

As Fosfatases Alcalinas, Transaminases e γ -Glutamyl-Transferase Séricas em Pacientes Epilépticos Tratados com Carbamazepina

Helder Jacobina Santos*, Antonio de Souza Andrade Filho**, Olivia Lordelo Sanches***, Tiago Spolador****, Luís Erlon Araújo Rodrigues*****

Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública – FBDC

RESUMO

Introdução: A carbamazepina é a droga utilizada no tratamento de pacientes com epilepsia parcial (ou focal) secundariamente generalizada. Apesar do uso terapêutico, este fármaco tem sido implicado no aumento das atividades séricas de algumas enzimas. Alguns autores descreveram valores de prevalência de 7,7%, 13% e 22% para aumento de atividade das fosfatases alcalinas séricas (FA ou EC 3.1.3.1). A divergência de resultados também foi encontrada para as atividades da γ -glutamyl-transferase sérica (gama-glutamyl transferase ou GGT ou EC 2.3.2.2). **Objetivo:** Assim, a meta desta pesquisa é determinar, dentre outros objetivos, a frequência de alterações nas atividades das FA, GGT e transaminases (AST, aspartato-amino-transferase, EC 2.6.1.1; e ALT, alanina-amino-transferase, EC 2.6.1.2) de uma amostra de pacientes do ambulatório de epilepsia em Salvador, Bahia. **Material e métodos:** O desenho do estudo é descritivo do tipo série de casos, aprovado pelo Comitê de Ética local, no qual uma amostra de conveniência de 52 pacientes epilépticos de acompanhamento ambulatorial foi obtida sem interferência dos pesquisadores. Estes pacientes foram organizados por faixa etária de 12 a 30 e de 31 a 90 anos e, subdivididos por tempo de monoterapia com carbamazepina. As atividades séricas das enzimas GGT, FA, AST e ALT foram determinadas. **Resultados:** As proporções de alterações por variáveis foram descritas: 42% para as FA, 18% para as GGT, 2% para as ALT e 12% para as AST, respectivamente. A faixa etária de 12 a 30 anos apresentou 56% de alterações nas FA enquanto que aquela de 31 a 90 anos, apenas 18%. **Conclusão:** Nós concluímos que as enzimas FA, GGT, AST e ALT apresentaram maiores frequências de alterações de suas atividades naqueles pacientes com idade igual ou inferior a 30 anos, sendo que as FA apresentaram maiores valores.

Unitermos: fosfatases alcalinas, gama-glutamyl-transferase, transaminases, epilepsia, carbamazepina.

ABSTRACT

The serum alkaline phosphatases, transaminases, and γ -glutamyl transferases in epileptic patients treated with carbamazepine

Introduction: Carbamazepine is the drug of choice used in the treatment of patients with partial (or focal) epilepsy with secondary generalization. Despite its therapeutical use, this drug has been implicated in the increase of serum activities in some enzymes. Some authors have described prevalence values of 7.7%, 13%, and 22% for the increase of activity of serum alkaline phosphatases (AF or EC 3.1.3.1). A divergence in the results was also found for the activities of the serum γ -glutamyl transferase (gamma-glutamyl transferase or GGT, or EC 2.3.2.2). **Objective:** Hence, among other objectives, the aim of this research is to determine the frequency of sample alterations in serum enzymatic activities of AF, GGT and transaminases (AST, aspartate-

* Mestre e Professor Assistente de Bioquímica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/FBDC, Salvador, BA.

** Professor Titular de Neurologia Clínica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/FBDC e Professor Adjunto Nível IV de Neuropsiquiatria da UFBa.

*** Aluna do 5º ano de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/FBDC.

**** Aluno do 6º de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/FBDC.

***** Professor Titular-Doutor em Bioquímica da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/FBDC e de Patologia Clínica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia.

Received Dec. 05, 2005; accepted Jan. 20, 2006.

amino-transferase, EC 2.6.1.1; and ALT, alanine-amino-transferase, EC 2.6.1.2) in epilepsy ward patients in Salvador, Bahia. **Material and methods:** The design of the study is descriptive and it is a case series type. It has been approved by the local Ethics Committee. In this study, a convenience sample of 52 epileptic patients who receive ambulatory care was obtained without interference by the researchers. These patients were divided according to age groups of 12 to 30 years and 31 to 90 years, which were then subdivided according to the period of monotherapy with carbamazepine. The serum activities of the enzymes GGT, AF, AST and ALT were determined. **Results:** The ratios of alterations per variables were described: 42% for the FA, 18% for the GGT, 2% for the ALT, and 12% for the AST respectively. The age group of 12 to 30 years presented 56% of alterations in the AF while the group of 31 to 90 years presented only 18% of alterations. **Conclusion:** We conclude that the enzymes AF, GGT, AST, and ALT presented higher frequencies of alterations of their activities in those patients with age equal to or below 30 years, while the AF presented higher values.

Key words: Alkaline phosphatases, gamma-glutamyl transferase, transaminases epilepsy, carbamazepine.

INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma síndrome caracterizada por manifestações clínicas presumida de uma descarga anormal ou excessiva, sincrônica, transitória e recorrente de um grupo de neurônios cerebrais. Os seus tipos são a parcial simples, a parcial complexa, a parcial com evolução para generalizada secundariamente, a generalizada e a epiléptica não-classificada⁽⁷⁾. A prevalência (casos/habitantes) é igual a 11,9/1000 em São Paulo⁽⁸⁾. Seu diagnóstico é principalmente obtido pela anamnese e o seu tratamento pode se constituir de mono ou politerapia em função do tipo de epilepsia ou da resposta terapêutica⁽²⁾.

A carbamazepina é um composto tricíclico utilizado para controlar as crises parciais e as tônico-clônico generalizadas^(17,20). Esta droga é metabolizada nos compostos 9-hidroxi-10-carbamazepina, 2-hidroxicarbamazepina, 3-hidroxicarbamazepina, 10,11-epoxicarbamazepina e a trans-10,11-dihidroxi-10,11-dihidrocarmamazepina. O penúltimo metabólito tem ação sinérgica à carbamazepina e o último metabólito é um composto inativo que será eliminado na urina^(12,13,20,23,26).

Tem-se observado os efeitos da carbamazepina sobre as atividades de enzimas séricas de perfil hepático como as γ -glutamyl-transferase (GGT ou gama-glutamyl-transferase ou EC 2.3.2.2), aspartato-amino-transferase (AST ou EC 2.6.1.1), alanina-amino-transferase (ALT ou EC 2.6.1.2) e fosfatases alcalinas (FA ou EC 3.1.3.1)⁽³⁴⁾. As GGT apresentaram resultados diferentes para amostras de faixa etária e tempo de monoterapia semelhantes^(1,4,14,19,27). Inclusive, foram descritas frequências iguais a 19,2%⁽¹⁴⁾ e 67%⁽²⁷⁾ referentes ao aumento das atividades para as GGT em pacientes com a média de idade em 30 anos. Alguns autores relataram aumentos das atividades das fosfatases alcalinas como 7,7%⁽¹⁴⁾, 13%⁽⁴⁾, 14%⁽¹⁾ e 22%⁽²⁴⁾, principalmente da isoenzima óssea, mas sem diferenças significativas com seus controles^(24,30), enquanto que outros apresentaram diferenças⁽³⁾.

Por conta dos resultados aparentemente controversos, os autores deste trabalho pretendem descrever as características socioeconômicas dos pacientes, medir as concentrações séricas da carbamazepina, conhecer as proporções de atividades alteradas para as FA, GGT, AST e ALT em pacientes epiléticos sob monoterapia por carbamazepina do ambulatório filantrópico de epilepsia da Fundação de Neurologia e Neurocirurgia – Instituto do Cérebro (FNN/IC) em Salvador-BA.

MATERIAL E MÉTODO

Este é um estudo descritivo do tipo série de casos, não controlado, que é parte de um estudo aprovado pelo comitê de ética local. Os critérios de inclusão se resumem na idade igual ou maior de 12 anos, na assinatura do termo de consentimento livre e informado, na monoterapia com carbamazepina por um mínimo de 5 dias e na existência de epilepsia como único diagnóstico de morbidade. Os pacientes sob monoterapia com carbamazepina foram previamente agendados pela FNN/IC sem interferência dos pesquisadores. Cinquenta e dois pacientes foram identificados em função dos critérios de inclusão no dia da consulta através de pesquisa de prontuários, entrevista ou anamnese no período de junho e novembro de 2004 e convidados a participarem após assinatura do termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Dessa maneira, estes pacientes constituíram a amostra de conveniência desta pesquisa. As amostras de soro foram oriundas da centrifugação a 900G das alíquotas de sangue venoso obtidas dos pacientes em até 6 horas da dose matinal da carbamazepina. Os pacientes não estavam em jejum. As atividades séricas das GGT, FA, AST e ALT foram determinadas^(8,9,10) no Laboratório de Pesquisas Básicas da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/Fundação para Desenvolvimento das Ciências (LPB-EBMSP/FBDC). A carbamazepina foi identificada e determinada sua concentração pelo método imunoensaio fluorimétrico e pelo mé-

todo imunoenzimático por um laboratório particular. Os pacientes foram estratificados em 4 grupos: aquele de faixa etária de 12 a 30 anos com menos de 1 ano de uso de carbamazepina (A), o de faixa etária de 12 a 30 anos com mais de 1 ano de uso de carbamazepina (B), o de faixa etária de 31 a 90 anos com menos de 1 ano de uso de carbamazepina (C) e, finalmente, aquele de faixa etária de 31 a 90 anos com mais de 1 ano de uso de carbamazepina (D). Por conta das características metodológicas deste estudo, a estatística descritiva sobre os dados foi sistematizada nas médias, desvios-padrão, medianas e quartis sobre as variáveis contínuas e nas proporções de atividades alteradas das enzimas estudadas⁽⁵⁾.

RESULTADOS

O total de participantes foi 52 pacientes. As variáveis mais freqüentes foram o sexo masculino com 62%, o estado civil solteiro com 76% e a renda salarial abaixo de 2 salários-mínimos com 73% (Tabela 1). O sexo masculino apresentou maiores taxas de alterações nas atividades enzimáticas (Tabela 5). A média das idades na faixa etária de 12 a 30 anos foi de aproximadamente 20 anos e entre os 52 pacientes foi de 32 anos (Tabela 2).

