

## Efeitos Endócrinos e Metabólicos dos Antiepilépticos

Luis Gustavo Cambrussi Bortolini\*, Carolina A. M. Kulak\*\*, Cesar L. Boguszewski\*\*\*

SEMPR – Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, Brasil

### RESUMO

As drogas antiepilépticas (DAE) são utilizadas por um enorme contingente de pessoas em todo o mundo – seja no tratamento das epilepsias como para outros fins – freqüentemente por longo tempo. Por estas razões, os médicos que utilizam DAE no seu arsenal terapêutico, devem estar atentos para os potenciais efeitos adversos do uso prolongado destes medicamentos. O objetivo desta revisão é analisar a relação das DAE com anormalidades no metabolismo mineral ósseo, balanço energético e peso corporal, função gonadal e tireoideana e suas aplicações no tratamento da neuropatia diabética.

**Unitermos:** Endocrinologia, antiepilépticos.

### ABSTRACT

#### *Endocrine and metabolic effects of antiepileptics drugs*

The antiepileptic drugs (AEDs) have been widely used for treatment of epilepsy and other diseases. Continuous and prolonged use of AEDs might be associated with potential adverse effects in different systems, including endocrine and metabolic abnormalities. The purpose of this review was to examine the relationship of AEDs with alterations in bone mineral metabolism, energy balance and body weight, gonadal function and thyroid metabolism, as well as their implications in the treatment of diabetic neuropathy.

**Key words:** Endocrinology, antiepileptics.

### DAE, METABOLISMO MINERAL ÓSSEO E FRATURAS ÓSSEAS

As DAE podem interferir no metabolismo mineral ósseo por diferentes mecanismos, incluindo efeitos diretos sobre as células ósseas, alterações no metabolismo e/ou na ação da vitamina D nos órgãos-alvo, hipocalcemia e ações sobre os esteróides sexuais. Talvez o mais importante entre todos estes mecanismos seja a ação das DAE no metabolismo hepático da vitamina D. Algumas DAE são ditas “drogas indutoras hepáticas”, pois são capazes de estimular as enzimas do citocromo P450 (CYP-450) no fígado, como é o caso da fenitoína, fenobarbital e carbamazepina. Estas

drogas aumentam o catabolismo da vitamina D3, formando produtos inativos e reduzindo a sua biodisponibilidade. Conseqüentemente, há uma redução nos níveis séricos de cálcio e elevação dos níveis de PTH, com estímulo para reabsorção e progressiva perda de massa óssea.<sup>1-2</sup>

A fenitoína e a carbamazepina agem diretamente sobre os osteoblastos, inibindo a formação óssea.<sup>3</sup> Paradoxalmente, estudos em culturas de células ósseas humanas demonstraram efeitos anabólicos da fenitoína.<sup>4</sup> Essa droga pode ocasionar resistência à 1,25 OHD em órgãos-alvo por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos.<sup>5</sup> Além disso, a fenitoína e o fenobarbital inibem a absorção intestinal de cálcio mediada pela vitamina D,<sup>6</sup> ao passo

\* Médico Residente de Endocrinologia – SEMPR, Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

\*\* Médica da Unidade de Metabolismo Ósseo – SEMPR, Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

\*\*\* Professor Adjunto de Endocrinologia, Departamento de Clínica Médica – SEMPR, Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Received Sept. 25, 2008; accepted Oct. 20, 2008.

que primidona e fenitoína podem bloquear a liberação de calcitonina por efeito sobre as células C da tireóide.<sup>7</sup> As DAE indutoras-hepáticas aumentam os níveis da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), reduzindo os níveis de estradiol e testosterona livre, e este quadro secundário de hipogonadismo pode colaborar com a perda de massa óssea.

