

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA  
E DO ADOLESCENTE

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D EM PACIENTES  
PEDIÁTRICOS QUE FAZEM USO DE FÁRMACOS  
ANTIEPILÉPTICOS – REVISÃO SISTEMÁTICA COM  
METANÁLISE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

CÍNTIA JUNGES

Porto Alegre, Brasil

2019

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA  
E DO ADOLESCENTE

**DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D EM PACIENTES  
PEDIÁTRICOS QUE FAZEM USO DE FÁRMACOS  
ANTIEPILÉPTICOS – REVISÃO SISTEMÁTICA COM  
METANÁLISE**

Orientadora: **Profa. Dra. Elza Daniel de Mello**

Coorientador: **Prof. Dr. Rudimar Riesgo**

CÍNTIA JUNGES

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre em Pediatria.

Porto Alegre, Brasil

2019

### CIP - Catalogação na Publicação

Junges, Cíntia

Deficiência de vitamina D em pacientes pediátricos que fazem uso de fármacos antiepilépticos - revisão sistemática com metanálise / Cíntia Junges. -- 2019.

91 f.

Orientador: Elza Daniel de Mello.

Coorientador: Rudimar Riesgo.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2019.

1. Fármacos antiepilépticos. 2. Vitamina D. 3. Metanálise. 4. Crianças. 5. Adolescentes. I. Daniel de Mello, Elza, orient. II. Riesgo, Rudimar, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
**FACULDADE DE MEDICINA**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO**  
**ADOLESCENTE**

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

21 / 01 / 2019

E, FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Josemar Marchezan  
Universidade do Vale do Taquari

Dra. Lygia Ohlweiler  
Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Prof. Dr. Paulo José Cauduro Maróstica  
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Aos meus pais, Lovaine e Luciano, ao meu irmão, André,  
e ao meu namorado, Paulo. Preenchem meu coração,  
ajudam-me a ser quem eu sou e acalmam meus  
pensamentos.

## **AGRADECIMENTOS**

Às minhas amigas Graziela, Rafaela, Laura e Isabel, que me incentivaram e ajudaram a ter força nos momentos mais difíceis. Obrigada por todo o apoio e por tornarem meus dias mais felizes.

Aos professores Valentina Gava Chakr e Paulo Maróstica, excelentes professores e líderes. Obrigada por acreditarem em mim e por incentivarem na realização deste projeto.

À minha orientadora, professora Elza Mello, pediatra admirável que me inspira com a sua prática clínica. Obrigada por sua disponibilidade e por permitir fazer aquilo que é importante para mim.

Agradeço também ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre e à Universidade Federal do Rio Grande do Sul por oportunizar conhecimento e experiências tão enriquecedoras ao longo de toda a minha trajetória profissional (graduação, residências e mestrado).

## RESUMO

A prevalência de epilepsia na faixa etária pediátrica em países em desenvolvimento pode chegar a 10 casos a cada 1000 crianças. O tratamento com anticonvulsivantes é indispensável para o bom controle das crises epiléticas, entretanto existem evidências de que seu uso causa alteração no metabolismo ósseo através da redução nos níveis de vitamina D. Objetivo: Mensurar a prevalência de deficiência de 25-hidroxi vitamina D ou 25(OH)D em pacientes pediátricos que fazem uso de anticonvulsivantes. Métodos: Revisão sistemática com metanálise de estudos identificados por meio de pesquisa nas bases de dados Pubmed, Embase, LILACS e Cochrane. Critérios de Inclusão: Estudos que incluíam pacientes com idade entre 0 a 18 anos em uso de anticonvulsivantes; publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola. Resultados: Foram encontrados 709 artigos na busca e, após avaliação adequada, 25 artigos mostraram-se relevantes frente aos objetivos do estudo. Um total de 2210 crianças foi incluído. A proporção de pacientes em uso de anticonvulsivantes que desenvolveu deficiência de vitamina D em relação ao total de pacientes foi de 0,34% (IC 95% = 0,25 – 0,43) ( $I^2 = 93\%$ ,  $p < 0,01$ ). Nas análises por subgrupos, observou-se menor heterogeneidade entre os estudos na avaliação da amostra de estudos de coorte (prevalência de 0,52% [IC 95% = 0,37 – 0,66] [ $I^2 = 83\%$ ,  $p < 0,01$ ]) e da amostra de pacientes que fizeram uso de anticonvulsivantes sem efeito no metabolismo hepático através do citocromo P450 (prevalência de 0,10 % [IC 95% = 0,04 – 0,25] [ $I^2 = 46\%$ ,  $p < 0,01$ ]). Verificou-se importante variação entre os pontos de corte utilizados para deficiência nos estudos. Conclusão: Não existem dados confiáveis para determinação de deficiência de vitamina D em pacientes pediátricos em uso de anticonvulsivantes.

