

Relato de caso clínico de intoxicação exógena grave em pediatria por valproato de sódio com evolução fatal

Clinical case report of severe pediatric exogenous intoxication by sodium valproate with fatal outcome

Reporte de caso clínico de intoxicación exógena grave en pediatría por valproato de sodio con evolución fatal

Recebido: 01/11/2025 | Revisado: 18/11/2025 | Aceitado: 19/11/2025 | Publicado: 21/11/2025

Pamella Ribeiro Pereira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2693-6654>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: pamellaribeiro@outlook.com

Ana Carolina Cordera

ORCID: <https://orcid.org/0009-0008-6308-8878>
Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian, Brasil
E-mail: carolinacordera@hotmail.com

Resumo

O objetivo geral que fundamentou esse estudo foi elaborado do seguinte modo: realizar um relato de caso sobre intoxicação por valproato de sódio em pediatria. Assim, os objetivos específicos foram determinados em três tópicos: 1) compreender a evolução clínica do paciente, referente a este tipo de intoxicação, desde a sua admissão até o final do tratamento nesta instituição; 2) analisar as complicações clínicas decorrentes dessa patologia; 3) analisar os tratamentos propostos pela literatura para a intoxicação por esse fármaco. De um modo geral, o medicamento se apresenta como um anticonvulsivante, utilizado em casos de epilepsia e no transtorno bipolar, sendo que o Valproato de Sódio é amplamente associado a intoxicações, intencionais ou não. Os principais efeitos adversos são: depressão do SNC, hepatotoxicidade, distúrbios hidroelectrolíticos e distúrbios de ritmo cardíaco, sendo rapidamente absorvido pelo trato gastrointestinal. O relato de caso em questão abordou a criança ARS, 4 ano e 3 meses, proveniente de UPA, dia 29/01/2025, com quadro de intoxicação exógena por VPA (500 mg por comprimido, fez uso de 49 comprimidos) e quantidade desconhecida de amitriptilina 50 mg. Foi encaminhado ao CTI do HUMAP em estado grave e apesar de todas as condutas realizadas, evoluiu com óbito em 06/02/2025, consequentemente pela grande quantidade ingerida de VPA. O estudo revelou uma ausência de protocolos na literatura que facilitem o manejo nas intoxicações por VPA e alerta para a importância destes com o intuito de preconizar uma maneira mais sistematizado no atendimento destes casos.

Palavras-chave: Valproato de Sódio; Intoxicação; Pediatria.

Abstract

The general objective that guided this study was formulated as follows: to present a case report on sodium valproate intoxication in pediatrics. Accordingly, the specific objectives were defined in three topics: (1) to understand the patient's clinical evolution related to this type of intoxication, from admission to the end of treatment in this institution; (2) to analyze the clinical complications resulting from this condition; and (3) to analyze the treatments proposed in the literature for intoxication caused by this drug. In general, this medication is classified as an anticonvulsant, used in cases of epilepsy and bipolar disorder, and sodium valproate is widely associated with intoxications, whether intentional or unintentional. Its main adverse effects include central nervous system depression, hepatotoxicity, electrolyte disturbances, and cardiac rhythm abnormalities, and it is rapidly absorbed through the gastrointestinal tract. The present case report addressed the patient A.R.S., aged 4 years and 3 months, referred from an urgent care unit on January 29, 2025, with a clinical presentation of exogenous intoxication by VPA (500 mg per tablet, ingestion of 49 tablets) and an unknown amount of amitriptyline 50 mg. The patient was admitted to the ICU of HUMAP in critical condition and, despite all implemented interventions, progressed to death on February 6, 2025, as a consequence of the large quantity of VPA ingested. The study revealed a lack of standardized protocols in the literature to guide the management of VPA intoxications and highlights the importance of such protocols to promote a more systematic approach in the care of these cases.

Keywords: Sodium Valproate; Intoxication; Pediatrics.