Embora as alterações no metabolismo ósseo sejam mais evidentes com as DAE indutoras-hepáticas, elas não são exclusivas desta classe. Redução na DMO tem sido demonstrada em usuários de valproato, uma DAE que não induz as enzimas do citocromo P450.<sup>8</sup> A fisiopatologia das anormalidades ósseas permanece incerta, mas alguns autores sugerem que o mecanismo possa ser ação direta da droga nos osteoblastos e/ou perda urinária de cálcio induzida pela toxicidade renal do valproato.<sup>8</sup> Todavia, a maior parte dos autores acredita que as novas DAE interferem menos no metabolismo ósseo, embora haja necessidade de estudos adicionais para comprovar esta afirmação.<sup>1</sup>

Os efeitos adversos das DAE sobre o metabolismo mineral ósseo parecem ser críticos na obtenção do pico de massa óssea que ocorre na 2ª e 3ª década de vida. Andress e colaboradores estudaram a DMO de colo de fêmur em usuários crônicos de DAE ao longo dos anos e verificaram que o grupo mais jovem (25-44 anos) apresentava maior variação da DMO (-1.8% ao ano) em comparação a outras faixas etárias mais avançadas (45-49 anos e 50-54 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, sugerindo-se que as diferentes alterações no metabolismo ósseo, decorrentes do uso crônico de DAE, são críticas nesta fase de formação e mineralização.<sup>9</sup> Os prováveis fatores de risco para maior gravidade das alterações ósseas nesta fase seriam o uso de doses elevadas, tempo prolongado de exposição aos medicamentos e associação de duas ou mais DAE.<sup>10</sup>

Kruse e colaboradores, em publicação de 1968, foram possivelmente os primeiros autores que relacionaram o uso de DAE com efeitos adversos no metabolismo mineral ósseo, conforme citação de Hahn e colaboradores.<sup>11</sup> Estudos pioneiros realizados na década de 70 e 80 demonstraram taxas de até 15% de hipocalcemia e evidências radiológicas de raquitismo em crianças usuárias de DAE, resultando no aparecimento do termo “doença óssea anticonvulsivante” para melhor caracterizar essa interação.<sup>12</sup>

A doença óssea anticonvulsivante apresenta-se como um grupo heterogêneo de desordens, com severidade variável. Nos casos mais leves, o paciente é assintomático e tem massa óssea normal, observando-se somente níveis elevados de paratormônio (PTH), que indicam um aumento do metabolismo ósseo. Nos quadros mais graves podem ser observados osteopenia, osteoporose, raquitismo e osteomalácia. Vários estudos têm identificado uma

redução na densidade mineral óssea (DMO) e nos níveis de 25-hidroxi-vitamina D (25-OHD) em usuários de DAE. Farhat e colaboradores observaram redução na massa óssea em coluna lombar e fêmur proximal em 59% de crianças e adultos usuários crônicos de DAE.<sup>13</sup> Similarmente, num estudo realizado na nossa instituição, também verificamos que usuários crônicos de DAE apresentam menor DMO e mais baixos níveis de 25-OHD comparados com controles pareados por sexo, idade e índice de massa corporal. Na nossa casuística, pacientes que utilizaram fenobarbital tiveram DMO significativamente menor do que aqueles que nunca haviam sido expostos a esta droga, além de apresentarem níveis mais elevados de telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I (CTX-I), um marcador de reabsorção óssea.<sup>14</sup> Outros estudos têm demonstrado que o uso crônico de DAE pode provocar aumento tanto de marcadores bioquímicos de formação óssea (fosfatase alcalina específica do osso, osteocalcina, pró-peptídeo carboxi-terminal do pró-colágeno tipo I – PICP), como de reabsorção óssea (telopeptídeo amino-terminal do colágeno tipo I – NTX, CTX-I, piridinolina),<sup>2,8</sup> ao passo que estudos histomorfométricos demonstram uma alta taxa de remodelação óssea, sem mudanças significativas na mineralização.<sup>12</sup>

Pessoas com epilepsia apresentam maior risco de fraturas ósseas, associadas ou não a trauma. Desai e colaboradores, em um estudo retrospectivo com 4.521 pacientes com epilepsia, verificaram um aumento de 4.3 vezes na incidência total de fraturas em comparação a população normal, após pareamento por idade e sexo.<sup>15</sup> Além de fatores diretamente ligados à própria doença, que podem justificar este risco aumentado – maior chance de quedas, maior prevalência de sedentarismo e menor exposição solar, alterações na qualidade óssea e no metabolismo mineral ósseo, provocadas pelas DAE, têm também sido investigadas.<sup>15</sup>

