos fetais (BCF) de 142 batimentos por minuto. I.C.B evoluiu para o parto cesárea por motivos que não foram elucidados, sem intercorrências, e recebeu dois dias depois alta médica em bom estado geral, sem queixas, com útero normocontraído abaixo da cicatriz umbilical, presença de lóquios fisiológicos e ferida operatória de bom aspecto.

O RN nasceu a termo, sexo masculino, pesando 3.022 quilogramas, medindo 48 centímetros, perímetro cefálico de 33 centímetros, escala de APGAR 9/9, sem necessidade de manobras de reanimação. Continha a presença de mielomeningocele lombar com rotura da bolsa e presença de fístula líquórica com líquido cristalino (FIGURA 1). Evoluiu com gemência e taquipneia, sendo encaminhado a unidade neonatal (UTIN) para monitorização e suporte ventilatório. Foi transportado sem intercorrências em incubadora aquecida, recebendo fração inspirada de oxigênio (FIO₂) de 100% por CPAP nasal, mantendo compressas úmidas em região da mielomeningocele.

FIGURA 1 – Imagem evidenciando a presença de mielomeningocele lombar rota.



Fonte: acervo do autor, 2023.

À ectoscopia, apresentava-se estável, hidratado, corado, afebril, acianótico e anictérico. O palato e clavículas encontravam-se íntegras e a manobra de ortolani negativa. Ao exame físico, o aparelho respiratório manifestava leve taquidispneia e esforço e os aparelhos cardiovascular e abdominal não demonstravam alterações. Ao exame neurológico, apresentou-se ativo e reativo, reflexos simétricos, tônus adequado, motricidade dos membros preservada e fontanela anterior normotensa à palpação. À prescrição, foi prescrito antibioticoterapia com Cefotaxima e Ampicilina, além de Paracetamol, se dor.

A cirurgia, programada para dois dias após o nascimento do RN, foi realizada sem intercorrências pela neurocirurgia com a finalidade de correção da mielomeningocele. O paciente apresentou-se reativo aos estímulos táteis e dolorosos, com motricidade de membros preservada e ferida operatória de bom aspecto sem sinal de fístula liquórica. Um dos cuidados após a cirurgia foi a medida do perímetro cefálico diário.

No 5º dia do pós-operatório foi solicitado uma ultrassonografia transfontanelar (USTF) exibindo como resultado uma moderada hidrocefalia. No 14º dia do pós-operatório foi solicitado uma tomografia computadorizada (TC) de crânio, que indicou aumento significativo do perímetro cefálico medindo 37,5 centímetros, e presença de acentuada hidrocefalia supratentorial, além da síndrome de Chiari do tipo II já detectada previamente. Ademais, dias depois havia sinais de manifestação de abaulamento da fontanela anterior.

Diante do quadro, foi recomendado pela neurocirurgia a realização do procedimento cirúrgico de derivação ventrículo-peritoneal com válvula, que foi realizada sem intercorrências, com pós-operatório sem déficits e fontanela anterior sem abaulamento. O paciente seguiu em bom estado geral e sem inconstâncias sendo sua alta hospitalar concretizada vinte e seis dias após o seu nascimento.

4. DISCUSSÃO

Assim como a paciente gestante referida do caso, segundo LORENZATO et al (2022), aproximadamente uma em cada 200 mulheres grávidas apresentam epilepsia (0,5%), retratando risco maior para uma variedade de complicações e morbimortalidade perinatal. A epilepsia e as drogas antiepilépticas (DAE) podem apresentar impacto no curso da gravidez e em sua resolução. O risco de malformações congênitas na população geral é de 1 a 2%, e a utilização de DAE durante a gestação pode aumentar esse risco para 4 a 9% (HIRAMA et al, 2008).

De acordo ARALDI et al (2021), as consequências fetais por uso materno de medicamentos durante o período gravídico devem-se ao transporte de substâncias pela barreira placentária, bastante impermeável. Entretanto, não só a farmacodinâmica ditará as lesões fetais, mas também a absorção, metabolização, distribuição e eliminação dos fármacos dentro do organismo, portanto, sua farmacocinética. Ainda, HECK et al (2020) aponta que a exposição a agentes teratogênicos durante a gestação pode resultar em efeitos tóxicos, que dependerão do estágio de desenvolvimento do conceito, da relação entre dose e efeito e do genótipo materno-fetal.