Resumen

El objetivo general que fundamentó este estudio fue elaborado del siguiente modo: realizar un reporte de caso sobre intoxicación por valproato de sodio en pediatría. Así, los objetivos específicos fueron definidos en tres puntos: 1) comprender la evolución clínica del paciente, correspondiente a este tipo de intoxicación, desde su admisión hasta el final del tratamiento en esta institución; 2) analizar las complicaciones clínicas derivadas de esta patología; y 3) analizar los tratamientos propuestos por la literatura para la intoxicación por este fármaco. En términos generales, el medicamento se presenta como un anticonvulsivante, utilizado en casos de epilepsia y en el trastorno bipolar, y el valproato de sodio está ampliamente asociado a intoxicaciones, sean intencionales o no. Sus principales efectos adversos son: depresión del sistema nervioso central, hepatotoxicidad, trastornos hidroelectrolíticos y alteraciones del ritmo cardíaco, siendo rápidamente absorbido por el tracto gastrointestinal. El presente reporte de caso abordó a la niña A.R.S., de 4 años y 3 meses, procedente de una unidad de atención de urgencias el 29/01/2025, con un cuadro de intoxicación exógena por VPA (500 mg por comprimido, con ingesta de 49 comprimidos) y una cantidad desconocida de amitriptilina de 50 mg. Fue derivada a la UCI del HUMAP en estado grave y, a pesar de todas las conductas realizadas, evolucionó a óbito el 06/02/2025, consecuentemente debido a la gran cantidad de VPA ingerida. El estudio reveló una ausencia de protocolos en la literatura que faciliten el manejo de las intoxicaciones por VPA y alerta sobre la importancia de estos con el objetivo de promover una atención más sistematizada para estos casos.

Palabras clave: Valproato de Sódio; Intoxicación; Pediatría.

1. Introdução

O presente trabalho acadêmico buscou compreender e analisar a abordagem e o tratamento da intoxicação por valproato de sódio em criança, 4 anos e 3 meses, por meio de um estudo de caso ocorrido nesta instituição, no setor de pediatria em janeiro de 2025.

O tema deste estudo científico foi elegido, dada a ausência de um protocolo, visto que os danos e complicações pela intoxicação com esse medicamento são diversos e abrangentes, havendo uma necessidade de se debater sobre o tema em busca de um atendimento mais estruturado.

O objetivo geral que fundamentou esse estudo foi elaborado do seguinte modo: realizar um relato de caso sobre intoxicação por valproato de sódio em pediatria. Assim, os objetivos específicos foram determinados em três tópicos: 1) compreender a evolução clínica do paciente, referente a este tipo de intoxicação, desde a sua admissão até o final do tratamento nesta instituição; 2) analisar as complicações clínicas decorrentes dessa patologia; 3) analisar os tratamentos propostos pela literatura para a intoxicação por esse fármaco.

2. Metodologia

Realizou-se uma pesquisa mista, parte descritiva do tipo relato de caso, parte documental de fonte direta em prontuários e num estudo de natureza qualitativa (Pereira et al., 2018; Yin, 2015; Toassi & Petry, 2021). Este trabalho acadêmico foi elaborado através de um relato de caso com análise documental, referente intoxicação por valproato de sódio, em criança atendida nesta instituição no ano de 2025 e com termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinado pelos responsáveis permitindo a divulgação de informações do caso somente para fins científicos. Foram coletados dados de prontuário do paciente, no qual selecionou-se as informações mais relevantes para a construção do artigo científico. Seguindo esta premissa, também foi selecionada literatura relacionada à intoxicação por valproato de sódio, com até 20 anos de publicação, em português e inglês e serão excluídos estudos sem correlação direta com o tema. A pesquisa foi analisada pelo comitê de ética desta instituição e se pautou também no sigilo médico e na ética, visando uma não exposição do paciente sua família. Somente foram selecionados trabalhos coerentes e que correspondam às premissas deste estudo. Artigos de opinião também foram excluídos da pesquisa.