Não há ainda qualquer consenso com relação à avaliação de rotina do metabolismo ósseo e da DMO em usuários de DAE, nem a respeito da suplementação profilática com cálcio e vitamina D nestes pacientes. Nos Estados Unidos, 28% dos neurologistas pediátricos e 41% dos neurologistas de adultos afirmaram avaliar rotineiramente seus pacientes com respeito às repercussões ósseas das DAE. Em relação à suplementação profilática com cálcio e vitamina D, apenas 9% e 7%, respectivamente, referiram seguir essa prática.<sup>10</sup> Embora não existam diretrizes a este respeito, acreditamos ser recomendável a preocupação com a doença óssea antiepilética, especialmente em crianças e adolescentes, pacientes com fatores de risco para osteoporose e fraturas e nos usuários crônicos que necessitam de doses elevadas ou de associação de DAE no seu esquema terapêutico. Além disso, 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, sendo indicada nos pacientes com ingestão inadequada de cálcio e nos estados comprovados de deficiência e insuficiência de vitamina D.<sup>16</sup>

### EFEITOS DAS DAE SOBRE O PESO CORPORAL

O uso terapêutico de DAE pode ter influência variável no peso corporal. Alguns medicamentos, como fenitoína, oxcarbazepina, levetiracetam, lamotrigina e tiagabine, parecem não ter efeito substancial no balanço energético, não ocorrendo mudanças significativas no peso corporal dos seus usuários. Um segundo grupo de DAE, incluindo topiramato, felbamato e zonisamida, associa-se com perda de peso, ao passo que um terceiro grupo, que compreende valproato, carbamazepina, gabapentina, pregabalina e vigabatrina, promove ganho de peso e pode causar sobrepeso e obesidade.<sup>17</sup> Este último aspecto é o mais preocupante, uma vez que as pessoas com epilepsia já apresentam risco aumentado de sobrepeso e obesidade, independente do tratamento, pelo sedentarismo, depressão e co-morbidades psiquiátricas associadas. 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 da aderência ao tratamento da epilepsia e aumentar o risco de co-morbidades, como dislipidemia, hipertensão, diabetes, aterosclerose e síndrome metabólica.<sup>18</sup> Dependendo da situação clínica, este risco pode ser significativo mesmo com aumentos modestos no peso corporal, que são mais comumente observados durante terapia com este grupo de DAE.

A fisiopatologia do ganho de peso induzida por DAE permanece incerta, mas algumas hipóteses têm sido levantadas para explicar esta associação. Com relação ao valproato, uma sugestão é a de que o ganho de peso seria consequência de efeito hipotalâmico da droga, através de estimulação GABAérgica que resultaria em aumento do apetite.<sup>17</sup> No entanto, essa explicação não é plenamente aceita, pois outras DAE que atuam sobre esse neurotransmissor, como a tiagabine, não provocam ganho de peso.<sup>19</sup> Uma segunda hipótese é 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.<sup>19-20</sup> De acordo com os achados clínicos, estudos *in vitro* demonstraram aumento dose e tempo-dependente da secreção de insulina pelo valproato, o que seria explicado pela 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.<sup>21</sup>

Outros mecanismos que poderiam justificar o efeito do valproato são a hiperleptinemia e a resistência à ação da leptina.<sup>22</sup> A leptina é um peptídeo produzido no tecido adiposo, cuja ação hipotalâmica provoca menor ingestão alimentar e maior gasto energético. Nos adipócitos, a leptina antagoniza as ações da insulina, promovendo maior oxidação da glicose e dos ácidos graxos. Os níveis séricos de insulina e leptina guardam relação direta com a quantidade de gordura corporal. Todavia, alguns estudos clínicos têm encontrado uma elevação muito maior nos níveis séricos de leptina do que nos de insulina em pacientes que ganharam peso com valproato.<sup>20</sup> Por causa disto, especulou-se que a droga poderia 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.<sup>22</sup> Porém, várias evidências não sustentam estas hipóteses. Lagace e colaboradores observaram que o valproato *in vitro* inibe a adipogênese e não altera o tamanho dos adipócitos, resultando numa menor secreção de leptina.<sup>22</sup> Na área clínica, outro estudo não encontrou diferença nos níveis de leptina em usuários de valproato e controles de mesmo índice de massa corporal, indicando que o aumento da leptinemia é somente resultado do aumento da adiposidade.<sup>19</sup> Similarmente ao valproato, os mecanismos de ação da carbamazepina, no ganho de peso, são incertos e parecem envolver aumento do apetite, deposição lipídica, retenção hídrica e edema.

