

A incidência de nefrolitíase em pacientes que fazem terapia com Topiramato: uma revisão de literatura

The incidence of nephrolithiasis in patients undergoing Topiramate therapy: a literature review

DOI:10.34119/bjhrv4n4-114

Recebimento dos originais: 05/06/2021

Aceitação para publicação: 29/07/2021

Maria Laura Caetano Tonhon

Gabriella Soares de Souza

Estudante do 3º semestre de Medicina

Centro Universitário Claretiano de Rio Claro

Endereço: Avenida Santo Antônio Maria Claret, 1724, Cidade Claret, Rio Claro – SP,
13503-257

E-mail: marialaura.ct18@gmail.com

RESUMO

O objetivo desse trabalho é descrever a ocorrência de cálculos renais em indivíduos, especialmente portadores de epilepsia, que realizam tratamento com o fármaco denominado Topiramato, baseando-se em pesquisas nos bancos de dados PubMed e SciELO. Foram selecionados artigos classificados como mais antigos, publicados antes de 2010, e artigos considerados mais atuais, publicados após o ano de 2010, buscando determinada comparação com eles. As pesquisas demonstraram que, apesar de possuir uma baixa taxa de incidência, alguns pacientes que realizam terapia a longo prazo com o fármaco podem desenvolver litíase renal, comorbidade que gera grande impacto na qualidade de vida do indivíduo. Entretanto, na maioria dos casos relatados, a interrupção do tratamento com o medicamento proporcionou melhora no quadro e os cálculos renais desapareceram. Foi possível perceber também determinada incredulidade dos autores dos artigos mais antigos acerca da nefrolitíase, em que muitos não consideravam pertinente a relação entre a litíase renal e o uso do Topiramato. Em contrapartida, estudos atuais já enfatizaram a relação como algo significante.

Palavras-chave: epilepsia, Topiramato, nefrolitíase.

ABSTRACT

The objective of this study is to describe the occurrence of kidney stones in individuals, especially those with epilepsy, who are treated with the drug Topiramate, based on searches in PubMed and SciELO databases. We selected articles classified as older, published before 2010, and articles considered more current, published after 2010, seeking a certain comparison with them. The research showed that, despite having a low incidence rate, some patients undergoing long-term therapy with the drug may develop renal lithiasis, a comorbidity that generates great impact on the quality of life of the individual. However, in most of the reported cases, the discontinuation of the drug treatment provided an improvement in the condition and the kidney stones disappeared.

It was also possible to notice a certain incredulity of the authors of older articles about nephrolithiasis, in which many did not consider relevant the relationship between renal lithiasis and the use of Topiramate. In contrast, current studies have emphasized the relationship as significant.

Keywords: epilepsy, Topiramate, nephrolithiasis.

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma doença crônica relacionada com o sistema nervoso, em que o cérebro humano oscila entre momentos de estabilidade e instabilidade, nesse último momento apresentando as crises epiléticas [1]. Esse distúrbio possui uma taxa de incidência de 61,4 a cada 100000 pessoas por ano [2], sendo a taxa de incidência em crianças e adolescentes de 0,5 a 1% [3]. Para que o indivíduo portador da epilepsia possa controlar a incidência de convulsões, há a existência das drogas antiepiléticas (DAE). Atualmente existem inúmeras DAE, que podem ser prescritas singularmente ou em conjunto com outros antiepiléticos ou até mesmo outros fármacos, variando de acordo com o tipo de epilepsia apresentada por cada paciente, a tolerância à cada medicamento, a idade, entre outros fatores. Dentre a diversidade de DAE, existem os fármacos mais antigos e os fármacos mais modernos, sendo esses últimos desenvolvidos com o intuito de reduzir os efeitos colaterais provocados pelos primeiros [4], mesmo que eventualmente ainda apresentem alguns efeitos colaterais em diversos pacientes. O Topiramato (TPM), é um medicamento antiepilético classificado como moderno, derivado de monossacarídeo e com funcionalidade sulfamato. Atua no organismo bloqueando os canais de sódio voltagem dependente, melhora o influxo de cloreto, inibe fracamente a anidrase carbônica, potencializa o receptor GABA e bloqueia o receptor AMPA [5], e é utilizado principalmente em casos de crises focais e generalizadas tônico-clônicas, e na síndrome de Lennox-Gastaut [4]. Dentre os efeitos adversos manifestados em pacientes que fazem uso do Topiramato à longo prazo, pode-se mencionar a nefrolitíase. A estrutura do TPM é semelhante à do fármaco acetazolamida, visto que ambos possuem a função de inibir a anidrase carbônica, efeito que promove falha na reabsorção de bicarbonato, que causa alcalinização da urina e leva a um quadro de supersaturação de fosfato de cálcio e nefrolitíase [6]. O objetivo dessa revisão de literatura é procurar identificar estudos, em determinados bancos de dados, que evidenciem a incidência de cálculos renais nos indivíduos das diversas faixas etárias que realizam terapia com TPM à longo prazo, além de comparar os estudos mais antigos com os atuais relacionados a esse assunto.

