



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

MOEMA PEISINO PEREIRA

**DROGAS ANTIÉPILEPTICAS: REPERCUSSÕES NO PERFIL
LIPÍDICO E ESPESSURA MÉDIO-INTIMAL CAROTÍDEA**

Recife

2015



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

MOEMA PEISINO PEREIRA

**DROGAS ANTIÉPILEPTICAS: REPERCUSSÕES NO PERFIL
LIPÍDICO E ESPESSURA MÉDIO-INTIMAL CAROTÍDEA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre Neurologia.

Orientadora: Profa. Dra.: Luciana P. de Andrade Valença

Linha de pesquisa: Neurologia - Epilepsia

Recife

2015

Ficha catalográfica elaborada pela
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

P436d Pereira, Moema Peisino.
Drogas antiepiléticas: repercussões no perfil lipídico e espessura
médio-intimal carotídea / Moema Peisino Pereira. – Recife: O autor, 2015.
92 f.: il.; tab.; 30 cm.

Orientadora: Luciana Patrizia de Andrade Valença.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco,
CCS. Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento, 2015.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Anticonvulsivantes. 2. Metabolismo dos lipídeos. 3. Espessura
intima-média carotídea. 4. Aterosclerose. I. Valença, Luciana Patrizia de
Andrade (Orientadora). II. Título.

612.665 CDD (22.ed.)

UFPE (CCS2015-074)



MOEMA PEISINO PEREIRA

**DROGAS ANTIEPILÉPTICAS: REPERCUSSÕES NO PERFIL
LIPÍDICO E NA ESPESSURA MÉDIO-INTIMAL CAROTÍDEA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco para obtenção do título de Mestre em Neurologia.

Aprovado em 25/03/2015

BANCA EXAMINADORA

Prof^a. Dr^a. Fabíola Lys de Medeiros (Examinador Externo)

Universidade de Pernambuco (UPE)

Prof^a. Dr^a. Luciana Patrícia de Andrade Valença (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco (UFPE)

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Silvio Romero Marques

PRO-REITOR PARA ASSUNTOS E PESQUISA E POS-GRADUACAO

Prof. Francisco Ramos

CENTRO DE CIENCIAS DA SAUDE

DIRETOR

Prof. Nicodemos Teles Pontes Filho

DEPARTAMENTO DE NEUROPSIQUIATRIA

DIRETOR

Prof. José Francisco de Albuquerque

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROPSIQUIATRIA E CIÊNCIAS DO
COMPORTAMENTO**

COORDENADOR

Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença

VICE-COORDENADORA

Prof^ª. Sandra Lopes de Souza

CORPO DOSCENTE

Prof^ª. Ângela Amâncio dos Santos

Prof^ª. Ana Elisa Toscano

Prof. Amaury Cantilino

Prof^ª. Belmira Lara da Silveira Andrade da Costa

Prof^ª. Claudia Jacques Lagranha

Prof. Everton Botelho Sougey

Prof. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

Prof. Hilton Justino da Silva

Prof. Hildo Rocha Cirne Azevedo Filho

Prof. Hugo André de Lima Martins

Prof. João Ricardo Mendes de Oliveira

Prof. João Henrique da Costa Silva

Prof^ª. Kátia Karina do Monte Silva

Prof^ª. Luciana Patrícia A. de Andrade Valença

Prof. Lucio Vilar Rabelo Filho

Prof. Luiz Ataíde Junior

Prof. Marcelo Moraes Valença

Prof. Marcelo Cairrão Araújo Rodrigues

Prof^ª. Maria Lúcia de Bustamante Simas

Prof^ª. Maria Lúcia Gurgel da Costa

Prof. Murilo Duarte Costa Lima

Prof. Otávio Gomes Lins

Prof. Othon Bastos Filho

Prof^ª. Paula Rejane Beserra Diniz

Prof. Pedro Augusto Sampaio Rocha Filho

Prof. Raul Manhães de Castro

Prof^ª. Rosana Christine C. Ximenes

Prof^ª. Sandra Lopes de Souza Silva

Prof^ª. Regina Arruda de Moraes

Aos que vivem, sonham e acreditam.

AGRADECIMENTOS

A gratidão segue nossas vidas junto à felicidade.

Ser grato nos faz reconhecer a sorte, o carinho, o amor, o alívio.

Sou grata a todos os conselhos, ensinamentos, críticas, horas e angustias compartilhadas.

Esta dissertação não seria possível sem o apoio de muitos.

“Não, Tempo, não zombarás de minhas mudanças!

As pirâmides que novamente construístes

Não me parecem novas, nem estranhas;

Apenas as mesmas com novas vestimentas.”

(William Shakespeare)

RESUMO

Introdução: Drogas antiepiléticas (DAEs) podem repercutir em marcadores de risco cardiovascular e promover aterosclerose. Neste estudo, propomos avaliar a influência de DAEs de primeira geração no perfil lipídico, espessura médio-intimal carotídea (EMIC) e outros marcadores de risco cardiovascular em pacientes com epilepsia. **Métodos:** Esta dissertação é dividida em Apresentação e quatro capítulos. No primeiro capítulo, intitulado: *Drogas antiepiléticas: repercussões no perfil lipídico e espessura médio-intimal carotídea*, apresentamos uma revisão crítica de artigos científicos relacionados a este tema nas bases de dados Medline/PubMed, Scientific Electronic Library online (SciELO) e Literatura Latino-América e do Caribe em Ciências da Saúde (LiLacs). O segundo capítulo, sob título *Metodologia*, esteve dedicado ao detalhamento dos métodos empregados no estudo transversal, com grupo controle, realizado entre março de 2013 a outubro de 2014 no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC)- UPE e Hospital das Clínicas da UFPE. Para este estudo 138 pacientes e 63 indivíduos controles tiveram amostras de sangue coletadas para obtenção de perfil lipídico, VHS e ácido úrico. Foram excluídos indivíduos em uso de qualquer outra droga não antiepilética, com antecedente de eventos cardiovasculares, tabagistas, etilistas, hepatopatas e renais crônicos. A EMIC foi obtida por ultrassonografia realizada por um único radiologista. O programa SPSS 13.0 foi utilizado para análise estatística. Verificou-se a existência de associação para variáveis categóricas pelo teste qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Para variáveis quantitativas, o teste de Normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi utilizado para verificar a distribuição de normalidade, seguindo-se o teste t (paramétrico) ou Mann Whitney (não paramétrico) para comparação entre dois grupos e ANOVA para comparação entre grupos. A correlação entre resultados foi efetuada através do coeficiente de correlação de Pearson (paramétrico) ou Spearman (não paramétrico). **Resultados:** No capítulo 1, artigo de revisão, discutimos que as DAEs de primeira e segunda geração podem estar associadas a modificações no perfil lipídico e indução de aterosclerose. O mecanismo e tipo desta interferência não estão totalmente estabelecidos. No terceiro, artigo original sob título: *DAEs de primeira geração: repercussões no perfil lipídico e aterosclerose em pacientes com epilepsia*, dos 138 pacientes incluídos, 39,85% (n = 55) faziam uso de carbamazepina (CBZ), 15,94% (n = 22) de ácido valpróico (VPA), 18,11% (n = 25) de fenobarbital (PB) e 26,08% (n = 36) politerapia. Os pacientes em uso de PB tiveram colesterol total com níveis séricos elevados com relação ao grupo controle ($p = 0,007$, teste t) e LDL colesterol (LDL-c) que tendeu à significância estatística ($p = 0,077$, teste t), o número de indivíduos neste grupo com colesterol total, LDL-c e triglicérides acima dos valores de referência também foi maior em relação ao grupo controle. Pacientes em uso de VPA tiveram HDL colesterol significativamente menor ($p = 0,004$, teste t) e valores de ácido úrico ($p = 0,004$, teste t) e VHS ($p = 0,026$, teste t) elevados, comparados ao grupo controle. Os grupos em uso CBZ, VPA ou politerapia não apresentaram modificações significativas no perfil lipídico. Nenhuma das drogas promoveu aumentos de EMIC. Idade e tempo de DAE tiveram correlações com perfil lipídico e EMIC. **Conclusões:** As DAEs de primeira geração estudadas tiveram diferenças de seus efeitos em marcadores de risco cardiovascular, mesmo entre as indutoras enzimáticas. Sugerimos monitorização do perfil lipídico, principalmente em indivíduos com alto risco cardiovascular e idosos. **Descritores:** Anticonvulsivantes. Metabolismo dos lipídeos. Espessura íntima-média carotídea. Aterosclerose.

ABSTRACT

Introduction: Antiepileptic drugs (AEDs) therapy can have adverse consequences on cardiovascular risk markers and atherosclerosis. In the present study, we evaluate the influence of first-generation AEDs on the lipid profile, carotid intima media thickness (C-IMT) and other markers of cardiovascular risk in patients with epilepsy. **Methods:** This master thesis is built with Presentation and four chapters. In the first chapter, we reviewed scientific evidence of this subject in Medline/PubMed, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Latin America and Caribbean Health Sciences (LILACS) databasis. The second chapter, under the title *Methodology*, was dedicated to detailing the methods used in cross-sectional study with a control group, conducted from March 2013 to October 2014 in patients with epilepsy using AED at Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC)-UPE and Hospital das clínicas- UFPE. 138 patients receiving first generation AEDs for at least one year and 63 matched controls had serum lipid profile, erythrocyte sedimentation rate (ERS), uric acid and carotid intima media thickness (C-IMT) measured by a single radiologist. We excluded smokers, drinkers, individuals, with a family or personal history of early cardiovascular events, using any other drug without antiepileptic effects, or with chronic liver or kidneys failure. SPSS 13.0 software was used for statistical analysis. The association of categorical variables was performed by chi-square test or Fisher's exact test. For quantitative variables, the Kolmogorov-Smirnov test was used to check the distribution of normality, followed by t test (parametric) or Mann Whitney test (nonparametric) for comparison between two groups and ANOVA for comparison between three or more groups. Correlations between the results were performed using Pearson (parametric) or Spearman (nonparametric) tests. **Results:** In Chapter 1, entitled: *Antiepileptic drugs: effects on lipid profile and carotid intimal-medial thickness*, we showed that AEDs can lead to an increase risk for atherosclerosis and dyslipidemia, by mechanisms not fully established, and different impacts among drugs. In the third Chapter, *AEDs: effects on lipid profile and atherosclerosis in patients with epilepsy*, of 138 patients included in this study, 39,85% (n = 55) were using carbamazepine (CBZ), 15,94% (n = 22) valproate (VPA), 18,11% (n = 25) phenobarbital (PB) e 26,08% (n = 36) polytherapy. Compared to controls, patients on phenobarbital (n = 25) had total cholesterol significantly higher (p = 0.007, t test) and LDL-cholesterol (LDL-c) trended towards being significantly higher (p = 0,077, t test); VPA group (n = 22) had significantly lower HDL-c (p = 0.004, t test) and increased uric acid (p = 0.004, t test) and ESR (p= 0.026, t test), polytherapy group had higher ESR (p = 0,01, t test). No significant difference in lipid profile was observed in carbamazepine (CBZ) e and polytherapy group. FB group also had total cholesterol (p = 0,006, chi-square), LDL-c (p = 0,004,chi-square) and triglycerides (p = 0,055, chi-square) rates above the reference ranges, compared to controls. None of the groups had increased C-IMT compared to controls. Age and duration of therapy had positive correlations to lipid profile and C-IMT. **Conclusions:** First generation AEDs had different effects on cardiovascular risk markers, even among inducers of P450 system. Our results suggest a need for monitoring lipid profile, particularly in aged and in high cardiovascular risk individuals. **Keywords:** Anticonvulsants. Lipid metabolism. Carotid intima-media thickness. Atherosclerosis.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 Efeitos de DAEs no perfil lipídico, ácido úrico e de índice de massa corpórea (IMC) de pacientes com epilepsia.....	22
Tabela 1.2 Efeitos das DAEs sobre a Espessura Médio-Intimal carotídea (EMIC).....	28
Tabela 3.1 Características dos pesquisados segundo os grupos de comparação.....	48
Tabela 3.2. Comparação do perfil lipídico, espessura médio-intimal e outros fatores associados ao risco cardiovascular entre os grupos controle e em uso de DAEs.....	49
Tabela 3.3. Comparações de valores referenciais do perfil lipídico, VHS e ácido úrico entre pacientes em uso de DAEs e grupo controle.....	50

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Conversão de lanosterol em colesterol.....	16
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AS – Aumento significativo
AU- Ácido úrico
AVC – Acidente vascular cerebral
CBZ – Carbamazepina
CEP – Comitê de ética e pesquisa
CL – Clobazam
CT- colesterol total
DAEs - Drogas antiepilépticas
EMIC - Espessura médio-intimal carotídea
F- sexo feminino
HUOC- Hospital Universitário Oswaldo Cruz
IAM – Infarto agudo do miocárdio
IMC- índice de massa corpórea
IE - Indutor enzimático
LEV- Levetiracetam
LTG - Lamotrigina
M- sexo masculino
NI - não indutor
NS- não significativo
OMS - Organização Mundial de Saúde
OXC- Oxcarbazepina
PB – Fenobarbital
PHT- Fenitoína
TG – triglicerídeos
TPM – Topiramato
UFPE- Universidade Federal de Pernambuco
UPE- Universidade de Pernambuco
USG - Ultrassonografia
VPA - Acido valpróico

SUMÁRIO

1. APRESENTAÇÃO	14
2. Capítulo 1 REFERENCIAL TEÓRICO (Drogas antiepilépticas: repercussões no perfil lipídico de na espessura médio-intimal carotídea)	19
3. Capítulo 2 METODOLOGIA.....	36
3.1 TIPO DE ESTUDO.....	37
3.2 ÁREA DO ESTUDO, POPULAÇÃO E AMOSTRAGEM.....	37
3.2.1 Área do estudo	37
3.2.2 População do estudo	37
3.2.3 Fatores de exclusão	38
3.3 INSTRUMENTO E PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS	38
3.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO	39
3.4.1 Variáveis quantitativas.....	39
3.4.2 Variáveis qualitativas	40
3.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS	40
3.6 ASPECTOS ÉTICOS	41
4. Capítulo 3 RESULTADOS (Drogas antiepilépticas de primeira geração: repercussões no perfil lipídico e na espessura médio-intimal carotídea).....	43
5. Capítulo 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	56
REFERÊNCIAS.....	58
APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	61
APÊNDICE B - INSTRUMENTO DO ESTUDO	62
APÊNDICE C- ARTIGO DE REVISÃO (“Drogas antiepilépticas: repercussões no perfil lipídico de na espessura médio-intimal carotídea.”).....	63
APÊNDICE D - ARTIGO ORIGINAL (“Drogas antiepilépticas de primeira geração: repercussões no perfil lipídico e na espessura médio-intimal carotídea”).....	79
ANEXO 1- APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA.....	91



1. APRESENTAÇÃO

1. APRESENTAÇÃO

O conceito clássico de epilepsia como doença cerebral na qual ocorrem pelo menos duas crises não provocadas com intervalo mínimo de 24 horas foi ampliado em 2014. Conforme publicação da Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE), incluem-se agora crises únicas não provocadas que tenham chance maior ou igual a 60% de recorrência nos próximos dez anos ou o diagnóstico de uma síndrome epiléptica (FISCHER, 2014).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), cerca de 50 milhões de pessoas no mundo tem epilepsia. Destas, 80% são originárias de regiões em desenvolvimento. Apesar do tratamento medicamentoso promover o controle das crises em até 70% dos casos, este está acessível a apenas 25 % dos pacientes em países em desenvolvimento (SCOTT, 2001).

Até os anos 70, no Reino Unido, pessoas com crises epiléticas eram proibidas do casamento e, nos Estados Unidos, lhes era negado acesso a edifícios públicos, restaurantes e teatros. Em países como China e Índia, ao cônjuge é permitido anular o casamento na descoberta desta doença (SCOTT, 2001).

Além do preconceito e dificuldades econômicas, pacientes com epilepsia são mais frequentemente acometidos de comorbidades sistêmicas (GAITATZIS, 2004) e tem índices de mortalidade mais elevados comparado à população geral (FORSGREN, 2005).

Um estudo populacional entre 2001 e 2004, em áreas rurais na China, acompanhou 2455 pacientes assistidos pelo programa *Epilepsy Management at Primary Health Level (EMPHL)*, todos em uso de fenobarbital. Pacientes com epilepsia tiveram mortalidade de três a quatro vezes maior que da população chinesa. As causas mais comuns foram causas externas, infartos agudos do miocárdio (IAMs), acidentes vasculares cerebrais (AVCs) e pneumonia (DING, 2009).

Chang e cols., observaram risco de apresentar um AVC em pacientes com diagnóstico de epilepsia três vezes maior que o da população geral. A idade associada a maior risco nestes pacientes foi entre 20-39 anos de idade. Os autores, entretanto, reconhecem as dificuldades na realização de estudos a respeito deste tema, uma vez que epilepsia pode ser causada por AVC (CHANG, 2014).

Adicionalmente, o prognóstico após um evento cardiovascular parece ser pior em epiléticos. Na coorte sueca de Janszky e cols., pacientes seguidos durante o período de oito anos após um IAM tiveram mortalidade, índice de reinfartos, frequência de insuficiência cardíaca e AVCs mais elevados em comparação à população de não epiléticos (JANSZKY, 2009).

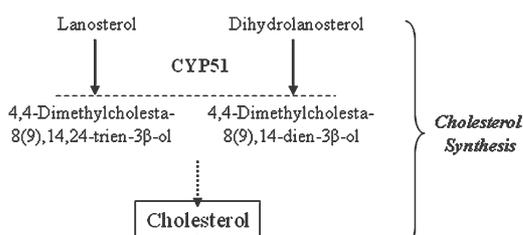
Postulam-se diversas hipóteses para o fato da mortalidade de pacientes epiléticos ser mais elevada. Dentre estas, se inclui a própria doença epilepsia e o uso de drogas antiepiléticas (DAEs), já que esta população as necessita por longo tempo para controle das crises.

As DAEs mais utilizadas mundialmente são as também denominadas “de primeira geração” e incluem a carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT), fenobarbital (FB) e ácido valpróico (VPA). O metabolismo hepático das drogas difere: CBZ, FB e PHT são indutoras do sistema microsomal hepático P450 e o VPA é inibidor deste complexo de enzimas.

Outras DAEs como, por exemplo, levetiracetam (LEV), lamotrigina (LTG), topiramato (TPM) e oxcarbazepina (OXC) são conhecidas como “de segunda geração” ou “novas DAEs”; nestas a metabolização hepática é menos expressiva (GARNETT, 2010; PERUCCA, 2005).

Modelos animais demonstraram que a enzima CYP5A1 do sistema microsomal hepático P450 atua na síntese de colesterol, catalisando o lanosterol em intermediários do colesterol (figura 1). Outras enzimas microsomais deste sistema participam da catálise de colesterol em ácidos biliares (LORBEEK, 2012). Assim, a inibição ou indução do sistema microsomal P450 por DAEs pode modificar o nível sérico de colesterol total ou de suas frações.

Figura 1. Conversão de lanosterol em colesterol



Adaptado de Porter e cols. (PORTER, 2011)

A dislipidemia, definida por elevação isolada ou combinada de colesterol total, LDL colesterol ou triglicerídeos e/ou redução de HDL colesterol, é um dos principais fatores relacionados à aterosclerose. O LDL colesterol tem importância na formação e progressão da placa aterosclerótica por sua ação quimiotática e imunogênica ao ser oxidado na camada médio-intimal arterial. Já o HDL tem efeito protetor endotelial, removendo as frações oxidadas de LDL (XAVIER, 2013).

A medida da espessura médio-intimal carotídea (EMIC) permite análise anatômica da aterosclerose e, desde a descrição inicial Pignoli (PIGNOLI, 1986), é usada como um

marcador risco cardiovascular (O'LEARY, 1999). Aumentos de 0,1 mm na EMIC aumentam o risco 13-18% para AVC e 10-15% para IAM (LORENZ, 2007).

Modificações em marcadores de risco cardiovascular como dislipidemia e aumento da EMIC secundários ao uso de DAEs são descritos principalmente com o uso de drogas de primeira geração (KATSIKI, 2014; HAMED, 2014); entretanto, há relatos recentes correlacionando-os ao uso de novas DAEs (KIM, 2013). A influência de DAEs nestes fatores de risco cardiovascular e os mecanismos envolvidos não estão totalmente estabelecidos.

No acompanhamento de 4.614.807 indivíduos entre 1978 e 1996 na Dinamarca, 54.693 foram diagnosticados com epilepsia, destes 25.488 usaram DAEs. O uso de oxcarbazepina (OXC) e fenobarbital (FB), indutores enzimáticos do sistema P450, esteve associado a maior risco de morte de causa cardiovascular, enquanto VPA, inibidor enzimático, reduziu risco de IAM. Curiosamente, o uso de carbamazepina, droga fortemente indutora enzimática, foi menos associado a eventos fatais que a OXC, fraco indutor (OSELEN, 2010).

Entre 2001 e 2006, nos Estados Unidos, acompanhou-se 166.031 pacientes, com idade entre 40-64 anos, que iniciaram tratamento com DAEs. Não foi encontrada diferença estatística de incidência de AVCs e IAMs entre os usuários de DAEs fortemente indutoras do sistema P450 e DAEs não indutoras (PATORNO, 2013).

Diante da relevância e de incertezas a respeito da repercussão das DAEs em fatores de risco cardiovascular, somada à possibilidade que estas possam influenciar na mortalidade de pacientes com epilepsia, propomos este estudo.

A pergunta condutora foi se DAEs de primeira geração interferem no perfil lipídico, na EMIC e outros fatores associados a risco cardiovascular em pacientes com epilepsia. Nossa hipótese inicial foi de que as DAEs indutoras enzimáticas de primeira geração tem repercussões no perfil lipídico e EMIC desses pacientes.

Nosso objetivo geral foi avaliar a influência da DAEs de primeira geração sobre perfil lipídico, EMIC, e outros fatores relacionados a risco cardiovascular em pacientes portadores de epilepsia. Para este propósito detalham-se os objetivos específicos:

1. Avaliar a influência de cada DAE de primeira geração em monoterapia ou politerapia sobre o colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, VSH, índice de massa corpórea (IMC), ácido úrico e EMIC.
2. Realizar correlações de idade, frequência de crises e duração do esquema terapêutico atual com o perfil lipídico, VHS e ácido úrico e EMIC.

Esta dissertação é composta de quatro capítulos, além desta apresentação. No primeiro capítulo, referente ao referencial teórico é apresentado sob forma de artigo de revisão, ao qual fazemos um apanhado crítico dos achados nos últimos dez anos sobre nosso tema em estudo. O segundo capítulo detalha o método utilizado em nossa pesquisa, permitindo a replicação do estudo por outros autores.

O terceiro capítulo é dedicados aos resultados sob forma de artigo científico, conforme orientação do Centro de Ciências da Saúde. Nos Apêndices C e D estão apresentados os artigos científicos produzidos a partir deste mestrado.

No quarto capítulo sob título de considerações finais”, fazemos um breve comentário sobre a importância deste estudo e seus principais achados.

A distribuição de capítulos desta dissertação está conforme as Normas de Apresentação de Dissertações e Teses do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Em obediência às normas supracitadas, as referências bibliográficas empregadas na apresentação e segundo capítulo, obedecem às normas brasileiras de referências da Associação Brasileira de Normas e Técnicas (NBR 6023), e estão apresentadas ao final, após o quarto capítulo.

As referências do primeiro e terceiro capítulo estão conforme a instrução para autores dos periódicos ao qual se destinarão, seguindo as normas de Vancouver.



2. Capítulo 1 REFERENCIAL TEÓRICO

Drogas antiepilépticas: repercussões no perfil lipídico e na espessura médio-intimal carotídea.

2. REFERENCIAL TERÓRICO

Drogas antiepilépticas: repercussões no perfil lipídico e na espessura médio-intimal carotídea.

*Moema Peisino Pereira, *Luciana Patrícia de Andrade Valença

*Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco

Endereço para correspondência
Moema Peisino Pereira
Rua Deputado Pedro Pires, 95
52050-480 Recife – PE
Telefone: (81) 91039948
Endereço eletrônico: moemapeisino@hotmail.com

RESUMO

Introdução: Interações de drogas antiepilépticas (DAEs) com o complexo enzimático hepático P450 podem modificar marcadores de risco cardiovascular de pacientes com epilepsia. Esta consequência pode diferir a depender do esquema terapêutico em uso. Neste estudo propomos uma revisão da repercussão de DAEs de primeira e segunda geração no perfil lipídico e espessura médio-intimal carotídea (EMIC).

Método: Procedeu-se à revisão crítica de artigos originais nos últimos dez anos (janeiro 2005 a dezembro 2014) nas bases de dados Medline/PubMed, Scientific Electronic Library online (SciELO), Literatura Latino-America e do Caribe em Ciências da Saúde (LiLacs).

Achados principais: A maioria dos estudos apontaram que DAEs de primeira e segunda geração podem estar associadas a modificações no perfil lipídico e indução de aterosclerose. O mecanismo e tipo desta interferência não estão totalmente estabelecidos, podendo diferir inclusive entre DAEs de uma mesma geração.