Mais da metade dos usuários de valproato apresentam ganho de peso na vigência de tratamento com a droga. No estudo duplo-cego de Bitton e colaboradores, o valproato promoveu ganho de peso significativamente maior do que a lamotrigina, após 32 semanas de tratamento.<sup>23</sup> Aproximadamente 25% dos usuários de carbamazepina apresentam elevação no peso, e embora esta frequência seja menor do que a observada com valproato, este número é bastante expressivo quando se considera que esta é uma das DAE mais utilizada na prática clínica. O uso da gabapentina resulta em ganho de peso em cerca de 15-20% dos usuários, particularmente nos primeiros 3 meses de tratamento, com tendência a estabilização do peso após 6 a 9 meses de tratamento.<sup>1</sup>

De modo oposto, perda de peso tem sido relatada por 2-75% dos pacientes em uso de felbamato, 10-20% dos usuários de topiramato e num número não estabelecido de usuários de zonisamida.<sup>17</sup> O felbamato levou a 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 se entender melhor os efeitos desta droga no peso

corporal.<sup>24</sup> Com o topiramato, a redução média de peso é de 4,2 kg (4,3 % do peso inicial) no 3º mês de tratamento e 10,9 kg (11% do peso inicial) após 1 ano.<sup>25</sup> Acredita-se que este efeito do topiramato seja devido a antagonismo dos receptores glutamérgicos. Entretanto, em protocolos clínicos com o topiramato, a tolerabilidade dos pacientes foi ruim, com 20-30% de abandono do tratamento por efeitos colaterais, especialmente parestesias, lentificação cognitiva e nervosismo.<sup>26</sup> Apenas um estudo duplo-cego e controlado foi realizado com a zonisamida, no qual se verificou uma perda de peso de 6% com a droga após 16 semanas, com boa tolerabilidade, em comparação com uma perda de 1% do grupo placebo.<sup>27</sup> Porém, não há mais estudos disponíveis para avaliar a eficácia e a segurança desta droga com relação ao peso corporal, e para melhor compreender seus mecanismos de ação, que parecem envolver a inibição da recaptação da dopamina e serotonina.

### DAE, GÔNADAS E ESTERÓIDES SEXUAIS

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. A prevalência de disfunção sexual em pessoas com epilepsia varia muito entre os estudos. No estudo de Murialdo e colaboradores, 22% dos pacientes referiram alguma queixa em relação ao desempenho sexual.<sup>28</sup> No estudo de Kuba e colaboradores, cerca de 55% dos homens jovens com epilepsia focal refratária referiram algum tipo de disfunção sexual, como inibição do desejo (40%) ou disfunção erétil (15%).<sup>29</sup> Os espermatozoides também podem ser afetados: a carbamazepina pode reduzir a quantidade, enquanto o valproato e a oxcarbazepina podem promover redução da motilidade.<sup>30</sup> Nas mulheres, as queixas mais frequentes são desinteresse sexual, menor atividade sexual, vaginismo, dispareunia e diminuição na lubrificação vaginal.<sup>31</sup> 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 susceptibilidade para o início das crises, enquanto nos períodos menstruais há uma maior vulnerabilidade e na menopausa há uma tendência à redução dos episódios convulsivos.<sup>32</sup>

A interação entre hormônios sexuais e epilepsia é bidirecional: os hormônios podem aumentar a susceptibilidade a crises convulsivas, assim como as descargas epiléticas podem influenciar o funcionamento do eixo hipotálamo-hipófise-gônadas.<sup>33</sup> 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.<sup>34</sup> Estrógenos e progesterona exercem efeitos moduladores dependendo

de suas concentrações séricas e de seu metabolismo.<sup>35</sup> 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.<sup>36</sup> Os estrógenos, tradicionalmente considerados agentes exclusivamente pró-convulsivantes, exercem também efeitos antiepiléticos na dependência de dose, modo de administração, tipo de estrógeno, tempo de exposição, tipo de crises, entre outros fatores. Assim, estrógenos equinos conjugados são agentes com propriedades epileptogênicas.<sup>37</sup> Eles não possuem  $\beta$ -estradiol, um dos principais estrógenos humanos e que, em modelos animais, demonstra efeitos neuroprotetores. O uso de  $\beta$ -estradiol impede a perda de neuropeptídeo Y (NPY), o qual exerce efeitos antiepiléticos por ações inibitórias em região hilar.<sup>38</sup>

