

**AFYA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE IPATINGA**

**Fernanda de Carvalho Martins**

**Giullia Guarnieri Nicchio**

**Maria Luiza Bergamini Braga**

**SÍNDROME DE DANDY WALKER ASSOCIADO À  
ISOTRETINOÍNA: relato de caso com revisão de literatura**

**IPATINGA - MG**

**2024**

**Fernanda de Carvalho Martins**  
**Giullia Guarnieri Nicchio**  
**Maria Luiza Bergamini Braga**

**SÍNDROME DE DANDY WALKER ASSOCIADO À  
ISOTRETINOÍNA: relato de caso com revisão de literatura**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Afya Faculdade de Ciências Médicas de Ipatinga, como requisito parcial à graduação no curso de Medicina.

Orientadora: Profa. Rafaela Drumond Araújo.

**IPATINGA – MG**

**2024**

## CONSIDERAÇÕES SOBRE SÍNDROME DE DANDY WALKER ASSOCIADO À ISOTRETINOÍNA: relato de caso com revisão de literatura

Fernanda de Carvalho Martins<sup>1</sup>; Giullia Guarnieri Nicchio<sup>1</sup>; Maria Luiza Bergamini Braga<sup>1</sup>; Rafaela Drumond Araújo<sup>2</sup>

1. Acadêmicos do curso de medicina – Afya faculdade de ciências médicas, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.
2. Docente do curso de medicina – Afya faculdade de ciências médicas, Ipatinga, Minas Gerais, Brasil.

### Resumo

**Introdução:** os sinais e sintomas em neonatos de mães que usaram isotretinoína durante a gestação podem variar de acordo com a gravidade da exposição. As alterações mais comuns incluem malformações craniofaciais, alterações cardíacas, pulmonares, neurológicas e deficiências auditivas e visuais. Muitas dessas alterações podem ser detectadas durante a gestação por meio de exames de imagem e testes pré-natais. A Síndrome de Dandy Walker (SDW) corresponde a uma das possíveis síndromes que podem surgir, sendo caracterizada por uma malformação do sistema nervoso central, levando a alterações no desenvolvimento motor e cognitivo. **Objetivos:** descrever as principais consequências fetais relacionadas ao uso da isotretinoína no período gestacional, com ênfase na síndrome de Dandy Walker. Relatar caso clínico de paciente pediátrico com diagnóstico de síndrome de Dandy Walker, exposto à isotretinoína no período fetal. **Método:** a revisão bibliográfica contará com publicações de revistas nacionais e internacionais. Os artigos foram publicados entre os anos de 2013 a 2023, com *qualis* entre A1 e B2, nas principais base de dados (SciELO, PubMed, MEDLINE e LILACS). A busca também incluiu sites e documentos emitidos por órgãos regulatórios e entidades competentes. O relato de caso foi realizado a partir de dados de prontuário e de entrevista realizada com a responsável pelo paciente. **Relato de caso:** Paciente pediátrico, sexo masculino, atualmente com 7 anos. Mãe fez uso de isotretinoína no primeiro trimestre gestacional. A criança evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor desde os primeiros meses de vida. Exames diagnósticos iniciais realizados sem alterações específicas. Exames de imagem confirmaram o diagnóstico de síndrome de Dandy-Walker aos 9 meses. **Conclusão:** A SDW, por ser uma malformação congênita complexa e rara, torna-se um desafio diagnóstico. Assim, é crucial detectar rapidamente os sinais e possíveis fatores de risco, permitindo tratamento que minimize os impactos negativos e melhore a qualidade de vida dos pacientes.

**Palavras-chave:** Isotretinoína. Anomalias congênitas. Teratogênico.

### Introdução

A isotretinoína é um fármaco prescrito para tratar acne grave e refratária. Entretanto, seu uso durante a gravidez pode causar graves anomalias fetais. Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia (SBD), trata-se de uma medicação teratogênica, sendo a sua utilização em gestantes absolutamente contraindicadas (SBD, 2021).

Este fármaco pode permanecer no organismo por várias semanas após a interrupção do tratamento. Ou seja, mesmo que uma mulher deixe de usar a isotretinoína antes de engravidar, ainda pode haver risco para o feto caso a concepção ocorra nas semanas seguintes. Por isso, é recomendado que as mulheres aguardem pelo menos um mês após a interrupção do tratamento antes de tentar engravidar (NHS, 2022).

As pacientes devem ser orientadas a interromper imediatamente o uso do medicamento caso descubram que estão grávidas. Além disso, é importante que os profissionais de saúde estejam cientes dos riscos associados ao uso da medicação e que sigam as diretrizes de prescrição adequadas, a fim de minimizar o risco de malformações fetais e outros efeitos adversos (AADA, 2018).

Os sinais e sintomas em neonatos expostos à isotretinoína no período gestacional podem variar de acordo com a gravidade, tempo e dose da exposição. Algumas das alterações mais comuns incluem malformações craniofaciais, doenças cardíacas, neurológicas, pulmonares e deficiências auditivas e visuais. Muitas dessas alterações podem ser detectadas durante a gestação por meio de exames de imagem e testes pré-natais (Nguyen *et al.*, 2020).

Segundo um estudo publicado em 2020, a exposição pré-natal ao fármaco pode estar associada a uma maior chance de malformações congênitas em recém-nascidos. Há, também, maior risco de aborto espontâneo e parto prematuro (Bérard *et al.*, 2020). As malformações descritas envolvem os sistemas neurológico, cardiovascular e musculoesquelético, alterações craniofaciais e baixo peso ao nascer (Goyal *et al.*, 2021). A isotretinoína também tem sido associada a várias síndromes congênitas, incluindo a Síndrome de Agenesia Septo-Ótica (AS), a Síndrome de Moebius (MS) e a Síndrome de Pierre Robin (PRS). A AS é caracterizada pela ausência parcial ou total do nervo óptico, hipoplasia ou ausência do septo pelúcido e/ou do corpo caloso, e anormalidades endócrinas. A MS é uma síndrome rara que afeta os nervos cranianos, resultando em paralisia facial e dificuldades de movimento ocular. A PRS é uma anomalia craniofacial que pode incluir micrognatia, fenda palatina e retrognatia mandibular (Bérard *et al.*, 2020).

O uso de medicamentos teratogênicos, como a isotretinoína, também está associado a um maior risco de desenvolvimento de distúrbios neuropsiquiátricos na infância, como depressão e ansiedade. Por outro lado, alguns pacientes podem não apresentar nenhum sintoma ou efeito adverso perceptível durante a infância (Goyal

*et al.*, 2021).

O prognóstico dos pacientes expostos durante a gestação pode variar significativamente. Fatores que interferem na gravidade são a dose e duração da exposição à droga e a idade gestacional em que a exposição ocorreu (Goyal *et al.*, 2021).

A Síndrome de Dandy Walker corresponde a uma das possíveis síndromes que podem surgir em decorrência da exposição fetal à isotretinoína. É uma condição congênita rara, caracterizada pelo aumento do tamanho do quarto ventrículo e pela formação de cistos no cerebelo, o que pode levar à hidrocefalia e a alterações neurológicas. Os pacientes diagnosticados com esta síndrome cursam com atrasos no desenvolvimento motor e cognitivo. (Gao *et al.*, 2020).

O diagnóstico da Síndrome de Dandy-Walker pode ser feito por meio de exames de imagem como a ressonância magnética. O tratamento varia de acordo com a gravidade dos sintomas, podendo incluir o uso de shunt cerebral para drenagem do líquido cefalorraquidiano e cirurgia para corrigir as anomalias cranianas e cerebrais (Taherieri *et al.*, 2020). Trata-se de uma condição crônica que pode afetar significativamente a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias (Gao *et al.*, 2020).

