

Efeitos endócrinos e metabólicos das drogas antiepilépticas

Endocrine and metabolic effects of antiepileptic drugs

Luis Gustavo C. Bortolini¹, Carolina A. M. Kulak¹,
Victoria Z. C. Borba¹, Carlos E. Silvado², Cesar L. Boguszewski¹

RESUMO

As drogas antiepilépticas (DAE) são utilizadas por um enorme contingente de pessoas em todo o mundo – tanto no tratamento das epilepsias como para outros fins – frequentemente por um longo tempo. Por essas razões, torna-se fundamental o conhecimento sobre os potenciais efeitos adversos desses medicamentos, muitos deles envolvendo vários aspectos hormonais e metabólicos que devem ser do conhecimento do endocrinologista. Nesta revisão, foi abordada a relação das DAE com anormalidades no metabolismo mineral ósseo, balanço energético e peso corporal, eixo gonadal e função tireoideana, além de ter sido revisado o papel terapêutico dessas medicações no tratamento da neuropatia diabética. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(7):795-803.

Descritores

Drogas antiepilépticas; epilepsia; metabolismo mineral ósseo; obesidade; disfunção gonadal; disfunção tireoideana.

ABSTRACT

The antiepileptic drugs (AED) have been widely used for a great deal of people – in the treatment of epilepsy and other diseases – throughout the world. Continuous and prolonged use of AED may be associated with adverse effects in different systems, including a variety of endocrine and metabolic abnormalities. In this review, the relationship of AED with alterations in bone mineral metabolism, energy balance and body weight, gonadal function and thyroid metabolism was revised, as well as their clinical utility in the treatment of diabetic neuropathy. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2009;53(7):795-803.

Keywords

Antiepileptics; epilepsy; bone mineral metabolism; obesity; gonadal function; thyroid function.

¹ Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR), Curitiba, PR, Brasil
² Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

Correspondência para:
Cesar L. Boguszewski
Departamento de Clínica Médica SEMPR
Av. Agostinho Leão Junior, 262
80030-110 – Curitiba, PR, Brasil
cesarluz@hc.ufpr.br

Recebido em 23/Abr/2009
Aceito em 18/Set/2009

INTRODUÇÃO

As drogas antiepilépticas (DAE) são utilizadas no tratamento da epilepsia desde 1857, quando Looch usou sal de brometo com resultados positivos em mulheres com epilepsia catamenial (1). Desde então, inúmeros medicamentos foram introduzidos na prática clínica para o tratamento dos mais diversos tipos de epilepsia, uma doença crônica comum que atinge homens e mulheres em todas as faixas etárias, com incidência anual de 43 casos por 100 mil habitantes em países industrializados e o dobro em países em desenvolvimento (2). No Brasil, a prevalência encontrada tem variado de 0,4% a 0,8% da população (3). Além do clássico uso para tratamento da epilepsia, as várias ações das DAE resultaram em uma ampliação de seu uso terapêutico e, hoje, elas são empregadas tanto no controle de de-

sordens psiquiátricas, como ansiedade, esquizofrenia e transtorno bipolar, como em distúrbios neurológicos diversos, incluindo tremor essencial, cefaleia e dores neuropáticas (4). Em caráter experimental, as DAE têm sido testadas em pacientes com câncer e infecção por HIV, no tratamento para o abuso de drogas e álcool e, também, como agentes neuroprotetores (4).

Os principais mecanismos de ação das DAE mais utilizadas incluem bloqueio dos canais de sódio ou de cálcio dependentes de voltagem, aumento da inibição mediada por GABA e bloqueio ao glutamato (5). A fenitoína, o fenobarbital e a carbamazepina são metabolizados por via hepática por meio do citocromo P450 (“drogas indutoras hepáticas”), ao passo que a enzima hepática uridina difosfato glucuronosil transferase (UGP) é responsável pela metabolização do valproato

e da lamotrigina. Outras drogas, como a vigabatrina e a levetiracetam, são metabolizadas nos rins e algumas como topiramato e fenobarbital podem utilizar ambas as vias de metabolização (5).

Um aspecto muito importante no uso terapêutico das DAE é que elas são sempre utilizadas por um longo período de tempo, raramente inferior a dois ou três anos (2-6). Além disso, não é infrequente a politerapia envolvendo associação de várias DAE. Em cerca de 70% dos pacientes com epilepsia, é possível obter total controle das crises com o uso de uma ou duas DAE. Aqueles que têm crises não controladas, que utilizam três ou mais DAE, formam o grupo das epilepsias refratárias e, provavelmente, utilizarão diversas DAE em doses elevadas por toda a vida. Por essas características, torna-se muito importante o conhecimento dos potenciais efeitos adversos do uso crônico de tais drogas. Muitos desses efeitos indesejáveis têm relação direta com a endocrinologia, e este artigo tem como objetivo revisar as alterações que podem ocorrer no metabolismo mineral ósseo, peso corporal, função gonadal e tireoideana em decorrência do uso prolongado das diversas DAE, orientando o endocrinologista com relação à abordagem dessas situações. Foi também revisado o papel terapêutico das DAE no tratamento da neuropatia diabética.

DAE, METABOLISMO MINERAL ÓSSEO E FRATURAS ÓSSEAS

As DAE podem interferir no metabolismo mineral ósseo por diferentes mecanismos, que incluem efeitos diretos sobre as células ósseas, alterações no metabolismo e/ou na ação da vitamina D, hipocalcemia e ações sobre os esteroides sexuais (Figura 1). Talvez o mais importante entre todos esses mecanismos seja a interferência das DAE no metabolismo hepático da vitamina D. As “drogas indutoras hepáticas” (fenitoína, fenobarbital e carbamazepina) aumentam o catabolismo da vitamina D3, formando produtos inativos e reduzindo a sua biodisponibilidade. Conseqüentemente, há uma redução nos níveis séricos de cálcio e uma elevação dos níveis de paratormônio (PTH), com estímulo para reabsorção e progressiva perda de massa óssea (6-7). Adicionalmente, as DAE dessa classe aumentam os níveis da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), reduzindo os níveis de estradiol e testosterona livre, um quadro de hipogonadismo secundário que pode colaborar com a perda de massa óssea.