As descargas elétricas também podem afetar os eixos hormonais. Nas crises generalizadas pode ocorrer um aumento na liberação pulsátil do hormônio luteinizante (LH), enquanto nas crises parciais de origem temporal há uma tendência à redução na pulsatilidade deste hormônio.<sup>39</sup> Aumento nos níveis de prolactina nos primeiros 40 minutos pós-ictais é descrito em até 80% dos pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas.<sup>40</sup>

As DAE, ao inibirem ou estimularem o metabolismo hepático via enzimas do citocromo P450, modulam os níveis de hormônios sexuais, os quais são também metabolizados nesse órgão. As DAE indutoras hepáticas elevam os níveis da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), reduzindo os níveis de estradiol e testosterona livre.<sup>41</sup> Por outro lado, elas reduzem a eficácia dos contraceptivos hormonais orais ao diminuírem os níveis de etinilestradiol e levonorgestrel, aumentando a possibilidade de gravidez.<sup>42</sup> Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, etosuximida, 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 pelos seus efeitos sedativos.

Uma possível relação entre a síndrome dos ovários policísticos (SOP) e o uso de valproato tem sido investigada em mulheres com epilepsia. Alguns estudos publicados na década de 90 sugeriram uma maior frequência de hiperandrogenismo, irregularidades menstruais e ovários policísticos em usuárias de valproato.<sup>43</sup> Isojarvi e colaboradores encontraram disfunção menstrual em 59% de usuárias de valproato contra apenas 12% em usuárias de carbamazepina e 15% em mulheres controles.<sup>44</sup> Corroborando esses achados, a substituição do valproato por lamotrigina resultou em redução nos níveis de insulina e testosterona e regressão dos ovários policísticos.<sup>45</sup>

Aqueles que defendem que o valproato aumenta a incidência de SOP advogam que a droga provocaria ganho de peso e conseqüente resistência insulínica, fatores que desencadeariam as anormalidades da SOP.<sup>45</sup> Essa hipótese é pouco sustentável, visto que algumas pacientes com SOP e que usam valproato são magras, além de que outras DAE que promovem ganho de peso não mostram relação com a SOP.<sup>46</sup> Outra hipótese é que o valproato poderia induzir a biossíntese de androgênios ovarianos, através de um aumento da transcrição de genes esteroideogênicos, pelo seu estímulo à acetilação de histonas.<sup>47</sup> Entretanto, elevações dos níveis de androgênios e alterações ovulatórias podem ser observadas em até 2/3 das usuárias de valproato, mesmo sem aumento na incidência de ovários policísticos.<sup>48</sup> Por isto, alguns autores consideram que a própria epilepsia se associa a SOP, e esta por sua vez não guarda relação com o uso de valproato. De acordo com esta idéia, há vários estudos que não encontraram diferença na frequência de SOP em usuárias de valproato em comparação com usuárias de outras DAE, ou mesmo na ausência de fármacos.<sup>46</sup> Além disso, a prevalência de SOP em mulheres que usam valproato para outras indicações, como transtorno bipolar e migrânea, não é aumentada.<sup>49</sup> 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.<sup>50</sup>

A prevalência de SOP varia entre 3.1% a 26% nas mulheres com epilepsia, sendo que uma análise cuidadosa de 5 estudos publicados neste tópico, demonstrou uma prevalência significativamente elevada em dois deles, ocorrendo tanto em pacientes não medicadas como naquelas em uso de DAE, independente do fármaco utilizado.<sup>49</sup> A relação entre epilepsia e SOP envolveria uma alteração da pulsação do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) provocada pelas descargas epilépticas, resultando num aumento da amplitude e frequência de pulsos do LH.