Conclusões: Outros mecanismos além das interações com o sistema P450 devem estar envolvidos na repercussão de DAEs no perfil lipídico e ateromatose. São necessários mais estudos para melhor estabelecimento de evidências concretas sobre este tema.

Palavras-chave: drogas antiepilépticas, risco cardiovascular, perfil lipídico, espessura médio-intimal carotídea.

ABSTRACT

Introduction: Antiepileptic drugs (AEDs) can interact with the hepatic microsomal P450 system. Due to this interaction, they can modify markers of cardiovascular risk. These side effects may differ depending on the regimen used. In the present paper we

propose a review of the impact of first and second generation AEDs in lipid profile and carotid intima-media thickness (c-IMT).

Method: *We reviewed scientific evidence from the last 10 years in Medline/PubMed, Scientific Electronic Library online (SciELO) and Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LiLacs).*

Key Findings: *AEDs can lead to an increase risk for atherosclerosis and dyslipidemia, by mechanisms not fully established and different impacts among drugs.*

Conclusions: *We conclude that other mechanisms should be considered beyond the P450 cytochrome system theory. More studies are needed to truly establish whether first generation AEDs have a worse impact on atherosclerosis than second generation AEDs.*

Keywords: *Antiepileptic drugs, cardiovascular risk, lipid profile, carotid intima-media thickness.*

INTRODUÇÃO

Pacientes com epilepsia tem maior mortalidade por doença cardiovascular⁽¹⁾, maior chance de ter acidente vascular cerebral (AVC)^{2,3}, e pior prognóstico após infartos agudos do miocárdio (IAM) não fatais⁽⁴⁾. Estas evidências impulsionam o estudo das repercussões de drogas antiepiléticas (DAEs) sobre os fatores de risco cardiovascular modificáveis como, por exemplo, a dislipidemia.

Sabe-se que durante a síntese de colesterol, o lanosterol é catalisado a colesterol pela enzima CYP51A1^(5,6). Assim, as DAEs de primeira geração, por forte interferência no sistema microsomal hepático P450, podem teoricamente modificar os níveis séricos do colesterol total e frações de forma mais pronunciada que as DAEs de segunda geração.

Entretanto, a mortalidade dos pacientes com epilepsia em uso de DAEs não parece diferir quanto ao esquema terapêutico com drogas de primeira ou de segunda geração^(7,8).

Este artigo propõe uma revisão do efeito de DAEs sobre o perfil lipídico e espessura médio-intimal carotídea (EMIC). As diferenças metodológicas, como faixa etária, critério de inclusão, tipo de estudo DAE avaliada, dificultam a comparação entre os estudos.

MÉTODOS

Procedeu-se à revisão crítica de artigos originais nos últimos dez anos (janeiro 2005 a dezembro 2014). As bases de dados pesquisadas foram: Medline/PubMed, Scientific Electronic

Library online (Scielo) e Literatura Latino-America e do Caribe em Ciências da Saúde (LiLacs).

Os artigos foram selecionados independente do idioma disponível e da faixa etária dos pacientes (adulta ou pediátrica), deste que o texto integral estivesse disponível. Os descritores utilizados foram: “antiepileptic drugs”, “cardiovascular risk”, “lipid profile” e “intima media thickness”.Adicionalmente, foram incluídos artigos referendados pelos artigos originais selecionados.

RESULTADOS

Foram identificados 440 artigos (todos no Pubmed/Medline). Estes foram analisados criticamente. Excluímos todos os estudos em que a população não constasse de pacientes com epilepsia, isto é, o uso de DAEs só foi considerado se empregado para controle de crises epilépticas, desconsiderando o uso dessas drogas para tratamento de transtornos do humor, dor crônica ou outros fins. As DAEs incluídas foram: carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT), fenobarbital (PB), ácido valpróico (VPA), topiramato (TPM), lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV) e oxcarbazepina (OXC). Como resultado desta seleção obtivemos 31 artigos originais selecionados.

Os resultados são apresentados nas tabelas 1.1 e 1.2. A tabela 1.1 apresentamos os estudos transversais e longitudinais sobre o efeito de DAEs de primeira e segunda geração no perfil lipídico, triglicérides, ácido úrico e índice de massa corpórea (IMC). Na tabela 1.2, descrevemos os resultados de estudos da repercussão de DAEs na medida da EMIC.

Tabela 1.1 Efeitos de DAEs no perfil lipídico, ácido úrico e de índice de massa corpórea (IMC) de pacientes com epilepsia.

Autor	Estudo	N	Droga	CT	HDL-C	LDL-C	TG	A.U.	IMC
El-Farahaty e cols. (2014) ⁹	Transversal Grupo controle 2 anos de DAEs	69 pacientes Idade=16.1±5.4 F = 23 M = 44 34 controles	CBZ (n=14)	AS <i>p</i> <0.001	RS <i>p</i> <0.05	AS <i>p</i> ≤0.001	NS	NS	
			VPA (n=20)	AS <i>p</i> <0.001	RS <i>p</i> <0.001	AS <i>p</i> ≤0.001	NS	NS	
			LTG (n=11)	NS	RS <i>p</i> <0.001	AS <i>p</i> ≤0.001	NS	NS	
			TPM (n=12)	NS	RS <i>p</i> <0.001	AS <i>p</i> ≤0.001	NS	RS <i>p</i> =0.003	
			LEV (n=12)	NS	RS <i>p</i> <0.001	AS <i>p</i> =0,02	NS	NS	

Autor	Estudo	N	Droga	CT	HDL-C	LDL-C	TG	A.U.	IMC
Garoufi e cols. (2014) ¹⁰	Longitudinal Prospectivo 0, 8, 18 meses de tratamento	23 crianças Idade = 5 - 15 anos M= 14 F= 09	OXC (n = 23)	NS <i>p</i> =0.091	NS <i>p</i> =0.093	AS <i>p</i> =0.004	NS	AS <i>p</i> =0,447	AS <i>p</i> <0.001
Goldberg-Stern e cols. (2014) ¹¹	Longitudinal Prospectivo Seguidas por média de 3,2 anos. 0, 6-12 meses, e 'ultima visita'	57 pacientes Idade = 11.5 ± 3.3 anos F = 57	VPA (n = 42)	NS	NS	NS	NS		NS
			Outras DAE (CBZ, TPM, LMT) (n =15)	NS	NS	NS	NS		NS
Keenan e cols. (2014) ¹²	Transversal Com grupo controle 1 ano DAE	30 pacientes Idade = 13.3 ± 2.3 anos F = 16 M =14 30 controles	CBZ (n = 09)	AS <i>p</i> =0,04	NS	NS	AS <i>p</i> =0,02		Pareado
			VPA (n = 14)	NS	NS	NS	NS		Pareado
			Outas DAE (VPA, CBZ, CL, LMT, LEV, TPM em mono ou politerapia (n = 30)	NS	NS	NS	NS		Pareado
Manimekalai e cols. (2014) ¹³	Transversal, Com grupo controle 6 meses DAE	80 pacientes Idade = 20 - 40 anos M = não informado F = não informado	OXC (n = 20)	AS (<i>p</i> =0.013)	AS <i>p</i> =0.004	NS <i>p</i> =0.137	AS <i>p</i> =0.042		
			PHT (n = 20)	AS <i>p</i> =0.0001	AS <i>p</i> =0.0001	AS <i>p</i> =0.029	AS <i>p</i> =0.0001		
			VPA (n = 20)	NS <i>p</i> =0.053	NS <i>p</i> =0,057	NS <i>p</i> =0.137	NS <i>p</i> =0.042		
			80 controles	LEV (n = 20) (<i>p</i> =0.715)	NS <i>p</i> =0.053	NS <i>p</i> =0.716	NS <i>p</i> =0.053		
Kim e cols. (2013) ¹⁴	Longitudinal prospectivo 0, 6 meses de tratamento	109 pacientes Idade= 18-60 anos M = 60 F = 49	OXC (n = 40)	NS	NS	AS <i>p</i> =0.049	NS		NS
			LEV (n = 40)	NS	NS	AS <i>p</i> =0.025	NS		NS
			TPM (n = 26)	NS	NS	NS	NS		NS

Autor	Estudo	N	Droga	CT	HDL-C	LDL-C	TG	A.U.	IMC
Sankhyan e cols. (2013) ¹⁵	Transversal	58 pacientes	CBZ (n= 28)	AS $p<0.001$	AS $p<0.017$	AS $p<0.01$	NS		NS
	Com grupo controle	Idade = 6 -12 anos							
	18 meses DAE	M = 38 F = 20	PHT (n= 30)	NS	AS $p<0.001$	NS	NS		NS
		33 controles							
Chuang e cols. (2012) ¹⁶	Transversal	160 pacientes	LTG (n= 26)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Com grupo controle								
	2 anos DAE	Idade= 18-65 anos M = 82 F = 78	CBZ (n= 41)	AS $p<0.0001$	NS	NS	NS	NS	NS
		60 controles	PHT (n= 39)	AS $p<0.0001$	NS	AS $p=0.002$	NS	NS	AS $p=0.001$
			VPA (n= 54)	NS	NS	NS	NS	AS $p<0.0001$	AS $p=0.045$
Phabphal e cols. (2012) ¹⁷	Transversal	72 pacientes	PHT (n= 45)	AS $p<0.001$	NS	AS $p=0.005$	AS $p=0,001$		NS
	Com grupo controle	Idade= 15-65 anos							
	1 ano de DAE	M = 40 F = 32	VPA (n= 27)	NS	NS	NS	NS		NS
		26 controles (pacientes com epilepsia sem DAE)							
Tokgoz e cols. (2012) ¹⁸	Longitudinal	20 pacientes	VPA (n= 20)	NS	NS	NS	NS		AS $p<0.001$
	Prospectivo	Idade = 6 -12 anos)							
	0, 6, 12 meses de tratamento	M = 12 F = 08							
Yiş e cols. (2012) ¹⁹	Transversal	21 pacientes	OXC (n= 21)	AS $p=0.003$	NS	NS	NS		
	Com grupo controle	Idade = 5-10 anos M = 10 F = 11							
	4 meses DAE	22 controles							
Svalheim e cols. (2010) ²⁰	Transversal	212 pacientes	LEV (n= 52)	NS	NS	NS			NS
	Com grupo controle	Idade = 18-45 anos							
	6 meses DAE	M = 112 F = 90	CBZ (n= 87)	AS $p<0.01$	AS $p<0.01$	AS $p<0.01$			AS $p<0.01$
		80 controles	LTG (n= 73)	NS	NS	NS			AS $p<0.01$

Autor	Estudo	N	Droga	CT	HDL-C	LDL-C	TG	A.U.	IMC
Verrotti e cols. (2010) ²¹	Longitudinal prospectivo 0, 24 meses de tratamento Estes dados são comparações de obesos com síndrome metabólica vs obesos sem síndrome metabólica.	114 pacientes Idade = 10.1 ± 4.7 anos M = 54 F = 60	VPA (n = 114)	NS	RS $p < 0.001$	NS	AS $p < 0.01$		40,4 % ficaram obesos.
Aggarwal e cols. (2009) ²²	Longitudinal prospectivo 0, 3 meses de tratameto	29 pacientes Idade = 3-12 anos M = 6 F = 13	CBZ (n = 29)	AS $p = 0.018$	NS	AS $p = 0.016$	AS $p = 0.024$		
Erdemir e cols. (2009) ²³	Caso controle Transversal 1 ano e DAE	44 pacientes Idade = 07 - 18 anos M = 26 F = 18 40 controles	VPA (n = 44)	NS	NS	NS	NS		NS
Li e cols. (2009) ²⁴	Longitudinal, prospectivo 0, 6 meses de tratamento	18 pacientes Idade média: 6, 8 anos M = 8 F = 10	TPM (n=18)		AS $p = 0.003$	NS $p = 0.460$	AS $p = 0.191$		RS $p = 0.001$
Mintzer e cols. (2009) ²⁵	longitudinal Caso controle 0, 6 semanas Foi feita troca de CBZ/ PHT Por LEV ou LMT	34 pacientes Idade: 18 - 34 anos M = 16 F = 18 16 controles	CBZ (n=19) PHT (n=15)	RS $p < 0.0001$ vs troca DAE RS $p < 0.0001$ vs troca DAE	RS $p = 0.001$ vs troca DAE NS vs troca DAE	NS vs troca DAE NS vs troca DAE	RS $p < 0.001$ vs troca DAE RS $p < 0.001$ vs troca DAE		
Tan e cols. (2009) ²⁶	Caso controle Transversal 2 anos DAE	195 pacientes Idade = 18-65 anos M = 101 F = 94 195 controles	DAEs sem dividir em subgrupos mono e politerapia, incluindo drogas de primeira e segunda geração.	AS $p = 0,001$	NS	NS	NS $p = 0,157$	NS $p = 0,844$	AS $p < 0,001$

Autor	Estudo	N	Droga	CT	HDL-C	LDL-C	TG	A.U.	IMC	
Tomoum e cols. (2008) ²⁷	Transversal caso controle 6 meses de DAE	22 pacientes Idade = 3 -12 anos M = 17 F = 5	CBZ (n=13)	AS $p < 0.05$	AS $p < 0.05$	AS $p < 0.05$	NS			
			VPA (n=09)	RS $p < 0.05$	NS	RS $p < 0.05$	NS			
		15 controles								
Attilakos e cols. (2007) ²⁸	Longitudinal prospectivo 0, 6, 12, 24 meses de tratamento	30 pacientes Idade = 2-13 anos M = 11 F = 07	CBZ (n=18)	AS $p=0.014$	AS $p=0.047$	NS $p=0.191$				
Elliott e cols. (2007) ²⁹	Transversal Retrospectivo sem grupo controles Comparou DAEs entre si. Fez risco cardiovascular.	165 pacientes Idade = 19-78 anos M = 71 F = 94	PHT (n=17)	NS	NS	NS	NS		NS	
			CBZ (n=21)	NS	NS	NS	NS		NS	
			VPA (n=26)	NS	NS	NS	NS		NS	
			LTG (n=16)	NS	NS	NS	NS		NS	
			Politerapia (n=74)	NS	NS	NS	NS		NS	
Hamed e cols. (2007) ³⁰	Transversal Caso controle Tempo DAE não informado	225 pacientes Idade = 18 -45 anos M = 122 F = 103	CBZ (n=85)	NS	RS $p < 0.0001$	NS	NS	NS	NS	
			VPA (n=35)	NS	RS $p < 0.0001$	NS	NS	AS $p < 0.05$	NS	
			Politerapia (n=20)	NS	RS $p < 0.0001$	NS	NS	AS $p < 0.05$		
			60 controles	Pacientes sem DAE (n=85)	NS	RS $p < 0.0001$	NS	NS	NS	
Hamed e cols. (2007) ³¹	Transversal Caso controle 6 meses DAE	88 pacientes Idade= 26±8,1 anos F=88	CBZ (n=32)	AS $p < 0.05$	RS $p < 0.001$	RS $p < 0.01$	NS		pareado	
			VPA (n=18)	AS $p < 0.05$	RS $p < 0.001$	NS	NS		pareado	
			60 controles	Politerapia (n= 23)	AS $p < 0.05$	RS $p < 0.01$	NS	NS		pareado
				Pacientes sem DAE (n=15)	AS $p < 0.05$	RS $p < 0.001$	NS	NS		pareado
Kim e cols. (2007) ³²	Transversal 6 meses DAE comparou pacientes entre si.	54 pacientes Idade= 18 - 45 anos F=54	CBZ (n=19)	NS	NS	NS	NS		NS	
			VPA (n=12)	NS	RS $p=0.002$	NS	NS		AS $p=0.046$	
			LMT (n=12)	NS	NS	NS	NS		NS	
			TPM (n=11)	NS	NS	NS	NS		NS	

Autor	Estudo	N	Droga	CT	HDL-C	LDL-C	TG	A.U.	IMC
Castro-Gago e cols. (2006) ³³	Longitudinal prospectivo 1 ano, 6 meses de dieta com pouca gordura ("low fat") e 3 meses após tratamento.	50 pacientes	CBZ (n=20)	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.05$	NS		
		Idade = CBZ = 11,3 ± 2,5 anos	PB (n=5)	AS $p < 0.05$	AS $p < 0.05$	AS $p < 0.05$			
		PB = 8,2 ± 3,1 anos	VPA (n=25)	RS $p < 0.001$	RS $p < 0.05$	RS $p < 0.05$			
		VPA = 9,2 ± 3,6 anos							
		F = 21 M = 29							
		125 controles							
Karikas e cols. (2006) ³⁴	Longitudinal 0, 6 meses de tratamento	30 pacientes	VPA (n=30)	NS	NS	AS $p < 0.001$	NS		
		Idade = 9,8 ± 2,6 anos							
		F = não informado M = não informado							
		79 controles							
Pylvänen e cols. (2006) ³⁵	Transversal Caso controle 6,4 ± 5 anos de tratamento	51 pacientes	VPA (n=51)	NS	RS $p < 0.01$	NS	AS $p < 0.01$	AS $p < 0.01$	NS
		Idade = 31,4 ± 11,9							
		M=31 F=20							
		45 controles							
Voudris e cols. (2006) ³⁶	Longitudinal Prospectivo 0, 6, 12, 24 meses de tratamento	48 pacientes	CBZ (n=18)	AS $p = 0,014$	AS $p = 0,047$	NS	NS		
		Idade = 8.86 ± 3.39	VPA (n=30)	AS $p = 0,036$	NS	NS	NS		
		M = 11 F = 07							
Mahmoudian e cols. (2005) ³⁷	Longitudinal Prospectivo 0, 3 meses de tratamento	30 pacientes	CBZ (n=30)	AS $p < 0.0001$	NS	AS $p = 0.0001$	AS $p < 0.005$		
		Idade = 30 meses-14 anos							
		M = 28 F = 12							
Mikkonen e cols. (2005) ³⁸	2 estudos transversais com intervalo de 5,8 anos com controles	77 pacientes	a-CBZ (n=17)	AS $p < 0.005$	NS	AS $p < 0.05$	NS		NS
		Idade = 8 - 18,5 anos no primeiro estudo	b-CBZ (n=10)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
			a-VPA (n=48)	NS	RS $p < 0.005$	NS	NS	NS	NS
			b-VPA (n = 15)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
		12.5–25.8 anos no segundo estudo	b-OXC (n=16)	AS $p < 0.005$	NS	AS $p < 0.005$	NS	NS	NS
		F = 77	b-OXC (n = 08)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
		49 controles primeiro estudo							
	47 no segundo estudo.								

AS= aumento significativo, AU= ácido úrico, CBZ= carbamazepina, CT= colesterol total, F= sexo feminino, HDL-C= HDL colesterol, IE= indutor enzimático, IMC= índice de massa corpórea, LDL-C= colesterol LDL, LMT= Lamotrigina, LEV= levetiracetam, M= sexo masculino, NI= não indutor NS= não significativo, OXC= oxcarbazepina, PB= fenobarbital, PTH= fenitoína, RS= redução significativa, TPM= topiramato, TG= triglicerídeos, VPA= ácido valproico.

Tabela 1.2 Efeitos das DAEs sobre a Espessura Médio-Intimal carotídea (EMIC)

Estudo	DAE	EMIC média	EMIC D	EMIC E	Observações
El-Farahaty e cols. (2014) ⁹	CBZ (n = 14)	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	A espessura médio-intimal carotídea foi maior no grupo em uso de DAEs comparado ao controle $p < 0.001$.
	VPA (n = 20)	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	
	LTG (n = 11)	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	
	TPM (n = 12)	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	
	LEV (n = 12)	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	
Keenan e cols. (2014) ¹²	CBZ (n = 07)	NS	NS	NS	Fez-se também a EMI da aorta abdominal Grupo uso de DAE= -n = 24 em monoterapia (12 VPA, 07 CBZ, 02 clobazam, 02 LMT, 02 LEV, 01 TPM), e n= 04 em politerapia (incluindo IE e NIE).
	VPA (n = 14)	NS	NS	NS	
	Uso de DAE (n = 28)	NS	NS	NS	
Mehrpour e cols. (2014) ³⁹	IE (n = 38)		AS $p < 0.001$	AS $p = 0.012$	Este estudo só analisou EMIC Transversal / Grupo controle 71 pacientes / idade = 27.7 ± 8.1 M = 34 / F = 37 71 controles Uso de IE ou e NI não fez diferença, nem o tempo de tratamento.
	VPA (n = 33)		AS $p = 0.002$	NS $p = 0.3$	
	IE + NI (n = 71)		AS $p = 0.001$	AS $p < 0.012$	
Sankhyan e cols. (2013) ¹⁵	CBZ (n = 28)	AS $p < 0.018$	AS $p < 0.012$	AS $p < 0.044$	Adicionalmente, foi analisado o fluxo da artéria braquial, sem significância entre os dois grupos vs. controle.
	PHT (n = 30)	AS $p < 0.035$	AS $p < 0.032$	NS $p < 0.068$	
Chuang e cols. (2012) ¹⁶	CBZ (n = 41)	AS $p = 0.017$	AS $p = 0.008$	NS	Fez-se também comparação entre drogas, mostrando aumento significativo dos valores da EMIC média, EMIC D, e EMIC E da PTH comparada à LMT (respectivamente, $p = 0.001$, $p = 0.006$, $p = 0.001$) Após regressão linear, ajustando idade e sexo, a duração da terapia teve correlação com EMIC média.
	PTH (n = 39)	AS $p < 0.0001$	AS $p < 0.0001$	AS $p < 0.0001$	
	LTG (n = 26)	NS	NS	NS	
	VPA (n = 54)	AS $p = 0.009$	AS $p = 0.020$	AS $p = 0.029$	
Tokgoz e cols. (2012) ¹⁸	VPA (n = 20)			NS	
Yiş e cols (2012) ¹⁹	OXC (n = 21)		NS		
Erdemir e cols. (2009) ²³	VPA (n = 44)	AS $p = 0.001$			Sem diferença do tempo de tratamento ser entre 12-24 meses ou maior que 24 meses.
Tan e cols. (2009) ²⁶	IE e NI (n = 195)	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	AS $p = 0.001$	Aumentos EMIC correlacionados ao tempo de tratamento. Após regressão linear múltipla, duração de tratamento, idade, gênero e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico tiveram correlação com EMIC. Após ajustes destas últimas três variáveis, a EMIC log-transformada manteve aumentos lineares com tempo de tratamento.

Estudo	DAE	EMIC média	EMIC D	EMIC E	Observações
Tomoum e cols (2008) ²⁷	CBZ (n = 13)	NS	NS	NS	Tipo de crise, controle de crise e tempo de DAE não tiveram interferência na EMIC.
	VPA (n = 09)	NS	NS	NS	
Hamed e cols. (2007) ³⁰	CBZ (n = 85)	AS $p < 0.001$			Os pacientes não tratados também tiveram aumento da EMIC, com igual significância que o VPA. O tempo de tratamento teve relação com aumentos de EMIC, em análise multivariada ($p < 0,01$).
	VPA (n = 35)	AS $p < 0,01$			
	Politerapia (n = 20)	AS $p < 0.001$			
	Pacientes sem DAE (n = 85)	AS $p < 0.01$			

AS= aumento significativo, CBZ= carbamazepina, DAEs= drogas antiepilépticas, EMIC= espessura médio-intimal carotídea, EMIC D= espessura médio-intimal carotídea direita, EMIC E: espessura médio-intimal carotídea esquerda, FB= fenobarbital, FTH= fenitoína, IE= indutor enzimático, LMT= lamotrigina, LVT= levetiracetam, NI= não indutor, NS= não significativo, RS= redução significativa, OXC= oxcarbazepina, VPA= ácido valpróico.

DISCUSSÃO

Perfil lipídico

As DAEs de primeira geração indutoras enzimáticas estiveram associadas a aumentos no colesterol total^(9, 12,13,15-17, 20, 22, 27, 28, 31, 33, 36 - 38), LDL^(9, 13, 15-17, 20, 22, 27, 33, 34, 37, 38), HDL^(13, 15, 20, 27, 28, 33, 36) e triglicerídeos^(12, 17, 22, 37), enquanto o VPA, inibidor enzimático, promoveu redução do colesterol total^(27, 33), HDL^(9, 21, 30-32, 35, 38) e LDL^(27, 33)(Tabela 1.1). Uma explicação para estes achados é baseada na interferência destas DAEs na CYP51A, que catalisa a conversão de lanosterol em colesterol.

Concluir que DAEs indutoras enzimáticas poderiam piorar o risco cardiovascular por este mecanismo de ação é, entretanto, uma análise precipitada. Observa-se acima que o HDL também teve aumentos significativos nos pacientes em uso de DAEs indutoras e redução com o uso de VPA.

O HDL reduz a formação de placas ateromatosas pelas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias de sua principal proteína, a apolipoproteína A (Apo-A) que inibe a expressão de fatores de adesão endotelial de monócitos e a oxidação de LDL⁽⁴⁰⁾.

Apesar de estudos mostrando diferenças no perfil lipídico após uso prolongado de DAE^(9, 16, 26), estes efeitos parecem ser reversíveis com a troca de esquema terapêutico⁽²⁵⁾, introdução de dieta com pouca gordura⁽³³⁾ ou suspensão da droga^(33, 38).