A concentração sérica da carbamazepina apresentou médias maiores entre os pacientes com mais de um ano de

Tabela 1. Características socioeconômicas da amostra

Condição	Freqüência
Gênero	masculino 32/52 (62%) feminino 20/52 (36%)
Salário mínimo (n° de)	0 a 1,99 24/33 (73%) 2,00 a 3,99 4/33 (12%) 4,00 a 6,00 5/33 (15%)
Estado civil	solteiro 37/49 (76%) casado 10/49 (20%) viúvo 1/49 (2%) divorciado 1/49 (2%)

Tabela 2. Estatística descritiva das idades (anos) por subgrupo

Grupos†/ Estatística	n*	x**	DP§	m§§	P _{25%} #	P _{75%} ##
A	14	20	4,9	21	16,5	25,0
B	16	21	5,2	21	17	24,5
C	5	43	8,8	39	35,5	44,0
D	17	50	12,8	47	39,5	53,5
Total	52	32	16,3	26,5	20,0	44,0

* número de amostras

** média (anos)

§ desvio-padrão (anos)

§§ mediana (anos)

percentil 25 ou primeiro quartil (anos)

percentil 75 ou terceiro quartil (anos)

† Grupo A = pacientes de faixa etária de 12 a 30 anos com menos de 1 ano de uso de carbamazepina; grupo B = de faixa etária de 12 a 30 anos com mais de 1 ano de uso de carbamazepina; grupo C = pacientes de faixa etária anos com menos de 1 ano de uso de carbamazepina; grupo D = pacientes de faixa etária de 31 a 90 anos com mais de 1 ano de uso de carbamazepina.

monoterapia em relação àqueles com menos de 1 ano de uso de carbamazepina, sendo que a maior delas foi entre os pacientes de 12 a 30 anos de idade com mais de 1 ano desta terapia (Tabela 3).

O tempo de monoterapia apresentou medianas iguais há 7,0 meses entre aqueles que tinham menos de um ano de monoterapia. Entre os que fizeram esta terapia por mais de 1 ano, os pacientes de 12 a 30 anos de idade tiveram o maior tempo também (Tabela 4).

Tabela 3. Estatística descritiva da concentração sérica ($\mu\text{g/mL}$) da carbamazepina por subgrupo

Grupos†/ Estatística	n*	x**	DP§	m§§	P _{25%} #	P _{75%} ##
A	12	7,0	3,8	6,10	3,96	8,78
B	13	8,5	3,5	9,51	6,20	10,40
C	5	6,2	3,7	8,22	2,60	8,40
D	14	7,3	4,7	6,93	3,20	9,10
Total	44	7,5	4,0	7,10	4,37	9,64

* número de amostras

** média ($\mu\text{g/mL}$)

§ desvio-padrão ($\mu\text{g/mL}$)

§§ mediana ($\mu\text{g/mL}$)

percentil 25 ou primeiro quartil ($\mu\text{g/mL}$)

percentil 75 ou terceiro quartil ($\mu\text{g/mL}$)

† Grupo A = pacientes de faixa etária de 12 a 30 anos com menos de 1 ano de uso de carbamazepina; grupo B = de faixa etária de 12 a 30 anos com mais de 1 ano de uso de carbamazepina; grupo C = pacientes de faixa etária anos com menos de 1 ano de uso de carbamazepina; grupo D = pacientes de faixa etária de 31 a 90 anos com mais de 1 ano de uso de carbamazepina.

Tabela 4. Estatística descritiva do tempo de monoterapia (meses) com carbamazepina por subgrupo

Grupos†/ Estatística	n*	x**	DP§	m§§	P _{25%} #	P _{75%} ##
A	14	6,7	3,4	7,0	4,0	9,75
B	16	65,6	44,6	50,4	28,0	96,0
C	5	5,3	3,8	7,0	1,25	7,5
D	17	46,8	35,4	40,0	30,1	55,2
Total	52	37,6	37,5	30,0	8,5	52,8

* número de amostras

** média (meses)

§ desvio-padrão (meses)

§§ mediana (meses)

percentil 25 ou primeiro quartil (meses)

percentil 75 ou terceiro quartil (meses)

† Grupo A = pacientes de faixa etária de 12 a 30 anos com menos de 1 ano de uso de carbamazepina; grupo B = de faixa etária de 12 a 30 anos com mais de 1 ano de uso de carbamazepina; grupo C = pacientes de faixa etária anos com menos de 1 ano de uso de carbamazepina; grupo D = pacientes de faixa etária de 31 a 90 anos com mais de 1 ano de uso de carbamazepina.

Tabela 5. Freqüência de alterações de atividades séricas das enzimas GGT, FA, AST e ALT para o sexo masculino e para o sexo feminino

Gênero/Enzimas	GGT	FA	AST	ALT
Feminino	5,5% (1/18)	35% (7/20)	5% (1/20)	0% (0/20)
Masculino	23% (7/30)	47% (15/32)	12% (4/32)	3% (1/32)
Total	17% (8/48)	42% (22/52)	9,6% (5/52)	2% (1/52)

FA – Fosfatases alcalinas

GGT – Gama-glutamil transferase

AST – Aspartato-amino transferase

ALT – Alanina-amino transferase

Vinte e sete do total de 52 pacientes (52%) tiveram atividade sérica acima dos níveis fisiológicos em pelo menos uma enzima durante o uso de carbamazepina (Gráfico 1). Destas alterações, houve 12% para AST, 2% para ALT, 18% para GGT e 42% para fosfatases alcalinas (Gráfico 2).

