
Plaquetopenia e leucopenia induzidas por ácido valpróico: relato de caso e revisão de literatura

*Valproic acid-induced thrombocytopenia and leukopenia:
case report and literature*

*Plaquetopenia y leucopenia inducidas por ácido valproico:
informe de caso y revisión de la literatura*

- 1 Isabella Patricia Lando Dacroce  [ORCID](#) - [Lattes](#)
- 2 Débora Zolet Boneta - [ORCID](#) - [Lattes](#)
- 3 Henrique da Silva Curto Mendonça - [ORCID](#) - [Lattes](#)
- 4 Francielle Carvalho - [ORCID](#) - [Lattes](#)
- 5 Natália Marcondes Ribas - [ORCID](#) - [Lattes](#)
- 6 Roberto Ratzke - [ORCID](#) - [Lattes](#)
-

Filiação dos autores: **1** [Residente, Psiquiatria, Hospital Heidelberg, Curitiba, PR, Brasil]; **2-5** [Especializanda, Psiquiatria, Hospital Heidelberg, Curitiba, PR, Brasil]; **6** [Psiquiatra e Diretor Clínico, Hospital Heidelberg, Curitiba, PR, Brasil]

Editor Chefe responsável pelo artigo: Alexandre Martins Valença

Contribuição dos autores segundo a [Taxonomia CRediT](#): Dacroce IPL [5,6,7,13], Boneta DZ [5,6,13], Mendonça HSC, Carvalho F, Ribas NM [13], Ratzke R [1,4,8,10,14]

Conflito de interesses: declaram não haver

Fonte de financiamento: declaram não haver

Parecer CEP: Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, UFPR, CAAE: 2.81770024.0.0000.0102 - Parecer n. 7.034.577

Recebido em: 06/02/2025

Aprovado em: 13/03/2025

Publicado em: 12/05/2025

Como citar: Dacroce IPL, Boneta DZ, Mendonça HSC, Carvalho F, Ribas NM, Ratzke R. Plaquetopenia e leucopenia induzidas por ácido valpróico: relato de caso e revisão de literatura. Debates em Psiquiatria, Rio de Janeiro. 2025;15:1-11. <https://doi.org/10.25118/2763-9037.2025.v15.1413>

RESUMO:

Introdução: O ácido valpróico é um estabilizador de humor na prática psiquiátrica, sendo uma das melhores opções de tratamento para Transtorno Afetivo Bipolar, sobretudo em ciclagem rápida. Seus efeitos colaterais comumente associados são tremores, fadiga, distúrbios do sistema gastrointestinal, ganho de peso, e o hematológico mais comum a trombocitopenia. Leucopenia induzida por ácido valpróico, particularmente neutropenia, embora já tenha sido relatada, é bastante incomum, sobretudo em adultos. **Objetivo:** Apresentar um caso sobre plaquetopenia e leucopenia induzida por ácido valpróico e reforçar a vigilância de dois efeitos colaterais pouco relatados na literatura - plaquetopenia e leucopenia - quando em uso desta medicação. **Método:** Descrição de um relato de caso e revisão de literatura através da base de dados [Pubmed](#) nos últimos 5 anos. CEP pela UFPR, CAAE: 2.81770024.0.0000.0102 **Resultados:** Paciente com transtorno afetivo bipolar (TAB) tipo I foi admitida em Hospital-Dia devido a um episódio misto de difícil controle. Após ajuste medicamentoso e introdução de ácido valproico (valproatemia 58), iniciou plaquetopenia e leucopenia. Após ajustes na dose, as alterações hematológicas persistiram. O fármaco foi suspenso e substituído por carbonato de lítio, com boa resposta terapêutica e normalização dos exames laboratoriais após quatro semanas. O ácido valproico (ACVLP) está associado a efeitos hematológicos como trombocitopenia, leucopenia e neutropenia, com a trombocitopenia sendo a mais comum. Esses efeitos geralmente ocorrem nos primeiros dois anos de tratamento e podem ser assintomáticos. A leucopenia e neutropenia são raras, principalmente em crianças e pacientes com epilepsia, e podem ser exacerbadas pela combinação com outros medicamentos, como a quetiapina. O tratamento da trombocitopenia é geralmente autolimitado, enquanto a neutropenia pode exigir a interrupção do medicamento em casos moderados a graves. A mielotoxicidade é mais preocupante em idosos devido à redução da densidade celular da medula óssea com a idade. **Conclusão:** O ácido valproico pode causar alterações hematológicas que carecem de mais estudos e atualizações sobre o tema para guia de manejo. Um olhar atento e cuidadoso é essencial para aprimorar a prática clínica, e oferecer além de eficácia, segurança no tratamento.