3. Relato de Caso

Paciente ARS, 4 anos e 3 meses, 14.5 kg, procedente deste município, deu entrada nesta instituição dia 29/01/2025, proveniente de UPA, acompanhado da mãe que refere intoxicação exógena por valproato de sódio (1689 mg/kg - 500 mg/cp, 49 cp ao total) + amitriptilina (quantidade desconhecida - 50 mg/cp, cerca de 10-15 cp). Encaminhado ao CTI no mesmo dia da internação. Realizado carvão ativado via sonda nasogástrica ainda na UPA da qual foi proveniente.

Durante internação hospitalar, foram realizadas dosagens séricas do valproato de sódio seriadas (referência do laboratório - valores terapêuticos: 50 a 100 ug/ml, sendo níveis tóxicos considerados acima de 100 ug/ml). O paciente apresentou os seguintes valores: no dia 30/01: 483 -1335 no dia 31/01: 369 - 444 -168 -199, no dia 01/02: 149 e no dia 05/02: 12,8, respectivamente. Visto paciente ter apresentado níveis séricos maiores que 1300, apresentou indicação de hemodiálise, sendo discutido com equipe de nefrologia pediátrica e iniciada a mesma no dia 30/01. Conjuntamente, foram realizados exames de imagem que evidenciaram na imagem tomográfica consolidações pulmonares bilaterais com padrão compatível com broncoaspiração e presença de imagem hiperecogênica em região do estômago; a presença da imagem hiperecogênica em região de estômago (corpo estranho?) não foi possível ser esclarecida devido instabilidade clínica do paciente para realização de endoscopia digestiva alta.

Paciente evoluiu durante internação com alteração de função hepática, coma aperceptivo e arreativo, instabilidade hemodinâmica, citopenias, arritmias cardíacas e distúrbios hidroelectrolíticos (acidose, hipernatremia, hipocalcemia e hipopotassemia); todas as complicações relacionadas com overdose de fármaco. Para tanto foram usadas as seguintes medicações: carvão ativado, omeprazol, dipirona, antibioticoterapia, fentanil, midazolan, dobutamina, adrenalina, vasopressina, vitamina K, concentrado de hemácias, concentrado de plaquetas e plasma fresco congelado. Além disso, também fez uso de hemodiálise.

Inicialmente o caso foi discutido com equipe do CIVITOX que 1) orientou realizar controle rigoroso de eletrólitos, distúrbios ácido base e alterações de ritmo cardíaco; 2) realizar dipirona de horário, visto sua ação de diminuir a biodisponibilidade do VPA, e carvão ativado de horário, indicado realização de múltiplas doses em casos de fármacos com recirculação entero hepática; 3) iniciar hemodiálise, uma vez que níveis séricos > 1300 mg/dl indicam a realização da mesma. Também foi orientada a administração de l-carnitina visto acelerar a metabolização hepática, porém, medicação não disponível no hospital. As orientações foram prontamente seguidas e hemodiálise iniciada no dia 30/01; após início desta última houve queda considerável nos níveis séricos do VPA.

Igualmente foi consultada a equipe de arritmologia do hospital devido a muito frequente distúrbios ritmos associados a overdose por VPA; sendo realizada a orientação de realizar eletrocardiogramas a cada 6h devido ao risco de alargamento de intervalo QT e a consequente evolução para arritmias fatais. Equipe de neurologia pediátrica similarmente consultada em razão de edema cerebral e encefalopatia hiperamonêmica serem complicações descritas em literatura relacionada a essa patologia. Na unidade hospitalar em questão, não disponível a dosagem sérica de amônia e em tomografia de crânio não visualizado edema cerebral. Posteriormente, paciente evoluiu com coma aperceptivo e arreativo, sendo questionado a possibilidade do diagnóstico de morte encefálica. Contudo, segundo o protocolo do Conselho Federal de Medicina o diagnóstico de morte encefálica em casos de intoxicações, somente pode ser estabelecido após decorrer 6 tempos de meia vida da medicação.