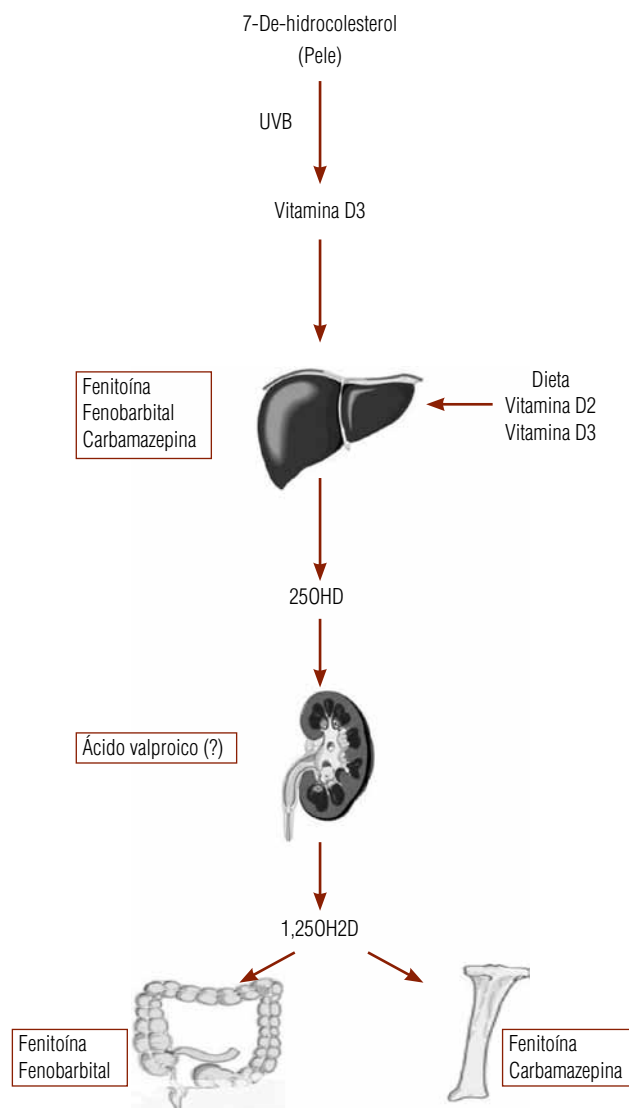


Figura 1. Locais de ação das drogas antiepilépticas (DAE) no metabolismo mineral ósseo.

A carbamazepina age diretamente sobre os osteoblastos, inibindo a formação óssea (7). Embora essa ação também tenha sido relatada com a fenitoína, esta última apresenta, paradoxalmente, efeitos anabólicos em culturas de células ósseas humanas (8). Além disso, a fenitoína tem sido associada com resistência a $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ em órgãos-alvo por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos e com inibição da absorção intestinal de cálcio mediada pela vitamina D (também observado com fenobarbital) (9).

As alterações no metabolismo ósseo são mais evidentes com as DAE indutor-hepáticas, mas não são exclusivas dessa classe. Redução na densidade mineral óssea (DMO) tem sido demonstrada em usuários de valproato, uma DAE que não é metabolizada no fígado. A fisiopatologia das anormalidades ósseas decorrentes

do valproato ainda é incerta, mas alguns autores sugerem que o mecanismo possa ser a ação direta da droga nos osteoblastos e/ou perda, por meio da urina, de cálcio induzida pela toxicidade renal do valproato (10). Todavia, a maior parte dos autores acredita que as novas DAE não indutoras hepáticas interferem menos no metabolismo ósseo, embora haja uma necessidade de estudos adicionais para que se comprove essa afirmação (6).

Os efeitos adversos das DAE sobre o metabolismo mineral ósseo podem ser críticos na obtenção do pico de massa óssea, que ocorre na segunda e terceira décadas de vida. Andress e cols. estudaram a DMO de colo de fêmur em usuários crônicos de DAE ao longo dos anos e verificaram que o grupo mais jovem (25 a 44 anos) apresentava maior variação da DMO (-1,8% ao ano) em comparação a outras faixas etárias mais avançadas (45 a 49 anos e 50 a 54 anos). Após análise multifatorial, a deficiência de vitamina D – presente em apenas 11% dos pacientes – não representou fator significativo para a redução da massa óssea, o que sugere que os efeitos decorrentes do uso crônico de DAE sobre diferentes etapas do metabolismo mineral ósseo são mais críticos que a deficiência de vitamina D nesta fase de formação e mineralização (10).

Independentemente dos índices de prevalência, estudos pioneiros realizados nas décadas de 1970 e 1980 já demonstravam a possibilidade de hipocalcemia e evidências radiológicas de raquitismo em crianças usuárias de DAE, surgindo, com isso, o termo “doença óssea anticonvulsivante” para melhor caracterizar a associação (11). Atualmente, a doença óssea anticonvulsivante é caracterizada como um grupo heterogêneo de distúrbios de severidade variável. Nos casos mais leves, o paciente é assintomático e tem massa óssea normal, encontrando-se apenas níveis elevados de PTH, que indicam um aumento do metabolismo ósseo. Nos quadros mais graves, podem ser observados raquitismo, osteopenia, osteoporose e osteomalácia. Redução na DMO e nos níveis séricos de 25-hidroxivitamina D (25-OH-D) são os achados mais comuns em vários estudos. Farhat e cols. observaram redução na DMO em coluna lombar e fêmur proximal em 59% de crianças e adultos usuários crônicos de DAE (12). Similarmente, num estudo realizado na nossa instituição, também foi verificado que usuários crônicos de DAE apresentam menor DMO e níveis de 25-OH-D mais baixos em comparação a controles pareados por sexo, idade e índice de massa corporal (IMC) (13). Na presente casuística, pacientes que utilizaram fenobarbital tiveram DMO significativamente menor do que aqueles que nunca haviam sido expos-

tos a essa droga, além de apresentarem níveis mais elevados de telopeptídeo carboxiterminal do colágeno tipo I (CTX-I), um marcador de reabsorção óssea (13,14). Em estudos histomorfométricos, a principal alteração encontrada é uma alta taxa de remodelação, sem mudanças significativas na mineralização óssea (11).

