

# HIPERAMONEMIA SECUNDÁRIA AO USO TERAPÊUTICO DE ÁCIDO VALPRÓICO

## Relato de caso

Marlene de Fátima Turcato<sup>1</sup>, Regina Maria França Fernandes<sup>2</sup>,  
Lauro Wichert-Ana<sup>3</sup>, Carolina Araújo Rodrigues Funayama<sup>4</sup>

**RESUMO** - O ácido valpróico tem sido amplamente utilizado no tratamento da epilepsia, sendo usualmente bem tolerado, não obstante alguns efeitos colaterais que lhe são atribuídos. Um efeito ainda pouco conhecido é a hiperamonemia, independente da hepatotoxicidade da droga. A hiperamonemia se estabelece no início ou no decurso do tratamento, sendo caracterizada por vômitos, alteração progressiva da consciência, sinais neurológicos focais e aumento na frequência das crises epiléticas. Descrevemos o caso de menino de seis anos de idade que desenvolveu hiperamonemia pelo uso terapêutico de ácido valpróico. Os exames descartaram aminoacidopatias, acidemias orgânicas e distúrbios do ciclo da uréia, sendo a hipótese de efeito secundário reiterada pela normalização da concentração sanguínea de amônia, após a retirada do medicamento. Os mecanismos da hiperamonemia são discutidos, concluindo-se que o monitoramento da amônia é importante nos pacientes que utilizam o ácido valpróico.

**PALAVRAS-CHAVE:** hiperamonemia, encefalopatia, ácido valpróico, epilepsia.

### Hyperammonemia secondary to the use of valproic acid: case report

**ABSTRACTS** - Valproic acid has been widely used for the treatment of epilepsy. Although it is usually well tolerated, it has been associated with some side effects. A poorly studied side effect is the hyperammonemia, which is independent of the drug's hepatotoxic action. The hyperammonemia may occur just after the beginning or during the treatment and is characterized by vomiting, progressive impairment of consciousness, focal neurologic signs and increased seizure frequency. We report on a 6-year-old boy who presented with hyperammonemia during the use of valproic acid within the therapeutic range. Complementary investigation was negative for aminoacidopathy, organic acidemia and urea cycle disorders. The hypothesis of secondary effect to the valproic acid was reinforced by the normalization of ammonia levels after drug withdrawal. The pathogenesis of valproate-induced hyperammonemia has been discussed. We conclude that routine monitoring of ammonia blood concentration is strongly recommended in patients under valproic acid treatment.

**KEY WORDS:** hyperammonemia, encephalopathy, valproic acid, epilepsy.

O ácido valpróico representa uma das principais drogas no tratamento da epilepsia, sendo eficaz tanto para crises generalizadas como parciais. Além disso, vem tendo crescente utilização em outras afecções, principalmente transtornos psiquiátricos. Estruturalmente, o ácido valpróico corresponde ao 2-propil-pentanóico, um ácido graxo de cadeia curta ramificada, metabolizado por conjugação com o ácido glicurônico,  $\beta$ -oxidação mitocondrial e ômega-oxidação dependente do citocromo P450<sup>1</sup>. Uma fração da droga se liga à carnitina. Usualmente bem tolerado, alguns efeitos colaterais são, entretanto, atribuídos ao ácido valpróico, como distúrbios gastrointestinais, ganho de peso, queda de cabelos,

pancreatite e hepatotoxicidade. Um efeito ainda pouco conhecido, porém relativamente freqüente, é o potencial para o desenvolvimento de hiperamonemia, que pode evoluir para quadros variáveis de encefalopatia.

O presente relato de caso tem por objetivo descrever a evolução e o diagnóstico diferencial de um paciente que desenvolveu hiperamonemia secundariamente ao uso de ácido valpróico, em doses terapêuticas, revisando-se os mecanismos deste distúrbio.

### CASO

Menino, filho de primos em primeiro grau. Nasceu em boas condições, sem intercorrências, iniciando crises epi-

Departamento de Neurologia, Psiquiatria e Psicologia Médica. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil (HCFMRP-USP): <sup>1</sup>Médica Assistente Doutora, responsável pelo Ambulatório de Erros Inatos do Metabolismo; <sup>2</sup>Docente, responsável pelo Ambulatório de Epilepsia Infantil; <sup>3</sup>Médico Assistente, Centro de Cirurgia da Epilepsia; <sup>4</sup>Docente, responsável pelo Serviço de Neurologia Infantil.

Recebido 6 Setembro 2004. Aceito 9 Dezembro 2004.