O objetivo deste estudo é fornecer uma compreensão abrangente e atualizada da síndrome de Dandy-Walker, destacando a importância do diagnóstico precoce e de estratégias de tratamento eficazes, de forma a aumentar a conscientização sobre essa patologia. Além disso, alertar sobre o uso de fármacos teratogênicos como a isotretinoína, como a isotretinoína, contribuindo com o conhecimento sobre os riscos e os cuidados que devem ser tomados ao se utilizar esta classe de medicamentos.

## **Método**

O presente estudo seguirá os preceitos de um estudo exploratório descritivo, por meio de pesquisa bibliográfica. Foram utilizadas as bases de busca SciELO, PubMed, LILACS e MEDLINE e selecionados artigos publicados nos últimos dez anos (2013 a 2023). Também foram utilizadas publicações de sites oficiais de autoria do Ministério da Saúde, de Sociedades Médicas e da Organização Mundial da Saúde (OMS). Para confiabilidade e segurança das informações foram utilizados somente estudos com QUALIS entre as classificações A1 e B2. Na busca foram

incluídas revisões de literatura, metanálises e artigos de relato de caso.

O relato de caso foi construído através de material obtido em prontuário médico e por meio de documentos fornecidos pelos responsáveis pela criança, incluindo resultados de exames laboratoriais e de imagem e relatórios da equipe multidisciplinar que acompanhou o paciente ao longo dos anos. Além disso, foi realizada também uma entrevista com a mãe do paciente para obtenção de detalhes pertinentes para um melhor entendimento do quadro. Essas ações foram realizadas após esclarecimento dos responsáveis, com assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), disponível no Apêndice A.

### **Relato de caso**

Paciente pediátrico, sexo masculino, atualmente com 7 anos de idade. Mãe primigesta, apresentou queda de escada no quarto mês de gestação, e utilizou isotretinoína entre o segundo e o quinto mês, quando foi diagnosticada a gravidez. Sem relato de outras intercorrências neste período. O paciente nasceu de parto cesáreo por parada de progressão. Apgar 8 (primeiro minuto) e 8 (quinto minuto), peso ao nascer 2560 gramas, comprimento 45 cm e perímetro cefálico (PC) 32,8 cm. Sem relato de intercorrências no parto. Ficou internado em enfermaria até o sexto dia de vida, em decorrência de hipoglicemia (sem necessidade de soroterapia) e dificuldade de aceitação do leite materno. Descrita também hipoatividade.

Devido ao histórico gestacional, foram solicitados ultrassom transfontanela (sem alterações) e ecodopplercardiograma transtorácico, com presença de pequena comunicação interventricular, imensurável, sem sinais de repercussão hemodinâmica. Os exames de triagem neonatal não apresentaram alterações.

Aos 18 dias de vida, em primeira consulta de puericultura, a mãe relatava a continuidade dos sinais de hipoatividade e dificuldade de ganho de peso. Paciente alimentava-se de leite materno complementado com fórmula infantil. Não havia recuperado o peso de nascimento (2280 gramas, comprimento 49 cm e PC de 33,5 cm). Foram solicitados exames de ultrassom pélvico e abdominal total para complementação da propedêutica, também sem alterações. Na consulta de 2 meses e 28 dias foram observados sinais de atraso no desenvolvimento, paciente não fixava o olhar e nem acompanhava os objetos. Foi encaminhado à neuropediatra para avaliação.

Aos 7 meses de vida, realizou ressonância magnética do crânio, com achado de sinais de discreta braquicefalia e questionável hipertelorismo, alargamento da cisterna magna e discreta dilatação do IV ventrículo. Aos 9 meses, levantou-se a hipótese diagnóstica da síndrome de Dandy-Walker. Realizou EEG, com resultado inespecífico.

Nos primeiros anos de vida evoluiu com atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, com acompanhamento multidisciplinar e reabilitação com fisioterapia, fonoaudiologia e terapia ocupacional (TO). Começou a andar, utilizando apoio, com 1 ano e 8 meses, conseguindo andar sem apoio com 2 anos e 8 meses. Com 1 ano e 10 meses paciente falou primeiras sílabas, atendia comandos e imitava gestos. Além do acompanhamento com Pediatria, Neurologia Pediátrica, e terapeutas, realizava também consultas com Oftalmologia (com achados de miopia, exotropia e epífora) e Ortopedia.

Ademais, o paciente também apresenta algumas características fenotípicas próprias da doença, bem como: estrabismo, hipertelorismo, nariz globular, inclinação das fissuras palpebrais e boca grande com cantos voltados para baixo.

**Figura 1: Representações fenotípicas do paciente: nariz globoso e boca grande com cantos voltados para baixo.**



**Fonte: Arquivo pessoal da família.**

**Figura 2: Representação das alterações estruturais encefálicas.**



**Fonte: Arquivo pessoal da família.**

**Figura 3: Alterações fenotípicas do paciente: estrabismo.**



**Fonte: Arquivo pessoal da família.**

Aos 5 anos, o paciente começou a apresentar episódios sugestivos de crise convulsiva (movimentos mastigatórios e clônus de dedos dos pés e das mãos). O EEG realizado na época demonstrou a presença de paroxismos epileptiformes, tipo onda aguda, em região temporal média (T4) de hemisfério cerebral direito, com irradiação para áreas adjacentes. Foi iniciado o uso de ácido valpróico 20 mg/kg/dia com controle das crises convulsivas.

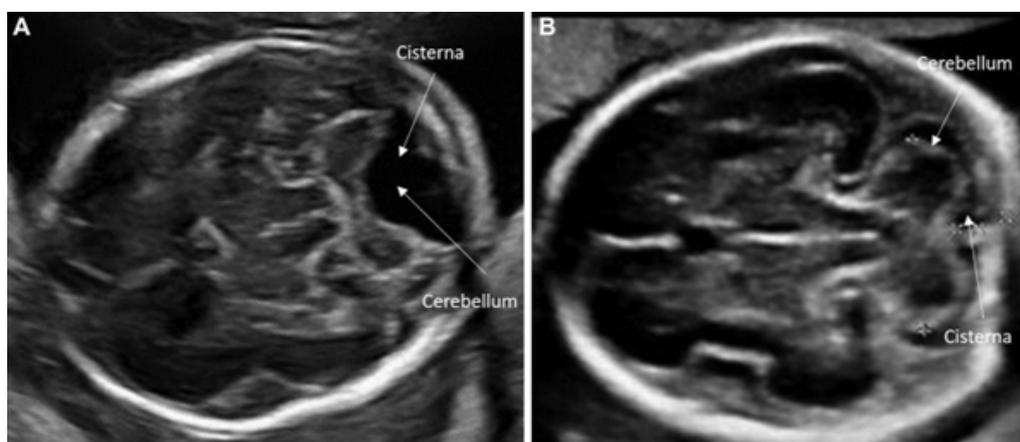
Atualmente, mantém acompanhamento com Neuropediatra (a cada 3-4 meses), Ortopedia e Oftalmologista (a cada 6 meses - encaminhada para cirurgia oftalmológica pediátrica pelo estrabismo). Em atendimento, também, na APAE (1x/semana com abordagens pela psicologia e TO) e em grupo (Centro de Educação Especial do município, 1x/semana). Mantém uso do ácido valpróico, sem outros medicamentos de uso regular. Frequenta o 2º ano do ensino fundamental, apresentando boa evolução, principalmente na leitura. Faz natação, pois ainda apresenta pequenos desequilíbrios de marcha, porém com um ótimo progresso, segundo relato materno.