Indivíduos com epilepsia apresentam risco maior de fraturas ósseas associadas ou não a trauma. Desai e cols., em estudo retrospectivo com 4.521 pacientes epiléticos, verificaram um aumento de 4,3 vezes na incidência total de fraturas em comparação à população normal após pareamento por idade e sexo (15). Ainda não está muito clara a real contribuição do uso crônico de DAE para o maior risco de fraturas, uma vez que fatores ligados diretamente à própria doença, como maior chance de quedas, sedentarismo e menor exposição solar, podem justificar esse aumento na incidência.

Não existem diretrizes com relação à avaliação de rotina do metabolismo ósseo e da DMO em usuários de DAE, nem com relação à suplementação profilática com cálcio e vitamina D neste grupo. Todavia, várias evidências apontam para a necessidade de uma maior preocupação com a doença óssea anticonvulsivante, especialmente em crianças e adolescentes, pacientes que apresentam fatores de risco para baixa massa óssea, osteoporose e fraturas, e nos usuários crônicos que necessitam de doses elevadas ou associação de DAE no seu esquema terapêutico, particularmente aqueles expostos ao fenobarbital. Medidas profiláticas não farmacológicas, como exposição solar, atividade física, interrupção do tabagismo e etilismo e adequada ingestão de cálcio, são recomendações simples, baratas e indicadas pelo bom senso, mesmo na ausência de maiores evidências de sua eficácia. A suplementação de cálcio e vitamina D deve ser individualizada e é indicada para o grupo de pacientes de maior risco, que apresentam ingestão inadequada de cálcio, e para aqueles nos quais é comprovada a deficiência de vitamina D.

EFEITOS DAS DAE SOBRE O PESO CORPORAL

O uso terapêutico de DAE pode ter influência variável no peso corporal (Tabela 1). Alguns medicamentos, como fenitoína, oxcarbazepina, levetiracetam, lamotrigina e tiagabine, parecem não ter efeito substancial no balanço energético, não ocorrendo mudanças significativas no peso corporal de seus usuários. Um segundo grupo de DAE, incluindo topiramato, felbamato e zonisamida, associa-se à perda de peso ao passo que um terceiro

grupo, que compreende valproato, carbamazepina, gabapentina, pregabalina e vigabatrina, promove ganho de peso e pode resultar em sobrepeso e obesidade (16). Este último aspecto é o mais preocupante, uma vez que os indivíduos com epilepsia têm maior potencial para desenvolver sobrepeso e obesidade independentemente do tratamento, por erros alimentares, sedentarismo, depressão e comorbidades psiquiátricas associadas (6,16). O ganho de peso induzido por DAE não deve ser negligenciado especialmente na adolescência, pois os efeitos psicológicos adversos resultantes da obesidade podem provocar piora na aderência ao tratamento da epilepsia e aumentar o risco de comorbidades, como dislipidemia, hipertensão, diabetes, aterosclerose e síndrome metabólica.

A fisiopatologia do ganho de peso induzida por DAE permanece incerta, mas algumas hipóteses têm sido levantadas para explicar essa associação. Com relação ao valproato, uma hipótese seria que o ganho de peso decorreria de efeito hipotalâmico da droga, por meio de estimulação GABAérgica, que resultaria em aumento do apetite (17). No entanto, essa explicação não é plenamente aceita, pois outras DAE que atuam sobre esse neurotransmissor, como a tiagabina, não provocam ganho de peso (18). Uma segunda hipótese seria a de que o valproato provocaria aumento da secreção pancreática de insulina e, ao mesmo tempo, reduziria a sensibilidade insulínica. Alguns estudos demonstraram que pacientes obesos tratados com valproato apresentam níveis mais altos de insulina e resistência insulínica mais severa em relação a obesos controles que não usam a droga (19,20). De acordo com os achados clínicos, estudos *in vitro* demonstraram aumento de dose e tempo-dependente da secreção de insulina pelo valproato, o que seria explicado por sua estrutura molecular derivada de ácidos graxos, com poder de estimular a secreção de insulina e competir com ácidos graxos livres pela ligação à albumina (20).

Outros mecanismos que poderiam justificar o efeito do valproato são a hiperleptinemia e a resistência à ação da leptina. Os níveis séricos de insulina e leptina guardam relação direta com a quantidade de gordura corporal. Todavia, alguns estudos clínicos têm encontrado uma eleva-

ção muito maior nos níveis séricos de leptina do que nos de insulina em pacientes que ganharam peso com valproato (18,19). Por causa disso, especula-se que a droga possa provocar hiperleptinemia por aumentar o número ou o tamanho dos adipócitos, por provocar maior produção de leptina nos adipócitos ou, indiretamente, por estimular a ingestão calórica e, conseqüentemente, o aumento da adiposidade e da leptinemia. Porém, várias outras evidências não sustentam essas hipóteses. Lagace e cols. observaram que o valproato inibe a adipogênese *in vitro* e não altera o tamanho dos adipócitos, resultando numa menor secreção de leptina (21). Em estudo clínico, Pylvänen e cols. não encontraram diferença nos níveis de leptina em usuários de valproato e controles de mesmo IMC, indicando que o aumento da leptinemia é somente resultado do aumento da adiposidade (18). Similarmente ao valproato, os mecanismos que levam ao ganho de peso em usuários de carbamazepina são incertos e parecem envolver aumento do apetite, deposição lipídica, retenção hídrica e edema (6,16).