Palavras-chave: plaquetopenia, leucopenia, ácido valproico, bicitopenia, hematologia

ABSTRACT:

Introduction: Valproic acid is a mood stabilizer in psychiatric practice and is one of the best treatment options for Bipolar Affective Disorder, particularly in rapid cycling. Its commonly associated side effects include tremors, fatigue, gastrointestinal disturbances, weight gain, and the most common hematologic side effect, thrombocytopenia. Valproic acid-induced leukopenia, particularly neutropenia, although reported, is quite rare, especially in adults. **Objective:** To present a case of thrombocytopenia and leukopenia induced by valproic acid and to highlight the monitoring of two rarely reported side effects in the literature – thrombocytopenia and leukopenia – when using this medication. **Method:** A case report and literature review through the [Pubmed](#) database from the last 5 years. UFPR, CAAE: 2.81770024.0.0000.0102. **Results:** A patient with Bipolar Affective Disorder (BAD) type I was admitted to a Day Hospital due to a difficult-to-control mixed episode. After medication adjustment and the introduction of valproic acid (valproate level 58), thrombocytopenia and leukopenia developed. Despite dose adjustments, the hematologic changes persisted. The drug was discontinued and replaced with lithium carbonate, with a good therapeutic response and normalization of laboratory tests after four weeks. Valproic acid (VPA) is associated with hematologic effects such as thrombocytopenia, leukopenia, and neutropenia, with thrombocytopenia being the most common. These effects usually occur within the first two years of treatment and can be asymptomatic. Leukopenia and neutropenia are rare, mainly in children and patients with epilepsy, and may be exacerbated by combinations with other drugs, such as quetiapine. Treatment for thrombocytopenia is typically self-limited, while neutropenia may require discontinuation of the drug in moderate to severe cases. Myelotoxicity is more concerning in the elderly due to the reduced cellular density of the bone marrow with age. **Conclusion:** Valproic acid can cause hematologic changes that require further studies and updates on the subject to guide management. A careful and attentive look is essential to improve clinical practice and offer, in addition to efficacy, safety in treatment.

Keywords: thrombocytopenia, leukopenia, valproic acid, bicitopenia, hematology



RESUMEN:

Introducción: El ácido valproico es un estabilizador del ánimo en la práctica psiquiátrica y es una de las mejores opciones de tratamiento para el Trastorno Afectivo Bipolar, especialmente en los casos de ciclo rápido. Sus efectos secundarios comúnmente asociados incluyen temblores, fatiga, trastornos gastrointestinales, aumento de peso y, el más común en el ámbito hematológico, la trombocitopenia. La leucopenia inducida por ácido valproico, particularmente la neutropenia, aunque ha sido reportada, es bastante poco frecuente, especialmente en adultos. **Objetivo:** Presentar un caso de trombocitopenia y leucopenia inducida por ácido valproico y reforzar la vigilancia de dos efectos secundarios poco reportados en la literatura – trombocitopenia y leucopenia – cuando se usa este medicamento. **Método:** Descripción de un informe de caso y revisión de la literatura a través de la base de datos [Pubmed](#) en los últimos 5 años. UFPR, CAAE: 2.81770024.0.0000.0102. **Resultados:** Una paciente con Trastorno Afectivo Bipolar (TAB) tipo I fue admitida en un Hospital- Día debido a un episodio mixto de difícil control. Tras el ajuste de la medicación y la introducción de ácido valproico (nivel de valproato 58), comenzó a presentar trombocitopenia y leucopenia. A pesar de los ajustes en la dosis, los cambios hematológicos persistieron. El fármaco fue suspendido y reemplazado por carbonato de litio, con una buena respuesta terapéutica y normalización de los exámenes de laboratorio después de cuatro semanas. El ácido valproico (ACVLP) está asociado con efectos hematológicos como trombocitopenia, leucopenia y neutropenia, siendo la trombocitopenia la más común. Estos efectos generalmente ocurren dentro de los primeros dos años de tratamiento y pueden ser asintomáticos. La leucopenia y la neutropenia son raras, principalmente en niños y pacientes con epilepsia, y pueden verse exacerbadas por la combinación con otros medicamentos, como la quetiapina. El tratamiento de la trombocitopenia generalmente es autolimitado, mientras que la neutropenia puede requerir la interrupción del medicamento en casos moderados a graves. La mielotoxicidad es más preocupante en los ancianos debido a la reducción de la densidad celular de la médula ósea con la edad. **Conclusión:** El ácido valproico puede producir cambios hematológicos que requieren mayores estudios y actualizaciones en el tema para orientar su manejo. Un enfoque cuidadoso y atento es esencial para mejorar la práctica clínica y ofrecer, además de eficacia, seguridad en el tratamiento.

