

# INTERACÇÃO ENTRE ÁCIDO VALPRÓICO E MEROPENEM: UM ESTUDO RETROSPECTIVO

## VALPROIC ACID AND MEROPENEM INTERACTION: A RETROSPECTIVE STUDY

Inês Bargiela<sup>1</sup>, Ricardo Ribeiro<sup>1</sup>, Cátia Araújo<sup>2</sup>, Sandra Alves<sup>1</sup>, Maria Ferreira<sup>1</sup>, Cristina Duarte<sup>3</sup>

### RESUMO

**Introdução:** existem múltiplos estudos acerca da interacção entre o ácido valpróico (AVP) e o meropenem, mas não estão bem definidas as recomendações para o seu uso concomitante, visto haver uns que indicam que os dois fármacos não devem ser administrados juntos e outros que apenas recomendam que os níveis de valproatémia sejam monitorizados. Também não existe informação consistente sobre possíveis repercussões clínicas desta interacção. O objectivo deste estudo foi analisar a interacção entre o AVP e o meropenem e as suas repercussões clínicas, em doentes hospitalizados e cronicamente medicados com o primeiro.

**Material e Métodos:** trata-se de um estudo retrospectivo de uma amostra de doentes internados num hospital distrital no período de um ano. Os critérios de inclusão foram a existência de pelo menos uma determinação do nível sérico de AVP na semana anterior à prescrição de meropenem e outra durante o tratamento concomitante com os dois fármacos. Foi efectuada a análise estatística de 18 episódios.

**Resultados:** Verificou-se um declínio médio estatisticamente significativo ( $p < 0,001$ ) de cerca de 83,4% dos níveis séricos de AVP após o início da terapêutica com meropenem e foram objectivadas crises convulsivas em 50% dos doentes.

**Discussão:** a interacção entre os dois fármacos em questão é potencialmente grave, sendo que o número de doentes com manifestações clínicas desta interacção é maior que em estudos semelhantes.

**Conclusão:** concluiu-se que a utilização concomitante dos dois fármacos deve ser evitada.

**Palavras-chave:** Ácido valpróico; Meropenem; Interações de medicamentos; Anticonvulsivos; Epilepsia

### ABSTRACT

*Introduction:* there are multiple studies about the interaction between valproic acid (VPA) and meropenem, but recommendations for concomitant use are not well defined, since there are some indicating that the two drugs may not be administered together and others that only recommend that the levels of VPA serum concentration be monitored. There is not also consistent information regarding possible clinical implications of this interaction. The purpose of this study was to analyze the interaction between VPA and meropenem in hospitalized and chronically treated patients with the first, and their clinical implications.

*Material and Methods:* this is a retrospective study of the population admitted in a local hospital in a year period. The inclusion criteria were the existence of at least one determination of serum VPA in the week before prescribing meropenem and another during concomitant treatment. It was performed statistical analysis of 18 episodes.

*Results:* there was a statistically significant mean decline ( $p < 0.001$ ) of about 83,4% in VPA serum concentration after prescribing meropenem and epileptic seizures were found in 50% of patients.

*Discussion:* the interaction between the two drugs is potentially serious, and the number of patients with clinical manifestations of this interaction is greater than in similar studies.

*Conclusion:* it was concluded that concomitant use of both drugs should be avoided.

**Key words:** Valproic acid; Meropenem; Drug interactions; Anticonvulsants; Epilepsy

### INTRODUÇÃO

As interacções farmacológicas são um dos problemas relacionados com a medicação que os clínicos podem evitar, de forma a assegurar uma terapêutica mais segura e eficaz aos doentes.<sup>1</sup>

O meropenem é um antibiótico que pertence à classe dos carbapenemos e tem um espectro de actividade alargado, sendo indicado no tratamento da maior parte das infecções provocadas por bactérias gram-positivas e gram-

