

PANCREATITE NECRO-HEMORRÁGICA FATAL ASSOCIADA AO USO DE VALPROATO DE SÓDIO

Relato de caso

Renato P. Munhoz¹, Mara Lucia S.F. dos Santos², Otto Jesus Hernández-Fustes³

RESUMO - Das complicações idiossincrásicas do uso do VPA, a pancreatite é a mais rara, porém não menos importante pelo curso potencialmente fatal. Relatamos caso de paciente de 5 anos de idade, com diagnóstico de epilepsia desde os 3 anos de idade, em uso de CBZ e PB que, após estado de mal epilético três meses atrás, iniciou tratamento com dose de 40 mg/kg/dia de VPA, associado a CBZ 20 mg/kg/dia e PB 3 mg/kg/dia em retirada. Reinternando por vômitos, dor abdominal, febrícula, abdome tenso, doloroso e amilase de 288 UI, evoluiu com hemorragia digestiva alta, choque e amilase de 564 UI. Submetido a laparotomia exploradora, observaram-se ascite hemorrágica, hematoma retroperitoneal, aumento da cabeça do pâncreas com edema e hemorragia, com diagnóstico de pancreatite necro-hemorrágica. Evoluiu a óbito. Complicações pancreáticas do uso do VPA flutuam entre hiperamilasemia assintomática e pancreatite aguda fulminante. No caso relatado, encontramos dados congruentes com a literatura, existindo 7 casos semelhantes descritos, 4 com óbito.

PALAVRAS-CHAVE: pancreatite necrosante aguda, ácido valpróico, epilepsia.

Necro-hemorrhagic pancreatitis related to sodium valproate: case report

ABSTRACT - Among the idiosyncratic reactions related to VPA, pancreatitis is the most rare and less remembered event though its potentially fatal course. We report the case of a 5 year-old boy with epilepsy treated with VPA 40 mg/kg/day associated with CBZ 20 mg/kg/day and PB 3 mg/kg/day, admitted for vomiting, abdominal pain, low grade fever, abdominal tension and amylase of 288 UI. On evolution presented upper digestive hemorrhage, shock and amylase of 564 UI. The patient was submitted to exploratory laparotomy with findings of hemorrhagic ascitis, retroperitoneal hematoma, increased volume of pancreas with edema and hemorrhage leading to diagnosis of necro-hemorrhagic pancreatitis and a fatal course. Pancreatic complications are well known complications related to VPA treatment and may vary between asymptomatic hyperamylasemia to fatal acute pancreatitis. The characteristics of our patient correlates with the data on literature: we found 7 similar cases reported, 4 of which died.

KEY WORDS: acute-necrotizing pancreatitis, valproic acid, epilepsy.

A epilepsia, por sua frequência e importância em nossa população, é alvo de constante atenção na rotina médica. Nos Estados Unidos estima-se que cerca de 1% da população seja portadora dessa doença aos 20 anos de idade, dado que revela a importância do conhecimento profundo de seu tratamento¹. Este, por sua vez, pode ser dividido em três pontos: o uso de drogas antiepilépticas, o tratamento cirúrgico e a remoção de fatores causais ou precipitantes^{1,2}. Na maioria dos casos, a epilepsia é tratada com fármacos. Após 1912, quando foram descritas as propriedades antiepilépticas do fenobarbital, surgiram mais de trinta novas drogas com algum efeito anticomitial, dentre elas um ácido carboxílico de cadeia ramificada, o ácido valpróico (VPA)³⁻⁵.

Seu mecanismo de ação exato é desconhecido, porém existem fortes evidências de interação com o metabolismo do ácido gama-aminobutírico (GABA). Dois sítios de ação são mais aceitos: um, na fenda sináptica, pelo aumento dos níveis do GABA secundário à inibição de duas enzimas responsáveis pela sua degradação (GABA-transaminase e succino-semialdeído desidrogenase) e outro, pós-sináptico, relacionado com maior resposta neste local ao estímulo do neurotransmissor^{3,4}.

Os efeitos tóxicos do VPA podem estar relacionados à dose ou a reações idiossincrásicas. As primeiras são encontradas geralmente no primeiro mês de tratamento ou após aumento de sua concentração sérica, são leves e respondem ao ajuste da dose. As

Serviço de Neuropediatria do Hospital Infantil Pequeno Príncipe e Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Cajuru da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (PUCPR), Curitiba PR, Brasil: ¹Residente de Neurologia; ²Neuropediatria; ³Neurologista, Chefe do Serviço de Neurologia.

