

# INSUFICIÊNCIA AGUDA HEPÁTICA ASSOCIADA AO ÁCIDO VALPRÓICO NA INFÂNCIA

## RELATO DE TRÊS CASOS

SÉRGIO A. ANTONIUK\*, ISAC BRUCK\*, LÉO RICARDO HÖNNICKE\*\*,  
LUZILMA TEREZINHA FLENIK MARTINS\*\*\*, JOSÉ EDUARDO CARREIRO\*\*\*\*, RUBENS CAT\*\*\*\*

---

**RESUMO** - Relatamos três casos da insuficiência aguda hepática associada ao uso de ácido valpróico (AVP) em crianças epiléticas. A idade variou de 2 anos e 8 meses a 5 anos e 1 mês. Todos os pacientes apresentavam epilepsia de difícil controle e dois deles tinham desenvolvimento psicomotor severamente comprometido. O AVP foi usado em associação com outros antiepiléticos (carbamazepina em dois, fenobarbital em um). Todos os pacientes apresentaram sinais clínicos de insuficiência hepática. Vômitos, edema e icterícia foram os sinais iniciais. Febre ocorreu em dois pacientes. Os exames laboratoriais mostraram transaminases pouco aumentadas (inferiores a 194 U/l) e níveis de bilirrubina entre 5,5 e 19,8 mg%. Um dos pacientes usava a droga há 12 meses e os dois outros, há menos de 6 meses. Dois pacientes apresentaram resolução do quadro hepático após a retirada da droga e um faleceu. Com este relato, salientamos a toxicidade do AVP em crianças epiléticas mesmo acima de dois anos de idade, principalmente em uso de politerapia, com comprometimento neurológico, e que o quadro pode ser reversível com a retirada da droga.

**PALAVRAS-CHAVE:** ácido valpróico, toxicidade, insuficiência hepática.

### **Acute hepatic failure with valproic acid in children: report of three cases**

**ABSTRACT** - We report the cases of three epileptic children who developed hepatotoxicity induced by valproic acid. Two patients had developmental delay. Including the one who died, all patients were receiving polytherapy (carbamazepine in two and phenobarbital in one). The patients age ranged from 2 years and 8 months to 5 years and 1 month. The onset of hepatic complications occurred within 6 months of valproate therapy in two patients and 12 months in one. All patients developed the classical clinical signs of hepatotoxicity. Vomiting, edema and jaundice were the initial symptoms. Fever occurred in two patients. The serum levels of glutamic oxaloacetic transaminase were mildly elevated with a maximum of 194 IU. The bilirubin levels ranged from 5.5 to 19.8 mg%. Two patients recovered clinically and showed normalization of the laboratory abnormalities and one had fatal course. The hepatotoxicity must be considered as a side effect of valproic acid mainly in children under two years age, with polytherapy regimen and neurologic damage. The hepatic insufficiency can be reversible.

**KEY WORDS:** valproic acid, toxicity, hepatic failure.

---

O ácido valpróico (AVP) é um antiepilético usado há mais de vinte anos, com excelente eficácia. Apresenta, porém, efeitos colaterais importantes, predominando plaquetopenia, hipofibrinogenemia, insuficiência hepática e pancreática<sup>3,7,9</sup>. Existem descritos mais de 100 casos de toxicidade fatal<sup>7,9</sup>, porém nenhum na literatura nacional.

---

Estudo realizado no Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná, Curitiba: \*Professor Assistente de Neuropediatria; \*\*Médico Residente; \*\*\*Professor Assistente de Infectologia Pediátrica; \*\*\*\*Professor Assistente de Cuidado Intensivo Pediátrico. Aceite: 9-maio-1996.

Dr. Sérgio A. Antoniuk - Rua Bom Jesus 820 - 80035-010 Curitiba PR - Brasil.

Registramos três casos de insuficiência hepática (dois reversíveis e um fatal que apresentava também plaquetopenia e hipofibrinogenemia) relacionados ao uso da droga em crianças epiléticas.

## RELATO DOS CASOS

**Caso 1.** FCA, 3 anos e 5 meses, sexo feminino, apresentava atraso no desenvolvimento psicomotor (DPM), crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas e mioclonias; utilizava fenobarbital 3 mg/kg/dia há 2 anos e ácido valpróico 30 mg/kg/dia há 3 meses. Manifestou vômitos, edema de face, icterícia, evoluindo para anasarca, colúria, icterícia importante, apatia e hematomas difusos. Ausência de visceromegalias. Exames complementares - plaquetas 34000/mm<sup>3</sup>, TAP 77 segundos (s) (controle: 3s), KPTT >100s (controle: 36s), TT >100s (controle: 16s), fibrinogênio <10 mg% (normal: 238 mg%); bilirrubinas: totais 19,8 mg%, direta 9,08 mg%, indireta 10,76 mg%; SGOT 54 U/l, SGPT 22 U/l; marcadores para hepatites virais: negativos. Evolução: óbito 30 dias após o início do quadro.