O ácido valproico (risco D) determina um risco de até 3% para defeitos do fechamento do tubo neural, levando à espinha bífida e mielomeningocele. A maioria dos estudos identificam o valproato como o fármaco de maior potencial teratogênico entre a classe de anticonvulsivantes (FEBRASGO 2011). Apresenta alto potencial teratogênico, sobretudo quando administrado em altas doses diárias ou combinado com outros anticonvulsivantes, devendo o uso desse medicamento ser evitado sempre que possível (LEITE et al, 2016). Ademais, segundo DA SILVA et al (2021), além de defeitos de fechamento do tubo neural, o ácido valpróico pode causar anormalidades importantes, como anormalidades cardíacas, cranianas e ósseas, características dismórficas, bem como atraso do desenvolvimento cognitivo.

As evidências apontam que o uso da lamotrigina (risco C) na gravidez é relativamente seguro, sendo o menos teratogênico dos anticonvulsivantes. Um grande estudo, que analisou 414 mulheres em uso de lamotrigina na gravidez,

encontrou uma taxa de malformações de 2,9%, e quando utilizada em conjunto com o ácido valproico, essa taxa subiu para 12,5% (FEBRASGO 2011). Ainda, outro estudo indica que embora esteja associada a um dos perfis teratogênicos mais benignos e usada mais frequentemente como DAE de primeira escolha para mulheres durante a menacme, a lamotrigina por ser inibidora da diidrofolato-reductase, acarreta diminuição dos níveis de ácido fólico, fato este geralmente associado à ocorrência de defeitos do tubo neural (HIRAMA et al, 2008).

Quanto ao fenobarbital (risco D), estima-se que 6 a 20% das gravidezes que exigiram a sua ingestão crônica, resultaram no nascimento de uma criança com deformidade, incluindo doença cardíaca congênita, anormalidades faciais, malformações esqueléticas periféricas e anormalidades genitais (HECK et al, 2020). De acordo com SOARES (2017), o uso de fenobarbital na gestação foi relacionado ao aumento na incidência de malformações congênitas maiores, particularmente cardiopatias, mas, parece haver um efeito maior da epilepsia que do fenobarbital na gênese dessas malformações, visto que estudos demonstraram um ligeiro aumento das malformações entre os próprios epiléticos e familiares, assinalando o papel de um fator genético extramedicamentoso.

Dessa maneira, os medicamentos com propriedades anticonvulsivantes utilizados pela gestante do caso supracitado, evidenciaram diferentes capacidades de poder teratogênico. Dentre eles, a lamotrigina demonstrou ser uma alternativa mais viável quando comparado ao uso do ácido valproico, por ser um anticonvulsivante de nova geração e evidências apontarem um menor potencial teratogênico. De toda a forma, instituir monoterapia sempre que possível é uma escolha mais apropriada frente aos riscos. Além disso, conforme LORENZATO et al (2022), não se preconiza a retirada da terapia anticonvulsivante, pois ainda não está esclarecido se as próprias convulsões podem ser causa de malformação.

Ademais, vale salientar a importância da assistência pré-natal em relação ao risco de teratogenicidade. Isso foi analisado por ROCHA et al (2013) (TABELA 1), que demonstrou um aumento do alto risco teratogênico nas pacientes que não fizeram o pré-natal e naquelas que tiveram um menor

número de consultas. Ainda, segundo ele, a maior parte dos casos de malformação fetal tiveram durante a gestação uma exposição a medicações com alto risco teratogênico. Referenciou também, um estudo realizado em Maringá, com 222 prontuários de malformados, em que pôde se observar que em 48,4% foram consumidos medicamentos de riscos C, D e X durante a gravidez.

Tabela 1 - Risco teratogênico segundo o número de consultas de pré-natal.

Variável	Total	Baixo risco		Alto risco		Valor p
		N	%	N	%	
FEZ PRÉ-NATAL						
Sim	288	179	62,2	109	37,8	0,225
Não	12	5	41,7	7	58,3	
Perdido	26					
CONSULTAS						
0 a 5	130	72	55,4	58	44,6	0,064
6 a 15	170	112	65,9	58	34,1	
Perdido	26					

Fonte: baseado em ROCHA et al (2013).