Todas estas enzimas tiveram maiores freqüências de alterações entre aqueles de faixa de 12 a 30 anos de idade (Gráfico 3). Estes tiveram maiores proporções para as enzimas AST e FA no substrato com mais de 1 ano de monoterapia, diferentemente daqueles de 31 a 90 anos de idade (Gráficos 4 e 5).

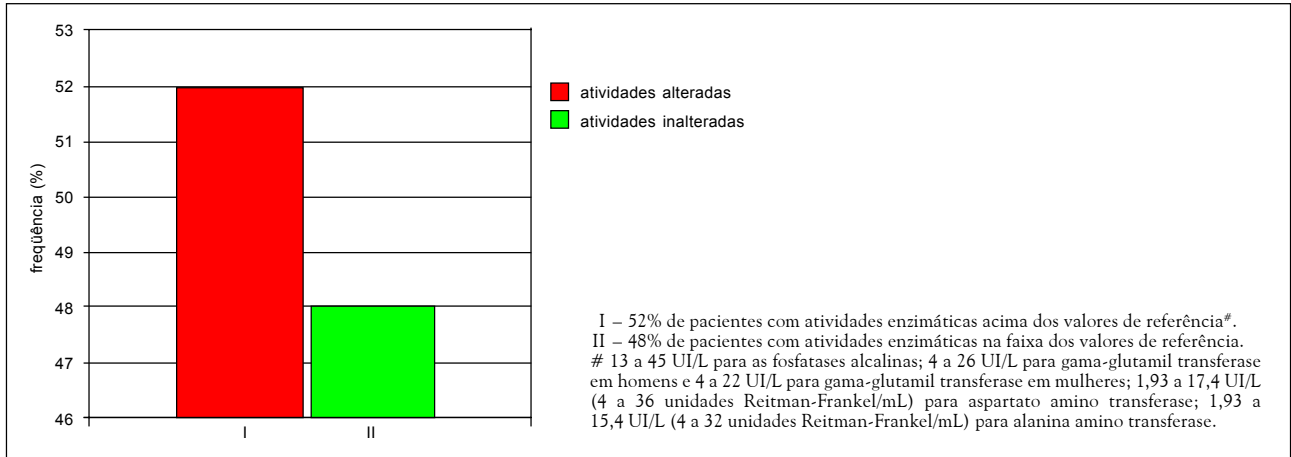


Gráfico 1. Frequência de pacientes com alteração de atividade em pelo menos uma enzima