Em 06/02/2025, criança já se encontrava com choque hipotensivo refratária apesar de uso de drogas vasoativas em doses altas, evoluiu com arritmia, sendo reanimado adequadamente, porém, evoluiu com óbito.

4. Discussão

O Valproato de Sódio é muitas vezes relacionado com intoxicações, sejam de modo acidental ou intencional. Este medicamento se caracteriza por ser um anticonvulsivante no tratamento da epilepsia e de transtornos bipolares, bem como na

prevenção de enxaquecas.

Efeitos colaterais do Valproato de Sódio incluem depressão do SNC, hepatotoxicidade, distúrbios hidroeletrólíticos e distúrbios de ritmo cardíaco. Este medicamento é administrado oralmente e absorvido no sistema gastrointestinal. Mesmo que os seus mecanismos de ação não sejam totalmente elucidados, a principal função deste fármaco é de potencializar os níveis de GABA no SNC (Ghodke-Puranik, 2013; National Center for Biotechnology Information, 2025).

As suas vias de metabolização são a glucoronidação, oxidação mediada pelo citocromo P450 e β -oxidação na mitocrôndria das células do fígado. Os principais metabolitos do VPA são o valproato glucuronídeo, o 4-eno-ácido valproico (hepatotóxico) e o 2-eno-ácido valproico, que são eliminados na diurese e a semi-vida desta substância é de 13-19 horas (National Center for Biotechnology Information, 2025).

O ácido valpróico e seus sais são drogas psicoativas largamente usadas em patologias neurológicas (epilepsia, dores neuropáticas, etc.) e problemas psiquiátricos. Também, as limitações na nomeação de valproato foram ampliadas nos últimos tempos, em consonância com pesquisas associadas a novos mecanismos de ação de metabólitos terapêuticos e tóxicos do VPA. Desse modo, o VPA se coloca como um elemento na terapia modificadora da doença em casos de tumores, patologias neurodegenerativas e síndrome da imunodeficiência humana. As vias complexas do VPA, mostra a diversidade de seus metabólitos ativos ou não, que geram efeitos terapêuticos, neutros ou tóxicos. Outro detalhe importante do VPA é que, pesquisas revelaram que certos metabólitos ativos no VPA, apresentaram potencial clínico maior do que o próprio VPA (Shnayder, et al, 2023). As condições comuns para os níveis de toxicidade por VPA, ocorre geralmente quando a dose é aumentada. No cenário de overdose intencional de VPA em situações de automutilação apresentam variados níveis de toxicidade (Smits Jemp, et al, 2017; Ferrey, et al, 2018).

Pacientes com intoxicação por valproato geralmente apresentam hiperammonemia, encefalopatia e hepatotoxicidade, além disso o VPA diminui os índices de carnitina nos tecidos, resultando em esteatose microvesicular e hiperammonemia (Rupasinghe, 2011; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2020). A encefalopatia induzida por VPA se associa diretamente aos efeitos da hiperammonemia, entretanto, o edema cerebral gerado por VPA pode ser atingido pelo metabolismo modificado do VPA, permitindo a chegada de metabólitos tóxicos dessa droga no cérebro. A hepatotoxicidade induzida pelo VPA ocorre geralmente pela inibição da beta-oxidação de ácidos graxos o que pode seguir-se para lesão mitocondrial (Schumacher, 2015).

Dada a complexidade do tema, o presente estudo apontou que, na intoxicação por VPA, deve-se ter um atendimento centrado no paciente de toda a equipe de profissionais, identificando fatores de risco e as possibilidades de complicações, estabelecendo condutas e intervenções adequadas, mesmo não havendo um protocolo básico específico para esse tipo de intoxicação.