2 METODOLOGIA

Primeiramente, foram utilizados livros de farmacologia e de fisiologia para entender o conceito e os tipos de epilepsia existentes, bem como a ação do Topiramato no indivíduo e em quais casos ele é utilizado. Posteriormente, foram feitas pesquisas através dos bancos de dados PubMed e SciELO, e as buscas continham as seguintes palavras-chave: epilepsia, Topiramato, efeitos colaterais, efeitos adversos, nefrolitíase, cálculos renais e crianças, selecionando, ao todo, 11 artigos, dentre os quais 5 foram publicados até o ano de 2010, classificando-os como mais antigos, e 6 foram publicados a partir de 2011 até o ano de 2019, sendo classificados como mais atuais, a fim de comparar os achados em determinados períodos de tempo e analisar possíveis discrepâncias entre os artigos. Critérios como idade dos pacientes, gênero, existência ou não de outras comorbidades, entre outros, não foram utilizados.

3 RESULTADOS

Foram selecionados onze trabalhos, sendo cinco artigos mais antigos, que foram publicados nos anos 1999, 2000, 2002 e 2004, e seis mais atuais, que foram publicados nos anos de 2011, 2015, 2017, 2018 e 2019. Os resultados relacionados com a incidência de nefrolitíase serão detalhados a seguir.

GUERREIRO et al (1999) [7] estudou a eficácia do TPM em 19 pacientes que possuíam Síndrome de Lennox Gastaut, cujas idades variavam entre 4 e 14 anos, e que faziam uso de outras 2 ou 3 DAE, aumentando gradualmente a quantidade do fármaco ingerida diariamente de acordo com as respostas clínicas obtidas. Desses 19 pacientes, apenas um interrompeu o tratamento devido à presença de pó na urina, suspeitando-se de nefrolitíase.

LEVISOHN (2000) [8] descreveu a realização de três estudos duplo-cegos, randomizados e controlados em crianças e adolescentes, utilizando placebo e visando analisar os efeitos observados causados pelo uso do TPM. Nesse estudo, a incidência de cálculos renais se mostrou rara.

MONTENEGRO et al (2000) [9] buscou analisar os níveis séricos de carbono em 18 pacientes cujas idades variavam entre 2 a 16 anos, antes e durante o tratamento com TPM, mantendo a terapia com os outros DAE que os pacientes faziam uso antes do estudo, a fim de observar a incidência de acidose metabólica nesses pacientes. A acidose metabólica provavelmente se deve ao efeito inibitório da anidrase carbônica pelo medicamento, entretanto, apesar da diminuição dos níveis séricos de CO₂, nenhum

paciente apresentou quadros de acidose metabólica. Também foi destacado que o uso de TPM nos pacientes que realizam a dieta cetogênica ou que fazem terapia com Acetazolamida não é indicado, pois além de aumentar o risco de acidose metabólica, também pode aumentar o risco de nefrolitíase, apesar de alguns autores não acreditarem que a litíase renal seja um quadro relacionado ao uso de TPM.