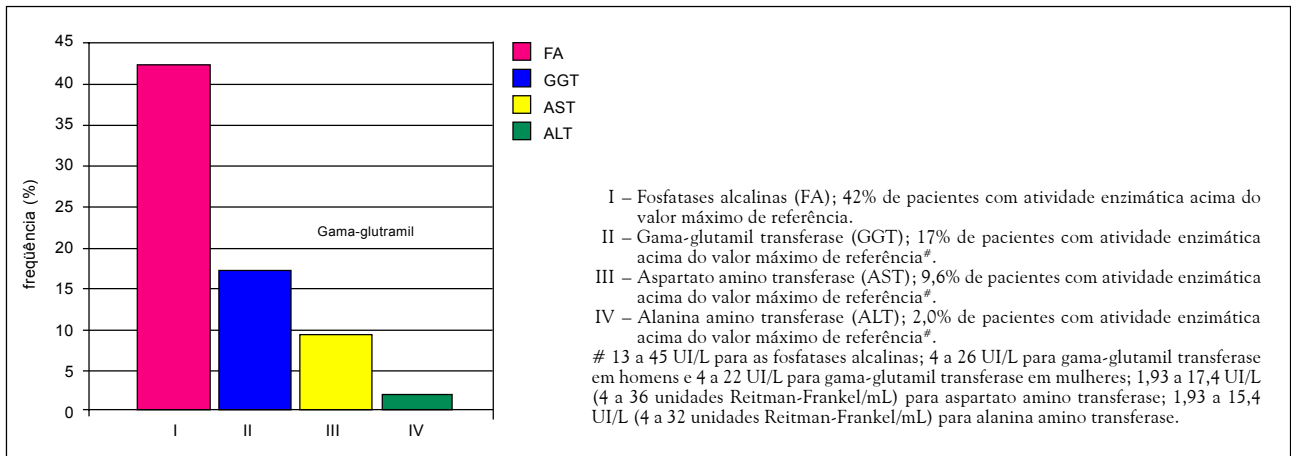


Gráfico 2. Frequência de pacientes com alteração de atividade por enzima sérica

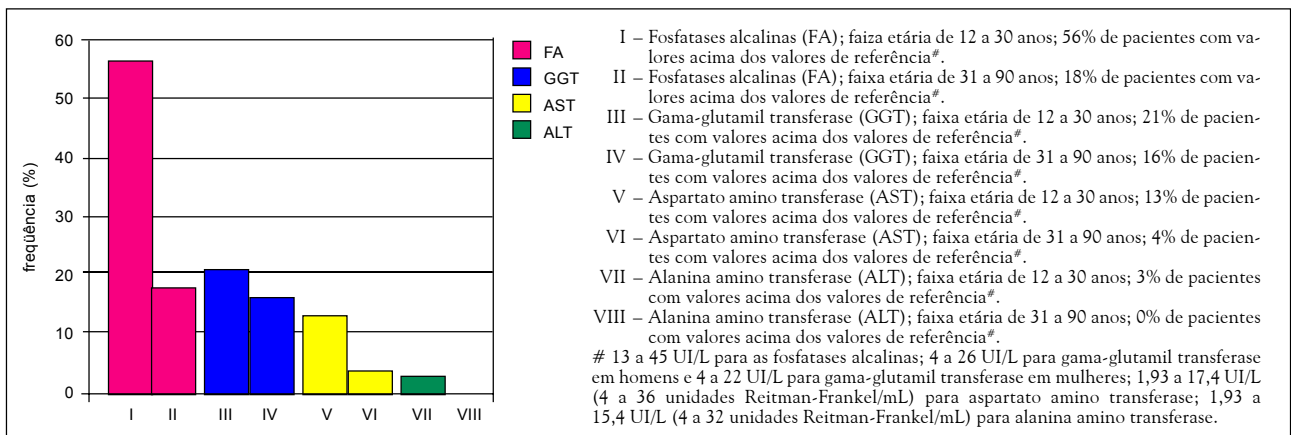


Gráfico 3. Frequência de pacientes sob monoterapia com carbamazepina com alteração nas atividades séricas enzimáticas por enzima por faixa etária (anos).

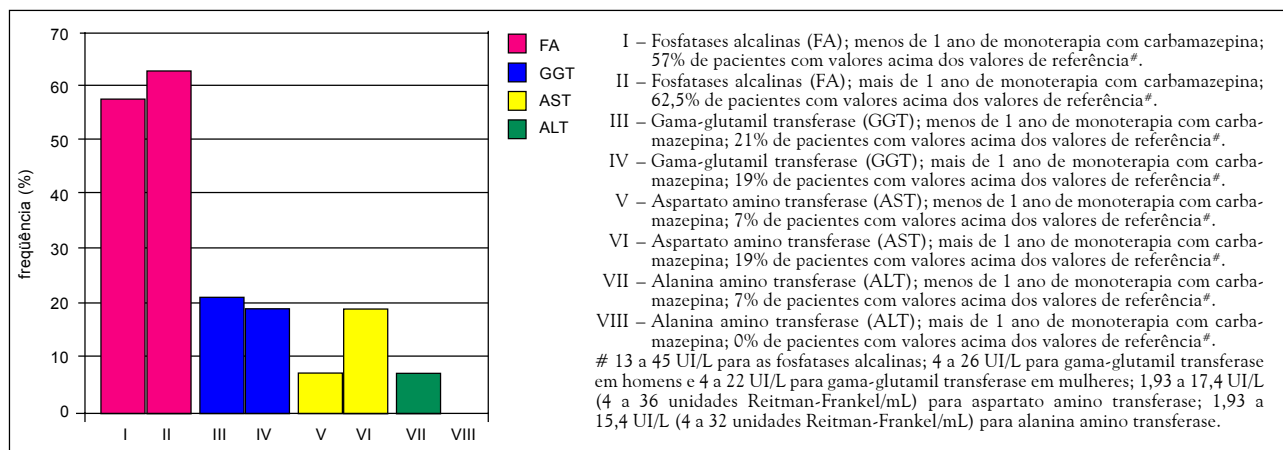


Gráfico 4. Frequência de pacientes na faixa etária de 12 a 30 anos sob monoterapia com carbamazepina com alteração nas atividades séricas enzimáticas por enzima por tempo de monoterapia (anos).