O uso da gabapentina resulta em ganho de peso em 15% a 20% dos usuários, particularmente nos três primeiros meses de tratamento, com tendência à estabilização do peso após seis a nove meses de tratamento (6). Já com o valproato, ganho de peso é observado em mais da metade dos usuários da droga e esse efeito adverso tem sido bem documentado em estudos comparativos duplo-cegos com outras DAE, como a lamotrigina (16). Aproximadamente 25% dos pacientes que fazem uso de carbamazepina apresentam aumento de peso e, embora essa frequência seja menor do que a observada com valproato, esse número é bastante expressivo considerando-se que essa é uma das DAE mais utilizadas na prática clínica (6).

Por outro lado, perda de peso tem sido relatada por 2% a 75% dos pacientes em uso de felbamato, 10% a 20% dos usuários de topiramato e em um número não estabelecido de indivíduos em tratamento com zonisamida (22-25). O felbamato levou à perda de 3% a 5% do peso corporal em crianças, notadamente nos primeiros meses de tratamento, porém mais estudos necessitam ser realizados, principalmente em adultos, para que se entendam melhor os efeitos dessa droga no peso corporal (22). Com o topiramato, a redução média de peso é de 4,2 kg (4,3% do peso inicial) no terceiro mês de tratamento e 10,9 kg (11% do peso inicial) após um ano (23). Acredita-se que esse efeito do topiramato se deva ao antagonismo dos receptores glutaminérgicos. Entretanto, em protocolos clínicos com o topiramato, a tolerabilidade dos pacientes às doses que resultam em redução ponderal foi

Tabela 1. Efeitos das drogas antiepilépticas (DAE) sobre o peso corporal

Ganho de peso	Perda de peso	Neutras
Valproato	Topiramato	Fenitoína
Carbamazepina	Felbamato	Oxcarbazepina
Gabapentina	Zonisamida	Levetiracetam
Pregabalina		Lamotrigina
Vigabatrina		Tiagabina

ruim, com 20% a 30% de abandono do tratamento por efeitos colaterais, especialmente parestesias, lentificação cognitiva e nervosismo (23,24). Um estudo duplo-cego e controlado foi realizado com a zonisamida, verificando-se uma perda de peso de 6% com a droga após 16 semanas, em comparação a uma perda de 1% do grupo placebo (25). Mais recentemente, um estudo de 12 semanas de duração mostrou que a combinação de zonisamida e bupropiona resultou em uma maior perda de peso em mulheres obesas do que a zonisamida isoladamente (26). Porém, mais estudos são necessários para que sejam verificadas sua eficácia, tolerabilidade e segurança.

INTERAÇÃO DAS DAE COM O EIXO GONADAL

Muitos estudos têm procurado abordar aspectos de disfunção sexual e infertilidade em pacientes com epilepsia, tentando compreender e separar as anormalidades causadas pela própria doença daquelas resultantes de aspectos psicossociais ou do uso de DAE. Houve grandes variações nos resultados dos estudos sobre a prevalência de disfunção sexual nesse grupo de pacientes. No estudo de Kuba e cols., cerca de 55% dos homens jovens com epilepsia focal refratária referiram algum tipo de disfunção sexual, como inibição do desejo sexual (40%) ou disfunção erétil (15%) (27). Os espermatozoides também podem ser afetados: a carbamazepina pode reduzir a quantidade, enquanto o valproato e a oxcarbazepina podem promover redução da motilidade (28). Nas mulheres, as queixas mais frequentes são: diminuição da libido, menor atividade sexual, vaginismo, dispareunia e diminuição na lubrificação vaginal. A frequência de crises epiléticas nas mulheres varia de acordo com as flutuações nos níveis de hormônios sexuais que ocorrem ao longo das etapas da vida reprodutiva. A menarca é um período de maior suscetibilidade para o início das crises, assim como os períodos menstruais para as mulheres são mais vulneráveis, enquanto a menopausa se associa a uma tendência à redução dos episódios convulsivos (29).

A interação entre hormônios sexuais e epilepsia é bidirecional: os hormônios podem aumentar a suscetibilidade a crises convulsivas, assim como as descargas epiléticas podem influenciar o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas. A testosterona modula o limiar de excitabilidade do sistema nervoso central em função dos níveis relativos de seus vários metabólitos, que podem ter efeito pró ou anticonvulsivo (30). Estrógenos e progesterona exercem efeitos moduladores dependendo de suas concentrações séricas e de seu

metabolismo. Os estrógenos, cuja produção também ocorre no sistema nervoso central, podem desempenhar papel fundamental na excitabilidade neuronal. Eles atuam modulando a expressão de genes, regulando a transmissão de neurotransmissores e suas ligações aos respectivos receptores (31). Os estrógenos, tradicionalmente considerados agentes exclusivamente pró-convulsivantes, exercem também efeitos antiepilépticos na dependência de diversos fatores, como dose, modo de administração, tipo de estrógeno, tempo de exposição e tipo de crise. Assim, estrógenos equinos conjugados são agentes com propriedades epileptogênicas (32). Eles não possuem β -estradiol, um dos principais estrógenos humanos que, em modelos animais, demonstra efeitos neuroprotetores. O uso de β -estradiol impede a perda de neuropeptídeo Y (NPY), o qual exerce efeitos antiepilépticos por ações inibitórias em região hilar (33). As descargas elétricas das crises epiléticas, por sua vez, também podem afetar os eixos hormonais. Durante as crises generalizadas, pode ocorrer um aumento na liberação pulsátil do LH, enquanto nas crises parciais de origem temporal há uma tendência à redução na pulsatilidade desse hormônio (34).

