

RELATO DE CASO

DOI: <https://dx.doi.org/10.12662/1809-5771RI.128.5063.p61-63.2025>

RELATO DE CASO: EMBRIOPATIA POR VARFARINA - UMA SÍNDROME CONGÊNITA PREVENÍVEL

RESUMO

A embriopatia por varfarina é uma patologia que causa má-formação óssea e nervosa ao feto, devido ao uso de varfarina no período gestacional. Neste estudo, objetiva-se apresentar um relato de caso sobre a embriopatia por varfarina, as consequências do uso desse anticoagulante, a falta de consenso sobre a anticoagulação ideal nesse grupo e a escassez de relatos na literatura. **Relato de caso:** Paciente, sexo feminino, deu entrada ao ambulatório de Genética devido à Hipoplasia nasal, o relato da mãe diz que fez uso de Warfarina durante a gestação. **Considerações finais:** A síndrome da varfarina é uma patologia rara, com diagnóstico clínico e imagem, que requer um tratamento multidisciplinar e longitudinal.

Palavras-chave: aconselhamento genético; desenvolvimento embrionário; teratogênese; varfarina.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome da varfarina fetal ou síndrome di Sala foi descrita pela primeira vez por Di Sala em 1966, após o uso do medicamento no primeiro trimestre de gestação, levando a más-formações fetais, como atresia de coanas, hipoplasia nasal e encurtamento de membros (Kumar *et al.*, 2012; Starling *et al.*, 2012). Posteriormente, foram relatadas anomalias do sistema nervoso e atrofia do nervo óptico associadas ao uso da varfarina durante a gravidez (Mason *et al.*, 1992). A embriopatia por varfarina também está relacionada a uma maior frequência de abortos espontâneos e à morte perinatal (Patel *et al.*, 2023; Prithviraj *et al.*, 2014).

Esse relato de caso busca contribuir para a discussão sobre a relação risco/benefício do uso da varfarina em gestantes e no feto, destacando os principais efeitos teratogênicos do fármaco durante a gestação e a falta de consenso sobre sua utilização nesse período.

São objetivos deste relato de caso, (1) alertar os médicos sobre as consequências do uso desse medicamento por mulheres grávidas e (2) conscientizar mulheres que fazem uso de Varfarina sobre o risco das anomalias congênitas no caso de uma gravidez não planejada.

João Paulo Farias da Silveira
Discente do Curso de Medicina no Centro
Universitário Christus
E-mail: jospafarias@gmail.com
Orcid: <https://Orcid.org/0000-0002-1449-7797>

Sara Silveira Brandão
Discente do Curso de Medicina no Centro
Universitário Christus
E-mail: sarabrandao08@gmail.com
Orcid: <https://Orcid.org/0000-0003-4901-9549>

Maria Clara Duarte de Figueirêdo
Discente do Curso de Medicina no Centro
Universitário Christus
E-mail: medicinafac006@gmail.com
Orcid: <https://Orcid.org/0000-0001-8878-0037>

Wallace William da Silva Meireles
Médico Geneticista no Hospital
Infantil Albert Sabin
E-mail: wallacemeireles@hotmail.com
Orcid: <https://Orcid.org/0000-0001-8397-4828>

Erlane Marques Ribeiro
Docente do Centro Universitário Christus
Médica Geneticista do Hospital Infantil Albert
Sabin
E-mail: erlanemarquesribeiro@gmail.com
Orcid: <https://Orcid.org/0000-0002-7104-0128>

Autor correspondente:
Sara Silveira Brandão
E-mail: sarabrandao08@gmail.com

Submetido em: 22/01/2024
Aprovado em: 04/12/2024

Como citar este artigo:
SILVEIRA, João Paulo Farias da; BRANDÃO, Sara Silveira; FIGUEIRÊDO, Maria clara duarte de; MEIRELES, Wallace William da Silva; RIBEIRO, Erlane Marques. Relato de caso: Embriopatia por varfarina - uma síndrome congênita prevenível. **Revista Interagir**, Fortaleza, v. 20, n. 128 Suplementar, p 61-63. 2025.