Dr. Marlene de Fátima Turcato - Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto - 14048-900 Ribeirão Preto SP - Brasil. E-mail: mturcato@rnp.fmrp.usp.br

lépticas precocemente, no período neonatal, caracterizadas por alteração da consciência, hipertonia dos membros e clonias generalizadas, em elevada frequência. Inicialmente o paciente foi medicado com fenobarbital, sendo, nos meses seguintes, acrescentados carbamazepina e ácido valpróico, este em doses de até 50 mg/Kg/dia (dose habitual 20 a 60 mg/Kg/dia). O desenvolvimento neuropsicomotor foi normal até cinco meses de idade, tendo a criança adquirido controle cervical aos dois meses e começado a sorrir aos três. Aos cinco meses, desenvolveu estado de mal epiléptico, passando a evoluir com atraso neuropsicomotor. Após o primeiro ano de idade, a criança alcançou relativo controle das crises, permanecendo em uso dos anticonvulsivantes. Aos 6 anos, as crises reiniciaram-se, chegando a 60 episódios diários, descritas como desvio lateral dos olhos e da rima bucal e movimentos clônicos hemilateralizados, com duração de alguns segundos. O paciente foi internado, observando-se apatia, hipotonia global e ataxia de tronco. Os eletroencefalogramas demonstraram discreta desorganização difusa da atividade elétrica cerebral e atividade paroxística epileptiforme, tipo complexo ponta-onda e poliponta-onda, de 2 a 3 Hz, generalizada, de predomínio anterior, com tendência a acentuação na região frontal direita. Foram considerados compatíveis com encefalopatia epiléptica de padrão generalizado, não se descartando epilepsia de base focal, devido à acentuação das descargas no hemisfério contralateral aos fenômenos motores. A tomografia de crânio se revelou normal e a ressonância magnética evidenciou esclerose hipocampal bilateral.

Durante a investigação, constatou-se hiperamonemia (104 a 202 ug% - valor normal até 80 ug%). As dosagens sanguíneas de glicose, eletrólitos, lactato, creatinina, bilirrubinas e transaminases hepáticas foram normais. Em sequência, realizaram-se os seguintes exames: 1. Análise de aminoácidos plasmáticos, por cromatografia de troca iônica, sem alterações significativas; 2. Pesquisa de ácidos orgânicos, na urina, por cromatografia gasosa com espectrometria de massa, negativa; 3. Triagem para distúrbios da  $\beta$ -oxidação de ácidos graxos e para deficiência de biotinidase, negativas. Foi dosado ácido orótico na urina, resultando em 15,73 mg/mg de creatinina (normal até 14 mg/mg); duas dosagens subsequentes resultaram nos valores de 6,5  $\mu$ g/mg e 11,9  $\mu$ g/mg. O ácido valpróico foi, então, substituído por topiramato, observando-se progressiva melhora do quadro e normalização dos níveis de amônia. Atualmente, o paciente mantém cerca de uma crise epiléptica por semana.

## DISCUSSÃO

Desde a introdução do ácido valpróico no arsenal terapêutico, vários casos de hiperamonemia secundária ao uso da droga foram descritos na literatura<sup>2-6</sup>. A politerapia tem sido enfatizada como fator de risco, tanto pela associação do ácido valpróico a outros anticonvulsivantes, como a medicamentos diversos<sup>2,7,8</sup>. A hiperamonemia pode se estabelecer desde o início<sup>9</sup> ou no decurso do tra-

tamento<sup>10</sup>, especialmente por ocasião de reajustes da dose para patamares mais elevados. A intensidade da hiperamonemia é variável, porém, não existe consenso quanto à dosagem e níveis séricos da droga, em relação à extensão do acúmulo de amônia. As manifestações clínicas são geralmente agudas, caracterizadas por vômitos, confusão mental, ataxia, sinais neurológicos focais e alterações progressivas do estado de consciência<sup>2,3,11</sup>, podendo este quadro associar-se a aumento da frequência das crises epilépticas e piora dos padrões eletroencefalográficos, inclusive com ondas trifásicas<sup>11</sup>. Em alguns casos, a encefalopatia se instala insidiosamente<sup>5</sup>. Hiperamonemia assintomática tem sido observada<sup>8,12,13</sup>. A encefalopatia geralmente é reversível com a suspensão da droga<sup>2,3,4,11</sup>. Evolução fatal foi descrita por Ichikawa et al.<sup>14</sup>, numa paciente com lúpus eritematoso, e por Schwarz et al.<sup>15</sup>, em um paciente com ureterosigmoidostomia.