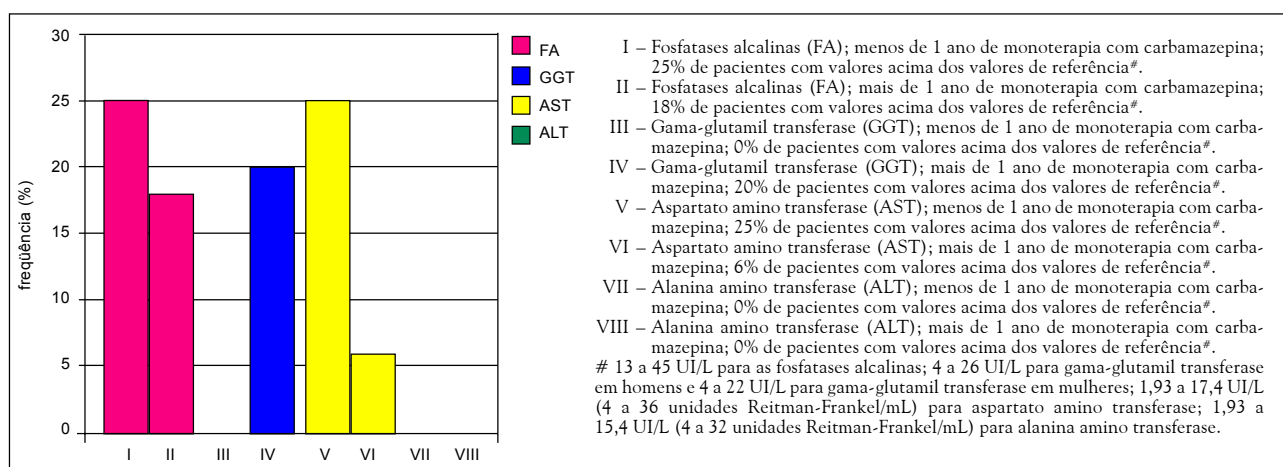


Gráfico 5. Frequência de pacientes na faixa etária de 31 a 90 anos sob monoterapia com carbamazepina com alteração nas atividades séricas enzimáticas por enzima por tempo de monoterapia (anos).

DISCUSSÃO

O agendamento dos pacientes, já previamente organizado pelo serviço do ambulatório filantrópico da FNN/IC antes da realização desta pesquisa, não foi modificado pelos pesquisadores. Assim, a amostra pode ser representativa dos pacientes do referido ambulatório.

A média de idade encontrada da amostra de 52 pacientes (Tabela 2) foi próxima aos valores de outros trabalhos^(1,4,14,19,26).

As fosfatases alcalinas apresentaram maiores alterações entre aqueles pacientes com menos de 30 anos de idade, nos quais em que o processo de renovação ou de regeneração óssea está mais intenso por conta de um aumento no número e da atividade dos osteoblastos^(11,20,27), de processos patológicos que facilitam ou promovem a colestase^(15,29,35) ou de aumento da atividade celular por conta da carbamazepina^(25,33). Isto pode explicar a predom-

inância entre os mais jovens (Gráfico 3). A baixa frequência de alterações para as GGT em relação às FA (Gráfico 2) permite pensar que, além das isoenzimas hepáticas, há uma possibilidade da contribuição das isoenzimas ósseas para a hegemonia das FA sobre as outras enzimas⁽²⁴⁾. Outros pesquisadores indicam a determinação das isoenzimas das FA como monitoramento dos efeitos da carbamazepina em seus pacientes epiléticos⁽³⁴⁾. A dosagem sérica dos marcadores hepáticos como uréia e arginase I e a determinação do tempo de protrombina poderá indicar a magnitude do estresse provocado pela referida droga.

Contudo, os métodos de dosagem para γ -GT podem explicar as diferenças entre os resultados encontrados (Gráficos 2, 3 e 4) e Rao et al. (1993)⁽²⁷⁾. O que há de semelhante entre os primeiros grupos de autores^(6,27) é o fato de utilizarem o mesmo kit “Boehringer Mannheim”, sem referirem sobre o princípio de dosagem. Quanto ao outro⁽¹⁹⁾, foi usado o método cinético enzimático de Szasz (1969)⁽³¹⁾.

O princípio de dosagem de γ -GT desta dissertação foi baseado no método de Naftalin (1969b)⁽²²⁾ modificado⁽⁹⁾ e no fundamento utilizado por Callaghan et al. (1994)⁽⁴⁾. O método de Szasz (1969)⁽³¹⁾ distingue-se pela temperatura de experimento que é de 25°C e tendo como valores normais de 3,2 a 13,5 mU/mL para sexo feminino e 4,5 a 24,8 mU/mL para o sexo masculino⁽³¹⁾. O método de Doles (2003)⁽⁹⁾ trabalha a 37°C e os valores normais de atividade enzimática incluem 4 a 22 UI/L (4-22 mU/mL) para o sexo feminino e 4 a 26 UI/L (4-26 mU/mL) para o sexo masculino⁽⁹⁾.

Comparando os resultados desta dissertação (Gráficos 3 e 4), percebe-se que as atividades das transaminases são maiores entre aqueles com menos de 30 anos de idade^(4,6,19,27). As baixas frequências das transaminases em relação às outras enzimas (Gráfico 3) são explicadas pela localização predominante destas enzimas na região periportal do lobo hepático⁽³²⁾. Não se conhece o motivo da grande diferença do resultado deste trabalho (Gráficos 3 e 4) em relação aos 56% de aumento para AST na faixa etária de 5 a 15 anos com tempo de terapia de 5 a 92 meses⁽⁶⁾. Contudo, devem-se investigar as causas destes resultados.

É conhecido que a carbamazepina induz seu próprio metabolismo quando o tratamento é de longa duração, tendo, conseqüentemente, o aumento dos níveis séricos desta droga durante o tratamento⁽¹²⁾. Os resultados encontrados (Tabelas 3 e 4) indicam a ocorrência da auto-indução da carbamazepina ao longo do tempo, pois o grupo de pacientes que houve maior tempo de monoterapia, também, houve maior concentração sérica desta droga.

A predominância do sexo masculino (Tabela 1) pode se constituir num viés de seleção ou de confusão. As alterações foram predominantes entre os do sexo masculino (Tabela 5). Assim como a influência numérica do sexo masculino, algum fator de proteção na mulher deve ser pesquisado para melhor definir seus poderes de influência sobre os resultados. Além disso, a renda familiar e o estado civil (Tabela 1) podem favorecer a prática de hábitos de vida pouco saudáveis que condicionem a fatores de risco para a elevação das atividades enzimáticas a níveis não-fisiológicos. O peso e a altura do paciente, que não foram mensurados neste trabalho, poderiam indicar a influência do índice de massa corpórea (IMC) ou do sexo sobre os resultados (Tabela 5) agrupando os pacientes por IMC.