-negativas, incluindo microrganismos produtores de beta-lactamases.<sup>2</sup>

O ácido valpróico (AVP), também administrado sob a forma do sal valproato de sódio, está indicado principalmente no tratamento das várias formas de epilepsia e de mania, associada a perturbações bipolares.<sup>3</sup> A determinação dos níveis séricos pode ser considerada como complemento da vigilância clínica, se o controlo das crises não for satisfa-

1 Interno de Medicina Interna, Serviço de Medicina III, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

2 Interno de Pneumologia, Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar do Oeste – Unidade de Torres Vedras, Torres Vedras, Portugal

3 Assistente Hospitalar de Medicina Interna, Serviço de Medicina III, Hospital Prof. Doutor Fernando Fonseca, EPE, Amadora, Portugal

✉ inesbargiela@gmail.com

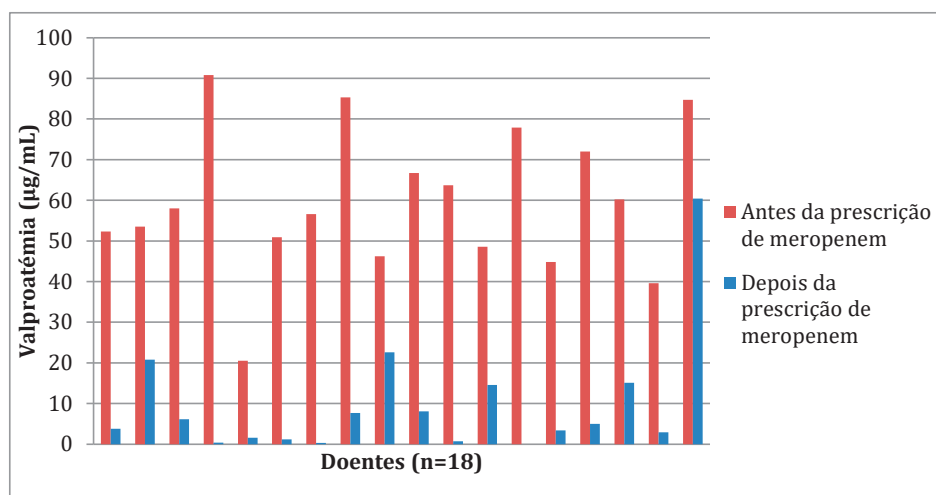


Figura 1 - Representação da relação dos níveis de valproatemia por doente, antes e depois da prescrição de meropenem.

tório, ou quando houver suspeitas da existência de efeitos indesejáveis. As concentrações séricas consideradas como terapêuticas estão normalmente compreendidas entre 40 e 100 µg/mL (300-700 µmol/L) de valproato de sódio.<sup>3</sup>

Apesar do mecanismo de interacção dos carbapenemos na metabolização do AVP ainda não estar totalmente esclarecido, estudos provaram que pode ocorrer nas seguintes etapas: absorção intestinal, glucoronização hepática, distribuição eritrocitária e excreção renal.<sup>4</sup> Esta interacção caracteriza-se por um rápido declínio nos níveis séricos de AVP, resultando numa diminuição de 60-100% em dois dias, após o início da co-administração com meropenem.<sup>5</sup> Apesar destes dados, pouco se sabe acerca da repercussão clínica. Após exaustiva revisão bibliográfica, os autores não encontraram nenhum estudo que evidenciasse uma alternativa terapêutica específica que minimizasse esta interacção farmacológica.

Tanto quanto é do conhecimento dos autores, o presente estudo é o único sobre este tema realizado até agora em Portugal e num hospital português.

O objectivo deste trabalho foi analisar a interacção farmacológica em questão e as suas consequências clínicas em doentes hospitalizados.