Palabras clave: trombocitopenia, leucopenia, ácido valproico, bicitopenia, hematología

Introdução

O ácido valproico (ACVLP) é amplamente utilizado na psiquiatria como estabilizador de humor no Transtorno Afetivo Bipolar, especialmente em casos de ciclagem rápida. O ACVLP aumenta a concentração de ácido gama-aminobutírico (GABA) ao impedir sua degradação, juntamente com o bloqueio dos canais de cálcio, potássio e sódio dependentes de voltagem. Embora efeitos colaterais como tremores, fadiga e ganho de peso sejam comuns, raramente ocorrem reações adversas graves, incluindo distúrbios endócrinos, neurológicos e hematológicos. A leucopenia e a plaquetopenia, embora raras, podem ser potencialmente letais [1].

A leucopenia consiste na redução da contagem de leucócitos circulantes para <4.000 células/mcL. Já neutropenia, é a redução da contagem de neutrófilos no sangue para <1500 células/mcL [2], e sendo os neutrófilos as principais células de defesa do corpo contra as infecções bacterianas e fúngicas, seu decréscimo implica no risco aumentado de tais infecções [2]. As plaquetas são fragmentos de células circulantes que funcionam no sistema de coagulação, em contagem normal geralmente de 140.000 a 440.000 células/mcL. Quando a função plaquetária está reduzida – trombocitopenia - o risco de sangramento aumenta. No geral, as causas específicas mais comuns de trombocitopenia incluem: gestação, infecção sistêmica, doenças imunitárias e alguns fármacos, sendo a carbamazepina psicofármaco mais associado [3].

O objetivo deste relato de caso é descrever episódio de plaquetopenia e leucopenia durante o tratamento com o ACVLP, e assim reforçar a atenção de suas ocorrências durante o monitoramento do tratamento do paciente em uso deste fármaco.

Métodos

Revisão de prontuário e revisão de literatura. Foi realizada pesquisa na base de dados [PubMed](#), dentro dos últimos cinco anos, em português não houve resultados publicados, e em inglês, um resultado, com as palavras chave *thrombocytopenia, leukopenia, valproic acid, bicytopenia*

Apresentação do caso

Paciente feminina, 57 anos, portadora de transtorno afetivo bipolar (TAB) tipo I, há 15 anos, bariátrica, sem comorbidades referidas ou histórico de discrasias, iniciou o tratamento em Hospital-Dia em um hospital privado de Curitiba-PR devido episódio misto de difícil controle. Na admissão estava em uso de quetiapina 600mg/dia, clonazepam 4mg/dia, pregabalina