Paciente não apresenta outras comorbidades. Evoluiu com melhora do crescimento, na última consulta realizada pelo paciente ele apresentava 20 kg, peso classificado como adequado para idade segundo curva de crescimento preconizada pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Durante o acompanhamento, o paciente não realizou acompanhamento com nutricionista. Não foi internado e nem submetido a procedimentos cirúrgicos.

### Revisão de literatura

A Síndrome de Dandy-Walker (SDW) é uma malformação congênita rara e complexa que envolve o cerebelo e a fossa posterior (Monteagudo, 2020) (Figura 1) e pode ser congênita ou adquirida (Whitehead *et al.*, 2022). Se manifesta principalmente em pacientes pediátricos e muito raramente em adultos (Zhang *et al.*, 2019).

**Figura 4: Malformação de Dandy-Walker versus imagem normal (imagens de ultrassom).**



Fonte: Monteagudo, 2020.

A primeira descrição foi feita por Sutton em 1887 em um caso de hidrocefalia, cisto de fossa posterior e hipoplasia do vermis cerebelar. Em 1914 foi confirmada por Dandy e Blackfan, seguida por Tagart e Walker em 1942, que relataram três casos de atresia congênita dos forames de Luschka e Magendie. Em 1954 foi nomeada como síndrome de Dandy-Walker por Benda (Zhang *et al.*, 2019; Alsalamah; Alenezi; Alsaab, 2022).

Estima-se prevalência de 1:30.000 nascidos vivos. (Alsalamah; Alenezi; Alsaab, 2022). Cerca de 80% dos casos apresentam hidrocefalia, sendo que 4% a 12% dos casos de hidrocefalia em lactentes são diagnosticados como secundários à SDW (Monteagudo, 2020). Em torno de 15,3% dos casos o paciente apresenta convulsão e em 41,71% ocorre perda cognitiva, aumento do perímetro cefálico, ataxia, rigidez muscular e retardo de crescimento (Oria *et al.*, 2022).

Anomalias cardiovasculares, fenda palatina, polidactilia e malformações no sistema gastrintestinal ou geniturinário ocorrem em 50-70% dos casos. Raramente está presente atresia de coanas bilateral (Alsalamah; Alenezi; Alsaab, 2022).

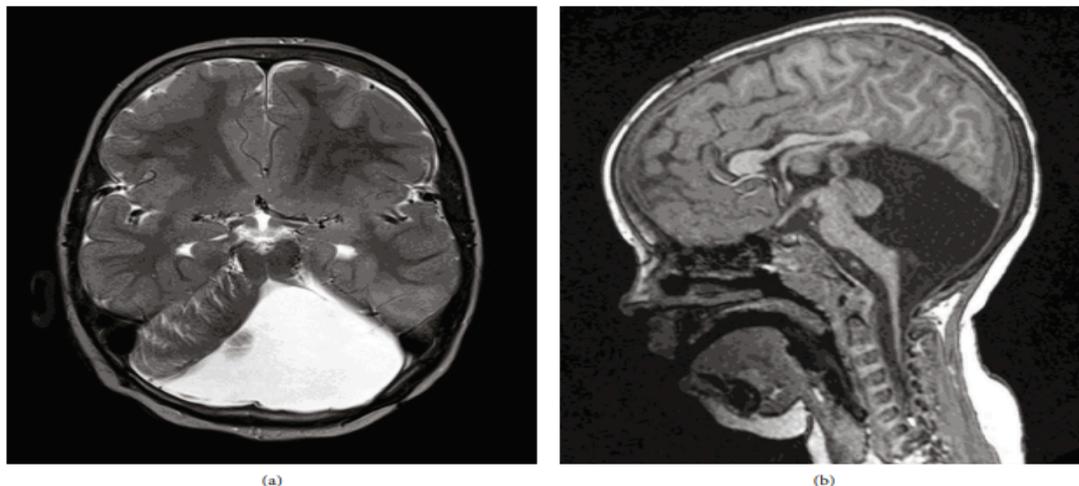
### **Patogênese da SDW**

A princípio a SDW foi considerada o resultado de uma anomalia no desenvolvimento do teto membranoso do 4º ventrículo primitivo. Atualmente acredita-se que apresente patogênese complexa, sendo que os mecanismos envolvidos ainda não são totalmente conhecidos (Zhang *et al.*, 2019; Tsirikos; Wordie, 2020).

Essas malformações podem ser decorrentes da síntese desregulada de ácidos nucleicos, de anormalidades cromossômicas e de uma variedade de mutações resultantes da deficiência na ampliação dos precursores das células granulares (Chen *et al.*, 2022). Síndromes cromossômicas como trissomias dos cromossomos 9, 13, 18 e 21; triploidia; e deleção 6p e 3q22-q24, são frequentemente associadas a SDW, assim como as síndromes não cromossômicas, especialmente as de Meckel e Walker-Warburg (Monteagudo, 2020; Zhang *et al.*, 2019). Além de fatores genéticos e alterações cromossômicas, a SDW pode ser adquirida, sendo fatores desencadeantes as infecções congênitas por citomegalovírus, rubéola, toxoplasmose e a exposição no período fetal a medicamentos como varfarina, derivado de retinol (isotretinoína) e etanol (Oria *et al.*,

2022).

**Figura 5: Imagens de ressonância magnética axial T2 (a) e sagital T1 (b) mostram hipoplasia do vermis cerebelar com rotação cefálica do remanescente vermiano, dilatação cística do 4º ventrículo estendendo-se posteriormente, deslocamento anterior dos hemisférios cerebelares e aumento da fossa posterior. A torcula fica mais alta que o nível da sutura lambdóide devido**

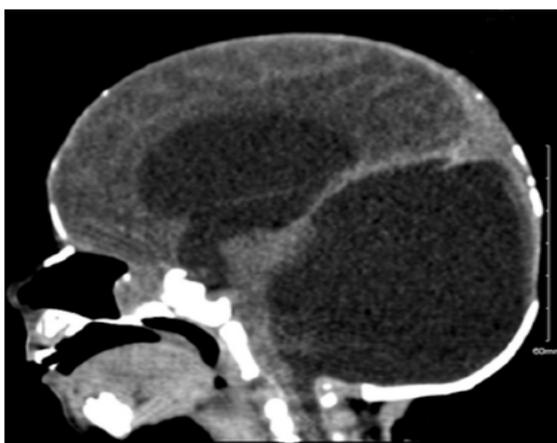


ao tentório anormalmente alto, que é oposto ao normal.

Fonte: Tsirikos; Wordie, 2020.

O quadro clássico da SDW decorre de uma complexa anomalia no desenvolvimento do vermis cerebelar (com ausência total ou parcial), onde o quarto ventrículo permanece aberto, resultando na formação de uma bolsa de Blake persistente. Esta condição leva ao aumento do tamanho do quarto ventrículo, causando o deslocamento ascendente do vermis cerebelar. Esse processo interrompe o desenvolvimento do tentório, seio transversal e torcular, resultando no alargamento da fossa posterior (Monteagudo, 2020; Alsalamah; Alenezi; Alsaab, 2022), resultando em características faciais e corporais dismórficas características (Tsirikos; Wordie, 2020).

**Figura 6: Imagem sagital da tomografia computadorizada do cérebro mostrando um aumento do intervalo do sistema ventricular supratentorial com sinais de hidrocefalia ativa.**



Fonte: Alsalamah; Alenezi; Alsaab, 2022.

### **Quadro clínico e Diagnóstico**

A SDW pode se manifestar como uma malformação única ou se associar a diversas outras malformações tanto no Sistema Nervoso Central (SNC), como em outros sistemas (Sun *et al.*, 2023).