## MATERIAL E MÉTODOS

Trata-se de um estudo retrospectivo de uma amostra de doentes internados num hospital distrital no período de um ano, entre 1 Março de 2011 e 1 Março de 2012. Foi feita a análise dos doentes medicados concomitantemente com AVP e meropenem, num total de 40 doentes com 47 episódios de tratamento. Os critérios de inclusão foram a existência de pelo menos uma determinação do nível sérico de AVP na semana anterior à prescrição de meropenem e outra durante o tratamento concomitante com os dois fármacos. Apenas 18 doentes com 18 episódios de tratamento respeitaram estes critérios. Todos os doentes estavam previamente medicados com AVP, por patologia crónica. Quando existiu mais do que uma determinação de valproatemia durante o tratamento concomitante, o valor considerado foi o mais baixo. Foi utilizado o teste Wilcoxon (IBM® SPSS® Statistics 20) para a análise estatística dos 18 episódios. A pesquisa bibliográfica foi feita em 2 bases de dados *online*: PubMed® e MEDLINE®.

## RESULTADOS

A amostra de doentes incluiu 88,90% do sexo masculino e 11,10% do sexo feminino, com idade média ± desvio-padrão de 67,70 ± 12,32 anos (Tabela 1).

Amostra	18 doentes	
Sexo	9 feminino	9 masculino
Idade média ± desvio-padrão	67,70 ± 12,32 anos	

Tabela 1 -Dados demográficos da amostra de doentes.

Verificou-se um declínio dos níveis séricos de AVP em 100% dos doentes. Apenas num doente, apesar de ter diminuído, o valor de valproatemia permaneceu no intervalo terapêutico (Fig. 1).

O nível sérico médio ± desvio-padrão de AVP antes da prescrição de meropenem era 59,57 ± 17,40 µg/mL e durante o tratamento antibiótico desceu para 9,87 ± 13,97 µg/mL, o que representa uma diminuição de cerca de 83,40%, estatisticamente significativa (p<0,001). O valor mais baixo de valproatemia durante o tratamento concomitante com os dois fármacos foi 0,30 µg/mL.

Foram objectivadas crises epilépticas em 50% dos doentes.

Houve dois doentes que, apesar de terem dois doseamentos dos níveis séricos de AVP, não foram incluídos na análise estatística. O primeiro doente, não tinha o doseamento durante o tratamento concomitante (25,20 µg/mL antes da prescrição de meropenem e 5,50 µg/mL três dias após a sua suspensão) e o segundo não tinha a determinação da valproatemia anterior ao tratamento com meropenem (1,90 µg/mL durante o tratamento concomitante e 85,60 µg/mL doze dias após a terapêutica antibiótica). Ainda que estes doentes não cumprissem os critérios de inclusão no estudo, os resultados dos doseamentos parecem concordantes com a interacção entre os dois fármacos.

## DISCUSSÃO

A interacção entre os dois fármacos em questão é potencialmente grave, visto que os níveis séricos de AVP têm um declínio rápido, após o início da terapêutica com mero-

penem.<sup>6</sup> No presente estudo, foi possível avaliar as consequências clínicas desta interacção, visto que se objectivaram crises epiléticas em nove doentes, correspondendo a 50%, um número maior do que noutro estudo semelhante.<sup>1</sup>

Verificou-se uma diminuição estatisticamente significativa da valproatémia após o início da antibioterapia com meropenem, consistente com a revisão bibliográfica efectuada.<sup>7,8</sup> De facto, tal como no estudo de Haroutiunian et al.<sup>8</sup>, o valor médio de valproatémia durante o tratamento concomitante foi 9,9 µg/mL.

Infelizmente, apenas 38,3% dos 47 episódios analisados apresentava duas determinações dos níveis séricos de AVP, o que limitou as conclusões do presente estudo. Dada a pequena dimensão da amostra e o facto de os doentes serem maioritariamente do sexo masculino, não foi feita a análise estatística por sexos nem por classes etárias.