## DAE E FUNÇÃO TIREOIDEANA

A homeostase hormonal tireoidiana pode ser alterada pelas DAE, através de mecanismos não totalmente elucidados. As drogas indutoras das enzimas hepáticas, como a fenitoína, o fenobarbital e a carbamazepina, estimulam a UDP-glucuronil-transferase, aumentando 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. Pacientes com reserva tireoidiana reduzida podem desenvolver hipotireoidismo durante o tratamento com essas drogas, assim como àqueles que repõem levotiroxina, podem necessitar aumento da sua dose. O que comumente observa-se, na prática clínica, é o paciente permanecer em eutireoidismo.<sup>51-52</sup> Esse efeito a nível hepático parece ser responsável, ao menos em parte, pela variação nos

hormônios tireoidianos, porém outros possíveis mecanismos são investigados. A fenitoína compete com os hormônios tireoidianos pela ligação com a TBG (globulina ligadora dos hormônios tireoidianos), aumentando a fração livre do T4 e T3.<sup>53</sup>

Vários estudos enfatizaram que o uso de valproato não afeta a função da tireóide.<sup>54</sup> O topiramato, a oxcarbazepina e a gabapentina parecem exercer efeito na homeostase tireoidiana, embora informações adicionais são fundamentais para uma conclusão definitiva. Levetiracetam, tiagabine, lamotrigina e vigabatrina não alteram (ou modificam minimamente) os níveis de T3 e T4. Finalmente, há poucos dados na literatura, a respeito da ação do felbamato, pregabalina e zonisamida, na produção desses hormônios.<sup>51</sup>

Há relatos do uso crônico de ácido valpróico e carbamazepina causando hipotireoidismo subclínico em crianças com epilepsia. Outros estudos observaram esse efeito apenas com o uso de ácido valpróico, porém o paciente se tornava eutireoideo após a suspensão do tratamento.<sup>55</sup> Desta maneira, os principais fatores de risco para desenvolvimento de hipotireoidismo subclínico durante o tratamento com ácido valpróico seriam a baixa idade (risco relativo 1,15 com valor de corte de 3,9 anos), o tempo de exposição à droga (maior risco entre 6 e 24 meses) e a associação com outras DAE.<sup>56</sup>

## DAE E NEUROPATIA DIABÉTICA

As DAE têm sido utilizadas no tratamento da neuropatia diabética, que atinge 40 a 50% dos pacientes com diabetes mellitus tipo 2 em algum momento da evolução da doença. Nos quadros sintomáticos, muitas vezes são associadas aos antidepressivos tricíclicos, considerados fármacos de primeira linha na abordagem terapêutica da neuropatia diabética. Uma meta-análise que avaliou estudos duplo-cegos, controlados e randomizados de diferentes tratamentos para neuropatia diabética concluiu que a carbamazepina, o topiramato, a lamotrigina, e a gabapentina, podem ser efetivos no controle dos sintomas na neuropatia diabética.<sup>57</sup>

A gabapentina, medicação considerada de primeira linha no tratamento da neuropatia diabética, geralmente é bem tolerada e apresenta bons resultados, os quais podem ser aumentados quando em associação com a amitriptilina. A associação da gabapentina com a morfina, em doses baixas, também levou a um controle melhor da dor, comparado ao uso isolado das drogas.<sup>58</sup>

## OUTRAS AÇÕES ENDOCRINOLÓGICAS DOS ANTIÉPILEPTICOS

Várias outras ações endócrinas e metabólicas podem ser observadas com o uso de DAE. O valproato e a fenitoína podem causar hiperprolactinemia. A gabapentina, por me-

canismos ainda não bem esclarecidos, pode ser responsável por quadros de ginecomastia.<sup>59</sup> Por outro lado, ela pode ser uma alternativa no tratamento dos sintomas da menopausa, principalmente pela redução dos fogachos.<sup>60</sup> Algumas DAE interagem com o hormônio antidiurético (ADH): a carbamazepina potencializa a ação do ADH, e por isto é utilizado como alternativa terapêutica nos casos de diabetes insípido nefrogênico ou central parcial, enquanto a fenitoína reduz a liberação do ADH.<sup>61</sup>