Em relação às anomalias neurológicas podem estar presentes a agenesia de corpo caloso, a holoprosencefalia e a encefalocele occipital, embora essas não façam parte dos critérios diagnósticos (Alsalamah; Alenezi; Alsaab, 2022). Destacam-se também a ventriculomegalia, a holoprosencefalia e a encefalocele e com menor frequência, distúrbios migratórios e heterotopias (Monteagudo, 2020).

Doenças cardíacas congênitas, rins policísticos e fissuras faciais, são as comorbidades não relacionadas ao SNC mais frequentes. Anomalias dos membros e da parede abdominal, hérnia diafragmática, genitália ambígua e restrição do crescimento fetal são menos frequentes (Monteagudo, 2020).

As manifestações clínicas têm relação com a idade. Em crianças até o segundo ano de vida observa-se aparência fenotípica característica, incluindo estrabismo, hipertelorismo, inclinação das fissuras palpebrais, nariz globular, fenda palatina, orelhas pouco lobuladas, boca grande com cantos voltados para baixo e palato alto e arqueado. As anormalidades músculo esqueléticas que podem estar presentes são mãos e pés pequenos, clinodactilia e braquimesofalangia (Tsirikos; Wordie, 2020). Ainda pode ocorrer macrocrania, cefaléia, vômitos, paralisia de nervos cranianos, convulsões, síndrome piramidal e hemiparesia (Zhang *et al.*, 2019).

Em adultos, os casos são raros e têm as mais variadas manifestações, incluindo sinais e sintomas secundários à hidrocefalia e às alterações cerebelares. Mais raramente, estes pacientes podem evoluir com diplopia, miastenia gravis, surdez neurossensorial e melanose neurocutânea. Há ainda poucos casos registrados como assintomáticos ou que se manifestaram na segunda metade da vida (Zhang *et al.*, 2019).

O diagnóstico preciso da SDW é crucial para o manejo adequado da condição, porém, a raridade da doença e sua complexidade dificultam a definição de

protocolos e critérios diagnósticos precisos (Whitehead *et al.*, 2022). Outro fator que traz dificuldade ao diagnóstico é o envolvimento de múltiplos órgãos incluindo anormalidades craniofaciais, anomalias renais e cardíacas (Oria *et al.*, 2022).

Classicamente, considerava-se o tamanho da fossa posterior e a localização torcular como critérios diagnósticos, porém, estudos recentes mitigam a importância dessas variáveis (Whitehead *et al.*, 2022). Atualmente são considerados critérios diagnósticos a presença de: hipoplasia vermiana inferior e predominante; lóbulo caudal não pareado e deslocamento inferolateral da tela coróide/plexo coróide. Além desses, dois critérios quantitativos são o ângulo tegmentovermiano aumentado e o recesso fastigial obtuso, mas que ainda não foram incorporados aos critérios diagnósticos (Whitehead *et al.*, 2022).

A SDW pode ser diagnosticada no período fetal a partir da 18ª semana de gestação, através da ultrassonografia. Nesse período da gestação, o vermis cerebelar está completamente desenvolvido e, portanto, permite a primeira análise por imagem (Figura 2) (Alsalamah; Alenezi; Alsaab, 2022).

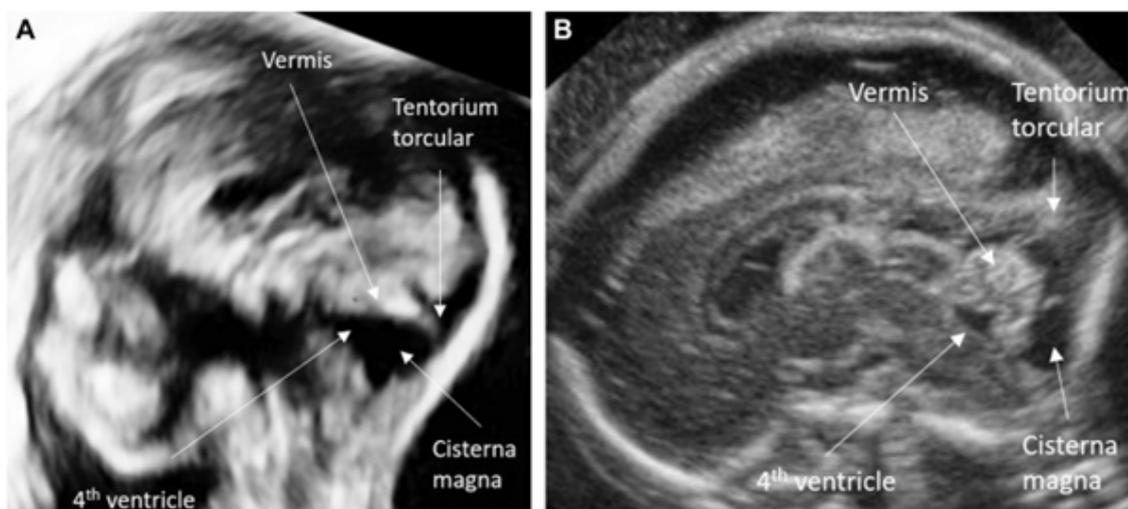
**Figura 7: Ultrassonografia de um feto com SDW: ausência parcial do vermis, dilatação do quarto ventrículo e fossa posterior alargada.**



Fonte: Sun *et al.*, 2023.

Nos casos em que o feto estiver em apresentação cefálica, a ultrassonografia transvaginal é a via de escolha (Monteagudo, 2020).

**Figura 8: Corte mediano obtido por ultrassonografia transvaginal.**



**Fonte: Monteagudo, 2020.**

Após a 20<sup>a</sup> semana de gestação, a ressonância magnética é viável para avaliar quaisquer anomalias neurológicas associadas e, em conjunto com o ultrassom, pode confirmar o diagnóstico ainda durante a gestação. Após o nascimento, a ressonância magnética também é uma ferramenta diagnóstica importante, em associação com o exame clínico (Alsalamah; Alenezi; Alsaab, 2022).

As características típicas, possíveis de serem verificadas pela ressonância magnética pré-natal ou neonatal, incluem:

- a) Quarto ventrículo dilatado ou enorme cisto da fossa posterior comunicando-se com o quarto ventrículo, e o cisto mostrando isointensidade ao líquido cefalorraquidiano (Zhang *et al.*, 2019).
- b) Hipoplasia cerebelar e/ou ausência do vermis cerebelar (Zhang *et al.*, 2019).
- c) Alargamento da fossa posterior com deslocamento ascendente dos seios laterais, seios confluentes e tentório (Zhang *et al.*, 2019).
- d) Com ou sem hidrocefalia supratentorial (Zhang *et al.*, 2019).
- e) Com ou sem agenesia de corpo caloso (Zhang *et al.*, 2019).
- f) Com ou sem outras malformações intracranianas (Zhang *et al.*, 2019).

O exame clínico detalhado é fundamental e pode identificar características indicativas de pressão intracraniana elevada, principalmente naqueles que apresentam protuberância occipital e macrocefalia, além das características fenotípicas associadas a SDW (Tsirikos; Wordie, 2020).

A tomografia computadorizada também é um exame de imagem importante para auxiliar no diagnóstico (Oria *et al.*, 2022), assim como o exame anatomopatológico, o cariótipo pré ou pós-natal e a matriz de polimorfismo de nucleotídeo único (matriz SNP) (Sun *et al.*, 2023).