As concentrações séricas terapêuticas do VPA normalmente se situam entre 50 a 100 mg/L. Os níveis de VPA livre são um instrumento de avaliação em pacientes hipoalbuminêmicos ou quando existe a suspeita de toxicidade pelo mesmo (Doré, 2017). Os exames solicitados para paciente com suspeita de intoxicação por VPA incluem hemograma completo com diferencial, pois pode ocorrer trombocitopenia e contagem de granulócitos, além de sinais de hipoglicemias, hepatotoxicidade, desequilíbrios eletrolíticos e alterações no pH do sangue. Em casos de encefalopatia, os níveis de amônia devem ser analisados (Davutoglu, 2017).

Outros exames podem ser inclusos, como eletrocardiograma, pois a toxicidade pode culminar em bloqueio de condução atrioventricular e/ou taquicardia atrial. Também, em sinais de déficit neurológico focal, depressão profunda do SNC ou risco de edema cerebral, pode se solicitar uma tomografia computadorizada de crânio (Davutoglu, 2017). Outro recurso importante é a hemodiálise, sendo esta indicada para concentrações séricas de VPA superiores a 1300 mg/L, em quadro de pacientes em choque ou edema cerebral, podendo reduzir consideravelmente a meia-vida de eliminação do VPA. A

hemodiálise deve ser interrompida se a concentração sérica de VPA atingir menos que 100 mg/L, seguida da melhora clínica do paciente como a recuperação do estado mental, normotensão, recuperação do pH e boas respostas das anormalidades eletrolíticas (Ghannoum, et al, 2015).

A conduta inicial em toxicidade por VPA deve se focar na estabilização e ressuscitação médica e os procedimentos iniciais consistem na manutenção de vias aéreas, controle respiratório e circulatório. O acesso venoso é obrigatório e a intubação endotraqueal pode ser necessária, juntamente com a ventilação mecânica em quadros de depressão respiratória grave e em casos de convulsões, benzodiazepínicos podem ser uma opção viável. Outra conduta relevante é a lavagem gastrointestinal via sonda nasogástrica e a administração de carvão ativado (Liu, et al, 2024).

No que se refere ao prognóstico dos pacientes com toxicidade por VPA, a evolução pode variar da quantidade total de VPA consumida, do tempo de intervenção médica e das estratégias de suporte à descontaminação. Em pesquisa observacional retrospectiva com 316 pacientes, o prognóstico na toxicidade aguda por VPA, obteve bons resultados unicamente com cuidados de suporte. A análise do estudo percebeu que o coma inicial está mais relacionada à prognósticos desfavoráveis. Outros fatores definidores foram idade avançada, distúrbios metabólicos e o consumo de quantidades maiores de VPA (Shadnia, et al, 2015).

5. Conclusão

O presente estudo concluiu que o VPA possui altos índices de toxicidade, capaz de gerar danos no paciente, como foi exemplificado nesse relato de caso, além disso, percebeu-se a ausência de protocolos básicos na academia que atuem preventivamente e com maior rapidez, na minimização de quadros graves de intoxicação. Assim, a pesquisa sugere a possibilidade da elaboração de medidas padrão que tragam uma abordagem com maior assertividade nesse tipo de intoxicação, visto que se trata de um medicamento amplamente usado no universo pediátrico.

Nesse estudo de caso, apesar de todas as condutas tomadas, na intenção de retirar a criança do quadro de intoxicação por VPA, a equipe não obteve sucesso com consequente óbito para o paciente, sendo que todas as condutas necessárias, seguiram os preceitos existentes na literatura atual.

Por fim, a pesquisa pôde ampliar também a discussão acadêmica em torno do tema, de modo a debater sobre novas perspectivas a se considerar na intoxicação por Valproato de Sódio, dada a complexidade de tratamento notada durante todo o processo de internação da criança.