Os mecanismos da hiperamonemia ligada ao ácido valpróico não estão esclarecidos. Parece certo, porém, que independem do efeito hepatotóxico da droga, pois foram registrados vários casos de encefalopatia por hiperamonemia sem disfunção hepática concomitante<sup>2,4,9,11</sup>. Uma das hipóteses relaciona o uso de ácido valpróico a desequilíbrios nos mecanismos renais de reabsorção da glutamina. Warter et al.<sup>16</sup> observaram que a administração da droga se acompanha por elevação da captação de glutamina pelos rins e aumento da produção de amônia.

Muito estudado tem sido o papel da carnitina no desencadeamento de hiperamonemia pelo ácido valpróico. Vários estudos demonstram queda dos níveis séricos de carnitina livre e carnitina total nos pacientes em uso de ácido valpróico<sup>17,18</sup>, enquanto outros indicam que a suplementação oral desta substância atenua a hiperamonemia<sup>19</sup>. A carnitina desempenha função chave no metabolismo energético, como transportadora de ácidos graxos de cadeia longa para o interior das mitocôndrias, viabilizando a quebra sucessiva de suas cadeias hidrocarbonadas e ulterior produção de acetil-coenzima A, no processo de  $\beta$ -oxidação. Sabe-se que uma fração do ácido valpróico se liga à carnitina, com parte do seu catabolismo. Assim, desvia-se carnitina livre para conversão em acil-carnitina e excreção urinária<sup>18</sup>. Deste modo, o consumo do transportador pode interferir na produção de energia. São especialmente susceptíveis pacientes previamente portadores de hipocarnitinemia, ocasionada, principalmente, por erros inatos do metabolismo.

Outra hipótese procura explicar a hiperamone-

mia por uma ação inibitória do ácido valpróico sobre o ciclo da uréia. Devido ao consumo de carnitina, a droga causaria depleção intramitocondrial de acetil-coenzima A, o que reduz a síntese de N-acetil-glutamato, metabólito ativador da carbamil-fosfato sintetase, primeira enzima do ciclo da uréia<sup>9</sup>. Em uma série de 22 crianças epiléticas, tratadas com ácido valpróico e que realizaram dosagem sérica de aminoácidos, concentrações aumentadas de ácido glutâmico, alanina, arginina, glicina, e serina foram verificadas, com decréscimo de ácido aspártico e ornitina<sup>20</sup>, perfil este compatível com distúrbios no ciclo da uréia. Corroborando estes dados, tem sido demonstrado que a ingestão de alimentos protéicos tende a desencadear hiperamonemia nos pacientes em uso de ácido valpróico<sup>21,22</sup>. Além disto, o medicamento pode exacerbar uma hiperamonemia pré-existente, decorrente de erros inatos do ciclo da uréia<sup>23</sup>.

Provavelmente, todos estes elementos se inter-relacionem na gênese da hiperamonemia pelo medicamento. Verrotti et al.<sup>10</sup> referem um mecanismo de hiperosmolaridade intracelular para a encefalopatia, segundo o qual, a produção de glutamina se acentua nos astrócitos expostos à amônia, com afluxo de água e, conseqüentemente, há edema cerebral e aumento da pressão intracraniana. Entretanto, a simples constatação de hiperamonemia em um paciente que esteja em uso de ácido valpróico não define o diagnóstico de efeito colateral, uma vez que esta alteração bioquímica é comum a uma variedade de afecções. Torna-se necessária cuidadosa investigação complementar.

No presente estudo, verificou-se hiperamonemia moderada numa criança com quadro crônico de crises epiléticas, retardo neuropsicomotor, apatia, hipotonia e ataxia axial. O paciente permanecia há cinco anos em uso de ácido valpróico, em doses terapêuticas, porém relativamente elevadas, e em associação com outros anticonvulsivantes. Os exames subsidiários descartaram aminoacidopatias e acidemias orgânicas, deixando como pouco prováveis os distúrbios do ciclo da uréia. Uma dosagem de ácido orótico, metabólito que se acumula na deficiência de ornitina-carbamiltransferase e deficiência de arginase, revelou-se ligeiramente acima do limite superior da normalidade, porém, duas dosagens seguintes foram normais. Além disto, o perfil de aminoácidos não demonstrou alterações significativas. Ensaio enzimático, que seriam definitivos, não são realizados de rotina. Estes dados, aliados à remissão da hiperamonemia com a suspensão do medicamento, reiteram a hipótese de efeito secundário.