As DAE indutor-hepáticas, ao inibirem ou estimularem o metabolismo hepático via enzimas do citocromo P450, modulam os níveis de hormônios sexuais que também são metabolizados no fígado. As DAE indutor-hepáticas elevam os níveis da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), reduzindo os níveis de estradiol e testosterona livre. Por outro lado, elas reduzem a eficácia dos contraceptivos hormonais orais ao diminuírem os níveis de etinilestradiol e levonorgestrel, aumentando a possibilidade de gravidez (35). Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, etosuximide, primidona e oxcarbazepina são as DAE que podem afetar a eficácia dos anticoncepcionais. Por outro lado, gabapentina, lamotrigina, vigabatrina, levetiracetam e valproato parecem não interagir com os contraceptivos. Além das alterações nos níveis de hormônios sexuais, as DAE também podem interferir nas funções sexuais por seus efeitos sedativos.

Em mulheres com epilepsia, uma possível relação entre a síndrome dos ovários policísticos (SOP) e o uso de valproato tem sido investigada. Isojärvi e cols. encontraram uma maior frequência de hiperandrogenismo, irregularidades menstruais e ovários policísticos em mulheres usuárias de valproato (36). O mesmo grupo relatou, alguns anos depois, a presença de disfunção menstrual em 59% de usuárias de valproato contra apenas 12% das usuárias de carbamazepina e 15% do grupo controle,

sendo que aquelas tinham também alteração nos fatores de risco cardiovascular (37). A substituição do valproato por lamotrigina resultou em redução nos níveis de insulina e testosterona e regressão dos ovários policísticos (38). Aqueles que defendem que o valproato aumenta a incidência de SOP advogam que a droga provocaria ganho de peso e consequente resistência insulínica, fatores que desencadeariam as anormalidades da SOP. Essa hipótese é pouco sustentável, visto que algumas pacientes com SOP e que usam valproato são magras, além do fato de que outras DAE que promovem ganho de peso não mostram relação com a SOP (39). Outra alternativa possível seria que o valproato induziria à biossíntese de androgênios ovarianos, por meio de um aumento da transcrição de genes esteroideogênicos, pelo seu estímulo à acetilação de histonas (40). Entretanto, elevações dos níveis de androgênios e alterações ovulatórias podem ser observadas em até dois terços das usuárias de valproato, mesmo sem aumento na incidência de ovários policísticos (41). Por isso, alguns autores consideram que a própria epilepsia se associa a SOP, e esta, por sua vez, não guarda relação com o uso de valproato. Essa ideia é sustentada por estudos que não demonstraram diferença na frequência de SOP em usuárias de valproato em comparação a usuárias de outras DAE, ou mesmo na ausência de fármacos (39). Além disso, a prevalência de SOP em mulheres que usam valproato para outras indicações, como transtorno bipolar e migrânea, não é aumentada. Assim, a própria epilepsia poderia ser um fator de risco para a SOP, já que ela tem sido observada em mulheres com crises parciais e epilepsia generalizada idiopática (42). A prevalência de SOP varia entre 3,1% e 26% nas mulheres com epilepsia, sendo que uma análise cuidadosa de cinco estudos publicados sobre esse tópico demonstrou uma prevalência significativamente elevada em dois deles, ocorrendo tanto em pacientes não medicadas como naquelas em tratamento com DAE, independentemente do fármaco utilizado (42). A relação entre epilepsia e SOP envolveria uma alteração da pulsação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) provocada pelas descargas epiléticas, resultando num aumento da amplitude e frequência de pulsos do LH.

DAE E FUNÇÃO TIREOIDEANA

A homeostase hormonal tireoidiana pode ser alterada pelas DAE por meio de mecanismos que ainda não estão totalmente elucidados. As DAE indutor-hepáticas estimulam a UDP-glucoronil-transferase, aumentan-

do a excreção biliar e reduzindo os níveis séricos dos hormônios tireoidianos. Podem-se observar reduções do T4 livre, T4 total, T3 livre e T3 total, na maioria das vezes não associadas à elevação do TSH. Essas alterações nos níveis dos hormônios tireoidianos sem mudanças nos níveis de TSH sugerem alteração central associada e não são totalmente compreendidas. Alguns estudos sugerem que elas poderiam ser causadas pelo efeito inibitório das drogas ao TRH, o qual já foi demonstrado em animais, porém ainda não comprovado em humanos (43). Além do efeito hepático, as DAE podem afetar a homeostase tireoideana por outros mecanismos. A fenitoína e a carbamazepina podem competir com os hormônios tireoidianos pela ligação com a TBG (globulina ligadora dos hormônios tireoidianos), aumentando a fração livre do T4 e T3 (44). Assim, T4 livre alto é um achado laboratorial que pode ser observado em pacientes em uso dessas DAE, sem que isso represente disfunção tireoideana. Levetiracetam, tiagabine, lamotrigina e vigabatrina não afetam (ou modificam minimamente) os níveis de T3 e T4. Há poucos dados disponíveis na literatura sobre potenciais interações do topiramato, gabapentina, felbamato, pregabalina e zonisamida sobre a produção, liberação e metabolismo dos hormônios tireoideanos (43). Em dois estudos clínicos, o uso de carbamazepina e oxcarbazepina associou-se à redução nos níveis de hormônios tireoideanos, que foram reversíveis com a suspensão das medicações (45,46). Há relatos em crianças de elevação do TSH (sem alterações nos níveis de T3 e T4) com uso crônico de valproato, mas esse quadro também é revertido com a supressão da droga (47,48). Os principais fatores de risco para o desenvolvimento desse quadro de hipotireoidismo subclínico com o valproato foram baixa idade (risco relativo 1,15 com valor de corte de 3,9 anos), tempo de exposição à droga (maior risco entre seis e 24 meses), níveis basais de TSH e a associação a outras DAE (47).