Observa-se que, até fins da década de 90, os autores determinaram a frequência de alterações, mas, a partir do ano 2000, escolheram médias das atividades enzimáticas, que podem não evidenciar os valores alterados^(1,11,14,15,27), gerando um viés de confusão.

A maioria dos trabalhos disponíveis à consulta pública e daqueles citados nesta dissertação não apresentou nem o modo de seleção de suas amostras e nem uma descrição

do método de dosagem das enzimas citadas, o que pode indicar um viés de aferição assim como um viés de seleção. Outros autores⁽²⁴⁾ acreditam, entretanto, que os efeitos da carbamazepina na densidade óssea não foram adequadamente esclarecidos.

Limitações

A não referência por todos os pesquisadores sobre a aleatoriedade da mobilização amostral, permite pensar na existência de um viés de seleção, e, por isso, os resultados não serem representativos de seus centros ambulatoriais e, tão pouco, não representarem suas respectivas populações de pacientes epiléticos sob monoterapia por carbamazepina.

Além daquelas dificuldades, também houve as que acompanharam a pesquisa de dados para esta dissertação. Uma parte dos prontuários dos pacientes não tinha o endereço ou telefone para contactos, inviabilizando o sorteio das amostras, e por isso, a representatividade do total de pacientes do ambulatório de onde originou tal amostra; o estudo foi realizado num ambulatório de uma unidade de saúde dificultando a extrapolação para a população; houve estratos que tinham 3 ou 2 pacientes; os pacientes já faziam uso de carbamazepina, impossibilitando a aplicação de um estudo experimental. Além disso, a relação entre politerapia e monoterapia foi em média de 4 para 1.

Mesmo com tais dificuldades e com a possibilidade de influência dos vieses de amostragem e de confusão, inclusive em relação às atividades das FA, acredita-se na importância destes resultados como sinalizadores de uma provável situação de saúde. Assim, os autores sugerem estudos randomizados controlados para se conhecer a magnitude da influência carbamazepina sobre as atividades séricas das fosfatases alcalinas e suas isoenzimas, AST, ALT, GGT e de outros marcadores de função hepática, principalmente a isoenzima arginase tipo I, ou de função óssea. Além disso, pode-se ainda estudar correlações entre as diversas variáveis que indicam o metabolismo ósseo e hepático. Também, os autores sugerem realizar estudos transversais controlados randomizados para conhecer as características dos métodos de dosagens quanto aos valores preditivos, sensibilidade. Os autores ainda propõem que se faça estudos para se conhecer a correlação entre condições socioeconômicas, hábitos de vida e indicadores bioquímicos hepáticos e ósseos em pacientes epiléticos sob uso de anticonvulsivantes.

CONCLUSÃO

As enzimas FA, GGT, AST e ALT apresentaram maiores frequências de alterações de suas atividades séricas naqueles da amostra com idade igual ou inferior a 30 anos.

As concentrações séricas da carbamazepina estiveram aumentadas naqueles da amostra com mais de um ano de monoterapia.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação de Neurologia e Neurocirurgia/Instituto do Cérebro pela utilização dos pacientes que participaram desta pesquisa e à Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública/Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências pelo Laboratório de Pesquisas Básicas e sua infraestrutura no qual as amostras foram analisadas.