Palavras-chave: Antiepiléticos. Vitamina D. Metanálise. Crianças. Adolescentes.

## ABSTRACT

The prevalence of epilepsy in the pediatric age group in developing countries can reach 10 cases per 1,000 children. However, there is evidence that anti-epileptic drugs use causes alteration in bone metabolism through reduction in vitamin D levels. Objective: To measure the prevalence of 25-hydroxy vitamin D deficiency or 25 (OH) D in pediatric patients on anticonvulsants. Methods: Systematic review with meta-analysis of studies identified through Pubmed, Embase, LILACS and Cochrane databases. Inclusion Criteria: Studies that included patients aged 0 to 18 years-old using anticonvulsants; published in Portuguese, English or Spanish. Results: A total of 709 articles were found in the search and, after an adequate evaluation, 25 articles were relevant to the study objectives. A total of 2210 children were included. The proportion of patients taking anticonvulsants who developed vitamin D deficiency regarding the total number of patients was 0,34 (95% CI = 0.25-0.33) ( $I^2 = 93\%$ ,  $p < 0.01$ ). In subgroup analyzes, there was less heterogeneity among cohort studies which were evaluated (prevalence of 0,51 [95% CI = 0.37-0.66] [ $I^2 = 83\%$ ,  $p < 0.01$ ]) and in the sample of patients on anticonvulsants with no effect on hepatic metabolism through cytochrome P450 (prevalence of 0,10 [95% CI = 0.04-0.25] [ $I^2 = 46\%$ ,  $p < 0.01$ ]). There was an important variation between thresholds used for deficiency in the studies. Conclusion: There is no reliable data for the determination of vitamin D deficiency prevalence in pediatric patients using anticonvulsants.

Keywords: Antiepileptics. Vitamin D. Meta-analysis. Children. Adolescents.



## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Esquema diagnóstico para a classificação das epilepsias.....	18
Figura 2	Metabolismo da vitamina D.....	22
Figura 3	Diagrama em fluxo de quatro fases da identificação dos artigos.....	35
Figura 4	<i>Forest Plot</i> da amostra total de estudos e a proporção de deficiência de vitamina D observada.....	38
Figura 5	<i>Forest Plot</i> da amostra total de estudos, desconsiderando-se aqueles que apresentaram deficiência de zero, e a proporção de deficiência de vitamina D observada.....	39
Figura 6	<i>Forest Plot</i> da amostra de estudos transversais e a proporção de deficiência de vitamina D observada.....	40
Figura 7	<i>Forest Plot</i> da amostra de estudos de coorte e a proporção de deficiência de vitamina D observada.....	40
Figura 8	<i>Forest Plot</i> da amostra de estudos que contempla pacientes exclusivamente epiléticos e a proporção de deficiência de vitamina D observada.....	41
Figura 9	<i>Forest Plot</i> da amostra de estudos que contempla pacientes em uso de fármaco antiepilético indutor do citocromo P450 e a proporção de deficiência de vitamina D observada.....	42
Figura 10	<i>Forest Plot</i> da amostra de estudos que contempla pacientes em uso de fármaco antiepilético não indutor do citocromo P450 e a proporção de deficiência de vitamina D observada.....	42
Figura 11	<i>Forest Plot</i> da amostra de estudos que contempla pacientes em uso de fármaco antiepilético não metabolizado através da via do citocromo P450	

	e a proporção de deficiência de vitamina D observada.....	43
Figura 12	<i>Funnel Plot</i> para deficiência geral de vitamina D.....	43
Figura 13	<i>Funnel Plot</i> para deficiência geral de vitamina D, excluindo-se os estudos que mostraram deficiência de zero.....	44
Figura 14	<i>Funnel Plot</i> para deficiência de vitamina D por subgrupo de estudos transversais.....	44
Figura 15	<i>Funnel Plot</i> para deficiência de vitamina D por subgrupo de estudos de coorte.....	45
Figura 16	<i>Funnel Plot</i> para deficiência de vitamina D por subgrupo de pacientes exclusivamente epiléticos.....	45
Figura 17	<i>Funnel Plot</i> para deficiência de vitamina D por subgrupo de pacientes que fizeram uso de fármaco antiepilético indutor do citocromo 450.....	46
Figura 18	<i>Funnel Plot</i> para deficiência de vitamina D por subgrupo de pacientes que fizeram uso de fármaco antiepilético não indutor do citocromo P450.....	46
Figura 19	<i>Funnel Plot</i> para deficiência de vitamina D por subgrupo de pacientes que fizeram uso de fármaco antiepilético não metabolizado através da via do citocromo P450 .....	47