## **Tratamento**

O tratamento depende das manifestações clínicas e sua severidade, exigindo o envolvimento de equipe multidisciplinar. Deve-se concentrar principalmente nas condições de desenvolvimento, com terapia ocupacional e motora, juntamente com psicoterapia de apoio contínua para melhorar as habilidades de enfrentamento e a qualidade de vida (Chen *et al.*, 2022; Tsirikos; Wordie, 2020).

A alta pressão intracraniana, frequentemente, se manifesta como uma característica clínica na maioria dos pacientes, podendo ser decorrente da hidrocefalia ou da presença de um cisto na fossa posterior (Tsirikos; Wordie, 2020). Nos pacientes com esta apresentação, o objetivo central do tratamento se concentra na redução da pressão intracraniana, frequentemente alcançada por meio de intervenções cirúrgicas, com realização da fenestração do cisto e descompressão da fossa posterior (Zhang *et al.*, 2019). A cirurgia deve ser o tratamento de escolha quando excluídas as comorbidades subjacentes associadas a SDW e que podem afetar o curso perioperatório (Tsirikos; Wordie, 2020).

Dependendo do caso, são recomendadas a derivação cistoperitoneal (DCP) e/ou a derivação ventriculoperitoneal (DVP). Nos casos em que o aqueduto do mesencéfalo e o quarto ventrículo-espaco subaracnóideo estão obstruídos, a recomendação é a técnica que inclui derivação ventriculoperitoneal associada à derivação cistoperitoneal, e quando a obstrução ocorre apenas no aqueduto do mesencéfalo, recomenda-se a escolha de uma das técnicas (Zhang *et al.*, 2019).

As decisões pelo tratamento devem ser individualizadas considerando a complexidade das manifestações clínicas e das condições de cada paciente, mantendo o acompanhamento de especialistas de todas as áreas envolvidas em

médio ou longo prazo (Chen *et al.*, 2022).

## **Prognóstico**

Não há consenso quanto ao prognóstico, estimando-se que cerca um terço daqueles que têm diagnóstico de SDW, no período pré-natal ou no primeiro ano de vida, desenvolvem-se de forma normal. Os casos em que não há envolvimento de anomalias associadas do SNC ou fora do SNC e com vermis lobulado normal, têm maior probabilidade de desenvolvimento dentro do esperado para idade (Monteagudo, 2020).

O prognóstico do feto sem aberração cromossômica é favorável em gestações com SDW isoladas, apresentando desenvolvimento neurológico regular em cerca de 42% dos casos. A presença de aneuploidia cromossômica ou síndromes genéticas e grau de hidrocefalia severo resultam em pior prognóstico (Monteagudo, 2020).

Não há dados gerais consolidados acerca da mortalidade em pacientes com SDW, muito em razão da variedade de condições e comorbidades envolvidas. O prognóstico pode ser influenciado por diferentes anomalias neurológicas e sistêmicas. Essas condições adicionais podem afetar a sobrevida de forma significativa (McClelland *et al.*, 2015; Sun *et al.*, 2023).

Amplio estudo realizado nos Estados Unidos, analisando banco de dados de 3000 hospitais, considerando pacientes até os 18 anos de idade, internados no período de 1997 a 2003, apontou para mortalidade 10 vezes superior nos pacientes diagnosticados com SDW. Indicou que a probabilidade de mortalidade diminuiu exponencialmente a cada ano adicional de vida: um paciente com SDW de 8 anos tem 13% menos probabilidade de morrer do que um paciente de 7 anos, 50% menos probabilidade do que um paciente de 3 anos e 101% mais probabilidade do que um paciente de 13 anos (McClelland *et al.*, 2015)

O mesmo estudo também revelou que um paciente com SDW de 8 anos tem 4% menos probabilidade evoluir com Transtorno de Déficit de Atenção do que um paciente de 7 anos, 18% menos probabilidade do que um paciente de 3 anos e 23% mais probabilidade do que um paciente de 13 anos (McClelland *et al.*, 2015). Casos de SDW com hidrocefalia tiveram redução de 44% de mortalidade quando passaram pelo procedimento de drenagem cirúrgica do líquido cefalorraquidiano (LCR)

(McClelland *et al.*, 2015).

## A ISOTRETINOÍNA COMO AGENTE DA SDW

A isotretinoína, quimicamente conhecida por ácido-13-cis-retinóico ou ácido retinóico, é um teratígeno utilizado para o tratamento da acne e é comumente usada por adolescentes e mulheres em idade fértil (Merlini *et al.*, 2014; Oria *et al.*, 2022).

Embora os ácidos retinóicos, uma classe de compostos derivados da vitamina A, sejam essenciais para o desenvolvimento embrionário normal, quando presentes em níveis excessivos durante a gravidez, podem causar malformações congênitas, um efeito conhecido como teratogênese (Alay; Kalayci; Seven, 2023).

Um teratígeno é definido como qualquer agente ambiental que ao entrar em contato com o embrião ou o feto, através da mãe, tem a capacidade de causar defeitos congênitos, alterações funcionais diretas ou indiretas, com repercussão na vida fetal e pós-natal (Mondal; Shenoy; Mishra, 2017).

A isotretinoína foi licenciada pela primeira vez nos Estados Unidos em setembro de 1982 sob a marca Accutane. Em 1985, Lammer *et al.* documentaram o espectro de defeitos estruturais em 21 crianças afetadas, que incluíam defeitos craniofaciais em 17 indivíduos, defeitos cardíacos em 12, anomalias na morfogênese do sistema nervoso central em 18 e anomalias no desenvolvimento de timo (Mondal; Shenoy; Mishra, 2017).

O rombencéfalo, uma região do cérebro posterior, responsável por diversas funções vitais, é particularmente vulnerável aos efeitos teratogênicos dos ácidos retinóides. O principal mecanismo pelo qual estas substâncias causam teratogênese no rombencéfalo está relacionado à sua influência na expressão de genes específicos, especialmente os genes Hox. Estes genes são cruciais para o desenvolvimento embrionário, pois controlam a identidade regional ao longo do eixo anteroposterior do corpo (Merlini *et al.*, 2014).

As anormalidades no rombencéfalo incluem agenesia ou hipoplasia do vermis cerebelar, defeitos de nervos cranianos e defeitos de alguns núcleos pré-cerebelares, que entre outras síndromes e malformações, relacionam-se à SDW. Anormalidades associadas do prosencéfalo são microcefalia, diminuição do tamanho de regiões específicas do prosencéfalo e heterotopias corticais ocasionais (Merlini *et al.*, 2014).

Há, também, evidências sugerindo que o mecanismo subjacente à formação de várias malformações em bebês expostos ao ácido retinóico seria uma anomalia na atividade das células da crista neural cefálica. Já os mecanismos envolvidos, especificamente nas malformações no sistema nervoso central (SNC), são pouco compreendidos e provavelmente distintos daqueles que afetam as células da crista neural (Mondal; Shenoy; Mishra, 2017).

Estima-se que, entre 21% e 52%, a prevalência dos casos de malformações congênitas em bebês em que as mães utilizam a isotretinoína durante a gravidez (Alay; Kalayci; Seven, 2023). Quando esta exposição ocorre durante o primeiro trimestre da gestação, o risco de desenvolvimento de malformações é 25 vezes maior (Merlini *et al.*, 2014). Acredita-se que a dose diária de isotretinoína de 0,5 a 1,5 mg/kg de peso corporal materno seja teratogênica. O tratamento para acne depende da gravidade, variando entre 0,5 a 2 mg/kg/dia (Mondal; Shenoy; Mishra, 2017). Apesar dos avisos de gravidez proeminentes na bula do medicamento, o número de fetos expostos à isotretinoína continua sendo preocupante (Merlini *et al.*, 2014).