TAKEOKA et al (2002) [10] relatou a experiência feita com 14 crianças (7 meninos, com idade média de 4,7 anos), identificadas entre março de 1997 e abril de 2000 no Children's Hospital, em Boston, tratadas com TPM e dieta cetogênica, sendo os dois tratamentos considerados predisponentes à acidose metabólica. Os níveis séricos de HCO_3^- foram mensurados antes e durante o tratamento, observando-se redução gradual no nível de HCO_3^- ao iniciar TPM seguido pela dieta cetogênica, e menor mudança ao iniciar dieta cetogênica seguida por TPM, indicando que o fármaco pode potencializar a acidose metabólica durante o início da dieta cetogênica. Todas as 14 crianças do estudo toleraram bem o tratamento, embora sete tenham relatado efeitos colaterais de um ou ambos os tratamentos, mas apenas duas necessitaram de suplementos de HCO_3^- . Não ocorreram efeitos colaterais graves, como nefrolitíase ou ameaça de acidose, mas a duração do tratamento variou de 20 a 1.143 dias, o que pode não ser suficiente para determinar o real risco de pedras no rim. Dessa forma, um estudo prospectivo separado com um número maior de crianças é necessário para avaliar o risco de cálculos renais com tratamento.

LAMB et al (2004) [11], descreveu três casos de formação de cálculos renais que ocorreram em pacientes que realizaram a terapia com o TPM sem história familiar de predisposição: um homem de 45 anos, que teve epilepsia por 9 anos após um acidente de trânsito; um homem de 20 anos com epilepsia focal negativa por ressonância magnética e epilepsia generalizada secundária; e uma mulher de 26 anos com epilepsia parcial intratável. Após a análise desses três casos, foi revisado o risco de cálculos renais em outros oito pacientes que faziam uso do TPM. O estudo, inicialmente, acreditava que os casos de nefrolitíase relatados não tinham relação com o fármaco, entretanto, ao examinar fatores de risco presentes nos pacientes que recebiam a droga, os pesquisadores ficaram surpresos com a significância das alterações bioquímicas nesses indivíduos.

PURI et al (2011) [12] avaliou a segurança a longo prazo do TPM adjuvante em bebês, com idades variando entre 1 e 24 meses, com crises epiléticas refratárias de início parcial. Os dados coletados foram agrupados a partir de dois estudos, um de fase 1 e outro de fase 3, sendo a fase central de um dos estudos aberta, e a fase central do outro estudo

sendo duplo-cega. Foram selecionadas 284 crianças, sendo que não foram todas que concluíram o estudo. Foram relatados 18 casos de nefrolitíase, observados durante ultrassonografias renais de rotina, aproximadamente 4 a 5 meses após o início do estudo. Todos os casos foram assintomáticos, com uma exceção. Em 11 crianças esse quadro persistiu no final do estudo e em 6 crianças ela foi resolvida.

MAALOUF et al (2011) [13] realizou um estudo retrospectivo, estimando a prevalência de litíase renal sintomática em pacientes tratados com TPM e um estudo prospectivo em uma coorte de indivíduos tratados com TPM sem doença renal sintomática explorando a prevalência de nefrolitíase assintomática por tomografia computadorizada. No primeiro estudo, 8 de 75 pacientes relataram cálculos renais após o início da terapia, resultando em uma prevalência de 10,7%, e no segundo estudo 15 dos 67 pacientes sem histórico de cálculos renais sintomáticos foram avaliados por tomografia computadorizada de abdome, e 3 desses 15 indivíduos foram identificados com pedras renais, resultando em uma prevalência de 20%. Dessa forma, foi constatado que, em usuários de TPM, a hipocitratúria resultante do uso do medicamento, pH urinário elevado e hipercalciúria aumentam a saturação urinária em relação à brushite e predis põe os indivíduos à formação de cálculos renais. Nos estudos clínicos de curto prazo que levaram a aprovação do fármaco pela Food and Drug Administration (FDA), 1,2-1,5% dos pacientes analisados tratados com TPM desenvolveram cálculos renais, e taxas relativamente mais altas de cálculos renais sintomáticos foram relacionadas com o uso a longo prazo do fármaco e com a ingestão de doses mais altas.