Outros resultados interessantes da tabela 1.1 são descritos abaixo:

a) Indutores e inibidores enzimáticos (CBZ e VPA) promoveram ações semelhantes nos estudos de El-Farahaty e cols. (2014)⁹ e Hamed e cols. (2007)³¹.

b) O perfil lipídico não teve modificações em pacientes em uso VPA^(11-13, 16-18, 23, 29) ou de DAEs indutoras enzimáticas^(29, 32).

c) Redução significativa do LDL-c com CBZ⁽³¹⁾.

d) Diferenças de achados entre CBZ e PHT, indutores enzimáticos, nos estudos de Sankhyan e cols. (2013)⁽¹⁵⁾ e Chuang e cols. (2012)⁽¹⁶⁾.

e) Epiléticos sem uso de DAE também tiveram modificações significativas perfil lipídico comparados ao controle^(30,31).

Quanto às DAEs de segunda geração. El-Farathy e cols. (2014)⁹, mostraram alterações tanto no perfil lipídico como na EMIC de crianças em dois anos de uso de TPM, LEV ou LTG em monoterapia. Kim e cols. (2013)¹⁴ em estudo prospectivo com pacientes adultos demonstraram aumento significativo de LDL em pacientes em uso de LEV e OXC.

Interessante ressaltar que os pacientes do estudo de Kim e cols. (2013)¹⁴ tiveram média de idade de 35.3 ± 2.4 anos para LEV; 37.9 ± 2.3 anos para OXC e 39.4 ± 1.4 anos para LTG, e que no estudo El-Farahaty e cols. (2014)⁹ a média etária foi de 16.1 ± 5.4 anos, mostrando que essas modificações foram independentes da faixa etária.

Outros estudos também mostraram alterações do perfil lipídico com o uso de OXC^(10, 13, 19, 38) e TPM⁽²⁴⁾.

Percebe-se, portanto, que outros aspectos e mecanismos além de interferências no sistema microsomal hepático P450 devem ser considerados, destacando-se:

a) *A heterogenicidade farmacogenética de DAEs.* De acordo com grupo étnico e outras variáveis genéticas, a farmacocinética e interações no sistema microsomal hepático P450 pode variar em diferentes DAEs. Isto pode justificar a disparidade de efeitos das DAEs em diferentes pacientes⁽⁴¹⁾.

b) *Modificações na função tireoideana.* Há evidências de alterações no perfil lipídico acompanhadas de alterações nos hormônios tireoidianos⁽²⁸⁾.

c) *Resistência à insulina.* O VPA pode provocar resistência à insulina⁽³⁵⁾, modificando secundariamente o perfil lipídico e o risco cardiovascular.

d) *Indução de aterosclerose pela epilepsia.* Postula-se que este efeito pode ser secundário à peroxidação lipídica, presente antes mesmo do início do tratamento com DAEs^(30, 31).

Ácido úrico

Observamos aumento de ácido úrico em pacientes tratados com ácido valproico^(16, 30, 35).

O ácido úrico pode aumentar a produção de superóxido, estimular o fator de crescimento derivado de plaquetas e a proteína quimio-atrativa dos monócitos produzindo dano celular. Atua também aumentando mediadores inflamatórios que criam um ambiente trombogênico⁽⁴²⁾.

Há controvérsias quanto ao ácido úrico ser um marcador de risco cardiovascular^(43,44). O estudo populacional de Bos e cols. (2006), em Rotterdam, apontou aumentos da mortalidade cardiovascular em indivíduos com hiperuricemia⁽⁴⁵⁾. Achado semelhante foi descrito por Holme e cols. (2008) em pacientes de meia idade sem antecedentes de doença cardiovascular⁽⁴⁶⁾ e por Mayer e cols. (2014) em pacientes com aterosclerose carotídea assintomática⁽⁴⁷⁾.

Já o estudo populacional de Tromsø observou um risco 31% mais elevado de AVC em homens com hiperuricemia⁽⁴⁸⁾.

Espessura médio-intimal carotídea

Desde a descrição inicial Pignoli⁽⁴⁹⁾ o uso da EMIC vem sendo usada como marcador de risco cardiovascular⁽⁵⁰⁾. Aumentos de 0.1 mm na EMIC aumentam o risco 13-18% para AVC e 10-15% para IAM⁽⁵¹⁾.

Conforme observamos na tabela 1.2, a EMIC esteve aumentada com uso de DAEs de primeira geração indutoras e inibidoras enzimáticas^(9, 15, 16, 23, 26, 30). Por outro lado, este achado não foi significativo com o uso de CBZ e VPA nos estudos de Keenan e cols. (2104)¹² e Tomoum e cols. (2008)²⁷. O estudo de Tokgoz e cols. (2012)¹⁸ também não mostrou EMICs médias com diferença estatística significativa com o uso de VPA.

Quanto às DAEs de segunda geração, El-Farahaty e cols. (2014)⁹ observaram em seu estudo com LTG, LEV e TPM que as três drogas tiveram repercussões no desenvolvimento de aterosclerose; o LEV teve um perfil menos desfavorável. Chuang e cols. (2012)¹⁶ e Yis e cols. (2012)¹⁹, não mostraram resultados desfavoráveis no uso das novas DAEs. Entretanto, o estudo de Yis e cols. (2012)⁹ foi realizado com crianças entre 5-10 anos com uso de DAE por apenas quatro meses e no estudo de Chuang e cols. (2012)¹⁹, o grupo em uso de LTG tinha menor faixa etária e tempo de tratamento.

O aumento EMIC teve correlação com o tempo de uso de DAEs, ajustando a idade e sexo nos estudos de Chuang et cols. (2102)¹⁶ e Tan e cols. (2009)²⁶. Outros estudos não encontraram esta correlação^(23, 27, 39).

Os achados de alterações no perfil lipídico não foram acompanhados de aumentos da EMICs no uso de CBZ nos estudos de Tomoum e cols. (2008)²⁷ e Keenan e cols. (2014)¹².

Já perfil lipídico normal com EMICs alteradas foi observado com uso de VPA por Chuang e cols. (2012)¹⁶ e Erdemir e cols. (2009)²³.

CONCLUSÕES

Diversas evidências sugerem que as DAEs de primeira geração promovem efeitos desfavoráveis no perfil lipídico^(9, 12, 13, 15-17, 20, 22, 27, 28, 31, 33, 34, 37, 38). Entretanto, este achado não é confirmado por todos os estudos^(11, 18, 23, 29, 30, 32). Ademais, dissociações entre modificações no perfil lipídico e na EMIC foram observadas com estas drogas^(12, 16, 23, 27).

Com relação às DAEs de segunda geração, ainda há pequena quantidade de estudos^(9, 10, 13, 14, 16, 19, 20, 24, 29, 32, 38). Nos mais recentes há evidências que estas também promovem alterações tanto no perfil lipídico^(9, 10, 13, 14, 19, 24) como na EMIC⁽⁹⁾.

Desta forma, a escolha de DAEs de segunda geração como primeira linha, considerando apenas os efeitos adversos sobre o metabolismo lipídico, necessita de um maior embasamento científico.

REFERÊNCIAS

1. Ding D, Wang W, Wu J, Ma G, Dai X, Yang B, et al. Premature mortality in people with epilepsy in rural China: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2006;5:823–7.
2. Wannamaker BB, Wilson DA, Malek AM, Selassie AW. Epilepsy & Behavior Stroke after adult-onset epilepsy: A population-based retrospective cohort study. *Epilepsy Behav* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;43:93–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.028>
3. Chang C-S, Liao C-H, Lin C-C, Lane H-Y, Sung F-C, Kao C-H. Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population-based cohort study. *Seizure* [Internet]. BEA Trading Ltd; 2014;23(5):377–81. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131114000582>
4. Janszky I, Hallqvist J, Tomson T, Ahlbom A, Mukamal KJ, Ahnve S. Increased risk and worse prognosis of myocardial infarction in patients with prior hospitalization for epilepsy--the Stockholm Heart Epidemiology Program. *Brain* [Internet]. 2009 Oct [cited 2015 Jan 14];132(Pt 10):2798–804. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717532>
5. Gibbons GF. The role of cytochrome P450 in the regulation of cholesterol biosynthesis. *Lipids* 2002;37:1163–1170.
6. Lorbek G, Lewinska M, Rozman D. Cytochrome P450s in the synthesis of cholesterol and bile acids--from mouse models to human diseases. *FEBS J* [Internet]. 2012;279:1516–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22111624>
7. Paterno E, Glynn RJ, Hernandez-diaz S, Avorn J, Wahl PM, Rhonda L, et al. Risk of Ischemic Cerebrovascular and Coronary Events in Adult Users. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013;2:e000208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23900213>
8. Olesen JB, Abildstrøm SZ, Erdal J, Gislason GH, Weeke P, Andersson C, et al. Effects of epilepsy and selected antiepileptic drugs on risk of myocardial infarction, stroke, and death in patients with or

- without previous stroke: A nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2011 Sep 1;20(9):964–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2186>
9. El-Farahaty RM, El-Mitwalli A, Azzam H, Wasel Y, Elrakhawy MM, Hasaneen BM. Atherosclerotic Effects of Long-Term Old and New Antiepileptic Drugs Monotherapy: A Cross-Sectional Comparative Study. *J Child Neurol* [Internet]. 2014 Oct 23 [cited 2014 Dec 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342306>
 10. Garoufi A, Koemtzidou E, Katsarou E, Dinopoulos A, Kalimeraki I, Fotinou A, et al. Lipid profile and thyroid hormone concentrations in children with epilepsy treated with oxcarbazepine monotherapy: a prospective long-term study. *Eur J Neurol* [Internet]. 2014 Jan 1;21(1):118–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12262>
 11. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Jul 29 [cited 2014 Dec 1];18(6):759–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139344>
 12. Keenan N, Sadlier LG, Wiltshire E. Vascular function and risk factors in children with epilepsy: associations with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014 Aug [cited 2014 Dec 23];108(6):1087–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24893830>
 13. Manimekalai K, Visakan B, Salwe KJ, Murugesan S. Evaluation of Effect of Antiepileptic Drugs on Serum Lipid Profile among Young Adults with Epilepsy in a Tertiary Care Hospital in Pondicherry. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2014 Aug [cited 2014 Dec 1];8(8):HC05–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4190734&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 14. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*. 2007;48(7):1366–70.
 15. Sankhyan N, Gulati S, Hari S, Kabra M, Ramakrishnan L, Kalra V. Noninvasive screening for preclinical atherosclerosis in children on phenytoin or carbamazepine monotherapy : A cross sectional study &. *Epilepsy Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;107(1-2):121–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2013.08.011>
 16. Chuang Y-C, Chuang H-Y, Lin T-K, Chang C-C, Lu C-H, Chang W-N, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Mar 2];53(1):120–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22085257>
 17. Phabphal K, Limapichat K, Sathirapanya P, Sethhawatcharawanich S, Geater A. Characterization of glucose homeostasis and lipid profile in adult, seizure-free, epileptic patients in Asian population. *Eur J Neurol* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2012 Sep 1;19(9):1228–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03708.x>
 18. Tokgoz H, Aydin K, Oran B, Kiyici A. Plasma leptin, neuropeptide Y, ghrelin, and adiponectin levels and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproate. *Childs Nerv Syst* [Internet]. 2012 Jul [cited 2013 Mar 24];28(7):1049–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22645062>
 19. Yiş U, Doğan M. Effects of oxcarbazepine treatment on serum lipids and carotid intima media thickness in children. *Brain Dev* [Internet]. 2012 Mar [cited 2013 Mar 24];34(3):185–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21676567>
 20. Svalheim S, Luef G, Rauchenzauner M, Mørkrid L, Gjerstad L, Taubøll E. Cardiovascular risk factors in epilepsy patients taking levetiracetam, carbamazepine or lamotrigine. *Acta Neurol Scand* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2010 Jul 1;122:30–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01372.x>
 21. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia*. 2010;51(2):268–73.
 22. Aggarwal A, Singh V, Batra S, Faridi MM a, Sharma S. Effect of carbamazepine therapy on serum lipids in children with partial epilepsy. *Pediatr Neurol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Feb [cited 2013 Jul 12];40(2):94–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135621>
 23. Erdemir A, Cullu N, Yiş U, Demircioğlu F, Kir M, Cakmakçı H, et al. Evaluation of serum lipids and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproic acid. *Brain Dev* [Internet]. 2009 Nov [cited 2014 Dec 1];31(10):713–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064312>
 24. Li H, Zou Y, Xia Z, Gao F, Feng J, Yang C. Effects of topiramate on weight and metabolism in children with epilepsy. *Acta Paediatr* [Internet]. 2009 Sep [cited 2014 Nov 30];98(9):1521–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508301>

25. Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia* [Internet]. 2009 Sep [cited 2013 Mar 24];50 Suppl 8:42–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19702733>
26. Tan T-Y, Lu C-H, Chuang H-Y, Lin T-K, Liou C-W, Chang W-N, et al. Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis. *Epilepsia* [Internet]. 2009 Jun [cited 2013 Mar 24];50(6):1579–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19292757>
27. Tomoum HY, Awadallah MM, Fouad DA, Ali AH. Lipid profile, apolipoproteins A and B in children with epilepsy. *J Child Neurol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2014 Dec 1];23(11):1275–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984836>
28. Attilakos A, Garoufi A, Voudris K, Mastroyianni S, Fotinou A, Papadimitriou DT, et al. Thyroid dysfunction associated with increased low-density lipoprotein cholesterol in epileptic children treated with carbamazepine monotherapy: a causal relationship? *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2015 Jan 14];11(6):358–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428707>
29. Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2007 Sep [cited 2015 Jan 14];76(2-3):113–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17714918>
30. Hamed S a, Hamed E a, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2007 May [cited 2013 Mar 24];74(2-3):183–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448640>
31. Hamed S a, Hamed E a, Shokry M, Omar H, Abdellah MM. The reproductive conditions and lipid profile in females with epilepsy. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Dec 1];115(1):12–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17156261>
32. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*. 2007;48(7):1366–70.
33. Castro-Gago M, Novo-Rodriguez MI, Blanco-Barca MO, Urisarri-Ruiz de Cortazar a., Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, et al. Evolution of Serum Lipids and Lipoprotein (a) Levels in Epileptic Children Treated With Carbamazepine, Valproic Acid, and Phenobarbital. *J Child Neurol* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2013 Jul 12];21(1):48–53. Available from: <http://jcn.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/08830738060210011601>
34. Karikas GA, Schulpis KH, Bartzeliotou A, Karakonstantakis T, Georgala S, Kanavaki I, et al. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, selected trace elements and minerals in the serum of children on valproic acid monotherapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98:599–603.
35. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2006 May [cited 2015 Jan 14];8(3):643–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600693>
36. Voudris K a, Attilakos A, Katsarou E, Drakatos A, Dimou S, Mastroyianni S, et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2006 Aug [cited 2013 Mar 24];70(2-3):211–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16781120>
37. Mahmoudiam T, Iranpour R, Messri N. Serum lipid levels during carbamazepine therapy in epileptic children. *Epilepsy Behav*. 2005; Mar;6 (2):257-9
38. Mikkonen K, Knip M, Pakarinen AJ, Lanning P, Vainionp LK. Growth and Lipid Metabolism in Girls and Young Women with Epilepsy during Pubertal Maturation. 2005;46(7):1114–20
39. Mehrpour M, Shojaie M, Zamani B, Gharibzadeh S, Abbasi M. Atherogenic consequence of antiepileptic drugs: a study of intima-media thickness. *Neurol Sci* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Feb 11];35(2):253–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852315>
40. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res*. 2006;98:1352–64
41. LoPinto-Khoury C, Mintzer S. Antiepileptic drugs and markers of vascular risk. *Current Treatment Options in Neurology*. 2010. p. 300
42. Sautin YY, Johnson RJ. *NIH Public Access*. 2010;27(6):608–19
43. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *QJM Assoc Physicians* [Internet]. 2000;93:707–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11077027>
44. Chen Y, Ding X, Teng J, Zou J, Zhong Y, Fang Y, et al. Serum Uric Acid Is Inversely Related to Acute Ischemic Stroke Morbidity in Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* [Internet]. 2011;33(2):97–104. Available from: <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000322966>

45. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Uric Acid Is a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke: The Rotterdam Study . *Stroke* [Internet]. 2006 Jun 1;37 (6):1503–7. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/37/6/1503.abstract>
46. Holme I, Aastveit a. H, Jungner I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: Age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS). *J Intern Med*. 2008;264:30–8.
47. Mayer FJ, Mannhalter C, Minar E, Schillinger M, Chavakis T, Siegert G, et al. The Impact of Uric Acid on Long-term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Dec 9 [cited 2015 Jan 14];1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25498736S>.
48. Storhaug HM, Norvik J V, Toft I, Eriksen BO, Løchen M-L, Zykova S, et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2013;13:115. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4029378&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.
49. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399–406.
50. O’LearyDH., Polak J, Kronmal R, Manolio T, Burke G, Wolfson S, et al. Carotid-Artery Intima and Media Thickness As a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *N Engl J Med*. 1999;340:14–22.
51. Lorenz MW, Kegler S Von, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid Intima-Media Thickening Indicates a Higher Vascular Risk Across a Wide Age Range. 2006;87–92. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al.: Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007, 115:459– 467.



3. Capítulo 2 METODOLOGIA

3. METODOLOGIA

3.1 TIPO DE ESTUDO

Estudo transversal, observacional, com grupo controle, cujo conjunto de dados foi coletado entre março de 2013 a outubro de 2014.

3.2 LOCAL DO ESTUDO, POPULAÇÃO E FATORES DE EXCLUSÃO

3.2.1 Local do estudo

Recife, capital de Pernambuco, é uma cidade de 1.537.704 habitantes (IBGE, 2011) situada na região Nordeste do Brasil. O sistema hospitalar e ambulatorial desta cidade é referência em todo o estado pernambucano e demais estados do Nordeste brasileiro.

Recife tem dois hospitais públicos Universitários: o Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) e o Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE. Ambos sediam ambulatórios terciários de neurologia, na subespecialidade epilepsia. Este estudo foi realizado nos ambulatórios destes dois serviços.

Os exames laboratoriais foram realizados no laboratório de análises clínicas destes serviços. A ultrassonografia foi realizada por um radiologista voluntário nas dependências do HUOC.

3.2.2 População do estudo

A população alvo foi composta de pacientes com epilepsia maiores de 14 anos de idade, usuários de DAEs em monoterapia ou politerapia, há pelo menos um ano. As DAEs utilizadas em monoterapia foram carbamazepina (CBZ), fenobarbital (PB) e ácido valpróico

(VPA). Os pacientes em politerapia faziam uso de pelo menos uma droga de primeira geração no esquema terapêutico.

Os indivíduos sem epilepsia, pareados para o sexo e faixa etária, foram acompanhantes de pacientes do ambulatório de neurologia ou funcionários do HUOC não usuários de DAEs ou qualquer outra medicação.

3.2.3 Fatores de exclusão

Excluimos indivíduos com antecedente pessoal de eventos cardiovasculares, pacientes em uso de outras drogas não antiepiléticas, diabéticos, hipertensos, tabagistas, etilistas, hepatopatas, renais crônicos, com insuficiência cardíaca, com doenças autoimunes, gota ou com distúrbios de coagulação sanguínea.

Antecedente familiar de doença cardiovascular precoce (menos que 60 anos de idade, SCHEUNER, 2006) também foi fator de exclusão.

3.3 INSTRUMENTOS E PROCEDIMENTOS PARA COLETA DE DADOS

Os dados clínicos foram obtidos através de entrevista com o paciente e o grupo controle, de acordo com o questionário apresentado no apêndice A. Todos os pacientes foram examinados por um médico neurologista e tiveram peso e altura aferidos.

O prontuário médico também foi consultado para coleta de dados como idade de início das crises, tempo de doença, tempo no esquema terapêutico atual e frequência de crises no último ano. Todos os pacientes realizaram RNM de encéfalo que ajudou na exclusão de doença cerebrovascular prévia.

Os pacientes e o grupo controle tiveram amostras de sangue coletadas durante o período da manhã, após jejum de 12 horas, em tubos EDTA. A análise foi realizada nos laboratórios do Hospital das Clínicas da UFPE e do HUOC. A máquina processadora nos

dois hospitais foi COBAS INTEGRA 700. As amostras foram centrifugadas e prosseguiu-se segundo teste colorimétrico enzimático homogêneo para HDL e VLDL colesterol, colesterol total, triglicerídeos e ácido úrico. O LDL foi medido pela fórmula de Friedwald e o VHS pelo método de Westgren.

Os valores de referência para os exames laboratoriais realizados foram:

- Ácido úrico: sexo masculino 3-7 mg/dl; sexo feminino: 2,3- 6 mg/dl
- Colesterol total: menor que 200 mg/dl
- HDL colesterol: sexo masculino: 35 – 55 mg/dL; sexo feminino: 45-65 mg/dl
- LDL colesterol: menor que 130mg/dl
- Triglicerídeos: abaixo de 150 mg/dl
- VLDL: entre 0 e 40 mg/dl
- VHS primeira hora: sexo masculino menor que 15, sexo feminino menor que 20 mm

Quanto ao índice de massa corpórea, consideramos pacientes com sobrepeso ($IMC \geq 25$) obesidade ($IMC \geq 30$) como tendo valores alterados.

A mensuração do complexo médio-intimal da artéria carótida comum, foi realizada por USG Doppler, por um único radiologista não informado quanto a que grupo pertencia o indivíduo (paciente ou controle). O exame foi realizado com o paciente em posição supina com posicionamento lateralizado da cabeça. As medidas foram realizadas ao nível das artérias carótidas comuns direita e esquerda, um centímetro proximal à dilatação do bulbo carotídeo, com imagens longitudinais da parede distal adquiridas no modo B, conforme método descrito por Pignoli e cols. (PIGNOLI, 1986) O aparelho de USG é da “GE Logiq P6 digital”, com transdutores lineares. Foi feita a média aritmética das medidas das EMCs direita e esquerda.

3.4 VARIÁVEIS DO ESTUDO

3.4.1 Variáveis quantitativas:

a) idade em anos

- b) IMC do paciente em Kg/m²
- c) duração do tratamento em anos
- d) frequência de crises por ano
- e) nível sérico dos triglicerídeos, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, VLDL colesterol e ácido úrico em miligrama por decilitro
- g) VHS em milímetros
- g) medida da espessura médio-intimal carotídea em milímetros

3.4.2 Variáveis qualitativas:

- a) sexo masculino ou feminino
- b) esquema terapêutico utilizado

3.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE DOS DADOS

As informações colhidas foram organizadas utilizando os Softwares SPSS 13.0 e Excel 2007, ambos para plataforma Windows. A população do estudo foi dividida nos seguintes grupos: carbamazepina (n=55), ácido valpróico (n=22), fenobarbital (n=25), politerapia (n=36) e grupo controle (n=63).

Os resultados foram apresentados em forma de tabela, as variáveis numéricas foram representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. A significância estatística adotada para interpretação das associações foi de 5% ($p < 0,05$) e o intervalo de confiança (IC) de 95%.

Na análise inicial das variáveis clínicas (faixa etária e sexo) foi aplicado o teste-t de Student e o teste qui-quadrado de Pearson, entre o grupo controle e cada grupo de DAE. O

tempo de uso de DAE, a frequência de crises e IMC entre os grupos foi avaliado pelo ANOVA.

Na existência de diferença significativa entre idade e sexo de pacientes tratados e grupo controle, as associações com o perfil lipídico, EMIC e outros fatores foram ajustados para a idade e sexo utilizando um modelo de regressão linear múltipla. Na análise das associações com as variáveis categorizadas, o ajuste foi por regressão logística.

A hipótese de normalidade foi testada utilizando o teste de Komogorov-Smirnov. As variáveis metabólicas (triglicerídeos, CT, LDL, HDL, VHS, ácido úrico e EMIC) foram comparadas entre cada grupo de DAE em relação ao grupo controle, utilizando o teste t de Student ou Mann Whitney.

Comparou-se a frequência relativa de indivíduos considerados dislipidêmicos, com hiperuricemia e elevações do VHS entre o grupo controle e cada grupo de DAE pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher. Foram considerados os valores de referência supracitados.

O coeficiente de correlação de Spearman foi adotado para correlações de tempo de uso DAE com perfil lipídico e EMIC, já para a idade, por não apresentar distribuição normal, usou-se o coeficiente de Pearson.

3.6 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo seguiu as recomendações da declaração de HELSINKI (1989) e da Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde - CNS/MS (BRASIL, 1996), que trata de pesquisas realizadas com seres humanos, de modo a garantir seu anonimato, privacidade, sigilo e direito à desistência a qualquer momento sem nenhuma penalidade, como também assegurar a ausência de ônus relacionado à sua participação.

O pesquisador responsável pela distribuição e coleta dos questionários preenchidos explicou aos participantes o objetivo do estudo, assegurando-lhes que a participação é voluntária e garantindo-lhes o sigilo e a privacidade das informações. Para participar desta pesquisa, os indivíduos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

(Apêndice B)

O projeto em pauta foi apresentado ao comitê de ética em pesquisa da Universidade de Pernambuco, tendo sido aprovado sem restrições ou recomendações. Número do CAAE: 04177412.2.0000.5192 (ANEXO 1).