Recebido 16 Fevereiro 2001, recebido na forma final 10 Maio 2001. Aceito 22 Maio 2001.

Dr. Renato P. Munhoz - Serviço de Neurologia do Hospital Universitário Cajuru da PUCPR - Av. São José 300 - 80050-350 Curitiba PR- Brasil.

mais encontradas são sonolência, anorexia, náuseas, vômitos, eructação, pirose, dor abdominal, diarreia, ataxia, nistagmo, diplopia, tremor fino e asterixis^{1-4,6}. As reações idiossincrásicas são as mais variadas: aumento de peso, mais comum em mulheres e ocorrendo em 26% dos adultos e 15% das crianças, aumento do apetite, alterações capilares com afinamento, ondulação e alopecia, amenorreia, erupções cutâneas, edema facial e nos membros em crianças usando VPA por mais de 1 ano, hiperamonemia por interferência no ciclo da uréia, levando à diminuição do nível de consciência e mal-estar, hiperglicemia e diminuição dos níveis plasmáticos de carnitina^{3,4}. As complicações idiossincrásicas que merecem maior atenção por serem potencialmente mais graves e até fatais são as hematológicas, hepáticas e pancreáticas. A alteração hematológica mais frequente é a trombocitopenia, que pode ou não estar associada a inibição da agregação plaquetária. A hepatotoxicidade, certamente a complicação mais conhecida e temida quando se prescreve o VPA, ocorre mais frequentemente nos primeiros 6 meses de tratamento; estão mais susceptíveis as crianças com menos de 2 anos de idade e aqueles que recebem politerapia. A hepatotoxicidade geralmente situa-se entre dois extremos: de um lado, a elevação assintomática dos níveis séricos de enzimas hepáticas que ocorre em 15 e 30% dos pacientes nos meses iniciais de tratamento; do outro, a hepatite fulminante, rara e quase sempre fatal que ocorre por produção de um metabólito tóxico aberrante. A lesão hepática mostra alterações semelhantes à síndrome de Reye e o exame patológico revela vários graus de esteatose micronodular. Excetuando-se as situações mais graves, a maioria dos casos é revertida com a suspensão da droga^{1,3,5,6}.

Das complicações idiossincrásicas do uso do VPA, a pancreatite é a mais rara e menos lembrada, porém não menos importante por seu curso potencialmente fatal em poucas horas. Ilustrando essa situação dramática, descrevemos o caso de um paciente acompanhado pelo Serviço de Neuropediatria do Hospital Infantil Pequeno Príncipe (HIPP) por epilepsia, recebendo a dose recomendada de VPA, que apresentou quadro fulminante e fatal de pancreatite necro-hemorrágica.

CASO

Paciente, masculino, 7 anos e 2 meses de idade, branco, natural e procedente de Curitiba/PR, estudante, sem doença prévia, com desenvolvimento psicomotor normal. Em 18/3/98 apresentou crise parcial motora com generalização secundária. Foi internado no HIPP, investigado pelo protocolo do serviço, com exame de líquido cefalorraquidiano (LCR) normal, tomografia de crânio normal e ele-

trencefalograma mostrando alentecimento da atividade de base com atividade epileptogênica multifocal. Recebeu alta usando dose de fenobarbital compatível com a massa corporal. Em 6/7/1999 apresentou segunda crise com os mesmos padrões do primeiro episódio, recebendo alta com fenobarbital 5 mg/kg/dia em esquema de retirada e carbamazepina 15 mg/kg/dia. Em 19/12/1999 foi internado novamente no HIPP por estado de mal-epiléptico, sendo necessário internamento em unidade de terapia intensiva (UTI) por 6 dias em coma barbitúrico. Recebeu alta no dia 1/1/2000 usando carbamazepina 20 mg/kg/dia, fenobarbital 3 mg/kg/dia e valproato de sódio 40 mg/kg/dia.