5. CONCLUSÃO

Diante do exposto, denota-se a importância que se deve dar ao uso de medicações durante o período gestacional, considerando que eles podem afetar drasticamente o organismo materno e o desenvolvimento fetal. Como observado no caso referido, constata-se que o uso de drogas com poder teratogênico gera grande probabilidade de ocorrência de malformações como a mielomeningocele e outras anormalidades.

Perante isso, é imprescindível, portanto, uma avaliação criteriosa analisando e contrabalanceando os riscos e benefícios do uso de algum medicamento durante a gestação, além da intensificação de mais estudos e atualizações da classe médica frente ao assunto. Ademais, é necessário um esclarecimento bem difundido a respeito da temática para a população, expondo as diversas consequências maternas e fetais, tendo em vista a realidade do cenário de automedicação, venda indiscriminada de medicamentos e acompanhamento pré-natal deficiente, a fim de objetivar a diminuição de tais ocorrências.

6. REFERÊNCIAS

ARALDI, Bruna Lazzari; SILVÉRIO, Monandra Caroline; FERREIRA, Emilene Dias Fiuza. Overdose medicamentosa na gestação: uma revisão bibliográfica Drug overdose in pregnancy: a literature review. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 10, p. 98875-98902, 2021.

BIZZI, Jorge W. Junqueira; MACHADO, Alessandro. Mielomeningocele: conceitos básicos e avanços recentes. **Jornal Brasileiro de Neurocirurgia**, v. 23, n. 2, p. 138-151, 2012.

CUNHA, Cristiane de Jesus et al. Fatores genéticos e ambientais associados a espinha bífida. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 27, p. 268-274, 2005.

DA COSTA, Mércia Lisieux Vaz et al. Mielomeningocele e sinais de malformação de Arnold Chiari II em lactente. **Gep News**, v. 1, n. 1, p. 215-219, 2018.

DA SILVA, Maria Eduarda et al. Agentes teratogênicos e desenvolvimento fetal: Uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 5, p. e0210514555-e0210514555, 2021.

DE OBSTETRÍCIA FEBRASGO, Tratado. Cesar Eduardo Fernandes, Marcos Felipe Silva de Sá; coordenação Corintio Mariani Neto.-. 2019.

DE OLIVEIRA, Tatiane Pires et al. Qualidade de vida em paciente com Arnold Chiari Tipo II-Relato de Caso. **Revista de Patologia do Tocantins**, v. 6, n. 3, p. 5-5, 2019.

FIGUEIREDO, Eberval Gadelha; RABELO, Nícollas Nunes; WELLING, Leonardo Christian. **Condutas em Neurocirurgia: Fundamentos Práticos-Crânio**. Thieme Revinter, 2022.

GUERRA, Gerlane Coelho Bernardo et al. Utilização de medicamentos durante a gravidez na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, p. 12-18, 2008.

HECK, Sara Elisabete et al. ANTICONVULSIVE THERAPY IN PREGNANT WOMEN AND ITS TERATOGENIC POTENTIALS, 2020.

HIRAMA, Sheila Cristina et al. Tratamento de gestantes com epilepsia: papel dos medicamentos antiepilépticos clássicos e novos. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v. 14, p. 184-192, 2008.

LEITE, Luíza Maria Guimarães De Souza. **Teratogênese e ácido valpróico: revisão da literatura**. Anais I CONBRACIS. Campina Grande: Realize Editora, 2016.

LORENZATO, Roberta Zago et al. Epilepsia e gravidez: evolução e repercussões. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 24, p. 521-526, 2002.

MARQUES, Victor Barreto; MELO, Jose Roberto Tude. Mielomeningocele: a importância do acompanhamento multidisciplinar. **Rev Bras Neurol Psiquiatr**, v. 19, p. 18-28, 2015.

ROCHA, Rebeca Silveira et al. Consumo de medicamentos, álcool e fumo na gestação e avaliação dos riscos teratogênicos. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, v. 34, p. 37-45, 2013.

SOARES, Paulo José. Uso de medicação psiquiátrica na gravidez. **Revista Psychiatry online Brasil**, v. 8, n. 8, 2017.