4. Capítulo 3 RESULTADOS

DAEs de primeira geração: repercussões no perfil lipídico e na espessura médio-intimal catorotídea.

4. RESULTADOS

DAEs de primeira geração: repercussões no perfil lipídico e na espessura médio-intimal carotídea.

*Moema Peisino Pereira, *Luciana Patrícia de Andrade Valença

*Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco

Endereço para correspondência

Moema Peisino Pereira

Rua Deputado Pedro Pires, 95

52050-480 Recife – PE

Telefone: (81) 91039948

Endereço eletrônico: moemapeisino@hotmail.com

RESUMO

Propósito: O propósito deste estudo foi avaliar a repercussão do tratamento com drogas antiepiléticas (DAEs) de primeira geração em marcadores de risco cardiovascular.

Método: 138 pacientes recebendo DAEs em mono ou politerapia por pelo menos um ano e 63 controles pareados tiveram perfil lipídico, ácido úrico, VHS e espessura médio-intimal carotídea (EMIC) avaliados.

Achados principais: 138 pacientes incluídos, 39,85% (n = 55) faziam uso de carbamazepina (CBZ), 15,94% (n = 22) de ácido valpróico (VPA), 18,11% (n = 25) de fenobarbital (PB) e 26,08% (n = 36) politerapia. Os pacientes em uso de PB tiveram colesterol total com níveis séricos elevados com relação ao grupo controle ($p = 0,007$, teste t) e LDL colesterol (LDL-c) que tendeu à significância estatística ($p = 0,077$, teste t), o número de indivíduos neste grupo com colesterol total, LDL-c e triglicérides acima dos valores de referência também foi maior em relação ao grupo controle. Pacientes em uso de VPA tiveram HDL colesterol significativamente menor ($p = 0,004$, teste t) e valores de ácido úrico ($p = 0,004$, teste t) e VHS ($p = 0,026$, teste t) elevados, comparados ao grupo controle. Os grupos em uso CBZ, VPA ou politerapia não apresentaram modificações significativas no perfil lipídico. Nenhuma das drogas promoveu aumentos de EMIC. Idade e tempo de DAE tiveram correlações com perfil lipídico e EMIC.

Conclusões: As DAEs de primeira geração estudadas tiveram diferenças de seus efeitos em marcadores de risco cardiovascular, mesmo entre as indutoras enzimáticas. Sugerimos monitorização do perfil lipídico, principalmente em indivíduos com alto risco cardiovascular e idosos.

Descritores: drogas antiepiléticas, perfil lipídico, espessura médio-intimal carotídea, risco cardiovascular.

SUMMARY

Purpose: We aimed to determine whether antiepileptic drugs (AEDs) induce modifications on cardiovascular risk markers.

Method: 138 patients receiving first generation AEDs monotherapy (carbamazepine, valproate, phenobarbital) or polytherapy for at least one year and 63 matched controls had serum lipid profile, erythrocyte sedimentation rate (ERS), uric acid and carotid intima media thickness (C-IMT) measured.

Results: 138 patients included in the study, 39,85% (n = 55) were using carbamazepine (CBZ), 15,94% (n = 22) valproate (VPA), 18,11% (n = 25) phenobarbital (PB) e 26,08% (n = 36) polytherapy. Compared to controls, patients on phenobarbital (n = 25) had total cholesterol significantly higher (p = 0.007, t test) and LDL-cholesterol (LDL-c) trended towards being significantly higher (p = 0,077, t test); VPA group (n = 22) had significantly lower HDL-cholesterol (p = 0.004, t test) and increased uric acid (p = 0.004, t test) and ESR (p = 0.026, t test), polytherapy group had higher ESR (p = 0,01, t test). No significant difference in lipid profile was observed in carbamazepine (CBZ) e and polytherapy group. FB group also had total cholesterol (p = 0,006, chi-square), LDL-c (p = 0,004, chi-square) and triglycerides (p = 0,055, chi-square) rates above the reference ranges, compared to controls. None of the groups had increased (c-IMT) compared to controls. Age and duration of therapy had positive correlations to lipid profile and C-IMT.

Conclusion: First generation AEDs had different effects on cardiovascular risk markers, even among inducers of P450 system. Our results suggest a need for monitoring serum TC, HDL-c, LDL-c and triglycerides particularly in aged and in high cardiovascular risk individuals.

Key words: antiepileptic drugs, lipid profile, intima media thickness, cardiovascular risk.

INTRODUÇÃO

Após os relatos de que pacientes com epilepsia em uso de drogas antiepilépticas (DAEs) teriam maior mortalidade por doenças cardiovasculares^(1,2), houve crescente interesse em determinar as repercussões de dessas drogas em fatores de risco cardiovascular modificáveis, como por exemplo a aterosclerose e a dislipidemia.

Sugere-se que as DAEs indutoras enzimáticas do sistema microsomal hepático P450 possam promover a progressão de placas ateromatosas^(3,4) por interferências na CYP51A que catalisa a conversão de lanosterol em colesterol^(5,6).

De fato, corroborando com este mecanismo, há evidências de elevações no colesterol total⁽⁷⁻²¹⁾ e LDL colesterol (LDL-c)^(7,9-15,18-20) com uso de DAEs indutoras e redução no colesterol total e LDL-c^(15,18) com uso de inibidores enzimáticos. Espessamentos da camada médio-intimal carotídea também são descritos com o uso de DAEs indutoras enzimáticas^(7,10,11, 22,23).

Entretanto, existem estudos mostrando ausência de tais repercussões^(8,9,11,12,24-28), elevações no HDL colesterol^(9,10,13,15,16,18), e até redução significativa do LDL-c⁽¹⁷⁾ com uso de DAEs. Relatam-se inclusive diferentes consequências no perfil lipídico entre drogas indutoras de mesma geração^(10,11).

Considerando tais disparidades de achados e que as DAEs de primeira geração indutoras e inibidoras enzimáticas persistem as mais prescritas para tratamento de epilepsia,

propomos este estudo para avaliar a repercussão destas drogas no perfil lipídico e espessura médio-intimal carotídea (EMIC) de pacientes com epilepsia.

MÉTODO

Desenho do estudo, local e população.

Este estudo transversal, observacional, com grupo controle, foi realizado no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) e no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, na cidade do Recife –Pernambuco, Nordeste do Brasil entre março de 2013 a outubro de 2014. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (número do CAAE: 04177412.2.0000.5192).

A população alvo foi composta de pacientes com epilepsia acima de 14 anos de idade, usuários de DAEs de primeira geração em monoterapia ou politerapia, há pelo menos um ano. Os indivíduos controles, pareados para o sexo e faixa etária, foram pacientes do ambulatório de neurologia ou funcionários do HUOC não usuários de DAEs ou qualquer outra medicação.

Foram excluídos indivíduos com antecedente pessoal de eventos cardiovasculares, pacientes em uso de outras drogas não anticonvulsivantes, diabéticos, hipertensos, tabagistas, etilistas, hepatopatas, renais crônicos, com insuficiência cardíaca, com doenças autoimunes, gota ou com distúrbios de coagulação sanguínea. Todos os pacientes realizaram RNM de encéfalo que ajudou na exclusão de pacientes com doença cerebrovascular. Pacientes com antecedente familiar de doença cardiovascular antes dos 60 anos também foram excluídos.

Os dados clínicos foram obtidos através de entrevista com o paciente e o grupo controle. Todos os pacientes foram examinados por um médico neurologista e aferido o peso e altura. O prontuário médico também foi consultado para coleta de dados como idade de início das crises, tempo de doença, tempo no esquema terapêutico atual, frequência de crises no último ano.

Medidas da dislipidemia e marcadores metabólicos

Os pacientes e o grupo controle tiveram amostras de sangue coletadas em tubos EDTA, durante o período da manhã, após jejum de 12 horas no laboratório de análises clínicas do Hospital das Clínicas da UFPE e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. A máquina analisadora nos dois hospitais foi COBAS INTEGRA 700, as amostras foram

centrifugadas e prosseguiu-se segundo teste colorimétrico enzimático homogêneo para HDL-c, VLDL colesterol, colesterol total, triglicerídeos e ácido úrico, o LDL foi medido pela fórmula de Friedwald e o VHS pelo método de Westrgren.

Os valores de referência para exames laboratoriais realizados foram:

- Ácido úrico: sexo masculino 3-7 mg/dL; sexo feminino: 2,3- 6 mg/dL
- Colesterol total: menor que 200 mg/dL
- HDL-c: sexo masculino: 35 – 55 mg/dL; sexo feminino: 45-65 mg/dL
- LDL-c: menor que 130mg/dL
- Triglicerídeos: abaixo de 150 mg/dL
- VLDL: entre 0 e 40 mg/dL
- VHS primeira hora: sexo masculino menor que 15, sexo feminino menor que 20 mm

Quanto ao índice de massa corpórea, consideramos pacientes com sobrepeso ($IMC \geq 25$) obesidade ($IMC \geq 30$) como tendo valores alterados.

Análise da aterosclerose

A mensuração do complexo médio-intimal da artéria carótida comum, foi realizada por USG Doppler, por um único radiologista não informado quanto ao grupo ao qual pertencia o indivíduo (paciente ou controle). O exame foi realizado com o paciente em posição supina com posicionamento lateralizado da cabeça. As medidas foram realizadas ao nível das artérias carótidas comuns direita e esquerda, um centímetro proximal à dilatação do bulbo carotídeo, com imagens longitudinais da parede distal adquiridas no modo B. O aparelho de USG é da “GE Logiq P6 digital”, com transdutores lineares. Foi feita a média aritmética das medidas das EMICs direita e esquerda.

Análise estatística

As informações colhidas foram organizadas utilizando os Softwares SPSS 13.0 e Excel 2007, ambos para plataforma Windows. A população do estudo foi dividida nos seguintes grupos: carbamazepina (n=55), ácido valpróico (n=22), fenobarbital (n=25), politerapia (n=36) e grupo controle (n=38).

Os resultados foram apresentados em forma de tabela, as variáveis numéricas foram representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. A significância

estatística adotada para interpretação das associações foi de 5% ($p < 0,05$) e o intervalo de confiança (IC) de 95%.

Na análise inicial das variáveis clínicas (faixa etária e sexo) foi aplicado o teste-t de Student e o teste qui-quadrado de Pearson, entre o grupo controle e cada grupo de DAE. O tempo de uso de DAE, a frequência de crises e IMC entre os grupos foi avaliado pelo ANOVA.

No estrato de pacientes que faziam uso de VPA, diferenças significativas foram observadas em relação à idade e o sexo comparado ao grupo controle (tabela 2.1). Para esse grupo, as associações com o perfil lipídico, EMIC e outros fatores, foram portanto ajustados para a idade e sexo utilizando um modelo de regressão linear múltipla. Na análise das associações com as variáveis categorizadas, o ajuste foi por regressão logística.

A hipótese de normalidade foi testada utilizando o teste de Komogorov-Smirnov. As variáveis metabólicas (triglicéridos, CT, LDL, HDL, VHS, ácido úrico e EMIC) foram comparadas entre cada grupo de DAE em relação ao grupo controle, utilizando o teste t de Student ou Mann Whitney.

Comparou-se a frequência relativa de indivíduos considerados dislipidêmicos, com hiperuricemia e elevações do VHS entre o grupo controle e cada grupo de DAE pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher. Foram considerados os valores de referência supracitados.

O coeficiente de correlação de Spearman (r_s) foi adotado para correlações de tempo de uso DAE com perfil lipídico e EMIC, já para a idade, por não apresentar distribuição normal, usou-se o coeficiente de Pearson (r).

Tabela 3.1 Características dos pesquisados segundo os grupos de comparação

Características	Controle (n=63)	CBZ (n=55)	VPA (n=22)	PB (n=25)	Politerapia (n=36)
Idade	28,8 ± 6,7	29,7 ± 12,9	21,2 ± 8,6^a	32,4 ± 11,7	30,5 ± 12,5
Sexo					
Masculino	28 (44,4%)	24 (43,6%)	15 (68,2%)^b	11 (44,0%)	15 (41,7%)
Feminino	35 (55,6%)	31 (56,4%)	7 (31,8%)	14 (56,0%)	21 (58,3%)
IMC (Kg/m ²) ^c	23,5 ± 3,7	24,6 ± 5,5	23,8 ± 4,7	23,6 ± 1,9	26,3 ± 4,9
Tempo de uso de DAEs (em anos) ^d	-	6,0 (2,5 - 11)	3,0 (2 - 10)	13 (2,5 - 20)	4,0 (2 - 7,5)
Número de crises (por ano) ^e	-	1 (0 - 10)	0 (0 - 1)	0 (0 - 2)	12 (5 - 56)

^aVPA vs controle $p < 0,001$, teste t

^bVPA vs controle $p < 0,055$, qui-quadrado

^cDiferença estatisticamente significativa: VPA vs. PB, $p = 0,028$, ANOVA

^dDiferença estatisticamente significativa: PB vs. VPA e PB vs. politerapia $p = 0,065$, ANOVA

^eDiferença estatisticamente significativa: CBZ vs. politerapia; VPA vs. politerapia e PB vs. politerapia, $p = 0,061$, ANOVA

RESULTADOS

A caracterização dos grupos de estudo quanto a idade, sexo, IMC, duração do tratamento em anos, número de crises por ano, está apresentada na tabela 3.1. O grupo em politerapia foi constituído em sua maioria por pacientes em uso de CBZ associado a clobazam (n=22); as outras associações foram: CBZ + PB (n=4), CBZ + PB + CL (n=2), CBZ + CL + TPM (n=4), CBZ + DPK (n=1); CBZ + CL + LTG (n=3).

A comparação do colesterol total e frações, triglicerídeos, ácido úrico, VHS, EMIC, entre o grupo controle e os grupos de DAEs são apresentados na tabela 3.2.

Tabela 3.2. Comparação do perfil lipídico, espessura médio-intimal e outros fatores associados ao risco cardiovascular entre os grupos controle e em uso de DAEs

Variáveis	Controle	CBZ	VPA	PB	Politerapia
Colesterol (mg/dl)	187,7 ± 36,1	186,8 ± 40,1	162,5 ± 30,1	211,0 ± 36,7^d	192,6 ± 37,4
HDL-Colesterol (mg/dl)	55,4 ± 15,5	57,7 ± 15,8	45,6 ± 10,7^a	53,7 ± 16,9	58,9 ± 15,5
LDL-Colesterol (mg/dl)	110,9 ± 33,1	105,6 ± 31,8	97,4 ± 24,9	126,5 ± 33,3^c	110,5 ± 32,2
Triglicerídeos (mg/dl)	102,6 ± 45,4	107,8 ± 66,2	97,7 ± 44,4	116,2 ± 58,5	121,9 ± 88,9
VLDL-Colesterol(mg/dl)	21,9 ± 12,4	20,7 ± 9,7	18,8 ± 8,7	23,2 ± 13,7	21,9 ± 12,2
Ácido úrico (mg/dl)	4,17 ± 1,26	3,70 ± 1,02	5,42 ± 1,0^b	4,76 ± 1,70	3,58 ± 1,20^f
VHS (mm)	11,1 ± 7,3	13,7 ± 10,8	15,7 ± 9,3^c	16,6 ± 13,7	18,2 ± 12,0^g
EMIC (mm)	0,066 ± 0,017	0,050 ± 0,024	0,040 ± 0,008	0,048 ± 0,021	0,044 ± 0,011

^aVPA vs. controle $p = 0,049$, teste t (corrigido para idade e sexo, coeficiente de regressão $\beta = -7,99$).

^bVPA vs. controle $p = 0,004$, teste t (corrigido para idade e sexo, coeficiente de regressão $\beta = 1,09$).

^cVPA vs. controle $p = 0,026$, teste t (corrigido para idade e sexo, coeficiente de regressão $\beta = 6,96$).

^dPB vs. controle $p = 0,017$, teste t

^ePB vs. controle $p = 0,078$, teste t

^fPoliterapia vs. controle $p = 0,063$, teste t

^gPoliterapia vs. controle $p = 0,010$, Mann-Whitney

EMIC = espessura médio-intimal catotídea

Adicionalmente, analisamos os valores de perfil lipídico, ácido úrico e VHS e, de acordo com as referências laboratoriais descritas no método, classificamos estes valores como alterados ou normais. As comparações e valores alterados e normais entre os grupos tratados e o grupo controle estão apresentados na tabela 3.3.

As seguintes correlações do tempo de uso de DAE e da idade dos pacientes com seus perfis lipídicos e EMIC foram encontrados (todas positivas):

- Grupo CBZ: idade dos pacientes com EMIC média ($p < 0,0001$, $r = 0,581$).

- Grupo VPA: idade dos pacientes com níveis séricos de colesterol total ($p = 0,022$, $r = 0,498$) e HDL-c ($p = 0,036$, $r = 0,460$); tempo de VPA com HDL-c ($p = 0,039$, $r_s = 0,454$) e

EMIC ($p = 0,021$, $r_s = 0,59$)

- Grupo PB: tempo de FB com colesterol total e LDL-c (respectivamente, $p = 0,036$, $r_s = 0,459$; $p = 0,031$, $r_s = 0,471$)

- Grupo politerapia: idade dos pacientes com colesterol total ($p = 0,03$, $r = 0,367$).

Tabela 3.3. Comparações de valores referenciais do perfil lipídico, VHS e ácido úrico entre pacientes em uso de DAEs e grupo controle

Variáveis	Controles n (%)	CBZ n (%)	VPA n (%)	PB n (%)	Politerapia n (%)
Colesterol					
Alterado	15 (31,2%)	18 (40,0%)	3 (14,3%)	14 (66,7%)^a	13 (37,1%)
Normal	33 (68,8%)	27 (60,0%)	18 (85,7%)	7 (33,3%)	22 (62,9%)
HDL-colesterol					
Alterado	4 (8,5%)	2 (4,5%)	4 (19,0%)	4 (19,1%)	4 (12,1%)
Normal	43 (91,5%)	42 (95,5%)	17 (81,0%)	17 (80,9%)	29 (87,9%)
LDL- colesterol					
Alterado	10 (21,7%)	10 (23,3%)	3 (14,3%)	12 (57,1%)^b	8 (25,0%)
Normal	36 (78,3%)	33 (76,7%)	18 (85,7%)	9 (42,9%)	24 (75,0%)
Triglicérides					
Alterado	5 (10,9%)	7 (15,2%)	3 (14,3%)	6 (30,0%)^c	7 (20,0%)
Normal	41 (89,1%)	39 (84,8%)	18 (85,7%)	14 (70,0%)	28 (80,0%)
VLDL					
Alterado	3 (7,3%)	3 (7,7%)	1 (5,3%)	3 (15,8%)	3 (9,4%)
Normal	38 (92,7%)	36 (92,3%)	18 (94,7%)	16 (84,2%)	29 (90,6%)
Ácido úrico					
Alterado	1 (2,6%)	0 (-)	3 (16,7%)	1 (6,3%)	0 (-)
Normal	38 (97,4%)	20 (100%)	15 (83,3%)	15 (93,7%)	27 (100%)
VHS					
Alterado	4 (13,8%)	8 (27,6%)	3 (25,0%)	5 (45,5%)^d	12 (48,0%)^e
Normal	25 (86,2%)	21 (72,4%)	9 (75,0%)	6 (54,5%)	13 (52,0%)

^a PB vs. controle $p = 0,006$, qui-quadrado.

^b PB vs. controle $p = 0,004$, qui-quadrado.

^c PB vs. controle $p = 0,055$, Fisher.

^d PB vs. controle $p = 0,032$, Fisher.

^e Politerapia vs. controle $p = 0,006$, Fisher.

DISCUSSÃO

Apesar de promoverem mais interações medicamentosas e efeitos adversos que as DAEs de segunda geração⁽²⁹⁾, DAEs de primeira geração persistem as mais prescritas para tratamento da epilepsia em todo mundo por serem consideradas eficazes e seguras⁽⁴⁾.

Consideramos importante o estudo da repercussão que DAEs em marcadores de risco cardiovascular, uma vez que o tratamento da epilepsia costuma ser prolongado.

Em nosso estudo, a única droga que esteve associada a um perfil lipídico desfavorável foi o PB. Notamos também que o número de indivíduos com colesterol total, LDL-c e

triglicérides acima dos valores de referência foi maior neste grupo, comparado ao grupo controle. Vale salientar que os pacientes em uso de PB tinham tempo de uso de droga maior que os outros grupos, e que houve correlação positiva entre tempo de uso de PB e colesterol total e LDL-c. Desta forma, é possível, que o maior tempo de exposição ao PB possa ter influenciado este achado.

Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que analisa EMIC em pacientes em uso de PB isoladamente. Apesar de termos observado dislipidemia, os pacientes em uso de PB não tiveram EMICs maiores em comparação ao grupo controle. A ausência de associação entre perfil lipídico aumentando e EMIC foi descrito previamente com DAEs de primeira geração, porém a droga em uso era CBZ^(15, 8).

PB é uma DAE com vantagens interessantes, como baixo custo e posologia conveniente. Apesar dos conhecidos efeitos adversos, consiste em uma opção terapêutica pertinente no tratamento da epilepsia, em especial nos países de baixa renda⁽³⁰⁾. Recomendamos que durante o uso prolongado de PB seja acompanhado o perfil lipídico dos pacientes, haja vista que o tempo de uso da droga pareceu exacerbar seus efeitos dislipidêmicos.

Nossos pacientes no grupo de CBZ, com idade média de 29,7 anos ($\pm 12,9$), não tiveram dislipidemia ou modificações no ácido úrico, IMC, VHS e EMIC com relação ao controle. No estudo de Elliott e cols. (2007)²⁴ os resultados foram semelhantes aos nossos quanto ao perfil lipídico. A média de idade de 29.3 (± 5.8) anos também foi semelhante à nossa, porém o tempo de tratamento mais prolongado 21.5 (± 14.9) anos.

Quanto à EMIC, Keenan e cols. (2014)⁸ e Tomoum e cols. (2008)¹⁵ também não demonstraram aumentos de suas medidas em pacientes com uso de CBZ, ambos estudos porém foram realizados em faixa etária pediátrica (13.33 ± 2.30 e 7.08 ± 3.8 , respectivamente).

Notamos correlação positiva entre idade dos pacientes e EMIC. É possível que discrepâncias sobre a repercussão da CBZ sobre a EMIC sofra influências de variáveis como idade e tempo de uso^(11, 22).

Todos os pacientes do nosso grupo em politerapia faziam uso de CBZ. A associação mais comum foi a de CBZ e clobazam. Em nosso meio, o uso de benzodiazepínicos associado a DAEs de primeira geração é comum.

Diferente do grupo em monoterapia com CBZ, o grupo em politerapia teve um maior IMC, VHS e número de crises. Mesmo assim, não observamos modificações no perfil lipídico com o uso de duas DAEs indutoras em associação.

O aumento de peso no uso de CBZ em monoterapia⁽³¹⁾ ou associado a clobazam⁽³²⁾ já nos é conhecido. Quanto ao VHS, marcador inflamatório inespecífico, seu aumento no grupo da politerapia pode estar relacionado tanto à inflamação sistêmica ocasionada pelo aumento de peso^(33, 34), quanto à atividade inflamatória associada à epilepsia⁽³⁵⁾.

Nossos pacientes em uso de VPA, após correção por sexo e idade, tiveram nível sérico maiores de ácido úrico e menores de HDL-c, comparado ao grupo controle. Estes achados condizem com os de Chuang e cols. (2012)¹¹, Hamed e cols. (2007)²² e Pylväner e cols. (2006)³⁶ para ácido úrico.

A hiperuricemia está associada a aumento da mortalidade cardiovascular^(38, 38), por ação trombogênica e oxidativa intracelular⁽⁴⁰⁾.

Quanto ao HDL-c, diversos estudos^(7,17,24,26,36,37), encontraram semelhante associação.

Vale ressaltar que o número de indivíduos com níveis de HDL-c abaixo dos valores de referência no nosso estudo foi igual no grupo VPA e no grupo controle. Houve também, correlação positiva do HDL-c com o tempo de uso de VPA e a idade dos pacientes.

Desde o estudo de Framingham, o HDL-c baixo é considerado fator de risco cardiovascular independente mais importante que o LDL-c elevado⁽⁴¹⁾. Mesmo em pacientes com LDL-c muito baixo (menor que 70 mg/dl) este risco se mantém elevado⁽⁴²⁾.

Atualmente, porém, discute-se que a análise qualitativa do HDL seria mais adequada que a tradicional medida do HDL-c⁽⁴³⁾.

Gostaríamos de destacar algumas limitações deste estudo, como o desenho transversal, que limita a relação de causalidade entre uso das DAE e modificações perfil lipídico e EMIC; a não mensuração de outros marcadores de risco cardiovascular como a lipoproteína(a), homocisteína, e proteína C reativa ultra sensível; a não inclusão da fenitoína como grupo de estudo (pelo número limitado de pacientes em uso desta DAE em nosso serviço terciário).