ANSARI e RASHIDI (2015) [14] descreveram acerca do nível de citrato urinário relacionado com a incidência de nefrolitíase em pacientes que realizavam a terapia com o TPM, relatando que a terapia com o fármaco proporciona alterações metabólicas significativas, que colocam o paciente em alto risco de aparecimento de cálculos renais por fosfato de cálcio. A hipocitratúria ocasionada pelo medicamento é de forma rápida e progressiva, e um estudo com 12 pacientes, a diferença entre os níveis basais de citrato em 30 dias foi estatisticamente significativa ($p=0,001$) e, em comparação com a diferença em 60 dias também foi significativa. Sabe-se que a excreção de citrato de menos de 320mg por dia coloca os pacientes em alto risco para a formação de cálculos renais, sendo que não há uma meta de um número exato acordado por todos os médicos de eliminação de citrato na urina que possa evitar nefrolitíase, mas a maioria tenta atingir cerca de 500mg/dia.

YAM et al (2017) [15] realizou uma pesquisa retrospectiva com crianças que já haviam recebido TPM entre dezembro de 2004 e janeiro de 2005. Durante o período de estudo, 81 pacientes receberam o medicamento, mas o grupo de estudo foi composto por 48 pacientes que estavam em tratamento por pelo menos 12 meses (16 eram do sexo feminino e 35 eram deambulantes). 2 pacientes que compunham o grupo de estudo desenvolveram cálculos renais, ambos eram não deambulantes e nenhuma intervenção ativa foi necessária para o tratamento da doença, apenas a interrupção do tratamento foi suficiente.

BARNETT et al (2018) [16] realizou uma pesquisa com 40 crianças em terapia com TPM por aproximadamente 6 meses, sendo que apenas 3 tinham um histórico familiar de nefrolitíase, 12 estavam em monoterapia e 28 crianças faziam terapia com mais 1 ou 2 drogas adicionais, como Ácido Valproico, Levetiracetam etc. Os resultados mostraram que 2 crianças desenvolveram nefrolitíase e outras 2 desenvolveram nefrocalcinose medular. O paciente 1 desenvolveu nefrolitíase clinicamente significativa e apresentou 1 cálculo renal após 45 meses de terapia com TPM, sendo que sua ultrassonografia renal 1 ano antes desse episódio não mostrou nefrolitíase ou nefrocalcinose, 3 anos depois ele apresentou ultrassonografia renal normal e, 5 anos após a interrupção do topiramato, não mostrou recorrência de nefrolitíase. O paciente 4 desenvolveu duas pedras renais de 5 mm no rim direito após 60 meses de uso do fármaco, sendo que sua ultrassonografia renal 12 meses antes não demonstrou nefrolitíase ou nefrocalcinose, mas essas 2 pedras foram gradualmente resolvidas após a interrupção do medicamento e 18 meses de terapia com citrato de potássio, mostrando uma ultrassonografia renal 2 anos após a interrupção do tratamento com TPM mostrou resolução completa de ambas as pedras.

Por fim, ISHIKAWA (2019) [17] buscou analisar a incidência de cálculos urinários em pacientes com menos de 15 anos não ambulatoriais gravemente incapacitados tratadas com TPM, comparando-as com um grupo de pacientes que não faziam uso do medicamento. Primeiramente, foi separado dois grupos: o primeiro tinha 15 crianças tratadas com TPM, e o segundo possuía 11 crianças que também apresentavam epilepsia, mas não faziam uso do TPM. Dos 15 pacientes do primeiro grupo, 9 apresentaram cálculos renais, e nenhum do segundo grupo apresentou esse quadro. Dentre os pacientes tratados com TPM do estudo, foi feito outros dois grupos, um com os pacientes que tiveram cálculos renais, e outro com os pacientes que não

apresentaram essa adversidade. No primeiro grupo, observou-se níveis mais altos de magnésio e ácido úrico na urina, mas não houve significância.