Internado no HIPP o dia 17/3/2000 com quadro de dor abdominal difusa com 6 horas de evolução, tipo pontada, de forte intensidade, sem fator de melhora, piorando com alimentação e palpação principalmente da região epigástrica. Negava fator desencadeante. Concomitante à dor, referia mal-estar, náuseas e vômitos de conteúdo alimentar. Ao exame apresentava dados vitais normais, exceto por febrícula (37,4°C), abdome tenso, com dor à palpação difusa, mais intensa na região epigástrica, ruídos hidro-aéreos presentes porém diminuídos, sem visceromegalias e sinal de Blumberg ausente. Foram realizados exames, que mostraram amilase de 288 UI, bilirrubina total de 1,4 e gasometria que revelou acidose metabólica discreta. No dia 18/3/2000 apresentou quadro súbito de hemorragia digestiva alta de grande volume, evoluindo com choque hipovolêmico. Novos exames foram realizados, tendo mostrado amilase de 568UI e ecografia abdominal sugestiva de abdome agudo perfurativo. Foi imediatamente transferido para a UTI. No dia 19/3/2000 às 11:30h foi submetido a laparotomia exploradora, tendo sido evidenciados ascite hemorrágica volumosa, hematoma retroperitoneal, aumento de volume da cabeça do pâncreas com edema e hemorragia, levando ao diagnóstico de pancreatite necro-hemorrágica. Não foi encontrada perfuração gástrica. Às 13:40h do mesmo dia foi readmitido na UTI em pós-operatório imediato de laparotomia exploradora e às 17:00h apresentou bradicardia com baixo débito, evoluindo para parada cardio-respiratória e óbito.

DISCUSSÃO

Descrevemos um caso de pancreatite necro-hemorrágica fulminante durante o tratamento de epilepsia com VPA. A pancreatite aguda (PA) tem espectro patológico que apresenta desde a pancreatite edematosa, que é doença leve e auto-limitada, até a pancreatite necrosante, em que ocorre destruição acinar, e a pancreatite hemorrágica caracterizada por sangramento no pâncreas e retroperitoneo. A doença é a consequência da ativação precoce de grânulos de zimogênio, liberando proteases que digerem a glândula e o tecido circunjacente. As causas mais comuns, responsáveis por 90% dos casos de PA, são os cálculos biliares, álcool e doença

idiopática. Outras causas bem menos frequentes são trauma, infecções, pós-operatório, exames contrastados do sistema biliar e uso de medicamentos⁷.

Os dados de literatura a respeito do papel do VPA entre as drogas que podem levar à PA são poucos e os artigos publicados sobre o assunto relatam, em sua maioria, casos isolados⁸⁻¹⁴. A primeira descrição na América Latina foi feita no Brasil em 1986, 5 anos após o início da comercialização deste medicamento⁸. Os dois únicos artigos que avaliam dados de número maior de pacientes são os de Asconape et al.¹⁵ e Binek et al.¹⁶. O primeiro, realizado em 1993, reúne dados de 39 pacientes que apresentaram o quadro de PA durante o uso de VPA para tratamento de epilepsia. Correspondem aos 24 casos descritos na literatura médica, 12 casos coletados numa pesquisa com 366 médicos e três casos atendidos pelos autores. O segundo artigo, publicado em 1991, relata um caso de PA e insuficiência hepática durante o uso de VPA e soma estes dados aos de outros cinco atendidos pelos autores e aos 24 descritos na literatura até o ano citado.

Ambos apresentaram conclusões semelhantes: não houve diferença entre os sexos, pode ocorrer em qualquer idade mas a frequência foi maior em pacientes jovens: 33,3% dos casos ocorreram na primeira década e 77% antes dos 20 anos; maior risco no início do tratamento: 43,8% dos casos ocorreram durante os três primeiros meses e entre 68,8 e 72% no primeiro ano e a partir deste período de tratamento o risco diminui sensivelmente. Politerapia com 2 a 5 drogas para o tratamento de epilepsia foi encontrada em 76% dos pacientes, sendo as drogas mais frequentemente usadas: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital ou um benzodiazepínico; 56,7% dos pacientes recebiam doses de VPA entre 20 e 60 mg/kg/dia. Encefalopatia crônica progressiva ou não progressiva foi detectada em 41% dos casos. Entre os 366 médicos pesquisados no primeiro artigo, 10,9% reportaram algum caso de elevação da amilase sérica assintomática. Nesses casos e naqueles em que ocorreu PA leve ou moderada, a reação foi revertida rapidamente após a suspensão do VPA e a reintrodução da droga foi desencorajada pelo risco de recorrência. Mortalidade ocorreu em torno de 20% dos casos e outras complicações como ascite, derrame pleural ou pericárdico, infecções e pseudocisto ocorreram em 40% dos casos que não evoluíram para óbito^{15,16}.