## LISTA DE TABELAS E QUADRO

Tabela 1	Perfil dos fármacos antiepilépticos conforme efeito no metabolismo hepático através do citocromo P450.....	20
Tabela 2	Doses de manutenção diárias de vitamina D recomendadas para população geral e para população de risco para deficiência.....	26
Tabela 3	Características dos estudos incluídos na análise final.....	36
Quadro 1	Principais grupos de risco para hipovitaminose D.....	24

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

DP	Desvio padrão
CYP450	Citocromo P450
DeCs	Descritores em Ciências da Saúde
DP	Desvio padrão
FAE	Fármaco antiepiléptico
I <sup>2</sup>	Teste de Inconsistência
IC	Intervalo de Confiança
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mL	Mililitro
mmol	Milimol
ng	Nanograma
25(OH)D	25-hidroxi vitamina D
1,25(OH)2D	1,25-di-hidroxivitamina D
PTH	Paratormônio
RNA	Ácido ribonucleico
UI	Unidade internacional
Vit D	Vitamina D

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO .....</b>	<b>14</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DA LITERATURA .....</b>	<b>16</b>
	2.1 EPILEPSIA: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA.....	16
	2.2 EPILEPSIA: CLASSIFICAÇÃO, ETIOLOGIA E MORBIDADES ASSOCIADAS.....	17
	2.3 EPILEPSIA: FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS.....	19
	2.4 EPILEPSIA: PROGNÓSTICO.....	21
	2.5 VITAMINA D: DEFINIÇÃO E FISIOLOGIA.....	21
	2.6 VITAMINA D: AFERIÇÃO, PONTO DE CORTE PARA DEFICIÊNCIA E GRUPOS DE RISCO PARA HIPOVITAMINOSE.....	22
	2.7 VITAMINA D: PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE, CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS, SUPLEMENTAÇÃO E TRATAMENTO.....	24
	2.8 EVIDÊNCIAS SOBRE SAÚDE ÓSSEA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS EM USO DE FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS.....	27
<b>3</b>	<b>JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>29</b>
<b>4</b>	<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>30</b>
	4.1 OBJETIVO GERAL.....	30
	4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	30
<b>5</b>	<b>METODOLOGIA .....</b>	<b>31</b>

5.1 DELINEAMENTO.....	31
5.2 AMOSTRA.....	31
5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	31
5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	32
5.5 ANÁLISE E COLETA DE DADOS.....	32
5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	33
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>34</b>
6.1 PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D.....	38
6.2 PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D POR SUBGRUPOS.....	39
6.3 ANÁLISE DE VIÉS DE PUBLICAÇÃO.....	43
<b>7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>48</b>
<b>8 CONCLUSÕES .....</b>	<b>52</b>
<b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>53</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>54</b>
<b>ARTIGO.....</b>	<b>62</b>
<b>APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....</b>	<b>84</b>
<b>APÊNDICE 2 – DICIONÁRIO DE VARIÁVEIS.....</b>	<b>88</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A prevalência de epilepsia na faixa etária pediátrica em países em desenvolvimento pode chegar a 10 casos a cada 1000 crianças (FARGHALY *et al.*, 2018). O tratamento com fármaco antiepiléptico (FAE) é necessário por longo período na maioria dos pacientes (NETTEKOVEN *et al.*, 2008) e está associado a vários efeitos adversos, tais como hiperplasia gengival, distúrbios gastrointestinais, osteoporose, osteomalácia, toxicidade da medula óssea, teratogenicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e disfunções endócrina, neurológica, psiquiátrica e dermatológica (RANGANATHAN; RAMARATNAM, 2005).

Em relação à deficiência de vitamina D (vit D), estudo de base populacional estima uma prevalência de 15% na população geral pediátrica, dados referentes aos Estados Unidos (MANSBACH; GINDE; CAMARGO JUNIOR, 2009). Considerando-se os sujeitos em uso de FAE, existem evidências que sustentam uma prevalência superior a 70% na população pediátrica (HE *et al.*, 2016). A doença subclínica é caracterizada por anormalidades bioquímicas [níveis séricos de cálcio e 25-hidroxi vitamina D (25(OH)D) reduzidos e de paratormônio elevado], redução na densidade mineral óssea e alteração nos achados de biópsia óssea (WEINSTEIN *et al.*, 1984) (VALMADRID *et al.*, 2001). Em um estudo realizado com membros do diretório do *American Academy of Neurology*, foi constatado que cerca de 40% dos neurologistas pediátricos pesquisam de forma rotineira a doença mineral óssea, 40% prescrevem cálcio e vit D aos pacientes que já têm a doença instalada e apenas 9% prescrevem profilaticamente cálcio e vit D aos sujeitos que fazem uso de FAE (VALMADRID *et al.*, 2001).