300mg/dia, lamotrigina 200mg/dia, paroxetina 10mg/dia e prometazina 75mg/dia, com exame laboratorial de entrada sem alterações. Foi realizado o ajuste medicamentoso, com a suspensão da paroxetina e da prometazina, e troca cruzada entre quetiapina e olanzapina (até 25mg/dia), com hemograma de seguimento normal. Após quatro semanas, mantinha-se em ciclagem rápida, com troca da lamotrigina por ACVLP, até 1000mg/dia. Exames laboratoriais após um mês: valproatemia de 58, plaquetopenia (108.000 células/mcL) e leucopenia (2460 células/mcL - 45% neutrófilos); após 2 semanas com dose mantida de ACVLP, novo exame: leucopenia (2330 células/mcL - 79% neutrófilos) e plaquetopenia (108.000 células/mcL). Após uma semana, com dose reduzida de ACVLP 750mg/dia, mantinha plaquetopenia (106.000 células/mcL) e leucopenia (2790 células/mcL - 47% neutrófilos). Por precaução, o ACVLP foi suspenso e iniciado carbonato de lítio 600mg/dia, com boa adaptação e resposta terapêutica satisfatória. Quatro semanas após a retirada do ACVLP: plaquetas 161.000 células/mcL e leucócitos 3470 células/mcL. A paciente não apresentou manifestações físicas ou complicações clínicas durante o período. Após estabilização psiquiátrica e hematológica, recebeu alta do hospital dia e mantém acompanhamento ambulatorial.

Discussão

Muito se fala na literatura sobre o acompanhamento laboratorial dos pacientes sob o uso do ácido valproico, principalmente sobre alterações hepáticas, ou então, reportados em casos de pacientes pediátricos ou com epilepsia e pouco acerca das alterações hematológicas, ou do público psiquiátrico, deixando em aberto a discussão sobre a causa específica, sintomatologia e gravidade dos eventos, correlação ou não de dose, tempo de uso/ idade - dependência, se deve-se ou não haver a retirada ou troca da medicação, se há possibilidade de retornar o seu uso à posteriori, o que ajudaria nas condutas de casos semelhantes dentro do escopo das alterações de humor.

O assunto torna-se relevante ao ponto de que, ao utilizar-se das palavras-chaves para pesquisa na base de dados [PubMed](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/), dentro dos últimos cinco anos, em português não houve resultados publicados, e em inglês, um resultado foi encontrado. Por conseguinte, houve a necessidade de ampliar o tempo de publicação, para publicações mais antigas sobre o assunto. Foram encontrados 29 resultados desde 1979, até o ano corrente, sendo 15 relacionados ao tema proposto, e apenas um diretamente ligado à temática central. Artigos com possíveis explicações aprofundadas das

alterações hematológicas induzidas pelo ácido valproico, são, em sua maioria, restritos/pagos.

O caso demonstra, de maneira evidente, o acontecimento isolado de episódio raro de bicitopenia (plaquetopenia e leucopenia) secundário ao uso de ACVLP, afastando causa primária hematológica, visto a resolução do quadro após a descontinuação do uso do medicamento, confirmada pelo algoritmo de Naranjo [4] [Figura 1].

Diversas classes de medicamentos psiquiátricos (antipsicóticos, antidepressivos, estabilizadores de humor, benzodiazepínicos) têm relatos de serem possíveis causas de toxicidade hematológica [5]. Dentro do estudo do ACVLP, a grande maioria dos pacientes relatados apresentou um ou dois sintomas predominantes, como hepatotoxicidade, pancreatite, distúrbio de coagulação e supressão da medula óssea [6].

Ainda que a trombocitopenia seja uma ameaça potencial, a ocorrência de supressão de outras linhas celulares na medula óssea também é raramente encontrada [7]. Há evidências de aumento no volume corpuscular médio dos glóbulos vermelhos e nos valores de concentração média de hemoglobina corpuscular [8]. Os pesquisadores postularam um efeito generalizado, resultante de alterações nos fosfolipídios da membrana dos eritrócitos [8]. Neutropenia, trombocitopenia e anemia macrocítica também foram relatadas em pacientes tratados com valproato [8], sendo a mais comum a trombocitopenia [9].