No caso por nós relatado, encontramos dados que estão em congruência plena com os da literatura citada acima: paciente jovem; na primeira década de vida (7 anos e 2 meses de idade); usando dose apropriada de VPA em politerapia com outras duas drogas antiepilépticas; que durante os 3 primeiros

meses do início do tratamento (2 meses e 17 dias) apresentou quadro clínico com queixas de dor epigástrica, náusea, vômitos e prostração; com hiperamilasemia, hiperglicemia, aumento discreto das transaminases; que evoluiu em pouco mais de 48h após início dos sintomas para óbito por complicações hemodinâmicas após comprovação de PA necrohemorrágica por laparotomia exploradora. Existem sete casos da ocorrência deste tipo de complicação descritos na literatura^{8,11,12,15,16}, quatro deles evoluindo para óbito.

O VPA é uma droga indispensável e muitas vezes insubstituível no arsenal terapêutico não só da epilepsia mas também de outras doenças frequentes na prática médica. A solução do eterno dilema "risco/benefício" nesse caso parece estar num ponto: permanecer alerta quanto aos sintomas (dor abdominal, náusea e vômitos) com observação mais estrita daqueles pacientes com maior risco definidos acima, visando intervenção imediata e suspensão do medicamento prevenindo complicações. No caso de um paciente que apresentou episódio de pancreatite associado ao VPA, a droga deve ser evitada no futuro em face ao alto risco de recorrência¹¹. Quando não houver alternativa, pode-se tentar sua reintrodução tendo a relação de risco e benefício sido discutida claramente^{11,15}.

REFERÊNCIAS

- Adams RD, Victor M, Ropper AH. Principles of neurology. 6.Ed. New York: Mc Graw-Hill, 1997:338.
- Menkes JH, Jankar R. Paroxysmal disorders. In Menkes JH Textbook of child neurology. 5.Ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1995:724-814.
- McNamara RJ. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. In Molinoff PB, Ruddon RW, Gilman AG (eds.). Goodman & Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 9.Ed. New York: McGraw-Hill, 1995:461-486.
- Porter RJ, Pitlick WH. Antiepileptic drugs. In Katzung BG (ed). Basic and clinical pharmacology. 7.Ed. Los Altos: Lange, 1997:300-329.
- Theodore WH, Porter RJ. Epilepsy: 100 elementary principles.3.Ed. London: W.B. Saunders, 1995:122-125.
- Kriel RL, Cloyd JC. Antiepileptic drug therapy in children: pharmacokinetics, adverse effects and monitoring. In Swaiman KF (ed). Pediatric neurology: principles and practice.3.Ed. St. Louis: Mosby,1999:583-609.
- Greenberger NJ, Toskes PP, Isselbacher KJ. Acute and chronic pancreatitis. In Isselbacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL (eds) Harrison's principles of internal medicine. 14.Ed. New York: McGraw-Hill, 1997:1520-1531.
- Tannhauser Barros HM, Guardão Barros EJ, Abreu Carvalho JT. Pancreatite aguda associada ao uso de valproato de sódio. Rev Assoc Med Bras 1986;32:33-34.
- Batalden PB, Van Dyne BJ, Cloyd J. Pancreatitis associated with valproic acid therapy. Pediatrics 1979;64:520-522.
- Camfield PR, Bagnell P, Camfield CS. Pancreatitis due to valproic acid. Lancet 1979;1:1198-1199.
- Bahamonde Carrasco A, Moran Blanco A, Olcoz Goni JL. Acute pancreatitis caused by valproic acid: a propos a case. Gastroenterol Hepat 1996;19:253-254.
- Rosenberg HK, Ortega W. Hemorrhagic pancreatitis in a young child following valproic acid therapy: clinical and ultrasonic assessment. Clin Pediatr 1987;26:98-101.
- Talwar D. Valproate-associated acute pancreatitis in a patient with neuronal ceroid lipofuscinosis. J Child Neurol 1994;9:36-37.
- Ford DM, Portman RJ, Lum GM. Pancreatitis in children on chronic dialysis treated with valproate. Pediatr Nephrol 1990;4:259-261.
- Asconape JJ, Perny JK, Dreifuss FE, Riela A, Mirza W. Valproate-associated pancreatitis. Epilepsia 1993;34:177-183.
- Binek J, Hany A, Heer M. Valproic-acid-induced pancreatitis: case report and review of literature. J Gastroenterol 1991;13:690-693.