REFERÊNCIAS

- Aldenhovel HG. The influence of long-term anticonvulsant therapy with diphenylhydantoin and carbamazepine on serum gamma-glutamyltransferase, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci* 1988; 237(5):312-6.
- Andrade Filho AS, Tavares MLO, Figueirôa FLS, Silveira Santos SR, Fernandes AF, Rego MF, Andrade Souza YM, Urbano Souza APQ. Epilepsia em ambulatórios públicos de Salvador-Bahia-Brasil – parte I. *RBNP* 1996; 0(0):5-9.
- Caksen H, Dulger H, Cesur Y, Atas B, Tuncer O, Odabas D. Evaluation of thyroid and parathyroid functions in children receiving long-term carbamazepine therapy. *Int J Neurosci* 2003; 113(9):1213-7.
- Callaghan N., Majeed T., O'Connell A., Oliveira D.B. A comparative study of serum F protein and other liver function tests as an index of hepatocellular damage in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1994; 89(4):237-41.
- Callegari-Jacques S.M. Estimação da proporção populacional (P). In: _____. *Bioestatística, princípios e aplicações*. Porto Alegre: Editora Artmed; 2003. 255p.
- Cepelak I, Grubisic TZ, Mandusic A, Rekec B, Lenicek J. Valproate and carbamazepine comedication changes hepatic enzyme activities in sera of epileptic children. *Clin Chim Acta* 1998; 276(2):121-7.
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22:489-501.
- Doles. *Transaminases, B-38*, revisão 04, edição 05/01, 2001. 3p.
- Doles. *γ-glutamyltransferase, B-26*, revisão 09, edição 02/03, 2003a. 4p.
- Doles. *Fosfatases, B21*, revisão 09, edição 03/2003, 2003b. 4p.
- Ecevit C, Aydogan A, Kavakli TU, Altinoz S. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatr Neurol* 2004; 31(4):279-82.
- Eichelbaum M, Kothe KW, Hoffmann F, Unruh GEV. Kinetics and metabolism of carbamazepine during combined antiepileptic drug therapy. *Clin Pharmacol Ther* 1979; 26:366-71.
- Eichelbaum M, Tomson T, Tybring G, Bertilsson L. Carbamazepine metabolism in man: induction and pharmacogenetic aspects. *Clin Pharmacokinet* 1985; 10:80-90.
- Fortman CS, Witte DL. Serum 5'-nucleotidase in patients receiving anti-epileptic drugs. *Am J Clin Pathol* 1985; 84(2):197-201.
- Gaw A, Cowan RA, O'Reilly DStJ, Stewart MJ, Shepherd J, editores. *Testes da função hepática*. In: _____. *Bioquímica clínica, um livro ilustrado em cores*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2001. p.50-1.
- Hopfer U. Digestion and absorption of basic nutritional constituents. In: Devlin TM, editor. *Textbook of biochemistry with clinical correlations*. 5th ed. New York: Wiley-Liss; 2002. p.1081-115.
- Julien RM, Hollister RP. Carbamazepine: mechanism of action. *Adv Neurol* 1975; 2:263-5.
- Marino Jr R, Cukiert A, Pinho E. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo. Um estudo da prevalência. *Arq Neuro-Psiquiatr (São Paulo)* 1986; 44(3):243-54.
- Mapelli G, Pavoni M, Dossi BC, Huber R. Induction of liver microsomal enzymes in epileptics under treatment with carbamazepine. *Riv Neurol* 1983; 53(2):127-37.
- McLean MJ, MacDonald RL. Carbamazepine and 10,11-epoxycarbamazepine produce use- and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* 1986; 238:727-38.
- Moss DW. Alkaline phosphatase isoenzymes. *Clin Chem* 1982; 28:2007-16.
- Naftalin L, Sexton M, Whitaker JF, Tracey D. A routine procedure for estimating serum gamma-glutamyl-transpeptidase activity. *Clin Chim Acta* 1969b; 26(2):293-6.
- Nakamura H, Torimoto N, Ishii I, Ariyoshi N, Nakasa H, Ohmori S, Kitada M. CYP3A4 and CYP3A7-mediated carbamazepine 10,11-epoxidation are activated by differential endogenous steroids. *Drug Metab Dispos* 2003 Apr; 31(4):432-8.
- Okesina AB, Donaldson D, Lascelles PT. Isoenzymes of alkaline phosphatase in epileptic patients receiving carbamazepine monotherapy. *J Clin Pathol* 1991 Jun.; 44(6):480-2.
- Pack AM, Morrell MJ. Epilepsy and bone health in adults. *Epilepsy Behav* 2004; 5 Suppl 2:S24-S29.
- Porter RJ, Meldrum BS. Drogas epiléticas. In: Katzung BG. *Farmacologia básica e clínica*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1998. p. 276-90.
- Rao ML, Stefan H, Scheid C, Kuttler AD, Froscher W. Serum amino acids, liver status, and antiepileptic drug therapy in epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(2):347-54.
- Rieger-Wettengl G, Tuttlewski B, Stabrey A, Rauch F, Herkenrath P, Schauseil-Zipf U, Schoenau E. Analysis of the musculoskeletal system in children and adolescents receiving anticonvulsant monotherapy with valproic acid and carbamazepine. *Pediatrics* 2001; 108(6):E107. Downloaded from www.pediatrics.org at BIREME and UNIFESP on December 8, 2004.
- Rodrigues LEA. *Enzimologia Clínica*. Rio de Janeiro: Revinter; 2001. 157p.
- Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE, Bodensteiner JB. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995; 127(2):256-62.
- Szasz G. A kinetic photometric method for serum γ-glutamyltranspeptidase. *Clin Chem* 1969; 15:538-43.
- Tutor-Crespo MJ, Hermida J, Tutor JC. Activation of serum aminotransferases by pyridoxal-5'-phosphate in epileptic patients treated with anticonvulsant drugs. *Clin Biochem* 2004; 37(8):714-7.
- Verroti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. *Epilepsia* 2002; 43(12):1488-92.
- Voudris K, Moustaki M, Zeis PM, Dimou S, Vagiakou E, Tsagris B, Skardoutsou A. Alkaline phosphatase and its isoenzyme activity for the evaluation of bone metabolism in children receiving anticonvulsant monotherapy. *Seizure* 2002; 11(6):377-380.
- Weisiger RA. Exames de laboratório na doença hepática. In: Wyngaarden JB, Smith Jr LH, Bennett JC, editors. *Cecil Tratado de Medicina Interna*. Taranto G et al., tradutores. 19ª ed. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan; 1993. p. 777-80.

Endereço para correspondência:

Helder Jacobina Santos
Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública
Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências
Rua Frei Henrique, 8 – Nazaré
CEP 40050-420, Salvador, BA, Brasil
Fone: (71) 2101-2900
E-mail: helderjs@terra.com.br