São poucos os relatos de caso encontrados na literatura em que houve leucopenia ou neutropenia, sendo relatados em sua maioria crianças e pacientes com epilepsia [9]. Em bula, as alterações do sistema sanguíneo e linfático indicam como comum (maior igual 1% e <10%) a trombocitopenia, incomum (maior igual 0,1% e <1%) a leucopenia e desconhecida (não pode ser estimada) a ocorrência de pancitopenia [10]. Vários relatos de casos de neutropenia e leucopenia relacionada ao divalproato (DVP) foram causados pela monoterapia; outros, foram relacionados ao uso concomitante de outro medicamento, sendo a quetiapina o antipsicótico mais comumente implicado em causar anormalidades hematológicas quando combinado com divalproato, a qual no caso, foi suspensa antes de iniciar o uso do DVP [9].

A prevalência de alterações no hemograma variou de 0,6-27,8%, ocorrendo principalmente nos primeiros dois anos de terapia e geralmente assintomática [11].

A neutropenia induzida pelo ACVLP pode ser devido a supressão direta da medula óssea, e a trombocitopenia, causada pela destruição de plaquetas mediadas por anticorpos [9].

Uma resposta imunológica evocada pelo ACVLP foi proposta como mecanismo de anormalidade hematológica; anticorpos circulantes do tipo imunoglobulina M (IgM) também foram sugeridos como uma possível etiologia [12]. Os efeitos podem estar relacionados diretamente na ativação de genes, mas também à inibição da histona-descarboxilase pelo valproato [13].

O manejo da trombocitopenia induzida pelo ACVLP depende da gravidade da reação, na qual em casos leve-moderados têm demonstrado que não há necessidade de intervenção, pois na maioria dos casos é transitório e autolimitado [7], apesar de requerer exames laboratoriais e avaliação clínica periódicos [8], e em casos severos ou sintomáticos, redução de dose ou descontinuação é recomendada [5].

Em relação à neutropenia, uma revisão sistemática de neutropenia idiossincrática induzida por drogas sugeriu que continuar com a droga ofensiva com monitoramento rigoroso poderia ser considerado em casos leves; em casos moderados, o autor sugere a interrupção temporária da droga e a reintegração assim que a contagem de neutrófilos se normalizar e a interrupção definitiva da droga em casos graves [9].

A mielotoxicidade é uma preocupação particular para a população geriátrica, pois a densidade celular da medula óssea diminui com o avanço da idade, reduzindo aproximadamente 50% da densidade celular aos 65 anos, e mais 30% ocorrendo na próxima década [14].

Robinson e grupo propuseram que idade, comorbidades e medicamentos podem criar uma vulnerabilidade sinérgica a distúrbios hemopoiéticos, seja diretamente ou por meio do desencadeamento de uma condição preexistente [12].

Conclusão

Mais estudos são necessários para correlacionar os fatores hematológicos com uso de ACVLP em adultos como tempo de uso, idade ou dose, além de guia de manejo em casos positivos. É importante o médico estar ciente que algumas reações adversas podem ocorrer mesmo sendo pouco descritas na literatura, pois algumas vezes podem ser fatais, como foi o caso desta paciente em uso de ACVLP desenvolver neutropenia. Um olhar atento e cuidadoso é essencial para aprimorar a prática clínica, e oferecer além de eficácia, segurança no tratamento.

Referências

1. Jaitpal V, Gawande S. Valproate-induced bicytopenia: a case study. *Cureus*. 2022;14(2):e22327. <https://doi.org/10.7759/cureus.22327> PMID:35371645 PMCID:PMC8938205
2. Dale D. Neutropenia. Rahway: MSD Manuals; 2023. <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/leucopenias/neutropenia>
3. Kuter DJ. Trombocitopenia: outras causas. Rahway: MSD Manuals; 2023. <https://www.msdmanuals.com/pt-br/profissional/hematologia-e-oncologia/trombocitopenia-e-disfun%C3%A7%C3%A3o-plaquet%C3%A1ria/trombocitopenia-outras-causas>
4. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012. Adverse drug reaction probability scale (Naranjo) in drug induced liver injury. PMID:31689026.
5. Mazaira S. Efectos adversos hematológicos de los psicofármacos. *Vertex*. 2008;19(82):378-86. PMID:19424521
6. Gerstner T, Bauer MO, Longin E, Bell N, Koenig SA. Reversible hepatotoxicity, pancreatitis, coagulation disorder and simultaneous bone marrow suppression with valproate in a 2-year-old girl. *Seizure*. 2007;16(6):554-6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.04.003> PMID:17493839