**Caso 2.** JWG, 2 anos e 8 meses, sexo masculino, apresentava síndrome de West, com atraso importante do DPM; utilizando ácido valpróico 37 mg/kg/dia há 6 meses e carbamazepina 20 mg/kg/dia há 1 mês. Surgiram icterícia, palidez, vômitos, febre, colúria e acolia fecal, edema maleolar e hepatoesplenomegalia. Quinze dias antes, quadro de IVAS, com febre e "rash" na face, tronco e membros. Exames complementares - plaquetas: 144000/mm<sup>3</sup>, TAP 19s (controle: 12s), KPTT 70s (controle: 34s), TT 20s (controle: 16s); bilirrubinas: totais 12 mg%, direta 8 mg%, indireta 4 mg%; SGOT 194 U/l, SGPT 264 U/l; biópsia hepática: necrose hepática em pontes e colestase (compatível com intoxicação medicamentosa); marcadores para hepatites virais: negativos. Evolução: alta após 4 dias da retirada das drogas, com melhora clínica e laboratorial.

**Caso 3.** ACC, 5 anos e 1 mês, sexo masculino, com epilepsia localizada de difícil controle, recebendo ácido valpróico 45 mg/kg/dia e carbamazepina 25 mg/kg/dia há 12 meses. Apresentou insuficiência respiratória, dor torácica ventilatório-dependente, vômitos, febre, colúria, sonolência, icterícia; ausência de visceromegalias. Exames complementares - plaquetas 79000/mm<sup>3</sup>, TAP 31s, (controle : 13s), KPTT 50s (controle: 34s), TT 23s (controle: 18s), fibrinogênio 512 mg% (normal: 238 mg%); bilirrubinas: totais 5,5 mg%, direta 3,25 mg%, indireta 2,25 mg%; fosfatase alcalina 438 U/l, SGOT 54 U/l, SGPT 8 U/l; marcadores para hepatites virais: negativos; raio X de tórax: condensação do lobo superior direito. Evolução: alta após 8 dias da retirada das drogas antiepiléticas, com melhora clínica e laboratorial.

## DISCUSSÃO

O AVP é um antiepilético muito utilizado, com excelentes resultados, mas pode apresentar efeitos colaterais importantes. A insuficiência hepática é o mais grave deles, podendo ocorrer apenas elevação das enzimas hepáticas, ou até óbito<sup>4,7,9</sup>. Alguns autores descreveram disfunções hepáticas reversíveis relacionadas à dose, nas quais a redução ou suspensão da droga normaliza as enzimas hepáticas<sup>5,11</sup>. Entretanto, existe uma forma não relacionada à dose, em que a toxicidade hepática tem causado lesão irreversível, com evolução fatal<sup>7,9,13</sup>. A incidência de insuficiência hepática fatal nos pacientes que utilizam AVP é de 1:49000<sup>3</sup>. O grupo de maior risco é composto por crianças menores de 2 anos de idade, com deficiência mental, que utilizam a droga em politerapia, com tempo de utilização menor que 6 meses<sup>4,7</sup>. Neste grupo, a incidência de casos fatais é de 1:800<sup>3</sup>.

Os pacientes descritos apresentavam epilepsia de difícil controle e recebiam politerapia (dois deles utilizavam também carbamazepina e o outro, fenobarbital). Os Pacientes 1 e 2 mostravam importante atraso no DPM. Duas crianças, inclusive o caso fatal, tomavam a medicação há menos de 6 meses. Devemos ressaltar que os Pacientes 2 e 3, que utilizavam doses relativamente baixas em politerapia, obtiveram regressão clínica e laboratorial após a retirada das drogas (provavelmente dose-dependentes) O Paciente 1 faleceu (reação idiossincrásica, não dose-dependente).

Nossos pacientes estavam fora da faixa etária de maior risco. Isto se deve ao fato de raramente indicarmos esta medicação, principalmente em politerapia, em crianças abaixo de dois anos. Assim, a idade limite de 2 anos deverá ser considerada com ressalvas. Nos relatos em crianças, após 1988, os casos fatais ocorreram em pacientes com mais de dois anos e adultos jovens em 2/3 dos casos<sup>7</sup>.

As manifestações iniciais de falência hepática consistem de náuseas, vômitos, anorexia, letargia, edema, icterícia e coma. Aumento na frequência das crises epiléticas geralmente está associado aos

primeiros sintomas<sup>1,4,7</sup>. Febre, precedendo ou durante o quadro, deve ser considerada fator de risco para hepatotoxicidade grave<sup>7</sup>, embora tal gravidade não tenha se manifestado nos nossos Pacientes 2 e 3 que apresentaram febre.