## REFERÊNCIAS

- Sheth RD. Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. *Neurology* 2004;63(4):24-9.
- Pack AM, Olarte LS, Morrel MM, Flasher E, Stanley RR, Shane E. Bone mineral density in an outpatient population receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior* 2003;4:169-74.
- 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;108:37-43.
- Lau KHW, 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;80:2347-53.
- Thomas MK, Demay MB. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. In: *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 2000;29(3):611-25.
- Foss MC, Meneghelli UC, Tabosa Verissimo JM. The effect of the anticonvulsants phenobarbital and diphenylhydantoin on intestinal absorption of calcium. *Acta Physiol Lat Am* 1979;29:223-8.
- Cooper CW, Yi SJ, Seitz PK. Inhibition by phenytoin of in vitro secretion of calcitonin from rat thyroid glands and cultured rat C cells. *J Bone Miner Res* 1988;3:219-23.
- Sato Y, Kondo I, Ishida S, Motooka H, Takayama K, Tomita Y, Maeda H, Satoh K. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology* 2001;57:445-9.
- Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Meshell J, Jacobson AF, Spain W. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Archives of Neurology* 2002;59(5):781-6.
- Valmadri C, Voorhees C, Litt B, Schneyer C. Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Arch of Neurology* 2001;58:1369-74.
- Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR, Haddad JG. Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol level in adults. *N Engl J Med* 1972;287:900-4.
- 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;58:1003-9.
- Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, Elhadj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002;58:1348-53.
- Kulak CAM, Borba VZC, 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.
- Desai KB, Ribbans WJ, Taylor GJ. Incidence of five common fracture types in a institutional epileptic population. *Injury* 1996;27:97-100.
- Heller HJ. Anticonvulsant-induced bone disease. *Arch Neurol* 2001;58:1352-3.
- Hamed SA. Leptin and insulin homeostasis in epilepsy: Relation to weight adverse conditions. *Epilepsy Research* 2007;75:1-9.
- McTigue K, Larson JC, Valoski A, Burke G, Kotchen J, Lewis CE, Stefanick ML, Van Horn L, Kuller L. Mortality and cardiac and vascular outcomes in extremely obese women. *JAMA* 2006;296(1):79-86.
- Pylvanen V, Knip M, Pakarinen A, Kotila M, Turkka J, Isojarvi JI. Serum insulin and leptin levels in valproate-associated obesity. *Epilepsia* 2002;43:514-7.
- 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;17:265-8.
- 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;55:53-8.
- 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.
- Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2003;17:781-91.
- Bourgeois BF. *Semin Pediatr Neurol* 1997;4:3-8.
- Ben-Menachem E, Axelsen M, Johanson EH, Stagg A, Smith U. Predictors of weight loss in adults with topiramate-treated epilepsy. *Obese Res* 2003;11:556-62.
- Appolinario JC, Bueno JR, Coutinho W. Psychotropic drugs in the treatment of obesity: what promise? *CNS Drugs* 2004;18:629-51.
- Gadde KM, Francis DM, Wagner HR, Krishnan KR. *JAMA* 2003;289:1820-5.
- Murialdo G, Galimberti CA, Fonzi S, Manni R, Costelli P, Parodi C, et al. Sex hormones and pituitary function in male epileptic patients with altered or normal sexuality. *Epilepsia* 1995;36:360-5.
- Kuba R, Pohanka M, Zakopean J, Novotna I, Rektor I. Sexual dysfunctions and blood hormonal profile in men with focal epilepsy. *Epilepsia* 2006;47:2135-40.
- Isojarvi JI, Lofgren E, Juntunen KST, et al. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology* 2004;62:247-53.
- Morrell MJ, Guldner GT. Self-reported sexual function and sexual arousability in women with epilepsy. *Epilepsia* 1996;37:1204-10.
- Harden CL, Pulver MC, Ravdin L, Jacobs AR. The effect of menopause and perimenopause on the course of epilepsy. *Epilepsia* 1999;40:1402-7.
- Valles-Antuña C, Fernández-Gómez JM, Escaf-Barmadah S, Fernández-Miranda MC, Villanueva-Gómez F, Fernández-Gonzales F. Fisiopatología y abordaje de la disfunción sexual en pacientes epilépticos. *Rev Neurol* 2008;46(7):424-9.
- Kaminski RM, Marini H, Kim WJ, Rogawski MA. Anticonvulsant activity of androsterone and etiocholanolone. *Epilepsia* 2005;46:819-27.
- Scharfman HE, Maclusky NJ. The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures and epilepsy in the female. *Epilepsia* 2006;47:1423-40.
- Velísková J. Estrogens and epilepsy: why we are so excited? *The neuroscientist* 2007;13(1):77-88.
- Marcus EM, Watson CW, Goldman PL. Effects of steroids on cerebral electrical activity: epileptogenic effects of conjugated estrogens and related compounds in the cat and rabbit. *Arch Neurol* 1966;15:521-32.
- El Bahh B, Balosso S, Hamilton T, Herzog H, Beck-Sickinger 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;22:1417-30.
- Montouris G, Morris GLIII. Reproductive and sexual dysfunction in men with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;7(2):7-14.
- Bauer J, Stefan H, Schrell U, Uhlig B, Landgraf S, Neubauer U, et al. Serum prolactin concentrations and epilepsy. A study which compares healthy subjects with a group of patients in presurgical evaluation and circadian variations with those related to seizures. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1992;241:365-71.
- Isojarvi JI. Serum steroid hormones and pituitary function in female epileptic patients during carbamazepine therapy. *Epilepsia* 1990;31:438-45.
- Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, et al. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1990;30:892-6.

43. Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllyla VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med* 1993;329:1383-8.
44. Isojarvi JIT, Taub E, Pakarinen AJ, et al.. Altered ovarian function and cardiovascular risk factors in valproate-treated women. *Am J Med* 2001;111:290-6.
45. Isojarvi JIT, Rattya J, Myllyla VV, et al. Valproate, lamotrigine, and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol* 1998;43:446-51.
46. 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;86:2950-6.
47. Nelson-Degrave VL, Wickenheisser JK, Cockrell JE, Wood JR, Legro RS, Strauss III JF, McAllister JM. Valproate potentiates androgen biosynthesis in human ovarian theca cells. *Endocrinology* 2004;145(2):799-808.
48. Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, et al. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol* 1998;21:52-8.
49. Joffe H, Taylor AE, Hall JE. Editorial: Polycystic ovarian syndrome – relationship to epilepsy and antiepileptic drug therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(7):2946-9.
50. Herzog A. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology* 1993;43:1907-9.
51. Strolin Benedetti M, Whomsley R, Baltes E, Tonner F. Alteration of thyroid hormone homeostasis by antiepileptic drugs in humans: involvement of glucuronosyltransferase induction. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:863-72.
52. Curran PG, DeGroot LJ. The effect of hepatic enzyme-inducing drugs on thyroid hormones and the thyroid gland. *Endocrine Rev* 1991;12:135-50.
53. Surks MI, Defesi CR. Normal serum free thyroid hormone concentrations in patients treated with phenytoin or carbamazepine. A paradox resolved. *JAMA* 1996;275:1495-8.
54. Isojarvi JIT, Turkka J, Pakarinen AJ, Kotila M, Rattya J, Myllyla VV. Thyroid function in men taking carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate for epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:930-4.
55. Vainionpaa LK, Mikkonen K, Rattya J, Knip M, Pakarinen AJ, Myllyla VV, Isojarvi JJ. Thyroid function in girls with epilepsy with carbamazepine, oxcarbazepine, or valproate monotherapy and after withdrawal of medication. *Epilepsia* 2004;45(3):107-203.
56. 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.
57. Vinik A. Use of antiepileptic drugs in the treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4936-45.
58. Gilron I, Bailey JM, Tu D, et al. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med* 2005;352:1324-34.
59. Fuschino J, Rosen DS. Question from the clinician: Adolescent gynecomastia. *Pediatr Rev* 2003;24:317-9.
60. Fugate SE, Church CO. Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. *Ann Pharmacother* 2004;38:1482-99.
61. Ghirardello S, Malattia C, Scagnelli P, Maghnie M. Current perspective on the pathogenesis of central diabetes insipidus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2005;18:631-45.

**Endereço para correspondência:**

Cesar Luiz Boguszewski  
 Av. Agostinho Leão Junior, 262  
 CEP 80030-110, Curitiba, PR, Brasil  
 Fone: (+55-41) 3360-7876 – Fax: (+55-41) 3264-8721  
 E-mail: cesarluiz@hc.ufpr.br