Adicionalmente, questionamos se a utilização de critérios de exclusão muito restritos não teria artificializado nosso grupo de estudo. Seria interessante saber se em pacientes com fatores de risco cardiovascular pré-existentes excluídos neste estudo (tabagismo, diabetes, etilismo, hipertensão arterial, entre outros) as DAEs poderiam ter ação sinérgica no processo aterosclerótico.

Concluimos, que as DAEs de primeira geração não são uniformes quanto aos seus efeitos negativos sobre o perfil metabólico de risco cardiovascular e EMIC.

Questões relacionadas aos fármacos como a expressão farmacogenética, a dose e o tempo da droga em uso, associados a características individuais do paciente epilético, como idade e comorbidades provavelmente influenciam neste processo.

Recomendamos a monitorização do perfil lipídico, principalmente pacientes com faixa etária mais elevada, com presença de fatores de risco cardiovasculares e com uso prolongado desses fármacos.

REFERÊNCIAS

1. Patorno E, Glynn RJ, Hernandez-diaz S, Avorn J, Wahl PM, Rhonda L, et al. Risk of Ischemic Cerebrovascular and Coronary Events in Adult Users. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013;2:e000208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23900213>
2. Olesen JB, Abildstrøm SZ, Erdal J, Gislason GH, Weeke P, Andersson C, et al. Effects of epilepsy and selected antiepileptic drugs on risk of myocardial infarction, stroke, and death in patients with or without previous stroke: A nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2011 Sep 1;20(9):964–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2186>
3. Katsiki N, Mikhailidis DP, Nair DR. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: a narrative review. *Seizure* [Internet]. BEA Trading Ltd; 2014 Oct [cited 2014 Nov 30];23(9):677–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25028247>
4. Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia* [Internet]. 2009 Sep [cited 2013 Mar 24];50 Suppl 8:42–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19702733>
5. Gibbons GF. The role of cytochrome P450 in the regulation of cholesterol biosynthesis. *Lipids* 2002;37:1163–1170.
6. Lorbek G, Lewinska M, Rozman D. Cytochrome P450s in the synthesis of cholesterol and bile acids--from mouse models to human diseases. *FEBS J* [Internet]. 2012;279:1516–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22111624>
7. El-Farahaty RM, El-Mitwalli A, Azzam H, Wasel Y, Elrakhawy MM, Hasaneen BM. Atherosclerotic Effects of Long-Term Old and New Antiepileptic Drugs Monotherapy: A Cross-Sectional Comparative Study. *J Child Neurol* [Internet]. 2014 Oct 23 [cited 2014 Dec 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342306>
8. Keenan N, Sadlier LG, Wiltshire E. Vascular function and risk factors in children with epilepsy: associations with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014 Aug [cited 2014 Dec 23];108(6):1087–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24893830>
9. Manimekalai K, Visakan B, Salwe KJ, Murugesan S. Evaluation of Effect of Antiepileptic Drugs on Serum Lipid Profile among Young Adults with Epilepsy in a Tertiary Care Hospital in Pondicherry. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2014 Aug [cited 2014 Dec 1];8(8):HC05–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4190734&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Sankhyan N, Gulati S, Hari S, Kabra M, Ramakrishnan L, Kalra V. Noninvasive screening for preclinical atherosclerosis in children on phenytoin or carbamazepine monotherapy : A cross sectional study &. *Epilepsy Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;107(1-2):121–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.08.011>
11. Chuang Y-C, Chuang H-Y, Lin T-K, Chang C-C, Lu C-H, Chang W-N, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Mar 2];53(1):120–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22085257>
12. Phabphal K, Limapichat K, Sathirapanya P, Setthawatcharawanich S, Geater A. Characterization of glucose homeostasis and lipid profile in adult, seizure-free, epileptic patients in Asian population. *Eur J Neurol* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2012 Sep 1;19(9):1228–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03708.x>
13. Svalheim S, Luef G, Rauchenzauner M, Mørkrid L, Gjerstad L, Taubøll E. Cardiovascular risk factors in epilepsy patients taking levetiracetam, carbamazepine or lamotrigine. *Acta Neurol Scand* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2010 Jul 1;122:30–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01372.x>
14. Aggarwal A, Singh V, Batra S, Faridi MM a, Sharma S. Effect of carbamazepine therapy on serum lipids in children with partial epilepsy. *Pediatr Neurol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Feb [cited 2013 Jul 12];40(2):94–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135621>

15. Tomoum HY, Awadallah MM, Fouad DA, Ali AH. Lipid profile, apolipoproteins A and B in children with epilepsy. *J Child Neurol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2014 Dec 1];23(11):1275–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984836>
16. Attilakos A, Garoufi A, Voudris K, Mastroianni S, Fotinou A, Papadimitriou DT, et al. Thyroid dysfunction associated with increased low-density lipoprotein cholesterol in epileptic children treated with carbamazepine monotherapy: a causal relationship? *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2015 Jan 14];11(6):358–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428707>
17. Hamed S a, Hamed E a, Shokry M, Omar H, Abdellah MM. The reproductive conditions and lipid profile in females with epilepsy. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Dec 1];115(1):12–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17156261>
18. Castro-Gago M, Novo-Rodriguez MI, Blanco-Barca MO, Urisarri-Ruiz de Cortazar a., Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, et al. Evolution of Serum Lipids and Lipoprotein (a) Levels in Epileptic Children Treated With Carbamazepine, Valproic Acid, and Phenobarbital. *J Child Neurol* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2013 Jul 12];21(1):48–53. Available from: <http://jcn.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/08830738060210011601>
19. Mahmoudiam T, Iranpour R, Messri N. Serum lipid levels during carbamazepine therapy in epileptic children. *Epilepsy Behav*. 2005; Mar;6 (2):257-9
20. Mikkonen K, Knip M, Pakarinen AJ, Lanning P, Vainionp LK. Growth and Lipid Metabolism in Girls and Young Women with Epilepsy during Pubertal Maturation. 2005;46(7):1114–20.
21. Voudris K a, Attilakos A, Katsarou E, Drakatos A, Dimou S, Mastroianni S, et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2006 Aug [cited 2013 Mar 24];70(2-3):211–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16781120>
22. Hamed S a, Hamed E a, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2007 May [cited 2013 Mar 24];74(2-3):183–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448640>
23. Mehrpour M, Shojaie M, Zamani B, Gharibzadeh S, Abbasi M. Atherogenic consequence of antiepileptic drugs: a study of intima-media thickness. *Neurol Sci* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Feb 11];35(2):253–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852315>
24. Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2007 Sep [cited 2015 Jan 14];76(2-3):113–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17714918>
25. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*. 2007;48(7):1366–70.
26. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Jul 29 [cited 2014 Dec 1];18(6):759–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139344>
27. Tokgoz H, Aydin K, Oran B, Kiyici A. Plasma leptin, neuropeptide Y, ghrelin, and adiponectin levels and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproate. *Childs Nerv Syst* [Internet]. 2012 Jul [cited 2013 Mar 24];28(7):1049–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22645062>
28. Erdemir A, Cullu N, Yiş U, Demircioğlu F, Kir M, Cakmakçi H, et al. Evaluation of serum lipids and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproic acid. *Brain Dev* [Internet]. 2009 Nov [cited 2014 Dec 1];31(10):713–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064312>
29. Lee SK. Old versus New: Why Do We Need New Antiepileptic Drugs? *Journal of Epilepsy Research* 2014;4(2):39-44.
30. Brodie MJ, Kwan P. Current position of phenobarbital in epilepsy and its future. *Epilepsia* [Internet]. 2012;53 Suppl 8:40–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23205961>
31. Pickrell WO, Lacey AS, Thomas RH, Smith PEM, Rees MI. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2013 Jul 1;84 (7):796–9. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/84/7/796.abstract>
32. Gaspari CN De, Guerreiro C a M. Modification in body weight associated with antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(2):277–81.
33. Johansson H-E, Haenni A, Zethelius B. Changes in Erythrocyte Sedimentation Rate, White Blood Cell Count, Liver Enzymes, and Magnesium after Gastric Bypass Surgery. *J Obes*. 2011;2011:1–6.
34. Exley M a., Hand L, O’Shea D, Lynch L. Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity. *J Endocrinol* [Internet]. 2014;223:R41–8. Available from: <http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/doi/10.1530/JOE-13-0516>

35. Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*. 2013. p. 16–24.
36. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2006 May [cited 2015 Jan 14];8(3):643–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600693>
37. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia*. 2010;51(2):268–73
38. Holme I, Aastveit a. H, Jungner I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: Age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MOrtality RISK study (AMORIS). *J Intern Med*. 2008;264:30–8.
39. Mayer FJ, Mannhalter C, Minar E, Schillinger M, Chavakis T, Siegert G, et al. The Impact of Uric Acid on Long-term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Dec 9 [cited 2015 Jan 14];1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25498736>
40. Sautin YY, Johnson RJ. NIH Public Access. 2010;27(6):608–19.
41. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Med* [Internet]. 1977 May;62(5):707–14. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934377908749>
42. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2007 Sep 27;357(13):1301–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa064278>
43. Subedi BH, Joshi PH, Jones SR, Martin SS, Blaha MJ, Michos ED. Current guidelines for high-density lipoprotein cholesterol in therapy and future directions. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2014;10:205–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3986285&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

5. Capítulo 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS



5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Da comparação entre os grupos em tratamento com DAEs de primeira geração e o grupo controle, observamos que a CBZ teve um perfil metabólico mais favorável quanto influências em marcadores de risco cardiovascular. Já o grupo em uso de PB, esta repercussão pareceu desfavorável, inclusive apresentando maior número de indivíduos com valores referenciais de perfil lipídico alterados com relação ao grupo controle.

Nenhum dos fármacos revelou-se indutor de espessamento médio-intimal carotídeo. Assim, não podemos afirmar que o uso destes medicamentos promova aterosclerose precoce.

Reconhecemos que o impacto do tratamento com DAEs de primeira geração em fatores de risco cardiovascular não está totalmente elucidado. Ressaltamos, porém que drogas de mesma geração indutoras enzimáticas não parecerem exercer os mesmos efeitos adversos metabólicos.

Questões relacionadas aos fármacos como a expressão farmacogenética, a dose e o tempo da droga em uso, associados a características individuais do paciente epilético como idade e comorbidades provavelmente influenciam neste processo.

Adicionalmente, questionamos se o uso das DAEs em pacientes com fatores de risco cardiovascular pré-existentes excluídos neste estudo (tabagismo, diabetes, etilismo, hipertensão arterial, entre outros) não poderia ter ação sinérgica no processo aterosclerótico.



REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- CHANG, C. S.; LIAO, C. H.; LIN, C. C., et al. Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population-based cohort study. **Seizure**, v. 23, n. 5, p. 377-81, 2014
- DING, D.; WANG, W.; WU, J. et al. Premature mortality in people with epilepsy in rural China: a prospective study. **Lancet Neurology**, v. 5, p. 823–827, 2006
- FISCHER, R.S.; ACEVEDO, C.; ARZIMANOGLU A., et al. A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, v. 55, p. 475–482, 2014
- FORSGREN, L.; HAUSER, W.A.; OLAFSSON, E.; et al. Mortality of epilepsy in developed countries: a review. **Epilepsia**; v. 46, s.1, p. 18–27, 2005.
- GAITATZIS, A.; CARROLL, K.; MAJEED, A., et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. **Epilepsia**, v. 45, n. 12, p. 1613-22, 2004
- GARNETT, W.R, Clinical pharmacology of topiramate: a review. **Epilepsia**, v.41 (suppl 1.), p. S61-S5, 2010
- HAMED, S. A. Atherosclerosis in epilepsy: Its causes and implications. **Epilepsy & Behavior**, v. 41C, p. 290–296, 2014
- IBGE. **Censo demográfico 2010**, Brasil, 2011.
- JANSZKY, I; HALLQVIST, J; TOMSON, T. et. al. Increased risk and worse prognosis of myocardial infarction in patients with prior hospitalization for epilepsy—the Stockholm heart epidemiology program. **Brain**, v. 132 p. 2798–2804, 2009
- KATSIKI, N.; MIKHAILIDIS, D. P.; NAIR, D. R. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: a narrative review. **Seizure**, v. 23, n.9, p. 677–84, 2014.
- KIM, D. W; LEE, S.Y.; SHON, Y.M. et. al. Effects of new antiepileptic drugs on circulatory markers for vascular risk in patients with newly diagnosed epilepsy. **Epilepsia**, v 54, n. 10, p. 146-9, 2013
- SCHEUNER, M. T.; WHITWORTH, W.C.; MCGRUDE, H. et al Familial risk assessment for early-onset coronary heart disease **Genetics in Medicine** v. 8 p. 525–531, 2006

SCOTT, R.A.; LHATOO, S.D.; SANDER, J.W.A.S. The treatment of epilepsy in developing countries: where do we go from here? **Bulletin of the World Health Organization**, v. 79, p. 344–351, 2001.

OLESEN, J.B.; ABILDSTROM, S.Z.; ERDAL, J. et al Effects of epilepsy and selected antiepileptic drugs on risk of myocardial infarction, stroke, and death in patients with or without previous stroke: a nationwide cohort study. **Pharmacoepidemiology Drug Safety** v. 20 n. 33 p. 964–971, 2011

PATORNO, E.; GLYNN, R.J.; HERNANDEZ-DIAZ, S. et al Risk of Ischemic Cerebrovascular and Coronary Events in Adult Users of Anticonvulsant Medications in Routine Care Settings. **Journal American Heart Association**.; v. 2, e000208, 2013

PIGNOLI, P. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. **Circulation**. v. 74 p. 1399–1406, 1986

PERUCCA, E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. **British Journal of Clinical Pharmacology**, v. 61, n. 3, p. 246-255, 2005.

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

“Drogas antiepilépticas: efeitos no perfil lipídico e na espessura médio-intimal carotídea”

Eu, _____, assino abaixo, dou o meu consentimento livre e esclarecido para participar como voluntário do projeto de pesquisa supracitado sob a responsabilidade dos pesquisadores: Moema Peisino Pereira, mestranda em Neurologia da Universidade Federal de Pernambuco, sob a supervisão da Professora Luciana Andrade Valença, professora e doutora de Neurologia da Universidade Federal de Pernambuco.

Assinado este Termo de Consentimento, estou ciente de que:

O objetivo da pesquisa é determinar o efeito das drogas antiepilépticas nas taxas de colesterol e ver se existe espessamento das artérias do pescoço. Desta forma, estou disponível para realizar exame de sangue e ultrassonografia do pescoço por livre e espontânea vontade.

Obtive todas as informações necessárias para poder decidir conscientemente sobre minha participação na pesquisa. Se eu tiver questões adicionais no decorrer deste estudo ou sobre os meus direitos como participante poderei dirigi-las ao pesquisador (a) Moema Peisino Pereira, através do telefone (81) 91039948 ou e-mail moemapeisino@hotmail.com, e Luciana Andrade Valença, através do telefone (81) 99658331 ou e-mail lupatrizia@yahoo.com.br.

Estou livre para interromper a qualquer momento minha participação na pesquisa, sem nenhuma forma de prejuízo ao meu vínculo a este serviço.

Os pesquisadores se comprometem a preservar minha identidade e privacidade e asseguram-me a confidencialidade dos dados e informações coletadas, garantindo que os resultados obtidos serão utilizados apenas para alcançar os objetivos da pesquisa, incluindo sua publicação na literatura científica especializada.

Poderei contatar o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEPSH) do Hospital das Clínicas da UFPE ou do Hospital Universitário Oswaldo Cruz para apresentar recursos ou reclamações em relação à pesquisa, através do telefone (81) 31841271, o qual encaminhará o procedimento necessário.

Recife, ____ de _____ de 20 ____.

1. Voluntário _____
Documento de Identificação: _____

2. Pesquisador: _____
Documento de Identificação: _____

APÊNDICE B – INSTRUMENTO DO ESTUDO

QUESTIONÁRIO

Avaliação de dislipidemia em pacientes em uso de D.A.E.

Nome do paciente _____

Prontuário _____ Idade _____ Sexo _____

Tipo de epilepsia _____

Idade de início das crises _____

Frequência das crises _____

DAE em uso _____

Tempo de uso DAE _____

IMC _____

Tem diabetes? S () N ()

Previamente dislipidêmico? S () N ()

Antecedente familiar de DCV precoce? S () N ()

Tabagista? S () N ()

Etilista? S () N ()

Insuficiência hepática () cardíaca () renal ()

Hipertenso? S () N ()

Resultados dos exames:

Triglicerídeos ____

Colesterol total ____ HDL ____ LDL ____ VLDL ____

USG de carótidas _____

APÊNDICE C- ARTIGO DE REVISÃO: Drogas Antiepilépticas: Repercussões No Perfil Lipídico E Na Espessura Médio-Intimal Carotídea.

Drogas antiepilépticas: repercussões no perfil lipídico e na espessura médio-intimal carotídea.

*Moema Peisino Pereira, *Luciana Patrícia de Andrade Valença

*Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco

Endereço para correspondência

Moema Peisino Pereira

Rua Deputado Pedro Pires, 95

52050-480 Recife – PE

Telefone: (81) 91039948

Endereço eletrônico: moemapeisino@hotmail.com

RESUMO

Introdução: Interações de drogas antiepilépticas (DAEs) com o complexo enzimático hepático P450 podem modificar marcadores de risco cardiovascular de pacientes com epilepsia. Esta consequência pode diferir a depender do esquema terapêutico em uso. Neste estudo propomos uma revisão da repercussão de DAEs de primeira e segunda geração no perfil lipídico e espessura médio-intimal carotídea (EMIC).

Método: Procedeu-se à revisão crítica de artigos originais nos últimos dez anos (janeiro 2005 a dezembro 2014) nas bases de dados Medline/PubMed, Scientific Electronic Library online (SciELO), Literatura Latino-America e do Caribe em Ciências da Saúde (LiLacs).

Achados principais: A maioria dos estudos apontaram que DAEs de primeira e segunda geração podem estar associadas a modificações no perfil lipídico e indução de aterosclerose. O mecanismo e tipo desta interferência não estão totalmente estabelecidos, podendo diferir inclusive entre DAEs de uma mesma geração.

Conclusões: Outros mecanismos além das interações com o sistema P450 devem estar envolvidos na repercussão de DAEs no perfil lipídico e ateromatose. São necessários mais estudos para melhor estabelecimento de evidências concretas sobre este tema.

Palavras-chave: drogas antiepilépticas, risco cardiovascular, perfil lipídico, espessura médio-intimal carotídea.

ABSTRACT

Introduction: Antiepileptic drugs (AEDs) can interact with the hepatic microsomal P450 system. Due to this interaction, they can modify markers of cardiovascular risk. These side effects may differ depending on the regimen used. In the present paper we

propose a review of the impact of first and second generation AEDs in lipid profile and carotid intima-media thickness (c-IMT).

Method: *We reviewed scientific evidence from the last 10 years a in Medline/PubMed, Scientific Eletronic Library online (SciELO) and Literatura Latino-America e do Caribe em Ciências da Saúde (LiLacs).*

Key Findings: *AEDs can lead to an increase risk for atherosclerosis and dyslipidemia, by mechanisms not fully established and different impacts among drugs.*

Conclusions: *We conclude that other mechanisms should be considered beyond the P450 cytochrome system theory. More studies are needed to truly establish whether first generation AEDs have a worse impact on atherosclerosis than second generation AEDs.*

Keywords: *Antiepileptic drugs, cardiovascular risk, lipid profile, carotid intima-media thickness.*

INTRODUÇÃO

Pacientes com epilepsia tem maior mortalidade por doença cardiovascular⁽¹⁾, maior chance de ter acidente vascular cerebral (AVC)^{2,3}, e pior prognóstico após infartos agudos do miocárdio (IAM) não fatais⁽⁴⁾. Estas evidências impulsionam o estudo das repercussões de drogas antiepiléticas (DAEs) sobre os fatores de risco cardiovascular modificáveis como, por exemplo, a dislipidemia.

Sabe-se que durante a síntese de colesterol, o lanosterol é catalisado a colesterol pela enzima CYP51A1^(5,6). Assim, as DAEs de primeira geração, por forte interferência no sistema microsomal hepático P450, podem teoricamente modificar os níveis séricos do colesterol total e frações de forma mais pronunciada que as DAEs de segunda geração.

Entretanto, a mortalidade dos pacientes com epilepsia em uso de DAEs não parece diferir quanto ao esquema terapêutico com drogas de primeira ou de segunda geração^(7,8).

Este artigo propõe uma revisão do efeito de DAEs sobre o perfil lipídico e espessura médio-intimal carotídea (EMIC). As diferenças metodológicas, como faixa etária, critério de inclusão, tipo de estudo DAE avaliada, dificultam a comparação entre os estudos.

MÉTODO

Procedeu-se à revisão crítica de artigos originais nos últimos dez anos (janeiro 2005 a dezembro 2014). As bases de dados pesquisadas foram: Medline/PubMed, Scientific Eletronic

Library online (Scielo) e Literatura Latino-America e do Caribe em Ciências da Saúde (LiLacs).

Os artigos foram selecionados independente do idioma disponível e da faixa etária dos pacientes (adulta ou pediátrica), deste que o texto integral estivesse disponível. Os descritores utilizados foram: “antiepileptic drugs”, “cardiovascular risk”, “lipid profile” e “intima media thickness”.Adicionalmente, foram incluídos artigos referendados pelos artigos originais selecionados.

RESULTADOS

Foram identificados 440 artigos (todos no Pubmed/Medline). Estes foram analisados criticamente. Excluímos todos os estudos em que a população não constasse de pacientes com epilepsia, isto é, o uso de DAEs só foi considerado se empregado para controle de crises epilépticas, desconsiderando o uso dessas drogas para tratamento de transtornos do humor, dor crônica ou outros fins. As DAEs incluídas foram: carbamazepina (CBZ), fenitoína (PHT), fenobarbital (PB), ácido valpróico (VPA), topiramato (TPM), lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV) e oxcarbazepina (OXC). Como resultado desta seleção obtivemos 31 artigos originais selecionados.

Os resultados são apresentados nas tabelas 1.1 e 1.2. A tabela 1.1 apresentamos os estudos transversais e longitudinais sobre o efeito de DAEs de primeira e segunda geração no perfil lipídico, triglicérides, ácido úrico e índice de massa corpórea (IMC). Na tabela 1.2, descrevemos os resultados de estudos da repercussão de DAEs na medida da EMIC.

Tabela 1.1 Efeitos de DAEs no perfil lipídico, ácido úrico e de índice de massa corpórea (IMC) de pacientes com epilepsia.