A recuperação de níveis séricos terapêuticos de AVP pode ir de 3 a 15 dias, sem antibioterapia concomitante.<sup>1,9</sup> Considerando os dois casos descritos previamente e que não foram incluídos na análise estatística, consideramos que são a favor dos resultados obtidos, visto que a diminuição do valor de valproatémia do primeiro caso representa uma queda de 78% mesmo três dias após a suspensão do meropenem, e que o segundo caso representa já um aumento significativo da valproatémia doze dias após o fim da antibioterapia.

## BIBLIOGRAFIA

1. Vélez-Díaz-Pallarés M, Silveira E, Díaz AM, Menéndez-Conde CC, Oliveros N, Vicedo T. Análisis de la interacción ácido valproico-meropenem en pacientes hospitalizados. *Neurología*. 2011; 27: 34-38.
2. Lee J. Interaction between meropenem and valproate leading to seizures. *Clinical Pharmacist*. 2010; 2: 181.
3. Resumo das Características do Medicamento: Ácido Valproico. Disponível em [http://www.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=38030&tipo\\_doc=rcm](http://www.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=38030&tipo_doc=rcm).
4. Mori H, Takahashi K, Mizutani T. Interaction Between Valproic Acid and Carbapenem Antibiotics. *Drug Metabolism Reviews*. 2007; 39: 647-65.
5. Resumo das Características do Medicamento: Meropenem. Disponível em [http://www.infarmed.pt/pt/medicamentos/uso\\_humano/arbitragens/concluidas/Meronem/Resumo%20das%20Caractersticas%20do%20Medicamento%20\(RCM\)%20-%20Meropenem.doc](http://www.infarmed.pt/pt/medicamentos/uso_humano/arbitragens/concluidas/Meronem/Resumo%20das%20Caractersticas%20do%20Medicamento%20(RCM)%20-%20Meropenem.doc)
6. Fudio S, Carcas A, Piñana E, Ortega R. Epileptic seizures caused by low valproic acid levels from an interaction with meropenem. *J Clin Pharm Ther*. 2006; 31: 393-6.
7. Lee SG, Kim JH, Joo JY, Kwon OH. Seven cases of decreased serum valproic acid concentration during concomitant use of carbapenem antibiotics. *Korean J Lab Med*. 2007; 27: 338-43.
8. Haroutiunian S, Ratz Y, Rabinovich B, Adam M, Hoffman A. Valproic acid plasma concentration decreases in a dose independent manner following administration of meropenem: a retrospective study. *J Clin Pharmacol*. 2009; 49: 1363-9.
9. Mancl EE, Gidal BE. The effect of carbapenem antibiotics on plasma concentrations of valproic acid. *Ann Pharmacother*. 2009; 43: 2082-7.
10. Berardi D, Clemente R, Finn BC, Bruetman JE, Young P. Interacción para no olvidar entre meropenem y ácido valproico. *Rev Med Chile*. 2014; 142: 400-401.

## CONCLUSÃO

Apesar desta interacção ser conhecida, não há indicações terapêuticas para uma alternativa nos doentes previamente medicados com AVP. No resumo das características do medicamento (RCM) do AVP<sup>3</sup> está indicada a vigilância dos níveis séricos do fármaco quando administrado concomitantemente com o meropenem, enquanto no RCM do antibiótico a administração dos dois fármacos não é considerada como passível de ser gerida e, portanto, desaconselhada<sup>5</sup>.

Nesta era de microrganismos multirresistentes, os antibióticos de largo espectro como os carbapenemos são, muitas vezes, os fármacos empíricos de escolha. No entanto, os médicos devem considerar as interacções medicamentosas clinicamente relevantes e, se possível, neste caso, recorrer a outros antibióticos ou, se não, adicionar ou substituir a terapêutica anticonvulsivante até completar o curso de antibioterapia<sup>10</sup>.

De acordo com os resultados por nós obtidos e com a revisão bibliográfica<sup>1-10</sup>, consideramos que a utilização concomitante dos dois fármacos deve ser evitada. É mandatário sensibilizar a comunidade médica para os riscos desta interacção, de forma a prevenir as suas repercussões clínicas.