A associação entre o uso de FAE e doença mineral óssea foi primeiramente reportada em 1960 (PETTY; WILDING; WARK, 2016). Desde então, diversos estudos vêm sendo realizados no intuito de se compreender o efeito dos FAEs no metabolismo ósseo, os fatores

que corroboram para a doença óssea no paciente epiléptico e a real necessidade de tratamento e prevenção nesses pacientes (TURAN *et al.*, 2013) (RAZAZIZAN *et al.*, 2013) (RAMELLI *et al.*, 2014) (FONG *et al.*, 2016).

Neste contexto, a realização de revisão sistemática com metanálise permite sumarizar o conhecimento disponível, além de ser uma perspectiva para otimizar o manejo de pacientes pediátricos com epilepsia. Revisões sistemáticas são reconhecidas por um elevado rigor metodológico necessário durante todas as etapas de sua realização. A metanálise é o método estatístico utilizado para compilar as estimativas de efeito de estudos individuais (FUCHS; PAIM, 2010) (PAUL; LEIBOVICI, 2014).



## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 EPILEPSIA: DEFINIÇÃO E EPIDEMIOLOGIA

A epilepsia foi conceitualmente definida em 2005 pela *International League Against Epilepsy (ILAE)* como um distúrbio cerebral caracterizado pela predisposição em gerar crises epiléticas e pelas consequências neurobiológicas, cognitivas e psicossociais desta condição. Esse conceito requer ocorrência de pelo menos uma crise epilética (FISHER *et al.*, 2005).

Crise epilética é definida pela ocorrência transitória de sinais e/ou sintomas decorrentes de atividade neuronal síncrona ou excessiva no cérebro. Esses sinais ou sintomas incluem fenômenos anormais súbitos e transitórios, como alterações da consciência, ou eventos motores, sensitivos/sensoriais, autonômicos ou psíquicos involuntários percebidos pelo paciente ou por um observador (THURMAN *et al.*, 2011).

Em 2014, a *ILAE* propôs uma aplicação prática dessa definição, considerando epilepsia quando ocorresse qualquer uma das seguintes condições: (1) pelo menos duas crises epiléticas não provocadas num intervalo superior a 24 horas; (2) uma crise epilética não provocada e a probabilidade de ocorrência de crises epiléticas similar ao risco de recorrência geral (de pelo menos 60%) após duas crises epiléticas não provocadas, em 10 anos; (3) diagnóstico de uma síndrome epilética. O termo “não provocado” implica na ausência de um fator temporário ou reversível que tenha reduzido o limiar e produzido crise naquele momento, como febre, concussão ou abstinência de álcool (FISHER *et al.*, 2014). Síndrome epilética refere-se a um conjunto de características, incluindo tipos de crises, padrão eletroencefalográfico e características de imagem, que tendem a ocorrer juntas, são exemplos: síndromes de West e de Dravet (FISHER *et al.*, 2017).

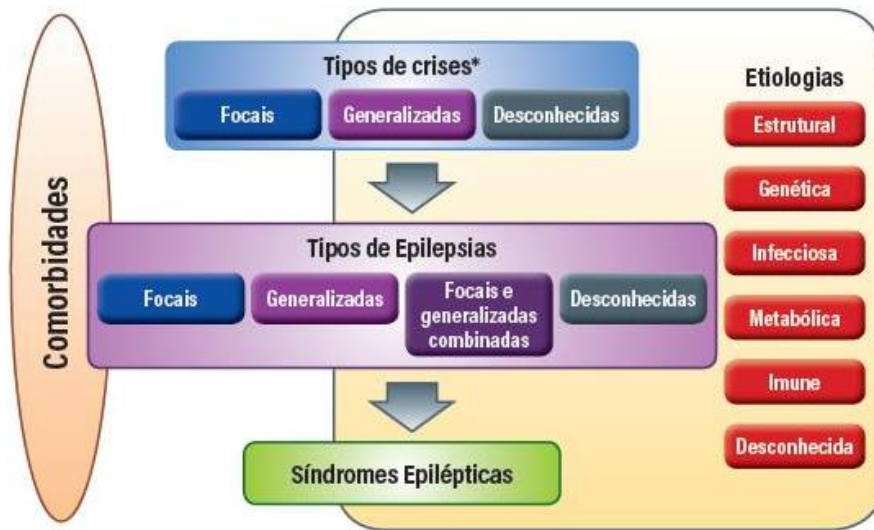
Em estudos de base populacional, as taxas de incidência de epilepsia na infância variam de aproximadamente 0,5 a 8 casos por 1000 habitantes-ano (HAUSER; ANNEGERS; KURLAND, 1991) (OKA *et al.*, 2006) (AABERG *et al.*, 2017). Alguns estudos identificaram maior taxa de incidência em pacientes do sexo masculino (RUSS; LARSON; HALFON, 2012) e em grupos socioeconômicos mais baixos (CUI *et al.*, 2015).