Autor	Estudo	N	Droga	CT	HDL-C	LDL-C	TG	A.U.	IMC
El-Farahaty e cols. (2014) ⁹	Transversal	69 pacientes	CBZ	AS	RS	AS	NS		NS
	Grupo controle	Idade=16.1±5.4	(n=14)	$p<0.001$	$p<0.05$	$p\leq 0.001$			
	2 anos de DAEs	F = 23 M = 44	VPA (n=20)	AS $p<0.001$	RS $p<0.001$	AS $p\leq 0.001$	NS		NS
		34 controles	LTG (n=11)	NS	RS $p<0.001$	AS $p\leq 0.001$	NS		NS
			TPM (n=12)	NS	RS $p<0.001$	AS $p\leq 0.001$	NS		RS $p=0.003$
		LEV (n=12)	NS	RS $p<0.001$	AS $p=0,02$	NS		NS	

Autor	Estudo	N	Droga	CT	HDL-C	LDL-C	TG	A.U.	IMC
Garoufi e cols. (2014) ¹⁰	Longitudinal Prospectivo 0, 8, 18 meses de tratamento	23 crianças Idade = 5 - 15 anos M= 14 F= 09	OXC (n = 23)	NS <i>p</i> =0.091	NS <i>p</i> =0.093	AS <i>p</i> =0.004	NS	AS <i>p</i> =0,447	AS <i>p</i> <0.001
Goldberg-Stern e cols. (2014) ¹¹	Longitudinal Prospectivo Seguidas por média de 3,2 anos. 0, 6-12 meses, e 'ultima visita'	57 pacientes Idade = 11.5 ± 3.3 anos F = 57	VPA (n = 42)	NS	NS	NS	NS		NS
			Outras DAE (CBZ, TPM, LMT) (n =15)	NS	NS	NS	NS		NS
Keenan e cols. (2014) ¹²	Transversal Com grupo controle 1 ano DAE	30 pacientes Idade = 13.3 ± 2.3 anos F = 16 M =14 30 controles	CBZ (n = 09)	AS <i>p</i> =0,04	NS	NS	AS <i>p</i> =0,02		Pareado
			VPA (n = 14)	NS	NS	NS	NS		Pareado
			Outas DAE (VPA, CBZ, CL, LMT, LEV, TPM em mono ou politerapia (n = 30)	NS	NS	NS	NS		Pareado
Manimekalai e cols. (2014) ¹³	Transversal, Com grupo controle 6 meses DAE	80 pacientes Idade = 20 - 40 anos M = não informado F = não informado	OXC (n = 20)	AS (<i>p</i> =0.013)	AS <i>p</i> =0.004	NS <i>p</i> =0.137	AS <i>p</i> =0.042		
			PHT (n = 20)	AS <i>p</i> =0.0001	AS <i>p</i> =0.0001	AS <i>p</i> =0.029	AS <i>p</i> =0.0001		
			VPA (n = 20)	NS <i>p</i> =0.053	NS <i>p</i> =0,057	NS <i>p</i> =0.137	NS <i>p</i> =0.042		
			80 controles	LEV (n = 20)	NS (<i>p</i> =0.715)	NS <i>p</i> =0.053	NS <i>p</i> =0.716	NS <i>p</i> =0.053	
Kim e cols. (2013) ¹⁴	Longitudinal prospectivo 0, 6 meses de tratamento	109 pacientes Idade= 18-60 anos M = 60 F = 49	OXC (n = 40)	NS	NS	AS <i>p</i> =0.049	NS		NS
			LEV (n = 40)	NS	NS	AS <i>p</i> =0.025	NS		NS
			TPM (n = 26)	NS	NS	NS	NS		NS

Autor	Estudo	N	Droga	CT	HDL-C	LDL-C	TG	A.U.	IMC
Sankhyan e cols. (2013) ¹⁵	Transversal	58 pacientes	CBZ (n= 28)	AS $p<0.001$	AS $p<0.017$	AS $p<0.01$	NS		NS
	Com grupo controle	Idade = 6 -12 anos							
	18 meses DAE	M = 38 F = 20 33 controles	PHT (n= 30)	NS	AS $p<0.001$	NS	NS		NS
Chuang e cols. (2012) ¹⁶	Transversal	160 pacientes	LTG (n= 26)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
	Com grupo controle								
	2 anos DAE	Idade= 18-65 anos M = 82 F = 78 60 controles	CBZ (n= 41)	AS $p<0.0001$	NS	NS	NS	NS	NS
			PHT (n= 39)	AS $p<0.0001$	NS	AS $p=0.002$	NS	NS	AS $p=0.001$
			VPA (n= 54)	NS	NS	NS	NS	AS $p<0.0001$	AS $p=0.045$
Phabphal e cols. (2012) ¹⁷	Transversal	72 pacientes	PHT (n= 45)	AS $p<0.001$	NS	AS $p=0.005$	AS $p=0,001$		NS
	Com grupo controle	Idade= 15-65 anos							
	1 ano de DAE	M = 40 F = 32 26 controles (pacientes com epilepsia sem DAE)	VPA (n= 27)	NS	NS	NS	NS		NS
Tokgoz e cols. (2012) ¹⁸	Longitudinal	20 pacientes	VPA (n= 20)	NS	NS	NS	NS		AS $p<0.001$
	Prospectivo	Idade = 6 -12 anos)							
	0, 6, 12 meses de tratamento	M = 12 F = 08							
Yiş e cols. (2012) ¹⁹	Transversal	21 pacientes	OXC (n= 21)	AS $p=0.003$	NS	NS	NS		
	Com grupo controle	Idade = 5-10 anos M = 10 F = 11							
	4 meses DAE	22 controles							
Svalheim e cols. (2010) ²⁰	Transversal	212 pacientes	LEV (n= 52)	NS	NS	NS			NS
	Com grupo controle	Idade = 18-45 anos							
	6 meses DAE	M = 112 F = 90 80 controles	CBZ (n= 87)	AS $p<0.01$	AS $p<0.01$	AS $p<0.01$			AS $p<0.01$
			LTG (n= 73)	NS	NS	NS			AS $p<0.01$

Autor	Estudo	N	Droga	CT	HDL-C	LDL-C	TG	A.U.	IMC
Verrotti e cols. (2010) ²¹	Longitudinal prospectivo 0, 24 meses de tratamento Estes dados são comparações de obesos com síndrome metabólica vs obesos sem síndrome metabólica.	114 pacientes Idade = 10.1 ± 4.7 anos M = 54 F = 60	VPA (n = 114)	NS	RS <i>p</i> <0.001	NS	AS <i>p</i> <0.01		40,4 % ficaram obesos.
Aggarwal e cols. (2009) ²²	Longitudinal prospectivo 0, 3 meses de tratameto	29 pacientes Idade = 3-12 anos M = 6 F = 13	CBZ (n = 29)	AS <i>p</i> =0.018	NS	AS <i>p</i> =0.016	AS <i>p</i> =0.024		
Erdemir e cols. (2009) ²³	Caso controle Transversal 1 ano e DAE	44 pacientes Idade = 07 - 18 anos M = 26 F = 18 40 controles	VPA (n = 44)	NS	NS	NS	NS		NS
Li e cols. (2009) ²⁴	Longitudinal, prospectivo 0, 6 meses de tratamento	18 pacientes Idade média: 6, 8 anos M = 8 F = 10	TPM (n=18)		AS <i>p</i> =0.003	NS <i>p</i> =0.460	AS <i>p</i> =0.191		RS <i>p</i> =0.001
Mintzer e cols. (2009) ²⁵	longitudinal Caso controle 0, 6 semanas Foi feita troca de CBZ/ PHT Por LEV ou LMT	34 pacientes Idade: 18 - 34 anos M = 16 F = 18 16 controles	CBZ (n=19) PHT (n=15)	RS <i>p</i> <0.0001 vs troca DAE RS <i>p</i> <0.0001 vs troca DAE	RS <i>p</i> =0.001 vs troca DAE NS vs troca DAE	NS vs troca DAE NS vs troca DAE	RS <i>p</i> <0.001 vs troca DAE RS <i>p</i> <0.001 vs troca DAE		
Tan e cols. (2009) ²⁶	Caso controle Transversal 2 anos DAE	195 pacientes Idade = 18-65 anos M = 101 F = 94 195 controles	DAEs sem dividir em subgrupos mono e politerapia, incluindo drogas de primeira e segunda geração.	AS <i>p</i> =0,001	NS	NS	NS <i>p</i> =0,157	NS <i>p</i> =0,844	AS <i>p</i> <0.001

Autor	Estudo	N	Droga	CT	HDL-C	LDL-C	TG	A.U.	IMC	
Tomoum e cols. (2008) ²⁷	Transversal caso controle 6 meses de DAE	22 pacientes Idade = 3 -12 anos M = 17 F = 5	CBZ (n=13)	AS $p < 0.05$	AS $p < 0.05$	AS $p < 0.05$	NS			
			VPA (n=09)	RS $p < 0.05$	NS	RS $p < 0.05$	NS			
		15 controles								
Attilakos e cols. (2007) ²⁸	Longitudinal prospectivo 0, 6, 12, 24 meses de tratamento	30 pacientes Idade = 2-13 anos M = 11 F = 07	CBZ (n=18)	AS $p=0.014$	AS $p=0.047$	NS $p=0.191$				
Elliott e cols. (2007) ²⁹	Transversal Retrospectivo sem grupo controles Comparou DAEs entre si. Fez risco cardiovascular.	165 pacientes Idade = 19-78 anos M = 71 F = 94	PHT (n=17)	NS	NS	NS	NS		NS	
			CBZ (n=21)	NS	NS	NS	NS		NS	
			VPA (n=26)	NS	NS	NS	NS		NS	
			LTG (n=16)	NS	NS	NS	NS		NS	
			Politerapia (n=74)	NS	NS	NS	NS		NS	
Hamed e cols. (2007) ³⁰	Transversal Caso controle Tempo DAE não informado	225 pacientes Idade = 18 -45 anos M = 122 F = 103	CBZ (n=85)	NS	RS $p<0.0001$	NS	NS	NS	NS	
			VPA (n=35)	NS	RS $p<0.0001$	NS	NS	AS $p<0.05$	NS	
			Politerapia (n=20)	NS	RS $p<0.0001$	NS	NS	AS $p<0.05$		
			60 controles	Pacientes sem DAE (n=85)	NS	RS $p<0.0001$	NS	NS	NS	
Hamed e cols. (2007) ³¹	Transversal Caso controle 6 meses DAE	88 pacientes Idade= 26±8,1 anos F=88	CBZ (n=32)	AS $p < 0.05$	RS $p < 0.001$	RS $p < 0.01$	NS		pareado	
			VPA (n=18)	AS $p < 0.05$	RS $p < 0.001$	NS	NS		pareado	
			60 controles	Politerapia (n= 23)	AS $p < 0.05$	RS $p < 0.01$	NS	NS		pareado
				Pacientes sem DAE (n=15)	AS $p < 0.05$	RS $p < 0.001$	NS	NS		pareado
Kim e cols. (2007) ³²	Transversal 6 meses DAE comparou pacientes entre si.	54 pacientes Idade= 18 - 45 anos F=54	CBZ (n=19)	NS	NS	NS	NS		NS	
			VPA (n=12)	NS	RS $p=0.002$	NS	NS		AS $p=0.046$	
			LMT (n=12)	NS	NS	NS	NS		NS	
			TPM (n=11)	NS	NS	NS	NS		NS	

Autor	Estudo	N	Droga	CT	HDL-C	LDL-C	TG	A.U.	IMC
Castro-Gago e cols. (2006) ³³	Longitudinal prospectivo 1 ano, 6 meses de dieta com pouca gordura ("low fat") e 3 meses após tratamento.	50 pacientes	CBZ (n=20)	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.05$	NS		
		Idade = CBZ = 11,3 ± 2,5 anos	PB (n=5)	AS $p < 0.05$	AS $p < 0.05$	AS $p < 0.05$			
		PB = 8,2 ± 3,1 anos	VPA (n=25)	RS $p < 0.001$	RS $p < 0.05$	RS $p < 0.05$			
		VPA = 9,2 ± 3,6 anos							
		F = 21 M = 29							
		125 controles							
Karikas e cols. (2006) ³⁴	Longitudinal 0, 6 meses de tratamento	30 pacientes	VPA (n=30)	NS	NS	AS $p < 0.001$	NS		
		Idade = 9,8 ± 2,6 anos							
		F = não informado M = não informado							
		79 controles							
Pylvänen e cols. (2006) ³⁵	Transversal Caso controle 6,4 ± 5 anos de tratamento	51 pacientes	VPA (n=51)	NS	RS $p < 0.01$	NS	AS $p < 0.01$	AS $p < 0.01$	NS
		Idade = 31,4 ± 11,9							
		M=31 F=20							
		45 controles							
Voudris e cols. (2006) ³⁶	Longitudinal Prospectivo 0, 6, 12, 24 meses de tratamento	48 pacientes	CBZ (n=18)	AS $p = 0,014$	AS $p = 0,047$	NS	NS		
		Idade = 8.86 ± 3.39	VPA (n=30)	AS $p = 0,036$	NS	NS	NS		
		M = 11 F = 07							
Mahmoudian e cols. (2005) ³⁷	Longitudinal Prospectivo 0, 3 meses de tratamento	30 pacientes	CBZ (n=30)	AS $p < 0.0001$	NS	AS $p = 0.0001$	AS $p < 0.005$		
		Idade = 30 meses-14 anos							
		M = 28 F = 12							
Mikkonen e cols. (2005) ³⁸	2 estudos transversais com intervalo de 5,8 anos com controles	77 pacientes	a-CBZ (n=17)	AS $p < 0.005$	NS	AS $p < 0.05$	NS		NS
		Idade = 8 - 18,5 anos no primeiro estudo	b-CBZ (n=10)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
			a-VPA (n=48)	NS	RS $p < 0.005$	NS	NS	NS	NS
			b-VPA (n = 15)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
		12.5–25.8 anos no segundo estudo	b-OXC (n=16)	AS $p < 0.005$	NS	AS $p < 0.005$	NS	NS	NS
		F = 77	b-OXC (n = 08)	NS	NS	NS	NS	NS	NS
		49 controles primeiro estudo							
	47 no segundo estudo.								

AS= aumento significativo, AU= ácido úrico, CBZ= carbamazepina, CT= colesterol total, F= sexo feminino, HDL-C= HDL colesterol, IE= indutor enzimático, IMC= índice de massa corpórea, LDL-C= colesterol LDL, LMT= Lamotrigina, LEV= levetiracetam, M= sexo masculino, NI= não indutor NS= não significativo, OXC= oxcarbazepina, PB= fenobarbital, PTH= fenitoína, RS= redução significativa, TPM= topiramato, TG= triglicerídeos, VPA= ácido valproico.

Tabela 1.2 Efeitos das DAEs sobre a Espessura Médio-Intimal carotídea (EMIC)

Estudo	DAE	EMIC média	EMIC D	EMIC E	Observações
El-Farahaty e cols. (2014) ⁹	CBZ (n = 14)	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	A espessura médio-intimal carotídea foi maior no grupo em uso de DAEs comparado ao controle $p < 0.001$.
	VPA (n = 20)	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	
	LTG (n = 11)	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	
	TPM (n = 12)	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	
	LEV (n = 12)	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	
Keenan e cols. (2014) ¹²	CBZ (n = 07)	NS	NS	NS	Fez-se também a EMI da aorta abdominal Grupo uso de DAE= -n = 24 em monoterapia (12 VPA, 07 CBZ, 02 clobazam, 02 LMT, 02 LEV, 01 TPM), e n= 04 em politerapia (incluindo IE e NIE).
	VPA (n = 14)	NS	NS	NS	
	Uso de DAE (n = 28)	NS	NS	NS	
Mehrpour e cols. (2014) ³⁹	IE (n = 38)		AS $p < 0.001$	AS $p = 0.012$	Este estudo só analisou EMIC Transversal / Grupo controle 71 pacientes / idade = 27.7 ± 8.1 M = 34 / F = 37 71 controles Uso de IE ou e NI não fez diferença, nem o tempo de tratamento.
	VPA (n = 33)		AS $p = 0.002$	NS $p = 0.3$	
	IE + NI (n = 71)		AS $p = 0.001$	AS $p < 0.012$	
Sankhyan e cols. (2013) ¹⁵	CBZ (n = 28)	AS $p < 0.018$	AS $p < 0.012$	AS $p < 0.044$	Adicionalmente, foi analisado o fluxo da artéria braquial, sem significância entre os dois grupos vs. controle.
	PHT (n = 30)	AS $p < 0.035$	AS $p < 0.032$	NS $p < 0.068$	
Chuang e cols. (2012) ¹⁶	CBZ (n = 41)	AS $p = 0.017$	AS $p = 0.008$	NS	Fez-se também comparação entre drogas, mostrando aumento significativo dos valores da EMIC média, EMIC D, e EMIC E da PTH comparada à LMT (respectivamente, $p = 0.001$, $p = 0.006$, $p = 0.001$) Após regressão linear, ajustando idade e sexo, a duração da terapia teve correlação com EMIC média.
	PTH (n = 39)	AS $p < 0.0001$	AS $p < 0.0001$	AS $p < 0.0001$	
	LTG (n = 26)	NS	NS	NS	
	VPA (n = 54)	AS $p = 0.009$	AS $p = 0.020$	AS $p = 0.029$	
Tokgoz e cols. (2012) ¹⁸	VPA (n = 20)			NS	
Yiş e cols (2012) ¹⁹	OXC (n = 21)		NS		
Erdemir e cols. (2009) ²³	VPA (n = 44)	AS $p = 0.001$			Sem diferença do tempo de tratamento ser entre 12-24 meses ou maior que 24 meses.
Tan e cols. (2009) ²⁶	IE e NI (n = 195)	AS $p < 0.001$	AS $p < 0.001$	AS $p = 0.001$	Aumentos EMIC correlacionados ao tempo de tratamento. Após regressão linear múltipla, duração de tratamento, idade, gênero e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico tiveram correlação com EMIC. Após ajustes destas últimas três variáveis, a EMIC log-transformada manteve aumentos lineares com tempo de tratamento.

Estudo	DAE	EMIC média	EMIC D	EMIC E	Observações
Tomoum e cols (2008) ²⁷	CBZ (n = 13)	NS	NS	NS	Tipo de crise, controle de crise e tempo de DAE não tiveram interferência na EMIC.
	VPA (n = 09)	NS	NS	NS	
Hamed e cols. (2007) ³⁰	CBZ (n = 85)	AS $p < 0.001$			Os pacientes não tratados também tiveram aumento da EMIC, com igual significância que o VPA. O tempo de tratamento teve relação com aumentos de EMIC, em análise multivariada ($p < 0,01$).
	VPA (n = 35)	AS $p < 0,01$			
	Politerapia (n = 20)	AS $p < 0.001$			
	Pacientes sem DAE (n = 85)	AS $p < 0.01$			

AS= aumento significativo, CBZ= carbamazepina, DAEs= drogas antiepilépticas, EMIC= espessura médio-intimal carotídea, EMIC D= espessura médio-intimal carotídea direita, EMIC E: espessura médio-intimal carotídea esquerda, FB= fenobarbital, FTH= fenitoína, IE= indutor enzimático, LMT= lamotrigina, LVT= levetiracetam, NI= não indutor, NS= não significativo, RS= redução significativa, OXC= oxcarbazepina, VPA= ácido valpróico.

DISCUSSÃO

Perfil lipídico

As DAEs de primeira geração indutoras enzimáticas estiveram associadas a aumentos no colesterol total^(9, 12,13,15-17, 20, 22, 27, 28, 31, 33, 36 - 38), LDL^(9, 13, 15-17, 20, 22, 27, 33, 34, 37, 38), HDL^(13, 15, 20, 27, 28, 33, 36) e triglicerídeos^(12, 17, 22, 37), enquanto o VPA, inibidor enzimático, promoveu redução do colesterol total^(27, 33), HDL^(9, 21, 30-32, 35, 38) e LDL^(27, 33)(Tabela 1.1). Uma explicação para estes achados é baseada na interferência destas DAEs na CYP51A, que catalisa a conversão de lanosterol em colesterol.

Concluir que DAEs indutoras enzimáticas poderiam piorar o risco cardiovascular por este mecanismo de ação é, entretanto, uma análise precipitada. Observa-se acima que o HDL também teve aumentos significativos nos pacientes em uso de DAEs indutoras e redução com o uso de VPA.

O HDL reduz a formação de placas ateromatosas pelas propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias de sua principal proteína, a apolipoproteína A (Apo-A) que inibe a expressão de fatores de adesão endotelial de monócitos e a oxidação de LDL⁽⁴⁰⁾.

Apesar de estudos mostrando diferenças no perfil lipídico após uso prolongado de DAE^(9, 16, 26), estes efeitos parecem ser reversíveis com a troca de esquema terapêutico⁽²⁵⁾, introdução de dieta com pouca gordura⁽³³⁾ ou suspensão da droga^(33, 38).

Outros resultados interessantes da tabela 1.1 são descritos abaixo:

a) Indutores e inibidores enzimáticos (CBZ e VPA) promoveram ações semelhantes nos estudos de El-Farahaty e cols. (2014)⁹ e Hamed e cols. (2007)³¹.

b) O perfil lipídico não teve modificações em pacientes em uso VPA^(11-13, 16-18, 23, 29) ou de DAEs indutoras enzimáticas^(29, 32).

c) Redução significativa do LDL-c com CBZ⁽³¹⁾.

d) Diferenças de achados entre CBZ e PHT, indutores enzimáticos, nos estudos de Sankhyan e cols. (2013)⁽¹⁵⁾ e Chuang e cols. (2012)⁽¹⁶⁾.

e) Epiléticos sem uso de DAE também tiveram modificações significativas perfil lipídico comparados ao controle^(30,31).

Quanto às DAEs de segunda geração. El-Farathy e cols. (2014)⁹, mostraram alterações tanto no perfil lipídico como na EMIC de crianças em dois anos de uso de TPM, LEV ou LTG em monoterapia. Kim e cols. (2013)¹⁴ em estudo prospectivo com pacientes adultos demonstraram aumento significativo de LDL em pacientes em uso de LEV e OXC.

Interessante ressaltar que os pacientes do estudo de Kim e cols. (2013)¹⁴ tiveram média de idade de 35.3 ± 2.4 anos para LEV; 37.9 ± 2.3 anos para OXC e 39.4 ± 1.4 anos para LTG, e que no estudo El-Farahaty e cols. (2014)⁹ a média etária foi de 16.1 ± 5.4 anos, mostrando que essas modificações foram independentes da faixa etária.

Outros estudos também mostraram alterações do perfil lipídico com o uso de OXC^(10, 13, 19, 38) e TPM⁽²⁴⁾.

Percebe-se, portanto, que outros aspectos e mecanismos além de interferências no sistema microsomal hepático P450 devem ser considerados, destacando-se:

a) *A heterogenicidade farmacogenética de DAEs.* De acordo com grupo étnico e outras variáveis genéticas, a farmacocinética e interações no sistema microsomal hepático P450 pode variar em diferentes DAEs. Isto pode justificar a disparidade de efeitos das DAEs em diferentes pacientes⁽⁴¹⁾.

b) *Modificações na função tireoideana.* Há evidências de alterações no perfil lipídico acompanhadas de alterações nos hormônios tireoidianos⁽²⁸⁾.

c) *Resistência à insulina.* O VPA pode provocar resistência à insulina⁽³⁵⁾, modificando secundariamente o perfil lipídico e o risco cardiovascular.

d) *Indução de aterosclerose pela epilepsia.* Postula-se que este efeito pode ser secundário à peroxidação lipídica, presente antes mesmo do início do tratamento com DAEs^(30, 31).

Ácido úrico

Observamos aumento de ácido úrico em pacientes tratados com ácido valpróico^(16, 30, 35).

O ácido úrico pode aumentar a produção de superóxido, estimular o fator de crescimento derivado de plaquetas e a proteína quimio-atrativa dos monócitos produzindo dano celular. Atua também aumentando mediadores inflamatórios que criam um ambiente trombogênico⁽⁴²⁾.

Há controvérsias quanto ao ácido úrico ser um marcador de risco cardiovascular^(43,44). O estudo populacional de Bos e cols. (2006), em Rotterdam, apontou aumentos da mortalidade cardiovascular em indivíduos com hiperuricemia⁽⁴⁵⁾. Achado semelhante foi descrito por Holme e cols. (2008) em pacientes de meia idade sem antecedentes de doença cardiovascular⁽⁴⁶⁾ e por Mayer e cols. (2014) em pacientes com aterosclerose carotídea assintomática⁽⁴⁷⁾.

Já o estudo populacional de Tromsø observou um risco 31% mais elevado de AVC em homens com hiperuricemia⁽⁴⁸⁾.

Espessura médio-intimal carotídea

Desde a descrição inicial Pignoli⁽⁴⁹⁾ o uso da EMIC vem sendo usada como marcador de risco cardiovascular⁽⁵⁰⁾. Aumentos de 0.1 mm na EMIC aumentam o risco 13-18% para AVC e 10-15% para IAM⁽⁵¹⁾.

Conforme observamos na tabela 1.2, a EMIC esteve aumentada com uso de DAEs de primeira geração indutoras e inibidoras enzimáticas^(9, 15, 16, 23, 26, 30). Por outro lado, este achado não foi significativo com o uso de CBZ e VPA nos estudos de Keenan e cols. (2104)¹² e Tomoum e cols. (2008)²⁷. O estudo de Tokgoz e cols. (2012)¹⁸ também não mostrou EMICs médias com diferença estatística significativa com o uso de VPA.

Quanto às DAEs de segunda geração, El-Farahaty e cols. (2014)⁹ observaram em seu estudo com LTG, LEV e TPM que as três drogas tiveram repercussões no desenvolvimento de aterosclerose; o LEV teve um perfil menos desfavorável. Chuang e cols. (2012)¹⁶ e Yis e cols. (2012)¹⁹, não mostraram resultados desfavoráveis no uso das novas DAEs. Entretanto, o estudo de Yis e cols. (2012)⁹ foi realizado com crianças entre 5-10 anos com uso de DAE por apenas quatro meses e no estudo de Chuang e cols. (2012)¹⁹, o grupo em uso de LTG tinha menor faixa etária e tempo de tratamento.

O aumento EMIC teve correlação com o tempo de uso de DAEs, ajustando a idade e sexo nos estudos de Chuang et cols. (2102)¹⁶ e Tan e cols. (2009)²⁶. Outros estudos não encontraram esta correlação^(23, 27, 39).

Os achados de alterações no perfil lipídico não foram acompanhados de aumentos da EMICs no uso de CBZ nos estudos de Tomoum e cols. (2008)²⁷ e Keenan e cols. (2014)¹².

Já perfil lipídico normal com EMICs alteradas foi observado com uso de VPA por Chuang e cols. (2012)¹⁶ e Erdemir e cols. (2009)²³.

CONCLUSÕES

Diversas evidências sugerem que as DAEs de primeira geração promovem efeitos desfavoráveis no perfil lipídico^(9, 12, 13, 15-17, 20, 22, 27, 28, 31, 33, 34, 37, 38). Entretanto, este achado não é confirmado por todos os estudos^(11, 18, 23, 29, 30, 32). Ademais, dissociações entre modificações no perfil lipídico e na EMIC foram observadas com estas drogas^(12, 16, 23, 27).

Com relação às DAEs de segunda geração, ainda há pequena quantidade de estudos^(9, 10, 13, 14, 16, 19, 20, 24, 29, 32, 38). Nos mais recentes há evidências que estas também promovem alterações tanto no perfil lipídico^(9, 10, 13, 14, 19, 24) como na EMIC⁽⁹⁾.