Pacientes com reserva tireoidiana reduzida podem desenvolver hipotireoidismo durante o tratamento com DAE indutor-hepáticas, assim como aqueles que estão em tratamento de reposição com levotiroxina podem necessitar de ajuste da dose. Entretanto, a maioria dos pacientes em uso de DAE permanece em eutireoidismo e não necessita de intervenções adicionais (43). É recomendado o monitoramento da função tireoideana em crianças expostas a carbamazepina, oxcarbazepina e valproato (48). A tabela 2 demonstra os potenciais efeitos das principais DAE nos testes de função tireoidiana.

O ácido valproico atua como inibidor da histona deacetilase e, por esse motivo, tem sido considerado uma alternativa no tratamento de neoplasias hematológicas e neuroblastoma, visando à rediferenciação celular (49). Pelo mesmo mecanismo, essa droga poderia ser útil nos tumores pouco diferenciados de tireoide, induzindo apoptose (pela ativação da via extrínseca) e bloqueando o ciclo celular, principalmente em G1. Esses efeitos, observados com doses pouco superiores àquelas normalmente usadas no tratamento da epilepsia, promoveriam a diferenciação tumoral, com aumento da expressão da proteína NIS e, em consequência, restauração da sensibilidade do tumor à terapia com radioiodo (50).

Tabela 2. Potenciais efeitos das DAE nos testes de função tireoidiana em pacientes com epilepsia

	T4 TOTAL	T4 LIVRE	T3 TOTAL	T3 LIVRE	TSH
Fenobarbital	↔ ^{43,48}	↔ ^{43,48}	↔ ^{43,48}	↔ ^{43,48}	↔ ^{43,48}
Fenitoína	↔ ⁴³ ↓ ⁴³	↔ ⁴³ ↓ ⁴³ ↑ ⁴⁴	↔ ⁴³ ↓ ⁴³	↔ ⁴³ ↓ ⁴³ ↑ ⁴⁴	↔ ⁴³ ↑ ⁴³
Carbamazepina	↔ ⁴³ ↓ ⁴³	↔ ⁴³ ↓ ⁴³ ↑ ⁴⁴	↔ ⁴³ ↓ ⁴³	↔ ⁴³ ↓ ⁴³ ↑ ⁴⁴	↔ ⁴³ ↑ ⁴³
Primidona	↔ ^{43,48}	↔ ^{43,48} ↑ ^{43,48}	↔ ^{43,48}	↔ ^{43,48}	↔ ^{43,48}

↑: Aumenta; ↓: Diminui; ↔: Não altera.

Os números sobrescritos após as setas indicam a referência ao estudo implicado com o achado.

USO TERAPÊUTICO DE DAE NA NEUROPATIA DIABÉTICA

As DAE têm sido utilizadas terapêuticamente em dores neuropáticas há várias décadas, desde os relatos de casos de tratamento de neuralgia de trigêmeo com fenitoína em 1942 e carbamazepina em 1962 (51). Similarmente, tanto as DAE tradicionais como as de nova geração têm sido utilizadas na neuropatia diabética, que atinge de 40% a 50% dos pacientes com diabetes melito em algum momento da evolução da doença (51-53). Nos quadros sintomáticos, as DAE constituem uma boa opção terapêutica, frequentemente associadas aos antidepressivos tricíclicos, que são as drogas de primeira linha na abordagem da neuropatia diabética. Uma metanálise que avaliou estudos duplo-cegos, controlados e randomizados de diferentes tratamentos para neuropatia diabética concluiu que a carbamazepina, o topiramato, a lamotrigina, a gabapentina e a pregabalina podem ser efetivas no controle dos sintomas na neuropatia diabética (51), sendo que os dois últimos parecem ser as melhores DAE para esse tratamento (51-56).

Os principais mecanismos de ação das DAE no tratamento da neuropatia diabética envolvem transmissão neuronal e incluem bloqueio de canais de sódio e/ou cálcio (carbamazepina, lamotrigina e topiramato), potencialização da atividade do ácido aminobutírico (topiramato), antagonismo do glutamato (topiramato), com evidências de que a gabapentina e a pregabalina agem em subunidades de canais de cálcio regulados por voltagem (51,52). Os múltiplos mecanismos de ação formam a base conceitual para uso de politerapia, em que drogas com ações complementares podem ser combinadas para obtenção de efeitos sinérgicos. Por outro lado, uma única DAE, como o topiramato, pode possuir ações variadas e ser efetiva isoladamente, sem a necessidade de terapia combinada (51).

A carbamazepina, droga muito utilizada para o tratamento da neuropatia, não é considerada uma das primeiras opções terapêuticas, principalmente para os casos mais severos. Sua dose diária varia de 200 a 400 mg. O topiramato é outra DAE que pode ser usada em doses diárias geralmente não superiores a 100 mg e, embora a experiência clínica ainda seja limitada, aparece entre todas as DAE como a única com potencial para interferir na disfunção neuronal subjacente da neuropatia diabética (51). A lamotrigina, em doses de 200 a 400 mg por dia, foi avaliada em dois estudos duplo-cegos de 19 semanas de duração. A droga foi pouco superior ao placebo em um estudo e não foi superior em outro com relação ao alívio da dor da neuropatia diabética (57).

A gabapentina, medicação considerada de primeira linha no tratamento da neuropatia diabética, é um agente neurotransmissor do ácido gama-aminobutírico (GABA). Ela é geralmente bem tolerada e apresenta bons resultados, os quais podem ser aumentados quando em associação com a amitriptilina (51-53,56). Inicia-se o tratamento com a dose de 300 mg/dia e aumenta-se semanalmente até atingir uma dosagem entre 900 e 1800 mg, fracionada em três administrações. Os efeitos colaterais mais comuns são: náuseas, ataxia e sedação. A associação da gabapentina com a morfina, em doses baixas, também levou a um controle melhor da dor em comparação ao uso isolado das drogas (54).