4 DISCUSSÃO

O Topiramato é um agente farmacológico utilizado no tratamento de convulsões tônico-clônicas generalizadas parciais ou primárias e profilaxia de enxaquecas. Ele também está sendo investigado ou prescrito de forma off-label para um número crescente de condições, incluindo transtorno bipolar, alcoolismo, cessação do tabagismo, obesidade e compulsão alimentar, diabetes tipo 2, bulimia nervosa, transtorno de estresse pós-traumático, espasmos infantis, dor neuropática, cefaleia em salvas e dependência de cocaína. Só em 2008, mais de 7 milhões de prescrições de TPM foram feitas nos Estados Unidos [13]. De acordo com os estudos analisados, a taxa de nefrolitíase ocasionada pela terapia com TPM não é alta, porém possui valores significantes, principalmente em indivíduos que utilizam o fármaco por um maior período de tempo, e ingerem doses mais altas. Dentre os estudos mais antigos, pode-se observar que alguns pesquisadores não acreditam que o TPM possa desencadear a presença de cálculos renais, sendo que em um dos estudos foi descrito a incredulidade por parte dos indivíduos responsáveis pela realização do estudo ao analisar as alterações bioquímicas causadas pelo uso do fármaco. Uma das pesquisas não observou existência de cálculos renais, porém ela perdurou por um período de tempo pequeno, considerado insuficiente para uma análise correta acerca da hipótese. Já estudos mais contemporâneos demonstraram a incidência de nefrolitíase nos indivíduos de diferentes idades e gêneros, que muitas vezes não era alta, porém sempre significativa.

Além disso, alguns estudos relacionaram a terapia por TPM com a concentração de determinados íons no indivíduo, como os íons citrato e bicarbonato, além de associar o uso do medicamento com a realização da dieta cetogênica. Um estudo mostrou que o uso do fármaco pode proporcionar a redução do citrato urinário, fator predisponente para a ocorrência de nefrolitíase, e outros dois estudos associaram a realização da dieta cetogênica com a acidose metabólica, um deles contraindicando a terapia concomitante com a dieta e o fármaco, e outro descreveu que o uso do TPM seguido pelo início da dieta cetogênica causa redução significativa nos níveis de HCO_3^- , mostrando que o fármaco pode potencializar quadros de acidose metabólica no indivíduo no início da dieta cetogênica, outro fator predisponente para os cálculos renais.

5 CONCLUSÃO

Uma pedra nos rins complicada pode ter um grande impacto na qualidade de vida do paciente e pode até resultar em complicações com risco de vida, como sepse e insuficiência renal [14]. Sabe-se que a prevalência e a incidência de nefrolitíase variam com a raça, o clima e a dieta. Em crianças, um grupo do Texas relatou 4,9% (2/41 pacientes) de incidência de pedra em crianças com prescrição de TPM em comparação com 5,2% (5 / 96 pacientes) em uma população da Arábia Saudita. Na Ásia, houve alguns relatos de caso de nefrolitíase em associação com o uso de TPM em crianças no Japão e na Coreia. Em Rochester, nos EUA, observou-se uma incidência de litíase de 36 por 100.000 pessoas-ano entre 2003 e 2008, e em Hong Kong um programa de triagem comunitário de 2008 em crianças expostas a produtos lácteos contaminados com melamina revelou uma prevalência de cálculo renal de 0,03% a 0,27%, embora essas crianças fossem saudáveis [15]. Dessa forma, é importante salientar que a ocorrência de litíase renal afeta indivíduos de diversas idades, gêneros e pode comprometer a qualidade de vida do paciente. Portanto, conhecer os fatores predisponentes a essa comorbidade e encontrar maneiras que evitem a ocorrência da mesma, é de suma importância para proporcionar qualidade de vida aos indivíduos, principalmente os que possuem epilepsia.