Desta forma, a escolha de DAEs de segunda geração como primeira linha, considerando apenas os efeitos adversos sobre o metabolismo lipídico, necessita de um maior embasamento científico.

REFERÊNCIAS

1. Ding D, Wang W, Wu J, Ma G, Dai X, Yang B, et al. Premature mortality in people with epilepsy in rural China: a prospective study. *Lancet Neurol*. 2006;5:823–7.
2. Wannamaker BB, Wilson DA, Malek AM, Selassie AW. Epilepsy & Behavior Stroke after adult-onset epilepsy: A population-based retrospective cohort study. *Epilepsy Behav* [Internet]. Elsevier Inc.; 2015;43:93–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.028>
3. Chang C-S, Liao C-H, Lin C-C, Lane H-Y, Sung F-C, Kao C-H. Patients with epilepsy are at an increased risk of subsequent stroke: a population-based cohort study. *Seizure* [Internet]. BEA Trading Ltd; 2014;23(5):377–81. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1059131114000582>
4. Janszky I, Hallqvist J, Tomson T, Ahlbom A, Mukamal KJ, Ahnve S. Increased risk and worse prognosis of myocardial infarction in patients with prior hospitalization for epilepsy--the Stockholm Heart Epidemiology Program. *Brain* [Internet]. 2009 Oct [cited 2015 Jan 14];132(Pt 10):2798–804. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19717532>
5. Gibbons GF. The role of cytochrome P450 in the regulation of cholesterol biosynthesis. *Lipids* 2002;37:1163–1170.
6. Lorbek G, Lewinska M, Rozman D. Cytochrome P450s in the synthesis of cholesterol and bile acids--from mouse models to human diseases. *FEBS J* [Internet]. 2012;279:1516–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22111624>
7. Paterno E, Glynn RJ, Hernandez-diaz S, Avorn J, Wahl PM, Rhonda L, et al. Risk of Ischemic Cerebrovascular and Coronary Events in Adult Users. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013;2:e000208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23900213>

8. Olesen JB, Abildstrøm SZ, Erdal J, Gislason GH, Weeke P, Andersson C, et al. Effects of epilepsy and selected antiepileptic drugs on risk of myocardial infarction, stroke, and death in patients with or without previous stroke: A nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2011 Sep 1;20(9):964–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2186>
9. El-Farahaty RM, El-Mitwalli A, Azzam H, Wasel Y, Elrakhawy MM, Hasaneen BM. Atherosclerotic Effects of Long-Term Old and New Antiepileptic Drugs Monotherapy: A Cross-Sectional Comparative Study. *J Child Neurol* [Internet]. 2014 Oct 23 [cited 2014 Dec 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342306>
10. Garoufi A, Koemtzidou E, Katsarou E, Dinopoulos A, Kalimeraki I, Fotinou A, et al. Lipid profile and thyroid hormone concentrations in children with epilepsy treated with oxcarbazepine monotherapy: a prospective long-term study. *Eur J Neurol* [Internet]. 2014 Jan 1;21(1):118–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12262>
11. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Jul 29 [cited 2014 Dec 1];18(6):759–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139344>
12. Keenan N, Sadlier LG, Wiltshire E. Vascular function and risk factors in children with epilepsy: associations with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014 Aug [cited 2014 Dec 23];108(6):1087–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24893830>
13. Manimekalai K, Visakan B, Salwe KJ, Murugesan S. Evaluation of Effect of Antiepileptic Drugs on Serum Lipid Profile among Young Adults with Epilepsy in a Tertiary Care Hospital in Pondicherry. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2014 Aug [cited 2014 Dec 1];8(8):HC05–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4190734&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
14. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*. 2007;48(7):1366–70.
15. Sankhyan N, Gulati S, Hari S, Kabra M, Ramakrishnan L, Kalra V. Noninvasive screening for preclinical atherosclerosis in children on phenytoin or carbamazepine monotherapy: A cross sectional study &. *Epilepsy Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;107(1-2):121–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2013.08.011>
16. Chuang Y-C, Chuang H-Y, Lin T-K, Chang C-C, Lu C-H, Chang W-N, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Mar 2];53(1):120–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22085257>
17. Phabphal K, Limapichat K, Sathirapanya P, Setthawatcharawanich S, Geater A. Characterization of glucose homeostasis and lipid profile in adult, seizure-free, epileptic patients in Asian population. *Eur J Neurol* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2012 Sep 1;19(9):1228–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03708.x>
18. Tokgoz H, Aydin K, Oran B, Kiyici A. Plasma leptin, neuropeptide Y, ghrelin, and adiponectin levels and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproate. *Childs Nerv Syst* [Internet]. 2012 Jul [cited 2013 Mar 24];28(7):1049–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22645062>
19. Yiş U, Doğan M. Effects of oxcarbazepine treatment on serum lipids and carotid intima media thickness in children. *Brain Dev* [Internet]. 2012 Mar [cited 2013 Mar 24];34(3):185–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21676567>
20. Svalheim S, Luef G, Rauchenzauner M, Mørkrid L, Gjerstad L, Taubøll E. Cardiovascular risk factors in epilepsy patients taking levetiracetam, carbamazepine or lamotrigine. *Acta Neurol Scand* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2010 Jul 1;122:30–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01372.x>
21. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia*. 2010;51(2):268–73.
22. Aggarwal A, Singh V, Batra S, Faridi MM a, Sharma S. Effect of carbamazepine therapy on serum lipids in children with partial epilepsy. *Pediatr Neurol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Feb [cited 2013 Jul 12];40(2):94–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135621>
23. Erdemir A, Cullu N, Yiş U, Demircioğlu F, Kir M, Cakmakçi H, et al. Evaluation of serum lipids and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproic acid. *Brain Dev* [Internet]. 2009 Nov [cited 2014 Dec 1];31(10):713–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064312>
24. Li H, Zou Y, Xia Z, Gao F, Feng J, Yang C. Effects of topiramate on weight and metabolism in children with epilepsy. *Acta Paediatr* [Internet]. 2009 Sep [cited 2014 Nov 30];98(9):1521–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19508301>

25. Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia* [Internet]. 2009 Sep [cited 2013 Mar 24];50 Suppl 8:42–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19702733>
26. Tan T-Y, Lu C-H, Chuang H-Y, Lin T-K, Liou C-W, Chang W-N, et al. Long-term antiepileptic drug therapy contributes to the acceleration of atherosclerosis. *Epilepsia* [Internet]. 2009 Jun [cited 2013 Mar 24];50(6):1579–86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19292757>
27. Tomoum HY, Awadallah MM, Fouad DA, Ali AH. Lipid profile, apolipoproteins A and B in children with epilepsy. *J Child Neurol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2014 Dec 1];23(11):1275–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984836>
28. Attilakos A, Garoufi A, Voudris K, Mastroyianni S, Fotinou A, Papadimitriou DT, et al. Thyroid dysfunction associated with increased low-density lipoprotein cholesterol in epileptic children treated with carbamazepine monotherapy: a causal relationship? *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2015 Jan 14];11(6):358–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428707>
29. Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2007 Sep [cited 2015 Jan 14];76(2-3):113–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17714918>
30. Hamed S a, Hamed E a, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2007 May [cited 2013 Mar 24];74(2-3):183–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448640>
31. Hamed S a, Hamed E a, Shokry M, Omar H, Abdellah MM. The reproductive conditions and lipid profile in females with epilepsy. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Dec 1];115(1):12–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17156261>
32. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*. 2007;48(7):1366–70.
33. Castro-Gago M, Novo-Rodriguez MI, Blanco-Barca MO, Urisarri-Ruiz de Cortazar a., Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, et al. Evolution of Serum Lipids and Lipoprotein (a) Levels in Epileptic Children Treated With Carbamazepine, Valproic Acid, and Phenobarbital. *J Child Neurol* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2013 Jul 12];21(1):48–53. Available from: <http://jcn.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/08830738060210011601>
34. Karikas GA, Schulpis KH, Bartzeliotou A, Karakonstantakis T, Georgala S, Kanavaki I, et al. Lipids, lipoproteins, apolipoproteins, selected trace elements and minerals in the serum of children on valproic acid monotherapy. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98:599–603.
35. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2006 May [cited 2015 Jan 14];8(3):643–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600693>
36. Voudris K a, Attilakos A, Katsarou E, Drakatos A, Dimou S, Mastroyianni S, et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2006 Aug [cited 2013 Mar 24];70(2-3):211–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16781120>
37. Mahmoudiam T, Iranpour R, Messri N. Serum lipid levels during carbamazepine therapy in epileptic children. *Epilepsy Behav*. 2005; Mar;6 (2):257-9
38. Mikkonen K, Knip M, Pakarinen AJ, Lanning P, Vainionp LK. Growth and Lipid Metabolism in Girls and Young Women with Epilepsy during Pubertal Maturation. 2005;46(7):1114–20.
39. Mehrpour M, Shojaie M, Zamani B, Gharibzadeh S, Abbasi M. Atherogenic consequence of antiepileptic drugs: a study of intima-media thickness. *Neurol Sci* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Feb 11];35(2):253–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852315>
40. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. *Circ Res*. 2006;98:1352–64.
41. LoPinto-Khoury C, Mintzer S. Antiepileptic drugs and markers of vascular risk. *Current Treatment Options in Neurology*. 2010. p. 300
42. Sautin YY, Johnson RJ. *NIH Public Access*. 2010;27(6):608–19.
43. Waring WS, Webb DJ, Maxwell SR. Uric acid as a risk factor for cardiovascular disease. *QJM Assoc Physicians* [Internet]. 2000;93:707–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11077027>
44. Chen Y, Ding X, Teng J, Zou J, Zhong Y, Fang Y, et al. Serum Uric Acid Is Inversely Related to Acute Ischemic Stroke Morbidity in Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* [Internet]. 2011;33(2):97–104. Available from: <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000322966>

45. Bos MJ, Koudstaal PJ, Hofman A, Witteman JCM, Breteler MMB. Uric Acid Is a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke: The Rotterdam Study . *Stroke* [Internet]. 2006 Jun 1;37 (6):1503–7. Available from: <http://stroke.ahajournals.org/content/37/6/1503.abstract>
46. Holme I, Aastveit a. H, Jungner I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: Age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS). *J Intern Med*. 2008;264:30–8.
47. Mayer FJ, Mannhalter C, Minar E, Schillinger M, Chavakis T, Siegert G, et al. The Impact of Uric Acid on Long-term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Dec 9 [cited 2015 Jan 14];1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25498736S>
48. Storhaug HM, Norvik J V, Toft I, Eriksen BO, Løchen M-L, Zykova S, et al. Uric acid is a risk factor for ischemic stroke and all-cause mortality in the general population: a gender specific analysis from The Tromsø Study. *BMC Cardiovasc Disord* [Internet]. 2013;13:115. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4029378&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
49. Pignoli P, Tremoli E, Poli A, Oreste P, Paoletti R. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74(6):1399–406.
50. O’LearyDH., Polak J, Kronmal R, Manolio T, Burke G, Wolfson S, et al. Carotid-Artery Intima and Media Thickness As a Risk Factor for Myocardial Infarction and Stroke in Older Adults. *N Engl J Med*. 1999;340:14–22.
51. Lorenz MW, Kegler S Von, Steinmetz H, Markus HS, Sitzer M. Carotid Intima-Media Thickening Indicates a Higher Vascular Risk Across a Wide Age Range. 2006;87–92. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, et al.: Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007, 115:459– 467

APÊNDICE D. ARTIGO ORIGINAL: DAEs de primeira geração: repercussões no perfil lipídico e na espessura médio-intimal catorotídea.

DAEs de primeira geração: repercussões no perfil lipídico e na espessura médio-intimal catorotídea.

*Moema Peisino Pereira, *Luciana Patrícia de Andrade Valença

*Departamento de Neuropsiquiatria, Universidade Federal de Pernambuco

Endereço para correspondência

Moema Peisino Pereira

Rua Deputado Pedro Pires, 95

52050-480 Recife – PE

Telefone: (81) 91039948

Endereço eletrônico: moemapeisino@hotmail.com

RESUMO

Propósito: O propósito deste estudo foi avaliar a repercussão do tratamento com drogas antiepiléticas (DAEs) de primeira geração em marcadores de risco cardiovascular.

Método: 138 pacientes recebendo DAEs em mono ou politerapia por pelo menos um ano e 63 controles pareados tiveram perfil lipídico, ácido úrico, VHS e espessura médio-intimal carotídea (EMIC) avaliados.

Achados principais: 138 pacientes incluídos, 39,85% (n = 55) faziam uso de carbamazepina (CBZ), 15,94% (n = 22) de ácido valpróico (VPA), 18,11% (n = 25) de fenobarbital (PB) e 26,08% (n = 36) politerapia. Os pacientes em uso de PB tiveram colesterol total com níveis séricos elevados com relação ao grupo controle ($p = 0,007$, teste t) e LDL colesterol (LDL-c) que tendeu à significância estatística ($p = 0,077$, teste t), o número de indivíduos neste grupo com colesterol total, LDL-c e triglicérides acima dos valores de referência também foi maior em relação ao grupo controle. Pacientes em uso de VPA tiveram HDL colesterol significativamente menor ($p = 0,004$, teste t) e valores de ácido úrico ($p = 0,004$, teste t) e VHS ($p = 0,026$, teste t) elevados, comparados ao grupo controle. Os grupos em uso CBZ, VPA ou politerapia não apresentaram modificações significativas no perfil lipídico. Nenhuma das drogas promoveu aumentos de EMIC. Idade e tempo de DAE tiveram correlações com perfil lipídico e EMIC.

Conclusões: As DAEs de primeira geração estudadas tiveram diferenças de seus efeitos em marcadores de risco cardiovascular, mesmo entre as indutoras enzimáticas. Sugerimos monitorização do perfil lipídico, principalmente em indivíduos com alto risco cardiovascular e idosos.

Descritores: drogas antiepiléticas, perfil lipídico, espessura médio-intimal carotídea, risco cardiovascular.

SUMMARY

Purpose: We aimed to determine whether antiepileptic drugs (AEDs) induce modifications on cardiovascular risk markers.

Method: 138 patients receiving first generation AEDs monotherapy (carbamazepine, valproate, phenobarbital) or polytherapy for at least one year and 63 matched controls had serum lipid profile, erythrocyte sedimentation rate (ERS), uric acid and carotid intima media thickness (C-IMT) measured.

Results: 138 patients included in the study, 39,85% (n = 55) were using carbamazepine (CBZ), 15,94% (n = 22) valproate (VPA), 18,11% (n = 25) phenobarbital (PB) e 26,08% (n = 36) polytherapy. Compared to controls, patients on phenobarbital (n = 25) had total cholesterol significantly higher (p = 0.007, t test) and LDL-cholesterol (LDL-c) trended towards being significantly higher (p = 0,077, t test); VPA group (n = 22) had significantly lower HDL-cholesterol (p = 0.004, t test) and increased uric acid (p = 0.004, t test) and ESR (p = 0.026, t test), polytherapy group had higher ESR (p = 0,01, t test). No significant difference in lipid profile was observed in carbamazepine (CBZ) e and polytherapy group. FB group also had total cholesterol (p = 0,006, chi-square), LDL-c (p = 0,004, chi-square) and triglycerides (p = 0,055, chi-square) rates above the reference ranges, compared to controls. None of the groups had increased (c-IMT) compared to controls. Age and duration of therapy had positive correlations to lipid profile and C-IMT.

Conclusion: First generation AEDs had different effects on cardiovascular risk markers, even among inducers of P450 system. Our results suggest a need for monitoring serum TC, HDL-c, LDL-c and triglycerides particularly in aged and in high cardiovascular risk individuals.

Key words: antiepileptic drugs, lipid profile, intima media thickness, cardiovascular risk.

INTRODUÇÃO

Após os relatos de que pacientes com epilepsia em uso de drogas antiepilépticas (DAEs) teriam maior mortalidade por doenças cardiovasculares^(1,2), houve crescente interesse em determinar as repercussões de dessas drogas em fatores de risco cardiovascular modificáveis, como por exemplo a aterosclerose e a dislipidemia.

Sugere-se que as DAEs indutoras enzimáticas do sistema microsomal hepático P450 possam promover a progressão de placas ateromatosas^(3,4) por interferências na CYP51A que catalisa a conversão de lanosterol em colesterol^(5,6).

De fato, corroborando com este mecanismo, há evidências de elevações no colesterol total⁽⁷⁻²¹⁾ e LDL colesterol (LDL-c)^(7,9-15,18-20) com uso de DAEs indutoras e redução no colesterol total e LDL-c^(15,18) com uso de inibidores enzimáticos. Espessamentos da camada médio-intimal carotídea também são descritos com o uso de DAEs indutoras enzimáticas^(7,10,11, 22,23).

Entretanto, existem estudos mostrando ausência de tais repercussões^(8,9,11,12,24-28), elevações no HDL colesterol^(9,10,13,15,16,18), e até redução significativa do LDL-c⁽¹⁷⁾ com uso de DAEs. Relatam-se inclusive diferentes consequências no perfil lipídico entre drogas indutoras de mesma geração^(10,11).

Considerando tais disparidades de achados e que as DAEs de primeira geração indutoras e inibidoras enzimáticas persistem as mais prescritas para tratamento de epilepsia,

propomos este estudo para avaliar a repercussão destas drogas no perfil lipídico e espessura médio-intimal carotídea (EMIC) de pacientes com epilepsia.

MÉTODO

Desenho do estudo, local e população.

Este estudo transversal, observacional, com grupo controle, foi realizado no Hospital Universitário Oswaldo Cruz (HUOC) e no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, na cidade do Recife –Pernambuco, Nordeste do Brasil entre março de 2013 a outubro de 2014. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (número do CAAE: 04177412.2.0000.5192).

A população alvo foi composta de pacientes com epilepsia acima de 14 anos de idade, usuários de DAEs de primeira geração em monoterapia ou politerapia, há pelo menos um ano. Os indivíduos controles, pareados para o sexo e faixa etária, foram pacientes do ambulatório de neurologia ou funcionários do HUOC não usuários de DAEs ou qualquer outra medicação.

Foram excluídos indivíduos com antecedente pessoal de eventos cardiovasculares, pacientes em uso de outras drogas não anticonvulsivantes, diabéticos, hipertensos, tabagistas, etilistas, hepatopatas, renais crônicos, com insuficiência cardíaca, com doenças autoimunes, gota ou com distúrbios de coagulação sanguínea. Todos os pacientes realizaram RNM de encéfalo que ajudou na exclusão de pacientes com doença cerebrovascular. Pacientes com antecedente familiar de doença cardiovascular antes dos 60 anos também foram excluídos.

Os dados clínicos foram obtidos através de entrevista com o paciente e o grupo controle. Todos os pacientes foram examinados por um médico neurologista e aferido o peso e altura. O prontuário médico também foi consultado para coleta de dados como idade de início das crises, tempo de doença, tempo no esquema terapêutico atual, frequência de crises no último ano.

Medidas da dislipidemia e marcadores metabólicos

Os pacientes e o grupo controle tiveram amostras de sangue coletadas em tubos EDTA, durante o período da manhã, após jejum de 12 horas no laboratório de análises clínicas do Hospital das Clínicas da UFPE e do Hospital Universitário Oswaldo Cruz. A máquina analisadora nos dois hospitais foi COBAS INTEGRA 700, as amostras foram

centrifugadas e prosseguiu-se segundo teste colorimétrico enzimático homogêneo para HDL-c, VLDL colesterol, colesterol total, triglicerídeos e ácido úrico, o LDL foi medido pela fórmula de Friedwald e o VHS pelo método de Westrgren.

Os valores de referência para exames laboratoriais realizados foram:

- Ácido úrico: sexo masculino 3-7 mg/dL; sexo feminino: 2,3- 6 mg/dL
- Colesterol total: menor que 200 mg/dL
- HDL-c: sexo masculino: 35 – 55 mg/dL; sexo feminino: 45-65 mg/dL
- LDL-c: menor que 130mg/dL
- Triglicerídeos: abaixo de 150 mg/dL
- VLDL: entre 0 e 40 mg/dL
- VHS primeira hora: sexo masculino menor que 15, sexo feminino menor que 20 mm

Quanto ao índice de massa corpórea, consideramos pacientes com sobrepeso ($IMC \geq 25$) obesidade ($IMC \geq 30$) como tendo valores alterados.

Análise da aterosclerose

A mensuração do complexo médio-intimal da artéria carótida comum, foi realizada por USG Doppler, por um único radiologista não informado quanto ao grupo ao qual pertencia o indivíduo (paciente ou controle). O exame foi realizado com o paciente em posição supina com posicionamento lateralizado da cabeça. As medidas foram realizadas ao nível das artérias carótidas comuns direita e esquerda, um centímetro proximal à dilatação do bulbo carotídeo, com imagens longitudinais da parede distal adquiridas no modo B. O aparelho de USG é da “GE Logiq P6 digital”, com transdutores lineares. Foi feita a média aritmética das medidas das EMICs direita e esquerda.

Análise estatística

As informações colhidas foram organizadas utilizando os Softwares SPSS 13.0 e Excel 2007, ambos para plataforma Windows. A população do estudo foi dividida nos seguintes grupos: carbamazepina (n=55), ácido valpróico (n=22), fenobarbital (n=25), politerapia (n=36) e grupo controle (n=38).

Os resultados foram apresentados em forma de tabela, as variáveis numéricas foram representadas pelas medidas de tendência central e medidas de dispersão. A significância

estatística adotada para interpretação das associações foi de 5% ($p < 0,05$) e o intervalo de confiança (IC) de 95%.

Na análise inicial das variáveis clínicas (faixa etária e sexo) foi aplicado o teste-t de Student e o teste qui-quadrado de Pearson, entre o grupo controle e cada grupo de DAE. O tempo de uso de DAE, a frequência de crises e IMC entre os grupos foi avaliado pelo ANOVA.

No estrato de pacientes que faziam uso de VPA, diferenças significativas foram observadas em relação à idade e o sexo comparado ao grupo controle (tabela 2.1). Para esse grupo, as associações com o perfil lipídico, EMIC e outros fatores, foram portanto ajustados para a idade e sexo utilizando um modelo de regressão linear múltipla. Na análise das associações com as variáveis categorizadas, o ajuste foi por regressão logística.

A hipótese de normalidade foi testada utilizando o teste de Komogorov-Smirnov. As variáveis metabólicas (triglicédeos, CT, LDL, HDL, VHS, ácido úrico e EMIC) foram comparadas entre cada grupo de DAE em relação ao grupo controle, utilizando o teste t de Student ou Mann Whitney.

Comparou-se a frequência relativa de indivíduos considerados dislipidêmicos, com hiperuricemia e elevações do VHS entre o grupo controle e cada grupo de DAE pelo teste qui-quadrado ou exato de Fisher. Foram considerados os valores de referência supracitados.

O coeficiente de correlação de Spearman (r_s) foi adotado para correlações de tempo de uso DAE com perfil lipídico e EMIC, já para a idade, por não apresentar distribuição normal, usou-se o coeficiente de Pearson (r).

Tabela 3.1 Características dos pesquisados segundo os grupos de comparação

Características	Controle (n=63)	CBZ (n=55)	VPA (n=22)	PB (n=25)	Politerapia (n=36)
Idade	28,8 ± 6,7	29,7 ± 12,9	21,2 ± 8,6^a	32,4 ± 11,7	30,5 ± 12,5
Sexo					
Masculino	28 (44,4%)	24 (43,6%)	15 (68,2%)^b	11 (44,0%)	15 (41,7%)
Feminino	35 (55,6%)	31 (56,4%)	7 (31,8%)	14 (56,0%)	21 (58,3%)
IMC (Kg/m ²) ^c	23,5 ± 3,7	24,6 ± 5,5	23,8 ± 4,7	23,6 ± 1,9	26,3 ± 4,9
Tempo de uso de DAEs (em anos) ^d	-	6,0 (2,5 - 11)	3,0 (2 - 10)	13 (2,5 - 20)	4,0 (2 - 7,5)
Número de crises (por ano) ^e	-	1 (0 - 10)	0 (0 - 1)	0 (0 - 2)	12 (5 - 56)

^aVPA vs controle $p < 0,001$, teste t

^bVPA vs controle $p < 0,055$, qui-quadrado

^cDiferença estatisticamente significativa: VPA vs. PB, $p = 0,028$, ANOVA

^dDiferença estatisticamente significativa: PB vs. VPA e PB vs. politerapia $p = 0,065$, ANOVA

^eDiferença estatisticamente significativa: CBZ vs. politerapia; VPA vs. politerapia e PB vs. politerapia, $p = 0,061$, ANOVA

RESULTADOS

A caracterização dos grupos de estudo quanto a idade, sexo, IMC, duração do tratamento em anos, número de crises por ano, está apresentada na tabela 3.1. O grupo em politerapia foi constituído em sua maioria por pacientes em uso de CBZ associado a clobazam (n=22); as outras associações foram: CBZ + PB (n=4), CBZ + PB + CL (n=2), CBZ + CL + TPM (n=4), CBZ + DPK (n=1); CBZ + CL + LTG (n=3).

A comparação do colesterol total e frações, triglicerídeos, ácido úrico, VHS, EMIC, entre o grupo controle e os grupos de DAEs são apresentados na tabela 3.2.