Agente derivado da gabapentina, a pregabalina provoca, além da ação analgésica potencialmente maior, efeitos ansiolíticos, notadamente no humor e na qualidade do sono (55). A dose administrada varia entre 150 e 600 mg/dia, dividida em até três administrações. A gabapentina, comparativamente à pregabalina, apresenta a vantagem de ter menor custo e uma maior ex-

periência clínica (56). A tabela 3 demonstra as DAE utilizadas no tratamento da neuropatia diabética e suas respectivas doses recomendadas para esse fim.

Tabela 3. Drogas antiepilépticas (DAE) e respectivas doses diárias usadas no tratamento da neuropatia diabética

DAE	Dose diária (mg)	TNT	NNH
Gabapentina	900 - 1800	3,7 (2,4-8,3)	2,7 (2,2-3,4)
Lamotrigina	200 - 400	?	?
Carbamazepina	200 - 400	3,3 (2,0-9,4)	1,9 (1,4-2,8)
Topiramato	até 400	3,0 (2,3-4,5)	9,0
Pregabalina	150 - 600	3,3 (2,3-5,9)	3,7

TNT refere-se ao número de pacientes que precisam ser tratados para que um se beneficie da droga. NNT refere-se ao número de pacientes que precisam ser tratados para que um tenha evento adverso com a droga.

OUTRAS AÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS DAS DAE

Várias outras ações endócrinas e metabólicas podem ser observadas com o uso de DAE. A gabapentina, por mecanismos ainda não bem esclarecidos, pode ser responsável por quadros de ginecomastia (58). Por outro lado, ela pode ser uma alternativa no tratamento dos sintomas da menopausa, principalmente pela redução dos fogachos (59). Algumas DAE interagem com o hormônio antidiurético (ADH), a carbamazepina potencializa a ação do ADH, e por isso é utilizada como alternativa terapêutica nos casos de diabetes insípido central parcial, enquanto a fenitoína reduz a liberação do ADH (60).

COMENTÁRIOS FINAIS

Os potenciais efeitos das diferentes DAE sobre diversas etapas da homeostase endócrina e metabólica devem ser conhecidos pelos clínicos, dada a alta frequência de utilização dessas medicações na prática médica, usualmente por tempo prolongado ou mesmo por toda a vida. Medidas profiláticas não farmacológicas, como exposição solar, atividade física e ingestão adequada de cálcio, são recomendações simples, baratas e indicadas para a prevenção da doença óssea anticonvulsivante em crianças e adolescentes de risco. Similarmente, orientação alimentar, estímulo para atividade física e adequada escolha de DAE podem minimizar o ganho de peso e suas eventuais consequências psicológicas e metabólicas. Os efeitos das DAE sobre a função gonadal e tireoideana devem ser considerados na abordagem clínica e, especialmente, na interpretação das dosagens hormonais neste grupo de pacientes. Por outro lado, tanto as DAE mais tradicionais como as das novas gerações têm papel terapêutico relevante no alívio da neuropatia diabética.

Declaração: os autores declaram não haver conflitos de interesse científico neste estudo.

REFERÊNCIAS

1. Guerreiro CAM. História do surgimento e desenvolvimento das drogas antiepilépticas. *J Epilepsy Clin Neurophysiol.* 2006;12 (suppl. 1):18-21.
2. McHugh JC, Delanty N. Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparisons. *Int Rev Neurobiol.* 2008;83:11-26.
3. Noronha ALA, Borges MA, Marques LH, Zanetta DT, Fernandes PT, De Boer H, et al. Prevalence and pattern of epilepsy treatment in different socioeconomic classes in Brazil. *Epilepsia.* 2007;48(5):880-5.
4. Johannessen Landmark C. Antiepileptic drugs in non-epilepsy disorders: relations between mechanisms of action and clinical efficacy. *CNS Drugs.* 2008;22(1):27-47.
5. White HS, Smith MD, Wilcox KS. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Int Rev Neurobiol.* 2007;81:85-110.
6. Sheth RD. Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. *Neurology.* 2004;63(4):24-9.
7. Feldkamp J, Becker A, Witte OW, Scharff D, Scherbaum WA. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density-evidence for direct effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2000;108(1):37-43.
8. Lau KH, Nakade O, Barr B, Taylor AK, Houchin K, Baylink DJ. Phenytoin increases markers of osteogenesis for the human species in vitro and in vivo. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995;80(8):2347-53.
9. Thomas MK, Demay MB. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2000;29(3):611-27.
10. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Meshell J, Jacobson AF, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Archives of Neurology.* 2002;59(5):781-6.
11. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallagher BB. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1984;58(6):1003-9.
12. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology.* 2002;58(9):1348-53.
13. Kulak CA, Borba VZ, Bilezikian JP, Silvado CE, Paola L, Boguszewski CL. Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004; 62(4):940-8.
14. Kulak CA, Borba VZ, Silvado CE, Paola L, Seibel MJ, Bilezikian JP, Boguszewski CL. Bone density and bone turnover markers in patients with epilepsy on chronic antiepileptic drug therapy. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007;51(3):466-71.
15. Desai KB, Ribbans WJ, Taylor GJ. Incidence of five common fracture types in an institutional epileptic population. *Injury.* 1996;27(2):97-100.
16. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs.* 2003;17(11):781-91.
17. Hamed SA. Leptin and insulin homeostasis in epilepsy: Relation to weight adverse conditions. *Epilepsy Research.* 2007;75(1):1-9.
18. Pylvänen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J, Isojärvi JI. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia.* 2002;43(5):514-7.
19. Verrotti A, Basciani F, De Simone M, Trotta D, Morgese G, Chiarelli F. Insulin resistance in epileptic girls who gain weight after therapy with valproic acid. *J Child Neurol.* 2002;17(4):265-8.