Estudo de coorte de Alay, Kalayci e Seven (2023), com o objetivo de investigar as taxas de anomalias congênitas em gestantes expostas à isotretinoína antes e durante a gravidez, incluiu 77 mulheres expostas à isotretinoína antes e durante a gravidez, 75 mulheres expostas à isotretinoína antes da gravidez e um grupo controle. Neste estudo, diferenças significativas foram encontradas entre os grupos relativos à proporção de nascidos vivos, anomalias congênitas, abortos espontâneos, interrupções e partos prematuros. As taxas de anomalias congênitas foram maiores no grupo exposto à isotretinoína (28,6%), antes e durante a gravidez em comparação com o grupo controle. No entanto, não foram encontradas diferenças significativas entre o grupo exposto à isotretinoína antes da gravidez e o grupo controle (Alay; Kalayci; Seven, 2023).

São poucas as pesquisas e estudos publicados, relacionando especificamente a SDW e a isotretinoína, porém, a relação entre as diversas malformações congênitas e o fármaco está bem documentada (Alay; Kalayci; Seven, 2023). Estudo de Mondal, Shenoy e Mishra (2017), descreve o caso de recém-nascido do sexo masculino, com história de exposição pré-natal à isotretinoína, na dose de (cápsula SAFE-RET) 20 mg/dia por indicação de dermatologista nos primeiros 2 meses de gestação, para acne comedogênica. O recém-nascido apresentou defeitos

craniofaciais, incluindo anotia do lado esquerdo, microtia do lado direito, cardiopatia congênita complexa e malformação do sistema nervoso central. A tomografia computadorizada do cérebro revelou lesão cística na fossa posterior comunicante com o quarto ventrículo, agenesia do vermis cerebelar e agenesia parcial do cerebelo bilateral, indicando o diagnóstico de malformação de Dandy-Walker.

## Discussão

A síndrome de Dandy-Walker é uma malformação rara definida como dilatação da fossa posterior, aumento cístico do quarto ventrículo, hipoplasia do vermis cerebelar e seu deslocamento para cima. A SDW normalmente se apresenta na infância, no entanto, casos raros também são relatados na idade adulta (Oria *et al.*, 2022).

Quadro 1: Análise comparativa dos casos de Síndrome de Dandy Walker

| Artigos/<br>Variáveis                 | Caso relatado no<br>presente estudo   | Chen <i>et al.</i> , 2022   | Merlini <i>et al.</i> ,<br>2014  | Oria <i>et al.</i> , 2022                              |
|---------------------------------------|---|---|--|--|
| Idade de<br>início dos<br>sintomas    | 6 meses   | 14 anos   | 3 meses  | 16 anos  |
| Tempo até o<br>diagnóstico            | 1 ano   | 8 meses   | 4 meses  | Não foi citado   |
| Sexo                                  | Masculino   | Masculino   | Masculino  | Feminino   |
| Atrasos<br>motores e<br>malformações  | Sentou sem apoio<br>com 1 ano e 3<br>meses. Andou<br>sem apoio com 2<br>anos e 8 meses                | Paciente em<br>questão não<br>apresentou<br>atrasos motores.                          | Ouvido externo<br>direito<br>malformado  | Distúrbio de<br>movimento,<br>parestesia e<br>astenia. |
| Atrasos /<br>aspectos<br>neurológicos | Começou a falar<br>sílabas atender<br>melhor a<br>comandos e<br>imitar gestos com<br>1 ano e 10 meses | Paciente iniciou<br>com quadro de<br>epilepsia, psicose<br>e alucinações<br>auditivas | Paciente<br>apresentou<br>baixa acuidade<br>visual e<br>hipotonia difusa<br>dos movimentos<br>oculares | Deterioração<br>da memória                             |

|  |   |  |   |   |
|--|---|--|---|---|
| <b>Exames de imagem para diagnóstico</b> | <b>TC de crânio e ressonância magnética de crânio</b>   | <b>Realizou TC de crânio apresentando</b><br><br><b>Ventrículo bilateral aumentado. Hipoplasia do vermis cerebelar, dilatação cística do 4º ventrículo, fossa posterior alargada com deslocamento ascendente do seio confluyente</b> | <b>RM de crânio apresentando hemisférios cerebelares displásicos.</b> | <b>TC apresentando dilatação cística do quarto ventrículo com alargamento da fossa posterior, evidência de vermis cerebelar hipoplásico</b> |
| <b>TTO</b>                               | <b>Fisioterapia, terapia ocupacional, natação, fonoaudiologia e equoterapia.</b>                              | <b>Paciente realizou tratamento apenas com antiepiléticos (Ácido Valpróico e Olanzapina)</b>   | <b>Não foi relatado</b>   | <b>Tratamento cirúrgico</b>   |
| <b>Resposta ao tratamento</b>            | <b>Evolução do desenvolvimento neuropsicomotor. Paciente atualmente já consegue ler e anda sem problemas.</b> | <b>Apresentou flutuação dos sintomas durante o tratamento, porém estabilizado ao longo dos anos.</b>   | <b>Não foi relatado.</b>  | <b>Melhora significativa dos sintomas apresentados.</b>   |

Fonte: elaborada pelos autores com base nos artigos consultados.

Nota-se que a SDW não demonstra uma prevalência significativamente diferente entre os sexos, tanto meninos quanto meninas podem ser afetados pela síndrome em proporções semelhantes. No entanto, nos estudos analisados, evidenciou-se a ocorrência de mais casos da síndrome em pacientes do sexo masculino. Essa condição congênita é geralmente considerada esporádica, o que significa que não há uma tendência clara de predisposição entre os sexos (Sun *et al.*, 2023).

O tempo decorrido entre o início dos sintomas e o diagnóstico da síndrome de Dandy-Walker pode variar consideravelmente de caso para caso. Em alguns casos, o diagnóstico pode ser feito ainda durante a gestação, através de exames de ultrassom pré-natais. Em outros casos, o diagnóstico pode não ser feito até a infância, adolescência ou mesmo na idade adulta, especialmente se os sintomas forem menos óbvios ou se desenvolverem mais lentamente (Whitehead *et al.*, 2022).

No caso apresentado acima, a mãe não realizou nenhum exame que comprovasse a síndrome ainda durante a gestação. A partir do início dos sintomas, sendo mais perceptível o atraso neuropsicomotor, foram realizadas diversas consultas de acompanhamento e exames para definição diagnóstica do paciente. Sendo que, esse diagnóstico só foi confirmado após realização de exames de imagem.

O diagnóstico da SDW é feito por meio de ferramentas de imagem como ultrassonografia, tomografia computadorizada e ressonância magnética (Oria *et al.*, 2022). Sabe-se que a ultrassonografia ainda é o método mais eficaz para o diagnóstico pré-natal de SDW, principalmente durante o exame morfológico realizado no segundo trimestre (Sun *et al.*, 2023). Os exames de ultrassonografia realizados no período gestacional não indicaram alterações no SNC do paciente.

O tratamento da síndrome de Dandy-Walker é geralmente dirigido aos sintomas específicos e às complicações que possam surgir em decorrência das malformações cerebrais. Uma abordagem multidisciplinar, envolvendo diversos profissionais de saúde, pode ser necessária para fornecer cuidados abrangentes e adaptados às necessidades individuais de cada paciente.

Tratamento continuado em relação à condição SDW pode incluir a colocação de shunt, mas concentra-se, principalmente, em questões de desenvolvimento, com preocupações ocupacionais, fisioterapia em conjunto com psicoterapeuta de apoio contínuo - uma tentativa de melhorar as habilidades de enfrentamento e a qualidade de vida (Chen *et al.*, 2022). Como já visto em discussão acima, o paciente relatado em questão não necessitou de tratamento cirúrgico. Seu plano terapêutico se baseou em acompanhamento terapia ocupacional, fisioterapia e psicologia, além do uso de anticonvulsivante para tratamento das crises convulsivas.