Referências

- Barros, A. R. (2021). Ácido valpróico: aspectos toxicológicos e forenses. Toxicology Research Unit, University Institute of Health Sciences, CESPUS, CRL, 4585-116 Gandra, Portugal.
- Davutoglu, V., Neyal, M. & Altunbas, G. (2017). Ácido valpróico como causa de episódios transitórios de bloqueio da condução atrioventricular. *J Atr Fibrillation*. 9 (5):1520.
- Doré, M., San Juan, A. E., Frenette, A. J. & Williamson, D. (2017). Importância clínica do monitoramento da concentração de ácido valpróico livre em pacientes com hipoalbuminemia. *Farmacoterapia*. 37 (8):900-7.
- Ferrey, A. E., Geulayov, G., Casey, D., Wells, C., Fuller, A., Bankhead, C., Ness., J., Clements, C., Gunnell, D., Kapur, N. & Hawton, K. (2018) Toxicidade relativa de estabilizadores de humor e antipsicóticos: letalidade e toxicidade fatal associadas à autointoxicação. *BMC Psychiatry*. 18 (1):399.
- Ghannoum, M., Laliberté, M., Nolin, T. D., MacTier, R., Lavergne, V., Hoffman, R. S., Gosselin, S., Grupo de Trabalho EXTRIP. (2015). Tratamento extracorpóreo para intoxicação por ácido valproico: revisão sistemática e recomendações do grupo de trabalho EXTRIP. *Clin Toxicol (Filadélfia)*.
- Ghodke-Puranik, Y., Thorn, C. F., Lamba, J. K., Leeder, J. S., Song, W., Birnbaum, A. K., Altman, R. B. & Klein, T. E. (2013). Valproic acid pathway. *Pharmacogenetics and Genomics*. 23(4), 236-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3696515/>
- Liu, R., Xiao, L., Hu, Y., Yan, Q. & Liu, X. (2024). Estratégias de resgate para intoxicação por overdose de ácido valpróico: Série de casos e revisão de literatura. *Clin Case Rep*. 12 (1):e8367.

LiverTox. (2020). Informações clínicas e de pesquisa sobre lesão hepática induzida por medicamentos. Instituto Nacional de Diabetes e Doenças Digestivas e Renais; Bethesda (MD).

National Center for Biotechnology Information (2025). PubChem Compound Summary for CID 3121, Valproic Acid. Retrieved November 15, 2025 from <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Valproic-Acid>.

Pereira, A. S. et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [free ebook]. Santa Maria. Editora da UFSM.

Rahman, M. & Nguyen, H. (2021). Valproic Acid. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. <https://.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559112>.

Rupasinghe, J. & Jasinarachchi, M. (2011). Encefalopatia progressiva com edema cerebral e infartos associados à overdose de valproato e diazepam. *J Clin Neurosci*. 18 (5):710-1.

Schumacher, J. D. & Guo, G. L. (2015). Revisão mecanística da esteato-hepatite induzida por medicamentos. *Toxicol Appl Pharmacol*. 289 (1):40-7.

Shadnia, S., Amiri, H., Hassanian-Moghaddam, H., Rezai, M., Vasei, Z., Ghodrati, N. & Zamani, N. (2015). Resultados favoráveis após manejo conservador de 316 pacientes intoxicados por valproato. *J Res Med Sci*. 20 (7):656-61.

Shnayder, N. A. et al. (2023). Efeitos terapêuticos e tóxicos dos metabólitos do ácido valpróico. National Library of Medicine.

Smits, J. E. M. P., Wallenburg, E., van Spanje, A., van Luin, M. & Marijnissen, R. M. (2017). Intoxicação por valproato em um paciente com níveis de valproato no sangue dentro da faixa terapêutica. *J Clin Psiquiatria*. 78 (4):e413-e414.

Toassi, R. F. C. & Petry, P. C. (2021). Metodologia científica aplicada à área de saúde. Editora da UFRGS.

Yin, R. K. (2015). O estudo de caso. Editora Bookman.