20. Luef GJ, Lechleitner M, Bauer G, Trinka E, Hengster P. Valproic acid modulates islet cell insulin secretion: a possible mechanism of weight gain in epilepsy patients. *Epilepsy Research*. 2003;55(1-2):53-8.
21. Lagace DC, McLeod RS, Nachtigal MW. Valproic acid inhibits leptin secretion and reduces leptin messenger ribonucleic acid levels in adipocytes. *Endocrinology*. 2004;145(2):5493-503.
22. Bourgeois BF. Felbamate. *Semin Pediatr Neurol*. 1997;4(1):3-8.
23. Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, Stagge A, Smith U. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obese Res*. 2003;11(4):556-62.
24. Appolinario JC, Bueno JR, Coutinho W. Psychotropic drugs in the treatment of obesity: what promise? *CNS Drugs*. 2004;18(10):629-51.
25. Gadde KM, Franciscy DM, Wagner HR 2nd, Krishnan KR. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003;289(14):1820-5.
26. Gadde KM, Yonish GM, Foust MS, Wagner HR. Combination therapy of zonisamide and bupropion for weight reduction in obese women: a preliminary, randomized, open-label study. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(8):1226-9.
27. Kuba R, Pohanka M, Zákopčan J, Novotná I, Rektor I. Sexual dysfunctions and blood hormonal profile in men with focal epilepsy. *Epilepsia*. 2006;47(12):2135-40.
28. Isojärvi JI, Löfgren E, Juntunen KS, Pakarinen AJ, Päiväsalo M, Rautakorpi I, et al. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology*. 2004;62(2):247-53.
29. Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia*. 1999;40(10):1402-7.
30. Kaminski RM, Marini H, Kim WJ, Rogawski MA. Anticonvulsant activity of androsterone and etiocholanolone. *Epilepsia*. 2005;46(6):819-27.
31. Veliskova J. Estrogens and epilepsy: why we are so excited? *Neuroscientist*. 2007;13(1):77-88.
32. Joëls M. Modulatory actions of steroid hormones and neuropeptides on electrical activity in brain. *Eur J Pharmacol*. 2000;405(1-3):207-16.
33. El Bahh B, Balosso S, Hamilton T, Herzog H, Beck-Sickingler AG, Sperk G, et al. The anti-epileptic actions of neuropeptide Y in the hippocampus are mediated by Y2 and not Y5 receptors. *Eur J Neurosci*. 2005;22(6):1417-30.
34. Montouris G, Morris GL 3rd. Reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2005;7(Suppl 2):S7-14.
35. Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, Tjia J, Back DJ, Orme M. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol*. 1990;30(6):892-6.
36. Isojärvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KT, Myllylä VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med*. 1993;329(19):1383-8.
37. Isojärvi JI, Taubøll E, Pakarinen AJ, van Parys J, Rättyä J, Harbo HF, et al. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med*. 2001;111(4):290-6.
38. Isojärvi JI, Rättyä J, Myllylä VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol*. 1998;43(4):446-51.
39. Bilo L, Meo R, Valentino R, Di Carlo C, Striano S, Nappi C. Characterization of the reproductive endocrine disorders in women with epilepsy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):2950-6.
40. Nelson-DeGrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss JF 3rd, et al. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology*. 2004;145(2):799-808.
41. Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, Rollero A, Polleri A, Coppello F, et al. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol*. 1998;21(1):52-8.
42. Joffe H, Taylor AE, Hall JE. Polycystic ovarian syndrome: relationship to epilepsy and antiepileptic drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(7):2946-9.
43. Benedetti MS, Whomsley R, Baltés E, Tonner F. Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(12):863-72.
44. Surks MI, Defesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine: a paradox resolved. *JAMA*. 1996;275(19):1495-8.
45. Isojärvi JI, Turkkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rättyä J, Myllylä VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia*. 2001;42(7):930-4.
46. Vainionpää LK, Mikkonen K, Rättyä J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllylä VV, et al. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia*. 2004;45(3):197-203.
47. Mikati MA, Tarabay H, Khalil A, Rahi AC, El Banna D, Najjar S. Risk factors for development of subclinical hypothyroidism during valproic acid therapy. *J Pediatr*. 2007;151(2):178-81.
48. Hirfanoglu T, Serdaroglu A, Camurdan O, Cansu A, Bideci A, Cinnaz P, et al. Thyroid function and volume in epileptic children using carbamazepine, oxcarbazepine and valproate. *Pediatr Int*. 2007;49(6):822-6.
49. Cinatl J Jr, Kotchetkov R, Blaheta R, Driever PH, Vogel JU, Cinatl J. Induction of differentiation and suppression of malignant phenotype of human neuroblastoma BE (2)-C cells by valproic acid: enhancement by combination with interferon alpha. *Intern J Oncol*. 2002;20(1):97-106.
50. Catalano MG, Fortunati N, Pugliese M, Costantino L, Poli R, Bosco O, et al. Valproic acid induces apoptosis and cell cycle arrest in poorly differentiated thyroid cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(3):1383-9.
51. Vinik A. Use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4936-45.
52. Chong MS. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs*. 2007;67(4):569-85.
53. Giannopoulos S. Patient compliance with SSRIs and gabapentin in painful diabetic neuropathy. *Clin J Pain*. 2007; 23(3):267-9.
54. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2005;352(13):1324-34.
55. Kavoussi R. Pregabalin: from molecule to medicine. *Eur Neuropharmacol*. 2006;16(Suppl 2):S128-S133.
56. Boulton AJ, Vinik AI, Arezzo JC, Bril V, Feldman EL, Freeman R, et al. Diabetic neuropathies: a statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2005;28(4):956-62.
57. Vinik AI, Tuchman M, Safirstein B, Corder C, Kirby L, Wilks K, et al. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain*. 2007;128(1-2):169-79.
58. Rosen DS. Question from the clinician: adolescent gynecomastia. *Pediatr Rev*. 2003;24(9):317-9.
59. Fugate SE, Church CO. Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. *Ann Pharmacother*. 2004;38(9):1482-99.
60. Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, Maghnie M. Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2005;18(7):631-45.