Embora anormalidades nos testes de função hepática (transaminases, bilirrubinas, tempo de protrombina, fibrinogênio, amônia) possam prever uma complicação hepática, o adequado conhecimento dos sintomas clínicos iniciais de insuficiência hepática mostrou-se mais importante que os testes laboratoriais na detecção precoce e prevenção de complicações<sup>1,4,7</sup>.

Pacientes assintomáticos ou com discretos sintomas clínicos (anorexia e náuseas), com leves alterações nos exames (como transaminases elevadas até 3 vezes acima do nível considerado normal), deverão ser acompanhados, sem descontinuidade do AVP<sup>1,7</sup>. Por outro lado, se os sinais clínicos forem acompanhados de achados laboratoriais anormais (transaminases acima de 3 vezes, distúrbio de coagulação, aumento de bilirrubinas e amônia), suspensão imediata do AVP e internação hospitalar deverão ser indicados. Devemos considerar que os Casos 1 e 2 não apresentaram níveis elevados das enzimas, achado que reforça a importância dos sintomas clínicos no seguimento desses pacientes<sup>2,8,12</sup>.

A patogênese da insuficiência hepática durante o tratamento com AVP permanece desconhecida<sup>7</sup>. Defeitos metabólicos (por exemplo deficiências de carnitina e redução de coenzima A) são descritos. O papel dos metabólitos do AVP em hepatotoxicidade tem recebido muita atenção nos últimos anos. Em intoxicações fatais o metabólito 4-ene-AVP pode ser detectado em todos os pacientes. Isto não ocorreu em pacientes epiléticos tratados com AVP e que não apresentaram efeitos colaterais<sup>7</sup>. Porém, em outras séries estes achados não foram confirmados<sup>5,10</sup>. O achado anátomo-patológico mais frequente é a esteatose microvesicular, geralmente acompanhada de necrose semelhante à encontrada na síndrome de Reye<sup>4,7,13</sup>. No Caso 2, a biópsia demonstrou necrose e colestase, não compatíveis com Síndrome de Reye, mas com intoxicação medicamentosa.

O uso de AVP deverá ser evitado em pacientes com os fatores de risco relacionados a seguir: crianças menores de dois anos de idade com lesão cerebral e em politerapia; pacientes com doença hepática prévia ou história de familiares com hepatopatia. Em qualquer idade deve-se monitorizar clinicamente a presença de sintomas como náuseas, vômitos, cefaléia, apatia, letargia, edema, anorexia, icterícia, aumento da frequência das crises, principalmente após doença febril, associados ou não a alterações laboratoriais. Na presença desses sintomas, o AVP deverá ser descontinuado<sup>1,3,4,7</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Clancy RR. Valproate: an update. The challenge of modern pediatric seizure management. *Curr Probl Pediatr* 1990;20:160-233.
2. Covanis A, Gupta AK, Jeavons. PM. Sodium Valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia* 1982;23:693-720.
3. Dreifuss FE, Langer DH, Moline KA, Maxwell JE. Valproic acid hepatic fatalities: II. US experience since 1984. *Neurology* 1989;39:201-207.
4. Dreifuss FE, Santilli N, Langer DH, Sweeney KP, Moline KA, Menander KB. Valproic acid hepatic fatalities: a retrospective review. *Neurology* 1987;37:379-385.
5. Eadie MJ, McKimmon GE, Dunstan PR, McLanghlin D, Dickinson RG. Valproate metabolism during hepatotoxicity associated with the drug. *QJ Med* 1990;284:1229-40.
6. Galdames PD, Silva CR, Aguilera LO, Chesta JR. Hepatotoxicidad inducida por ácido valproico en adultos: presentacion de tres casos. *Rev Med Chile* 1993;121:1432-1436.
7. König SA, Siemes H, Bläker F et al. Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities. *Epilepsia* 1994;35:1005-1015.
8. Rangel RJ, Warner JJ, Wilder BJ. Valproic acid encephalopathy. *J Epilepsy* 1988;1:179-202.
9. Scheffner D, König S, Rautenberg-Ruland I, Kochen W, Hofmann J, Unkelbach S. Fatal liver failure in 16 children with valproate therapy. *Epilepsia* 1988;29:530-542.
10. Siemes H, Nav H, Schultze K et al. Valproate metabolites in various clinical conditions of probable valproate-associated hepatotoxicity. *Epilepsia* 1983;34:332-346.
11. Sussman NM, McLain LW. A direct hepatotoxic effect of valproic acid. *AMA* 1979;242:1173-1174.
12. Triggs WJ, Bohan TP, Lin SN, Willmore LJ. Valproate - induced coma with ketosis and carnitine insufficiency. *Arch Neurol* 1990;47:1131-1133.
13. Zimmermann HJ, Ishak K. Valproate-induced hepatic injury: analysis of 23 fatal cases. *Hepatology* 1982;2:591-597.