## **Conclusão**

Este estudo foi realizado a partir de revisão de literatura com relato de caso de uma criança diagnosticada com Síndrome de Dandy-Walker (SDW), relacionado ao uso de isotretinoína no primeiro trimestre gestacional. Por intermédio de análises das evidências existentes e do caso clínico, obtivemos uma visão ampla acerca dos acometimentos e impactos da SDW.

No que tange à revisão de literatura, revelou-se que a síndrome de

Dandy-Walker (SDW) é uma malformação neurológica rara, sem diferença significativa na prevalência entre os sexos e de acometimento mais comum na infância. O diagnóstico, mesmo podendo ocorrer no período fetal, muitas vezes é identificado apenas após o início dos sintomas. Além disso, evidenciou-se que a exposição a fatores ambientais durante a gravidez, como substâncias tóxicas, que podem aumentar o risco de desenvolvimento da síndrome.

O relato de caso denota a importância da correta avaliação clínica para a prescrição de medicamentos conhecidamente teratogênicos, bem como a investigação adequada acerca dos sinais e alterações clínicas apresentadas na SDW. O diagnóstico correto e precoce, associado ao tratamento eficaz, são fundamentais para controlar os sintomas, prevenir complicações e melhorar a qualidade de vida da criança afetada. O acompanhamento multidisciplinar, que inclui fisioterapia, terapia ocupacional, apoio psicológico e suporte contínuo, desempenha um papel fundamental no manejo adequado da doença.

No entanto, apesar dos plenos avanços diagnósticos e terapêuticos, ainda existem algumas lacunas em relação à fisiopatologia e susceptibilidade da SDW relacionados aos uso da isotretinoína. É notório ressaltar a importância da pesquisa contínua sobre o tema, a fim de aprimorar a compreensão da doença e desenvolver abordagens terapêuticas mais eficazes e individualizadas.

Este estudo reitera a importância da conscientização sobre o uso responsável e correto de medicamentos com potencial teratogênico. Reforçando a importância de uma investigação direcionada, associada a um diagnóstico precoce e um tratamento adequado, quando esta exposição acontece. Por meio de uma abordagem ampla e coordenada, é possível promover o melhor cuidado aos pacientes com SDW, visando maximizar seu potencial e bem-estar ao longo da vida.

## **DANDY WALKER SYNDROME ASSOCIATED WITH ISOTRETINOIN: case report with literature review**

### **Abstract**

**Introduction:** signs and symptoms in newborns of mothers who used isotretinoin during pregnancy may vary according to the severity of exposure. The most common changes include craniofacial malformations, cardiac, pulmonary, neurological changes and hearing and visual impairments. Many of these changes can be detected during pregnancy through imaging exams and prenatal tests. Dandy Walker Syndrome (DSW) corresponds to one of the possible syndromes that can arise, being characterized by a malformation of the central nervous system, leading to changes in motor and cognitive development. **Objectives:** to describe the main fetal consequences related to the use of isotretinoin during pregnancy, with an emphasis on Dandy Walker syndrome. To report a clinical case of a pediatric patient diagnosed with Dandy Walker syndrome, exposed to isotretinoin in the fetal period. **Method:** the bibliographic review will include publications from national and international magazines. The articles were published between the years 2013 and 2023, with qualifications between A1 and B2, in the main databases (SciELO, PubMed, MEDLINE and LILACS). The search also included websites and documents issued by regulatory bodies and competent entities. The case report was carried out based on data from medical records and an interview carried out with the patient's guardian. **Case report:** Pediatric patient, male, currently 7 years old. Mother used isotretinoin in the first trimester of pregnancy. The child developed delayed neuropsychomotor development from the first months of life. Initial diagnostic exams performed without specific changes. Imaging tests confirmed the diagnosis of Dandy-Walker syndrome at 9 months. **Conclusion:** SDW, as it is a complex and rare congenital malformation, becomes a diagnostic challenge. Therefore, it is crucial to quickly detect signs and possible risk factors, allowing treatment to minimize negative impacts and improve patients' quality of life.

**Keywords:** Isotretinoin. Congenital anomalies. Teratogenic

## Referências

ALAY, M. T.; KALAYCI, A.; SEVEN, M. A new perspective on isotretinoin in pregnancy: Pregnancy outcomes, evaluation of complex phenotypes, and importance of teratological counselling. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 291, p. 148–155, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.10.024>. Acesso em: 21 fev. 2024.

ALSALAMAH, R. K.; ALENEZI, M. M.; ALSAAB, F. Dandy-Walker syndrome with bilateral choanal atresia: A case report. **International Journal of Surgery Case Reports**, v. 90, p. 106702, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.106702>. Acesso em: 20 fev. 2024.

AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY. Isotretinoin: Patient safety and informed consent. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 76, n. 3, p. 570-571, 2017.

AMERICAN ACADEMY OF DERMATOLOGY ASSOCIATION. **Isotretinoin: Patient safety considerations**. Schaumburg, 2018. Disponível em: <https://www.aad.org/member/practice/managing/medications/isotretinoin/patient-safety>. Acesso em: 24 abr. 2023.

BÉRARD, A.; ORAICHI, D.; BERTRAND, M. Isotretinoin and Pregnancy: A Narrative Review. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 4, p. 77, 2020.

CHEN, Y.; ZHU, J.; ZHANG, D.; HAN, L.; WANG, J.; YANG, W. Refractory psychiatric symptoms and seizure associated with Dandy-Walker syndrome: A case report and literature review. **Medicine**, v. 101, n. 46, p. e31421, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031421>. Acesso em: 21 fev. 2024.

FAKOURI, B.; ESMAEILZADEH, A.; FAKHRAEI, B.; SAFDARI, F. Isotretinoin embryopathy; comparison between patients who received pregnancy prevention protocol and patients who did not receive. **Advances in Biomedical Research**, v. 8, p. 11, 2019.

GAO, Y.; ZHANG, Q.; SUN, X.; WANG, W.; ZHANG, Y.; LIU, Y. Dandy-Walker Syndrome: A Review of the Diagnosis, Etiology, and Prognosis. **Pediatric Neurology**, v. 111, p. 23-29, 2020.

GOYAL, S.; TANEJA, S.; PANDEY, S. Isotretinoin use and pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis. **Indian Dermatology Online Journal**, v. 12, n. 3, p. 286-292, 2021.

LEE, Y. J.; SEO, S. J.; KIM, H. J.; KIM, S. Y. Pregnancy outcomes in women exposed to isotretinoin during pregnancy. **Journal of the European Academy of**

**Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 6, p. e366-e367, 2021.

MCCLELLAND, S., UKWUOMA, O. I., SCOTT, LUNOS, & OKUYEMI, K. S. The natural history of Dandy-Walker syndrome in the United States: A population-based analysis. **Journal of Neurosciences in Rural Practice**, 6(01), 23–26, 2015, Disponível em: <https://doi.org/10.4103/0976-3147.143185>. Acesso em: 13 mar. 2024.

MERLINI, L.; FLUSS, J.; DHOUIB, A.; VARGAS, M. I.; BECKER, M. Mid-hindbrain Malformations Due to Drugs Taken During Pregnancy. **Journal of Child Neurology**, v. 29, n. 4, p. 538–544, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0883073812474345>. Acesso em: 20 fev. 2024.