Tabela 3.2. Comparação do perfil lipídico, espessura médio-intimal e outros fatores associados ao risco cardiovascular entre os grupos controle e em uso de DAEs

Variáveis	Controle	CBZ	VPA	PB	Politerapia
Colesterol (mg/dl)	187,7 ± 36,1	186,8 ± 40,1	162,5 ± 30,1	211,0 ± 36,7^d	192,6 ± 37,4
HDL-Colesterol (mg/dl)	55,4 ± 15,5	57,7 ± 15,8	45,6 ± 10,7^a	53,7 ± 16,9	58,9 ± 15,5
LDL-Colesterol (mg/dl)	110,9 ± 33,1	105,6 ± 31,8	97,4 ± 24,9	126,5 ± 33,3^c	110,5 ± 32,2
Triglicerídeos (mg/dl)	102,6 ± 45,4	107,8 ± 66,2	97,7 ± 44,4	116,2 ± 58,5	121,9 ± 88,9
VLDL-Colesterol(mg/dl)	21,9 ± 12,4	20,7 ± 9,7	18,8 ± 8,7	23,2 ± 13,7	21,9 ± 12,2
Ácido úrico (mg/dl)	4,17 ± 1,26	3,70 ± 1,02	5,42 ± 1,0^b	4,76 ± 1,70	3,58 ± 1,20^f
VHS (mm)	11,1 ± 7,3	13,7 ± 10,8	15,7 ± 9,3^c	16,6 ± 13,7	18,2 ± 12,0^g
EMIC (mm)	0,066 ± 0,017	0,050 ± 0,024	0,040 ± 0,008	0,048 ± 0,021	0,044 ± 0,011

^aVPA vs. controle $p = 0,049$, teste t (corrigido para idade e sexo, coeficiente de regressão $\beta = -7,99$).

^bVPA vs. controle $p = 0,004$, teste t (corrigido para idade e sexo, coeficiente de regressão $\beta = 1,09$).

^cVPA vs. controle $p = 0,026$, teste t (corrigido para idade e sexo, coeficiente de regressão $\beta = 6,96$).

^dPB vs. controle $p = 0,017$, teste t

^ePB vs. controle $p = 0,078$, teste t

^fPoliterapia vs. controle $p = 0,063$, teste t

^gPoliterapia vs. controle $p = 0,010$, Mann-Whitney

EMIC = espessura médio-intimal catotídea

Adicionalmente, analisamos os valores de perfil lipídico, ácido úrico e VHS e, de acordo com as referências laboratoriais descritas no método, classificamos estes valores como alterados ou normais. As comparações e valores alterados e normais entre os grupos tratados e o grupo controle estão apresentados na tabela 3.3.

As seguintes correlações do tempo de uso de DAE e da idade dos pacientes com seus perfis lipídicos e EMIC foram encontrados (todas positivas):

- Grupo CBZ: idade dos pacientes com EMIC média ($p < 0,0001$, $r = 0,581$).

- Grupo VPA: idade dos pacientes com níveis séricos de colesterol total ($p = 0,022$, $r = 0,498$) e HDL-c ($p = 0,036$, $r = 0,460$); tempo de VPA com HDL-c ($p = 0,039$, $r_s = 0,454$) e EMIC ($p = 0,021$, $r_s = 0,59$)

- Grupo PB: tempo de PB com colesterol total e LDL-c (respectivamente, $p = 0,036$,

$r_s = 0,459$; $p = 0,031$, $r_s = 0,471$)

- Grupo politerapia: idade dos pacientes com colesterol total ($p = 0,03$, $r = 0,367$).

Tabela 3.3. Comparações de valores referenciais do perfil lipídico, VHS e ácido úrico entre pacientes em uso de DAEs e grupo controle

Variáveis	Controles n (%)	CBZ n (%)	VPA n (%)	PB n (%)	Politerapia n (%)
Colesterol					
Alterado	15 (31,2%)	18 (40,0%)	3 (14,3%)	14 (66,7%)^a	13 (37,1%)
Normal	33 (68,8%)	27 (60,0%)	18 (85,7%)	7 (33,3%)	22 (62,9%)
HDL-colesterol					
Alterado	4 (8,5%)	2 (4,5%)	4 (19,0%)	4 (19,1%)	4 (12,1%)
Normal	43 (91,5%)	42 (95,5%)	17 (81,0%)	17 (80,9%)	29 (87,9%)
LDL- colesterol					
Alterado	10 (21,7%)	10 (23,3%)	3 (14,3%)	12 (57,1%)^b	8 (25,0%)
Normal	36 (78,3%)	33 (76,7%)	18 (85,7%)	9 (42,9%)	24 (75,0%)
Triglicérides					
Alterado	5 (10,9%)	7 (15,2%)	3 (14,3%)	6 (30,0%)^c	7 (20,0%)
Normal	41 (89,1%)	39 (84,8%)	18 (85,7%)	14 (70,0%)	28 (80,0%)
VLDL					
Alterado	3 (7,3%)	3 (7,7%)	1 (5,3%)	3 (15,8%)	3 (9,4%)
Normal	38 (92,7%)	36 (92,3%)	18 (94,7%)	16 (84,2%)	29 (90,6%)
Ácido úrico					
Alterado	1 (2,6%)	0 (-)	3 (16,7%)	1 (6,3%)	0 (-)
Normal	38 (97,4%)	20 (100%)	15 (83,3%)	15 (93,7%)	27 (100%)
VHS					
Alterado	4 (13,8%)	8 (27,6%)	3 (25,0%)	5 (45,5%)^d	12 (48,0%)^e
Normal	25 (86,2%)	21 (72,4%)	9 (75,0%)	6 (54,5%)	13 (52,0%)

^a PB vs. controle $p = 0,006$, qui-quadrado.

^b PB vs. controle $p = 0,004$, qui-quadrado.

^c PB vs. controle $p = 0,055$, Fisher.

^d PB vs. controle $p = 0,032$, Fisher.

^e Politerapia vs. controle $p = 0,006$, Fisher.

DISCUSSÃO

Apesar de promoverem mais interações medicamentosas e efeitos adversos que as DAEs de segunda geração⁽²⁹⁾, DAEs de primeira geração persistem as mais prescritas para tratamento da epilepsia em todo mundo por serem consideradas eficazes e seguras⁽⁴⁾.

Consideramos importante o estudo da repercussão que DAEs em marcadores de risco cardiovascular, uma vez que o tratamento da epilepsia costuma ser prolongado.

Em nosso estudo, a única droga que esteve associada a um perfil lipídico desfavorável foi o PB. Notamos também que o número de indivíduos com colesterol total, LDL-c e triglicérides acima dos valores de referência foi maior neste grupo, comparado ao grupo controle. Vale salientar que os pacientes em uso de PB tinham tempo de uso de droga maior

que os outros grupos, e que houve correlação positiva entre tempo de uso de PB e colesterol total e LDL-c. Desta forma, é possível, que o maior tempo de exposição ao PB possa ter influenciado este achado.

Em nosso conhecimento, este é o primeiro estudo que analisa EMIC em pacientes em uso de PB isoladamente. Apesar de termos observado dislipidemia, os pacientes em uso de PB não tiveram EMICs maiores em comparação ao grupo controle. A ausência de associação entre perfil lipídico aumentando e EMIC foi descrito previamente com DAEs de primeira geração, porém a droga em uso era CBZ^(15, 8).

PB é uma DAE com vantagens interessantes, como baixo custo e posologia conveniente. Apesar dos conhecidos efeitos adversos, consiste em uma opção terapêutica pertinente no tratamento da epilepsia, em especial nos países de baixa renda⁽³⁰⁾. Recomendamos que durante o uso prolongado de PB seja acompanhado o perfil lipídico dos pacientes, haja vista que o tempo de uso da droga pareceu exacerbar seus efeitos dislipidêmicos.

Nossos pacientes no grupo de CBZ, com idade média de 29,7 anos ($\pm 12,9$), não tiveram dislipidemia ou modificações no ácido úrico, IMC, VHS e EMIC com relação ao controle. No estudo de Elliott e cols. (2007)²⁴ os resultados foram semelhantes aos nossos quanto ao perfil lipídico. A media de idade de 29.3 (± 5.8) anos também foi semelhante à nossa, porém o tempo de tratamento mais prolongado 21.5 (± 14.9) anos.

Quanto à EMIC, Keenan e cols. (2014)⁸ e Tomoum e cols. (2008)¹⁵ também não demonstraram aumentos de suas medidas em pacientes com uso de CBZ, ambos estudos porém foram realizados em faixa etária pediátrica (13.33 ± 2.30 e 7.08 ± 3.8 , respectivamente).

Notamos correlação positiva entre idade dos pacientes e EMIC. É possível que discrepâncias sobre a repercussão da CBZ sobre a EMIC sofra influências de variáveis como idade e tempo de uso^(11, 22).

Todos os pacientes do nosso grupo em politerapia faziam uso de CBZ. A associação mais comum foi a de CBZ e clobazam. Em nosso meio, o uso de benzodiazepínicos associado a DAEs de primeira geração é comum.

Diferente do grupo em monoterapia com CBZ, o grupo em politerapia teve um maior IMC, VHS e número de crises. Mesmo assim, não observamos modificações no perfil lipídico com o uso de duas DAEs indutoras em associação.

O aumento de peso no uso de CBZ em monoterapia⁽³¹⁾ ou associado a clobazam⁽³²⁾ já nos é conhecido. Quanto ao VHS, marcador inflamatório inespecífico, seu aumento no grupo

da politerapia pode estar relacionado tanto à inflamação sistêmica ocasionada pelo aumento de peso^(33, 34), quanto à atividade inflamatória associada à epilepsia⁽³⁵⁾.

Nossos pacientes em uso de VPA, após correção por sexo e idade, tiveram nível sérico maiores de ácido úrico e menores de HDL-c, comparado ao grupo controle. Estes achados condizem com os de Chuang e cols. (2012)¹¹, Hamed e cols. (2007)²² e Pylväner e cols. (2006)³⁶ para ácido úrico.

A hiperuricemia está associada a aumento da mortalidade cardiovascular^(38, 38), por ação trombogênica e oxidativa intracelular⁽⁴⁰⁾.

Quanto ao HDL-c, diversos estudos^(7,17,24,26,36,37), encontraram semelhante associação.

Vale ressaltar que o número de indivíduos com níveis de HDL-c abaixo dos valores de referência no nosso estudo foi igual no grupo VPA e no grupo controle. Houve também, correlação positiva do HDL-c com o tempo de uso de VPA e a idade dos pacientes.

Desde o estudo de Framingham, o HDL-c baixo é considerado fator de risco cardiovascular independente mais importante que o LDL-c elevado⁽⁴¹⁾. Mesmo em pacientes com LDL-c muito baixo (menor que 70 mg/dl) este risco se mantém elevado⁽⁴²⁾.

Atualmente, porém, discute-se que a análise qualitativa do HDL seria mais adequada que a tradicional medida do HDL-c⁽⁴³⁾.

Gostaríamos de destacar algumas limitações deste estudo, como o desenho transversal, que limita a relação de causalidade entre uso das DAE e modificações perfil lipídico e EMIC; a não mensuração de outros marcadores de risco cardiovascular como a lipoproteína(a), homocisteína, e proteína C reativa ultra sensível; a não inclusão da fenitoína como grupo de estudo (pelo número limitado de pacientes em uso desta DAE em nosso serviço terciário).

Adicionalmente, questionamos se a utilização de critérios de exclusão muito restritos não teria artificializado nosso grupo de estudo. Seria interessante saber se em pacientes com fatores de risco cardiovascular pré-existentes excluídos neste estudo (tabagismo, diabetes, etilismo, hipertensão arterial, entre outros) as DAEs poderiam ter ação sinérgica no processo aterosclerótico.

Concluimos, que as DAEs de primeira geração não são uniformes quanto aos seus efeitos negativos sobre o perfil metabólico de risco cardiovascular e EMIC.

Questões relacionadas aos fármacos como a expressão farmacogenética, a dose e o tempo da droga em uso, associados a características individuais do paciente epilético, como idade e comorbidades provavelmente influenciam neste processo.

Recomendamos a monitorização do perfil lipídico, principalmente pacientes com faixa etária mais elevada, com presença de fatores de risco cardiovasculares e com uso prolongado desses fármacos.

REFERÊNCIAS

1. Patorno E, Glynn RJ, Hernandez-diaz S, Avorn J, Wahl PM, Rhonda L, et al. Risk of Ischemic Cerebrovascular and Coronary Events in Adult Users. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2013;2:e000208. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23900213>
2. Olesen JB, Abildstrøm SZ, Erdal J, Gislason GH, Weeke P, Andersson C, et al. Effects of epilepsy and selected antiepileptic drugs on risk of myocardial infarction, stroke, and death in patients with or without previous stroke: A nationwide cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* [Internet]. John Wiley & Sons, Ltd; 2011 Sep 1;20(9):964–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1002/pds.2186>
3. Katsiki N, Mikhailidis DP, Nair DR. The effects of antiepileptic drugs on vascular risk factors: a narrative review. *Seizure* [Internet]. BEA Trading Ltd; 2014 Oct [cited 2014 Nov 30];23(9):677–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25028247>
4. Mintzer S, Mattson RT. Should enzyme-inducing antiepileptic drugs be considered first-line agents? *Epilepsia* [Internet]. 2009 Sep [cited 2013 Mar 24];50 Suppl 8:42–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19702733>
5. Gibbons GF. The role of cytochrome P450 in the regulation of cholesterol biosynthesis. *Lipids* 2002;37:1163–1170.
6. Lorbek G, Lewinska M, Rozman D. Cytochrome P450s in the synthesis of cholesterol and bile acids--from mouse models to human diseases. *FEBS J* [Internet]. 2012;279:1516–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22111624>
7. El-Farahaty RM, El-Mitwalli A, Azzam H, Wasel Y, Elrakhawy MM, Hasaneen BM. Atherosclerotic Effects of Long-Term Old and New Antiepileptic Drugs Monotherapy: A Cross-Sectional Comparative Study. *J Child Neurol* [Internet]. 2014 Oct 23 [cited 2014 Dec 1]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25342306>
8. Keenan N, Sadlier LG, Wiltshire E. Vascular function and risk factors in children with epilepsy: associations with sodium valproate and carbamazepine. *Epilepsy Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014 Aug [cited 2014 Dec 23];108(6):1087–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24893830>
9. Manimekalai K, Visakan B, Salwe KJ, Murugesan S. Evaluation of Effect of Antiepileptic Drugs on Serum Lipid Profile among Young Adults with Epilepsy in a Tertiary Care Hospital in Pondicherry. *J Clin Diagn Res* [Internet]. 2014 Aug [cited 2014 Dec 1];8(8):HC05–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4190734&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
10. Sankhyan N, Gulati S, Hari S, Kabra M, Ramakrishnan L, Kalra V. Noninvasive screening for preclinical atherosclerosis in children on phenytoin or carbamazepine monotherapy : A cross sectional study &. *Epilepsy Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;107(1-2):121–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.08.011>
11. Chuang Y-C, Chuang H-Y, Lin T-K, Chang C-C, Lu C-H, Chang W-N, et al. Effects of long-term antiepileptic drug monotherapy on vascular risk factors and atherosclerosis. *Epilepsia* [Internet]. 2012 Jan [cited 2013 Mar 2];53(1):120–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22085257>
12. Phabphal K, Limapichat K, Sathirapanya P, Setthawatcharawanich S, Geater A. Characterization of glucose homeostasis and lipid profile in adult, seizure-free, epileptic patients in Asian population. *Eur J Neurol* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2012 Sep 1;19(9):1228–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03708.x>
13. Svalheim S, Luef G, Rauchenzauner M, Mørkrød L, Gjerstad L, Taubøll E. Cardiovascular risk factors in epilepsy patients taking levetiracetam, carbamazepine or lamotrigine. *Acta Neurol Scand* [Internet]. Blackwell Publishing Ltd; 2010 Jul 1;122:30–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01372.x>
14. Aggarwal A, Singh V, Batra S, Faridi MM a, Sharma S. Effect of carbamazepine therapy on serum lipids in children with partial epilepsy. *Pediatr Neurol* [Internet]. Elsevier Inc.; 2009 Feb [cited 2013 Jul 12];40(2):94–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19135621>
15. Tomoum HY, Awadallah MM, Fouad DA, Ali AH. Lipid profile, apolipoproteins A and B in children with epilepsy. *J Child Neurol* [Internet]. 2008 Nov [cited 2014 Dec 1];23(11):1275–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18984836>

16. Attilakos A, Garoufi A, Voudris K, Mastroyianni S, Fotinou A, Papadimitriou DT, et al. Thyroid dysfunction associated with increased low-density lipoprotein cholesterol in epileptic children treated with carbamazepine monotherapy: a causal relationship? *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. 2007 Nov [cited 2015 Jan 14];11(6):358–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17428707>
17. Hamed S a, Hamed E a, Shokry M, Omar H, Abdellah MM. The reproductive conditions and lipid profile in females with epilepsy. *Acta Neurol Scand* [Internet]. 2007 Jan [cited 2014 Dec 1];115(1):12–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17156261>
18. Castro-Gago M, Novo-Rodriguez MI, Blanco-Barca MO, Urisarri-Ruiz de Cortazar a., Rodriguez-Garcia J, Rodriguez-Segade S, et al. Evolution of Serum Lipids and Lipoprotein (a) Levels in Epileptic Children Treated With Carbamazepine, Valproic Acid, and Phenobarbital. *J Child Neurol* [Internet]. 2006 Jan 1 [cited 2013 Jul 12];21(1):48–53. Available from: <http://jcn.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/08830738060210011601>
19. Mahmoudiam T, Iranpour R, Messri N. Serum lipid levels during carbamazepine therapy in epileptic children. *Epilepsy Behav*. 2005; Mar;6 (2):257-9
20. Mikkonen K, Knip M, Pakarinen AJ, Lanning P, Vainionp LK. Growth and Lipid Metabolism in Girls and Young Women with Epilepsy during Pubertal Maturation. 2005;46(7):1114–20.
21. Voudris K a, Attilakos A, Katsarou E, Drakatos A, Dimou S, Mastroyianni S, et al. Early and persistent increase in serum lipoprotein (a) concentrations in epileptic children treated with carbamazepine and sodium valproate monotherapy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2006 Aug [cited 2013 Mar 24];70(2-3):211–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16781120>
22. Hamed S a, Hamed E a, Hamdy R, Nabeshima T. Vascular risk factors and oxidative stress as independent predictors of asymptomatic atherosclerosis in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2007 May [cited 2013 Mar 24];74(2-3):183–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17448640>
23. Mehrpour M, Shojaie M, Zamani B, Gharibzadeh S, Abbasi M. Atherogenic consequence of antiepileptic drugs: a study of intima-media thickness. *Neurol Sci* [Internet]. 2014 Feb [cited 2014 Feb 11];35(2):253–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23852315>
24. Elliott JO, Jacobson MP, Haneef Z. Cardiovascular risk factors and homocysteine in epilepsy. *Epilepsy Res* [Internet]. 2007 Sep [cited 2015 Jan 14];76(2-3):113–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17714918>
25. Kim JY, Lee HW. Metabolic and hormonal disturbances in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*. 2007;48(7):1366–70.
26. Goldberg-Stern H, Yaacobi E, Phillip M, de Vries L. Endocrine effects of valproic acid therapy in girls with epilepsy: A prospective study. *Eur J Paediatr Neurol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Jul 29 [cited 2014 Dec 1];18(6):759–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25139344>
27. Tokgoz H, Aydin K, Oran B, Kiyici A. Plasma leptin, neuropeptide Y, ghrelin, and adiponectin levels and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproate. *Childs Nerv Syst* [Internet]. 2012 Jul [cited 2013 Mar 24];28(7):1049–53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22645062>
28. Erdemir A, Cullu N, Yiş U, Demircioğlu F, Kir M, Cakmakçi H, et al. Evaluation of serum lipids and carotid artery intima media thickness in epileptic children treated with valproic acid. *Brain Dev* [Internet]. 2009 Nov [cited 2014 Dec 1];31(10):713–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19064312>
29. Lee SK. Old versus New: Why Do We Need New Antiepileptic Drugs? *Journal of Epilepsy Research* 2014;4(2):39-44.
30. Brodie MJ, Kwan P. Current position of phenobarbital in epilepsy and its future. *Epilepsia* [Internet]. 2012;53 Suppl 8:40–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23205961>
31. Pickrell WO, Lacey AS, Thomas RH, Smith PEM, Rees MI. Weight change associated with antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 2013 Jul 1;84 (7):796–9. Available from: <http://jnnp.bmj.com/content/84/7/796.abstract>
32. Gaspari CN De, Guerreiro C a M. Modification in body weight associated with antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr*. 2010;68(2):277–81.
33. Johansson H-E, Haenni A, Zethelius B. Changes in Erythrocyte Sedimentation Rate, White Blood Cell Count, Liver Enzymes, and Magnesium after Gastric Bypass Surgery. *J Obes*. 2011;2011:1–6.
34. Exley M a., Hand L, O’Shea D, Lynch L. Interplay between the immune system and adipose tissue in obesity. *J Endocrinol* [Internet]. 2014;223:R41–8. Available from: <http://joe.endocrinology-journals.org/cgi/doi/10.1530/JOE-13-0516>
35. Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis. *Neuropharmacology*. 2013. p. 16–24.

36. Pylvänen V, Pakarinen A, Knip M, Isojärvi J. Insulin-related metabolic changes during treatment with valproate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* [Internet]. 2006 May [cited 2015 Jan 14];8(3):643–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16600693>
37. Verrotti A, Manco R, Agostinelli S, Coppola G, Chiarelli F. The metabolic syndrome in overweight epileptic patients treated with valproic acid. *Epilepsia*. 2010;51(2):268–73
38. Holme I, Aastveit a. H, Jungner I, Walldius G. Relationships between lipoprotein components and risk of myocardial infarction: Age, gender and short versus longer follow-up periods in the Apolipoprotein MOrtality RISk study (AMORIS). *J Intern Med*. 2008;264:30–8.
39. Mayer FJ, Mannhalter C, Minar E, Schillinger M, Chavakis T, Siegert G, et al. The Impact of Uric Acid on Long-term Mortality in Patients with Asymptomatic Carotid Atherosclerotic Disease. *J Stroke Cerebrovasc Dis* [Internet]. Elsevier Ltd; 2014 Dec 9 [cited 2015 Jan 14];1–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25498736>
40. Sautin YY, Johnson RJ. *NIH Public Access*. 2010;27(6):608–19.
41. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. High density lipoprotein as a protective factor against coronary heart disease: The Framingham study. *Am J Med* [Internet]. 1977 May;62(5):707–14. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0002934377908749>
42. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, Maroni J, Szarek M, Grundy SM, et al. HDL Cholesterol, Very Low Levels of LDL Cholesterol, and Cardiovascular Events. *N Engl J Med* [Internet]. Massachusetts Medical Society; 2007 Sep 27;357(13):1301–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa064278>
43. Subedi BH, Joshi PH, Jones SR, Martin SS, Blaha MJ, Michos ED. Current guidelines for high-density lipoprotein cholesterol in therapy and future directions. *Vasc Health Risk Manag* [Internet]. 2014;10:205–16. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3986285&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

ANEXO 1 – APROVACAO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA

COMPLEXO HOSPITALAR HUOC/PROCAPE

PROJETO DE PESQUISA

Título: Fatores de risco cardiovascular em pacientes com epilepsia

Área Temática: Versão: 2

CAAE: 04177412.2.0000.5192

Pesquisador: LUCIANA PATRIZIA ALVES DE ANDRADE

Instituição:

VALENÇA Complexo Hospitar HUOC/PROCAPE

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 86909

Data da Relatoria: 29/08/2012 **Apresentação do Projeto:**

Fatores de risco cardiovascular em pacientes com epilepsia Apresentação concisa e adequada

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar os fatores de risco cardiovascular nos pacientes epilépticos em uso de DAE. Demais objetivos secundarios estaõ relacionados ao objetivo primário

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem riscos reconhecido pelos autores Benefícios: adequar medicação utilizada nos pacientes com maiores fatores de risco cardiovascular

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Respondida a indagação do parecer do CEP; _O Exame de USG doppler de carotidas será realizado pela empresa DIAGMAX Diagnósticos por Imagem LTDA que funciona dentro da Instituição universitária do HUOC realizando exames de imagem para esta instituição. E a empresa DIAGMAX, se compromete voluntariamente a colaborar com este estudo. Não havendo desta forma,custos adicionais para o HUOC

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

TCLE adequado

Recomendações:

As considerações foram respondidas e o questionário anexado ao projeto

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências foram complementadas

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

aprovado

RECIFE, 31 de Agosto de 2012

Assinado por:

RAQUEL ROFFÉ

Rua Arnóbio Marques, 310 **Bairro:** Santo Amaro **CEP:** 50.100-130 **UF:** PE **Município:**
RECIFE **Telefone:** 8131-8414 **Fax:** 8131-8412 **E-mail:**
cephuoc@yahoo.com.br;raquelroffe@yahoo.com.br