2 APRESENTAÇÃO DO CASO

Menina, com 8 meses de idade, atendida no ambulatório de genética de um hospital público de referência para tratamento de doenças raras do Ceará, apresentava dismorfias faciais que foram a indicação da consulta. A mãe tinha 39 anos, G3P3A0, na última gestação, fez uso de varfarina no início da gravidez, devido a um evento de trombose venosa profunda anterior. O pai tinha 71 anos, e o casal não era consanguíneo. Não havia história de doenças genéticas na família.

A criança nasceu de parto cesárea, com 39 semanas de idade gestacional, peso de 3.395 gramas, comprimento de 49 cm e perímetro cefálico de 35 cm. Na primeira consulta, com 1 mês de vida, o exame físico mostrou fácies típicas com hipoplasia nasal e assimetria frontal. Foi solicitado Rx de esqueleto, que mostrou encurtamento de úmero e fêmur bilateral, e ultrassonografia abdominal total, que foi normal. Os testes de triagem neonatal não mostraram alteração.

O desenvolvimento neurológico e os dados antropométricos (peso, estatura e perímetro craniano) estavam normais. Foi realizado aconselhamento genético, e a criança segue em acompanhamento clínico nas especialidades de Genética Médica, Ortopedia e Pediatria.

3 DISCUSSÃO

Este é um caso que trata

sobre a embriopatia pelo uso do *Varfarina*, com diagnóstico clínico, baseado na história materna do uso do medicamento na gravidez e nos achados do exame físico da criança.

A varfarina é um anticoagulante oral usado na prevenção e no tratamento de eventos tromboembólicos. Sua ação ocorre por meio do antagonismo à vitamina K, inibindo o complexo I epóxido-redutase, uma enzima essencial para ativar a vitamina K, reduzindo, assim, a síntese de fatores de coagulação ativos e evitando a formação de trombos. Embora eficaz, a varfarina é conhecida por seu potencial teratogênico em humanos, representando risco durante a gestação (Kumar *et al.*, 2012; Starling *et al.*, 2012).

O período crítico para a exposição à varfarina, relacionado a alterações faciais e esqueléticas, ocorre entre 6-9 semanas de gestação. Nessa fase, os fatores de coagulação estão ausentes, sugerindo que o efeito cumarínico afeta as proteínas do tecido conjuntivo. A carboxilação da osteocalcina, dependente de vitamina K, é comprometida, resultando em uma osteocalcina alterada nos casos de embriopatia por varfarina. Entre o segundo e o terceiro trimestres, predominam alterações neurológicas, provavelmente causadas por hemorragia fetal e efeitos diretos no sistema nervoso, resultando em anomalias estruturais (**Quadro 1**). Estudos *in vitro* também mostram que a varfarina inibe a atividade da arilsulfatase

e, explicando a semelhança com a condrodisplasia punctata, uma doença genética (Kumar *et al.*, 2012).

Após atravessar a barreira placentária, os níveis de varfarina no feto se assemelham aos da mãe, comprometendo o desenvolvimento fetal. A ultrassonografia pode identificar sinais como Retardo no Crescimento Intrauterino (RCIU) e escoliose (Baillie *et al.*, 1980). No caso em questão, esses sinais não foram detectados durante a gestação, e as anomalias só foram percebidas após o nascimento (Prithviraj *et al.*, 2014). Neonatos expostos à varfarina frequentemente nascem com baixo peso e prematuros, o que não ocorreu neste caso. A maioria das crianças com essa condição nasce em bom estado geral e tem desenvolvimento neurológico adequado, mas o prognóstico depende da gravidade das anomalias congênitas, que podem incluir obstrução das vias aéreas e alterações neurológicas e oftalmológicas (Prithviraj *et al.*, 2014).