- 7. Chakraborty S, Chakraborty J, Mandal S, Ghosal MK. A rare occurrence of isolated neutropenia with valproic acid: a case report. J Indian Med Assoc. 2011;109(5):345-6. PMID:22187773
- 8. Oyesanmi O, Kunkel EJ, Monti DA, Field HL. Hematologic side effects of psychotropics. Psychosomatics. 1999;40(5):414-21. [https://doi.org/10.1016/s0033-3182\(99\)71206-5](https://doi.org/10.1016/s0033-3182(99)71206-5) PMID:10479946
- 9. Richmond C, Coveart S. Neutropenia and leukopenia after cross taper from quetiapine to divalproex for the treatment of borderline personality disorder. Fed Pract. 2022;39(4):182-5. <https://doi.org/10.12788/fp.0247> PMID:35756828
PMCID:PMC9217078
- 10. Depakene. São Paulo; Abbott; 2016. https://dam.abbott.com/pt-br/documents/pdfs/nossas-bulas/D/BU10_Depakene_Bula_Paciente_Com_FINAL.pdf
- 11. Meijboom RW, Grootens KP. Dispensability of annual laboratory follow-up after more than 2 years of valproic acid use: a systematic review. CNS Drugs. 2017;31(11):939-57. <https://doi.org/10.1007/s40263-017-0479-z> PMID:29214384
- 12. Robinson D, Langer A, Casso D, Fenn H, Yesavage J. Pancytopenia and valproic acid--a possible association. J Am Geriatr Soc. 1995;43(2):198. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1995.tb06392.x> PMID:7836650
- 13. Gerstner T, Bauer MO, Longin E, Bell N, Koenig SA. Reversible hepatotoxicity, pancreatitis, coagulation disorder and simultaneous bone marrow suppression with valproate in a 2-year-old girl. Seizure. 2007;16(6):554-6. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2007.04.003> PMID:17493839
- 14. Hartsock RJ, Smith EB, Petty CS. Normal variations with aging of the amount of hematopoietic tissue in bone marrow from the anterior iliac crest. A study made from 177 cases of sudden death examined by necropsy. Am J Clin Pathol. 1965;43:326-31. <https://doi.org/10.1093/ajcp/43.4.326> PMID:14275849

	SIM	NÃO	NÃO sabe
I)Existem relatos prévios sobre esta reação?	1	0	0
II)A reação apareceu após a administração do fármaco suspeito?	2	-1	0
III)A reação desapareceu quando o fármaco suspeito foi suspenso ou quando um antagonista específico foi administrado?	1	0	0
IV)A reação reapareceu quando o fármaco foi readministrado?	2	-1	0
V)Existem causas alternativas que poderiam ter causado esta reação?(até mesmo outros fármacos)	-1	2	0
VI)A reação reapareceu com introdução de placebo?	-1	1	0
VII)O fármaco foi detectado no sangue ou outros fluidos biológicos em concentrações tóxicas?	1	0	0
VIII)A reação aumentou com dose maior ou diminuiu quando foi reduzida a dose?	1	0	0
IX)O paciente tem história de reação semelhante com o mesmo fármaco ou similar em alguma exposição prévia?	1	0	0
x)A RAM foi confirmada mediante alguma evidência objetiva	1	0	0

*A partir dos valores obtidos após responder a cada um dos itens, passa-se a estabelecer o tipo de relação de causalidade.

Tipo de relação de causalidade segundo a pontuação obtida após a aplicação do algoritmo de Naranjo (Naranjo et al., 1981) Valores obtidos a partir da aplicação dos critérios da relação causal de Naranjo.

Causalidade	Pontuação Obtida
Definida	9 ou +
Provável	5 a 8
Possível	1 a 4
Duvidosa	0 ou Menos

📌 **Figura 1.** Algoritmo de Naranjo

Fonte: Naranjo et al. [4].