Tanto para os pacientes em uso crônico de ácido valpróico, como em casos agudos de estupor e en-

cefalopatia, é importante o reconhecimento de uma eventual hiperamonemia de base, para abordagem terapêutica precisa, principalmente considerando-se que esta anormalidade geralmente se corrige com a suspensão da droga. Torna-se, portanto, relevante o monitoramento da amônia nos pacientes que utilizam o ácido valpróico.

**Agradecimentos** - Agradecemos ao Laboratório de Gastroenterologia do HCFMRP-USP, pela realização das dosagens de amônia; ao Centro de Química de Proteínas da FMRP-USP, pelas análises de aminoácidos e ao Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, RS, pelas análises de ácidos orgânicos.

## REFERÊNCIAS

1. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs* 2002;16:695-714.
2. Lokrantz CM, Eriksson B, Rosen I, Asztel F. Hyperammonemic encephalopathy induced by a combination of valproate and pivnecillinam. *Acta Neurol Scand* 2004;109:297-301.
3. Elgudin L, Hall Y, Schubert D. Ammonia induced encephalopathy from valproic acid in a bipolar patient: case report. *Int J Psychiatry Med* 2003;33:91-96.
4. Barreto F Jr, Hack JB. Hyperammonemia and coma without hepatic dysfunction induced by valproate therapy. *Acad Emerg Med* 2001;8:999-1001.
5. Eze E, Workman M, Donley B. Hyperammonemia and coma developed by a woman treated with valproic acid for affective disorder. *Psychiatr Serv* 1998;49:1358-1359.
6. Rawat S, Borkowski WJ Jr, Swick HM. Valproic acid and secondary hyperammonemia. *Neurology* 1981;31:1173-1174.
7. Zaccara G, Paganini M, Campostri R, et al. Effect of associated antiepileptic treatment on valproate-induced hyperammonemia. *Ther Drug Monit* 1985;7:185-190.
8. Williams CA, Tiefenbach S, McReynolds JW. Valproic acid-induced hyperammonemia in mentally retarded adults. *Neurology* 1984;34:550-553.
9. Vossler DG, Wilensky AI, Cawthon DF, et al. Serum and CSF glutamine levels in valproate-related hyperammonemic encephalopathy. *Epilepsia* 2002;43:154-159.
10. Verrotti A, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2002;17:367-373.
11. Kifune A, Kubota F, Shibata N, Akata T, Kikuchi S. Valproic acid-induced hyperammonemic encephalopathy with triphasic waves. *Epilepsia* 2000;41:909-912.
12. Altunbasak S, Baytok V, Tasouji M, Herguner O, Burgut R. Asymptomatic hyperammonemia in children treated with valproic acid. *J Child Neurol* 1997;12:461-463.
13. Murphy JV, Marquardt K. Asymptomatic hyperammonemia in patients receiving valproic acid. *Arch Neurol* 1982;39:591-592.
14. Ichikawa H, Amano T, Kawabata K et al. Fatal hyperammonemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 1998;37:700-703.
15. Schwarz S, Georgiadis D, Schwab S, Gehlen F, Mayatepek E, Zoubaa S. Fulminant progression of hyperammonemic encephalopathy after treatment with valproate in a patient with ureterostomy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:90-91.
16. Warter JM, Brandt C, Marescaux C et al. The renal origin of sodium valproate-induced hyperammonemia in fasting humans. *Neurology* 1983;33:1136-1140.
17. Matsuda I, Ohtani Y, Ninomiya N. Renal handling of carnitine in children with carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproate therapy. *J Pediatr* 1986;109:131-134.
18. Ohtani Y, Endo F, Matsuda I. Carnitine deficiency and hyperammonemia associated with valproic acid therapy. *J Pediatr* 1982;101:782-785.
19. Bohles H, Sewell AC, Wenzel D. The effect of carnitine supplementation in valproate-induced hyperammonemia. *Acta Paediatr* 1996;85:446-449.
20. Castro-Gago M, Rodrigo-Saez E, Novo-Rodriguez I, Camina ME, Rodriguez-Segade, S. Hyperaminoacidemia in epileptic children treated with valproic acid. *Childs Nerv Syst* 1990;6:434-436.
21. Gidal BE, Inglese CM, Meyer JF, Pitterle ME, Antonopolous J, Rust RS. Diet- and valproate-induced transient hyperammonemia: effect of L-carnitine. *Pediatr Neurol* 1997;16:301-305.
22. Laub, MC. Nutritional influence on serum ammonia in young patients receiving sodium valproate. *Epilepsia* 1986;27:55-59.
23. Oechsner M, Steen C, Sturenburg HJ, Kohlschütter A. Hyperammonemic encephalopathy after initiation of valproate therapy in unrecognised ornithine transcarbamylase deficiency. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:680-682.