REFERÊNCIAS

- [1] GUYTON, A.C.; HALL, J.E. Tratado de Fisiologia Médica. 13ª edição. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2017.
- [2] Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-191. doi:10.1159/000503831.
- [3] Wang M, Zhao Q, Kang H, Zhu S. Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in children with epilepsy. *Ir J Med Sci*. 2020;189(1):305-313. doi:10.1007/s11845-019-02042-3.
- [4] HANG, H. P. et al. *Farmacologia*. 8ª edição. GEN Guanabara Koogan. 12/01/2016.
- [5] Ishikawa N, Tani H, Kobayashi Y, Kato A, Kobayashi M. High Incidence of Renal Stones in Severely Disabled Children with Epilepsy Treated with Topiramate. *Neuropediatrics*. 2019;50(3):160-163. doi:10.1055/s-0038-1676287
- [6] Barnett SM, Jackson AH, Rosen BA, Garb JL, Braden GL. Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis From Topiramate Therapy in Children With Epilepsy. *Kidney Int Rep*. 2018 Feb 21;3(3):684-690. doi: 10.1016/j.ekir.2018.02.005. PMID: 29854977; PMCID: PMC5976810.
- [7] GUERREIRO, MARILISA M. et al . A pilot study of topiramate in children with Lennox-Gastaut syndrome. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo , v. 57, n. 2A, p. 167- 175, June 1999 . Available from . access on 17 Sept. 2020.
- [8] Levisohn PM. Safety and tolerability of topiramate in children. *J Child Neurol*. 2000;15 Suppl 1:S22-S26. doi:10.1177/0883073800015001S05
- [9] MONTENEGRO, MARIA AUGUSTA et al. Predisposition to metabolic acidosis induced by topiramate. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, São Paulo , v. 58, n. 4, p. 1021- 1024, Dec. 2000 . Available from . access on 16 Sept. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X2000000600007>
- [10] Takeoka M, Riviello JJ Jr, Pfeifer H, Thiele EA. Concomitant treatment with topiramate and ketogenic diet in pediatric epilepsy. *Epilepsia*. 2002 Sep;43(9):1072-5. doi: 10.1046/j.1528-1157.2002.00602.x. PMID: 12199733.
- [11] Lamb EJ, Stevens PE, Nashef L. Topiramate increases biochemical risk of nephrolithiasis. *Ann Clin Biochem*. 2004 Mar;41(Pt 2):166-9. doi: 10.1258/000456304322880104. PMID: 15025812.
- [12] Puri V, Ness S, Sattaluri SJ, et al. Long-term open-label study of adjunctive topiramate in infants with refractory partial-onset seizures. *J Child Neurol* 2011;26:1271-83. Puri V, Ness S, Sattaluri SJ, et al. Long-term open-label study of adjunctive topiramate in infants with refractory partial-onset seizures. *J Child Neurol* 2011;26:1271-83.
- [13] Maalouf NM, Langston JP, Van Ness PC, Moe OW, Sakhaee K. Nephrolithiasis in topiramate users. *Urol Res*. 2011 Aug;39(4):303-7. doi: 10.1007/s00240-010-0347-5. Epub 2010 Dec 17. PMID: 21165738; PMCID: PMC4103417.

[14] Ansari H, Rashidi A. Topiramate and nephrolithiasis: a comment. *Headache*. 2015 May;55(5):700-1. doi: 10.1111/head.12558. Epub 2015 Apr 15. PMID: 25876461.

[15] Yam KM, Yau ML, Fung EL. Nephrolithiasis associated with the use of topiramate in children. *Hong Kong Med J*. 2017 Dec;23(6):654-5. doi: 10.12809/hkmj176908. PMID: 29226837.

[16] Barnett SM, Jackson AH, Rosen BA, Garb JL, Braden GL. Nephrolithiasis and Nephrocalcinosis From Topiramate Therapy in Children With Epilepsy. *Kidney Int Rep*. 2018 Feb 21;3(3):684-690. doi: 10.1016/j.ekir.2018.02.005. PMID: 29854977; PMCID: PMC5976810.

[17] Ishikawa N, Tani H, Kobayashi Y, Kato A, Kobayashi M. High Incidence of Renal Stones in Severely Disabled Children with Epilepsy Treated with Topiramate. *Neuropediatrics*. 2019;50(3):160-163. doi:10.1055/s-0038-1676287.