MONDAL, D.; SHENOY, S.; MISHRA, S. Retinoic Acid Embryopathy. **International Journal of Applied and Basic Medical Research**, v. 7, n. 4, 2017. Disponível em: [https://journals.lww.com/ijab/fulltext/2017/07040/retinoic\\_acid\\_embryopathy.12.aspx](https://journals.lww.com/ijab/fulltext/2017/07040/retinoic_acid_embryopathy.12.aspx)

MONTEAGUDO, A. Dandy-Walker Malformation. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 223, n. 6, p. B38–B41, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2020.08.184>. Acesso em: 19 fev. 2024.

NATIONAL HEALTH SERVICE. Isotretinoin. London, 2022. Disponível em: <https://www.nhs.uk/medicines/isotretinoin/>. Acesso em: 24 abr. 2023.

NGUYEN, T.; LEE, H.; LEE, Y.; KIM, D.; KIM, H. Adverse fetal outcomes associated with isotretinoin use during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 83, n. 6, p. 1667-1676, 2020.

ORIA, M. S.; RASIB, A. R.; PIRZAD, A. F.; WALI IBRAHIM KHEL, F.; IBRAHIM KHEL, M. I.; WARDAK, F. R. A Rare Case of Dandy-Walker Syndrome. **International Medical Case Reports Journal**, v. Volume 15, p. 55–59, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S350858>. Acesso em: 20 fev. 2024.

PALLER, A. S.; SIEGFRIED, E.C.; THIBOUTOT, D.M. Adapalene-benzoyl peroxide, a fixed-dose combination for the treatment of acne vulgaris: results of a multicenter, randomized double-blind, controlled study. **Journal of the American Academy of Dermatology**, v. 57, n. 5, p. 791-799, 2007. doi:10.1016/j.jaad.2007.06.007

SBD. Sociedade Brasileira de Dermatologia. **Isotretinoína**. 2021. Disponível em: <https://www.sbd.org.br/dermatologia/pele/doencas-e-problemas/isotretinoina/>. Acesso em: 25 abr. 2023.

SUN, Y.; WANG, T.; ZHANG, N.; ZHANG, P.; LI, Y. Clinical features and genetic analysis of Dandy-Walker syndrome. **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 23, n. 1, p. 40, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s12884-023-05367-1>. Acesso em: 20 fev. 2024.

TAHERI, A.; ABTAHI, S. H.; HADDADI, K.; GOLCHIN, N.; AREFIAN, E.; EHSANBARI, H. et. al. Dandy-Walker Syndrome: a review of literature from diagnosis to treatment. **Annals of Neurosciences**, v. 27, n. 2, p. 66-75, 2020.

TSIRIKOS, A. I.; WORDIE, S. J. Dandy-Walker Syndrome Associated with Scoliosis: Clinical Presentation, Preoperative Assessment, and Treatment. **Case Reports in Orthopedics**, v. 2020, p. 1–6, 2020. Disponível em: <https://doi.org/10.1155/2020/8874819>. Acesso em: 21 fev. 2024.

WHITEHEAD, M. T. *et al.* Refining the Neuroimaging Definition of the Dandy-Walker Phenotype. **American Journal of Neuroradiology**, v. 43, n. 10, p. 1488–1493, 2022. Disponível em: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7659>. Acesso em: 20 fev. 2024.

ZHANG, N.; QI, Z.; ZHANG, X.; ZHONG, F.; YAO, H.; XU, X.; LIU, J.; HUANG, Y. Dandy–Walker syndrome associated with syringomyelia in an adult: a case report and literature review. **Journal of International Medical Research**, v. 47, n. 4, p. 1771–1777, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1177/0300060518808961>. Acesso em: 20 fev. 2024.

## Apêndice A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA RELATO DE CASO

#### MODELO PARA PAIS OU RESPONSÁVEIS LEGAIS

Título da pesquisa: Síndrome de Dandy Walker associado à isotretinoína: relato de caso com revisão de literatura

Pesquisador(a) Responsável: Rafaela Drumond Araújo

Telefone(s) de contato:

E-mail:

1. Eu, Nália Santos Bozi, estou sendo convidada permitir que o caso clínico de meu filho seja estudado e publicado pelos pesquisadores Fernanda de Carvalho Martins, Giullia Guarnieri Nicchio e Maria Luiza Bergamini Braga, na forma de relato de caso, em encontros científicos e acadêmicos além de possível publicação em revista científica;
2. O objetivo dessa pesquisa é relatar um caso sobre a síndrome de Dandy-Walker em virtude do uso de Isotretinoína no primeiro trimestre da gestação.
3. A participação de meu filho incluirá autorizar coleta de dados dos resultados de exames já realizados para o diagnóstico e as informações contidas na cópia do prontuário médico sobre a doença do meu filho. Além disso cabe a mim responder às perguntas feitas pelos pesquisadores para fornecer informações a respeito da história clínica da doença e da história da gestação. Permitir o uso de imagens, desde que estas sejam apenas para fins científicos e sem ser possível a identificação do meu filho.
4. Ao participar desta pesquisa a Sra. bem como seu filho podem não ter nenhum benefício direto. Entretanto, as informações adquiridas poderão proporcionar um maior conhecimento dos aspectos relacionados à sua condição clínica e com isso contribuir com a literatura médica para que o estudo deste caso possa beneficiar além de você outros pacientes e possíveis benefícios da realização desse estudo, quando existirem, serão compartilhados e discutidos comigo;
5. Os riscos ou desconfortos que podem ocorrer, se eu concordar que meu filho participe deste estudo, porém não haverá riscos para o paciente pois apenas será relatado seu caso de forma anônima, além disso posso criar expectativas de que essa pesquisa possa melhorar a condição clínica de meu filho, entretanto não haverá benefício direto para o participante desse estudo, porém o estudo irá contribuir para melhoria no atendimento, ou para discussão de caso.
6. Estou ciente de que os procedimentos adotados nesta pesquisa obedecem aos Critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos conforme Resolução nº. 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e, portanto, esta pesquisa não oferece riscos à dignidade de meu filho. Ao participar não sofreremos nenhum preconceito, discriminação ou desigualdade social;

7. Tenho liberdade de não querer participar desse estudo agora ou em qualquer parte da pesquisa, sem qualquer prejuízo. Sempre que quiser poderei pedir mais informações sobre este estudo através do telefone dos pesquisadores;
8. Não terei nenhum tipo de despesa se escolher participar desta pesquisa e também não terei nenhum ganho material por aceitar participar. Se por causa dessa pesquisa eu tiver alguma despesa essa será reembolsada pelos responsáveis por essa pesquisa;
9. Qualquer dúvida quanto aos direitos de meu filho participante desta pesquisa, ou se sentir que fomos colocados em riscos não previstos, eu poderei contatar um Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos para esclarecimentos. Abaixo informações do CEP referência dos pesquisadores.

### CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Esclareço que li as informações acima, recebi as explicações sobre a natureza, os riscos e benefícios da pesquisa. Comprometo-me a colaborar voluntariamente autorizando meu filho e compreendo que posso retirar meu consentimento e interrompê-lo a qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefício.

Ao assinar duas vias deste termo, não estou desistindo de quaisquer direitos meus. Uma via deste termo me foi dada e a outra arquivada.

Nome do Responsável pelo participante: Nádia Santos Bezj  
Assinatura do Responsável pelo participante: Nádia Santos Bezj  
CPF: 089.301.096-08 Data 1 / 1

Nome do pesquisador responsável: Rafaela Steumond Araújo  
Assinatura do pesquisador responsável (quando aplicável): Rafaela  
CPF: 089.360.116-00 Data 11/08/2022