O manejo dos pacientes expostos à varfarina durante a gestação varia de acordo com a gravidade das anomalias presentes, sendo frequentemente focado em suporte e reabilitação das funções afetadas (Silveira, 2015). A prevenção de novos casos envolve o uso de anticoagulantes alternativos, como a heparina, durante a gravidez. Um estudo recente de Nadeem *et al.* (2021) sugere que doses de varfarina inferiores a 5 mg não causam teratogenicida-

► Quadro 1 - Apresentação clínica do indivíduo com embriopatia por varfarina de acordo com o período gestacional em que houve a exposição

<u>Apresentação clínica</u>		
<u>6-9 semanas</u>	<u>14-20 semanas</u>	<u>Durante toda gestação</u>
Hipoplasia nasal	Microcefalia	Cegueira
Ponte nasal deprimida	Hidrocefalia	Surdez
Baixo peso ao nascer	Anomalia de Dandy-Walker	Atraso neurológico
Falanges distais hipoplásicas	Agenesia de corpo caloso	
Pontilhamento em epífises em vértebras, pelve, fêmur proximal e calcâneos	Atrofia de linha média cerebelar	
	Convulsão	
	Espasticidade	
	Deficiência intelectual	
	Distúrbio de fala e linguagem	
	Microftalmia	
	Anomalia de Peters	
	Retardo de crescimento intrauterino	
	escoliose	

Fonte: elaborado pelos próprios autores.

de, indicando uma possível estratégia para reduzir os riscos em gestantes (Nadeem *et al.*, 2021). O diagnóstico diferencial para embriopatia por varfarina inclui a condrodissplasia punctata, que apresenta comprometimento esquelético semelhante e pseudoembriopatia por varfarina, causada por um defeito na vitamina K ou por má absorção materna grave dessa vitamina (Kumar *et al.*, 2012).

4 CONCLUSÃO

Foi apresentado o caso de uma paciente do sexo feminino com diagnóstico de embriopatia por varfarina, baseado na história clínica e nos achados de exame físico, sendo a hipoplasia nasal a característica mais marcante da doença. Esse conhecimento permite conscientizar profissionais de saúde e pacientes sobre a tera-

togenicidade da varfarina, ajudando a prevenir novos casos. Além disso, destaca a importância de ajustar o manejo farmacológico de tromboembolismo venoso em gestantes, substituindo a varfarina por medicamentos alternativos que não apresentem efeitos teratogênicos durante a gravidez.

REFERÊNCIAS

BAILLIE, M. *et al.* The congenital warfarin syndrome: a case report. **British Journal Of Ophthalmology**, v. 64, n. 8, p. 633-635, 1980.

KUMAR, M. *et al.* Di Sala syndrome. **BMJ Case Reports**, v. 2012, n. 201, p. 1-5, 2012.

MASON, J. D. T. *et al.* Fetal Warfarin Syndrome: a complex airway problem. **The Journal Of Laryngology & Otolology**, v. 106, n. 12, p. 1098-1099, 1992.

NADEEM, S. *et al.* Continued use of Warfarin in lower dose has safe maternal and neonatal outcomes in pregnant women with Prosthetic Heart Valves. **Pakistan Journal Of Medical Sciences**, v. 37, n. 4, p. 1-10, 2021.

PATEL, S. *et al.* **Warfarin**. EUA: Statpearls, 2023.

PRITHVIRAJ, D. *et al.* Fetal warfarin syndrome. **Journal of Evolution Of Medical And Dental Sciences**, v. 3, n. 16, p. 4262-4268, 2014.

SILVEIRA, D. B. *et al.* Importance of a multidisciplinary approach and monitoring in fetal warfarin syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 167, n. 6, p. 1294-1299, 2015.

STARLING, L. D. *et al.* Fetal warfarin syndrome. **BMJ Case Reports**, v. 2012, n. 311, p. 1-10, 2012.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTAR
HALL, J. G.; PAULI, Richard M.; WILSON, Kathleen M. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. **The American Journal Of Medicine**, v. 68, n. 1, p. 122-140, jan. 1980.

HOU, J. W. Fetal warfarin syndrome. **Chang Gung Medical Journal**, v. 27, n. 9, p. 691-695, 2004.