## 2.2 EPILEPSIA: CLASSIFICAÇÃO, ETIOLOGIA E MORBIDADES ASSOCIADAS

Em 2017, a *ILAE* publicou uma nova classificação para as epilepsias, a qual é apresentada esquematicamente na figura 1. Segundo ela, as crises epiléticas são classificadas conforme a maneira que inicialmente se apresentam, podendo ser de início focal, generalizado ou desconhecido. A classificação também pode estar relacionada aos tipos de epilepsias: focais, generalizadas, focais e generalizadas combinadas, e desconhecidas. E, em alguns casos, é possível diagnosticar uma síndrome epilética através de características específicas (idade de início, tipos de crises, características de imagem e definições eletroencefalográficas) e esse é o terceiro nível de classificação (FISHER *et al.*, 2017).

Em relação à etiologia da epilepsia, as seguintes categorias são possíveis: estrutural, genética, infecciosa, metabólica, imune ou desconhecida (figura 1). Um paciente poderá ter mais de uma categoria como causa de sua epilepsia (FISHER *et al.*, 2017).

**Figura 1- Esquema diagnóstico para a classificação das epilepsias**



Fonte: FISHER *et al.*, 2017.

A epilepsia está associada a várias morbidades. Crianças com este diagnóstico têm uma maior taxa de sintomas psiquiátricos e comportamentais (SALAYEV; SANNE; SALAYEV, 2017). Nas epilepsias mais graves, pode ser verificada uma gama complexa de comorbidades, incluindo déficits motores como paralisia cerebral ou deterioração na marcha, transtornos de movimento, escoliose, alterações de sono, e doenças gastrointestinais (FISHER *et al.*, 2017). Restrições de prática de atividade física impostas por crises epilépticas e limitações nessa prática resultante de déficits motores, também afetam adversamente a saúde óssea (SHETH, 2004) São fatores de risco independentes, junto à reduzida exposição solar destes pacientes, que é um risco conhecido para a deficiência de vit D.

### 2.3 EPILEPSIA: FÁRMACOS ANTIEPILEPTICOS

O tratamento clínico da epilepsia é feito basicamente com FAEs. A escolha da medicação se baseia no tipo de crise epiléptica ou preferencialmente, no tipo de epilepsia ou síndrome epiléptica que o paciente apresenta. Além disso, devem ser valorizados dados do paciente como idade, sexo, condições físicas e situação sócio-econômica (YACUBIAN, 2014).

Para a escolha do FAE a ser utilizado, deve-se considerar características de eficácia - controle das crises epilépticas - e de tolerabilidade - menor número de efeitos adversos. Para isso, é importante entender as alterações no organismo decorrentes de absorção, transporte, metabolização e eliminação das medicações (farmacocinética) e a ação biológica dos FAEs nos vários órgãos (farmacodinâmica). Pode-se dizer que farmacocinética corresponde àquilo que o organismo faz com a medicação e farmacodinâmica aos efeitos do fármaco no corpo (YACUBIAN, 2014).

Os FAEs costumam ser altamente lipossolúveis para que consigam atravessar a barreira hematoencefálica e atuar no sistema nervoso central. Desta forma, para que posteriormente sofram eliminação renal, precisam antes ser convertidos em metabólitos solúveis em água. Esse processo ocorre no fígado e é chamado de metabolização. O sistema enzimático hepático compreende 2 subsistemas: um constituído de enzimas no retículo endoplasmático, chamadas de oxidases de função mista e responsáveis pela maioria das reações de metabolização (sistema microssomal), e outro não microssomal, no citoplasma e nas organelas celulares. O sistema microssomal hepático integra o citocromo P450 (CYP450), termo que identifica uma família de proteínas heme, semelhantes à hemoglobina, que promovem oxidação de moléculas. O CYP450 está presente em todos os tipos celulares, com exceção das células musculares e das hemácias (YACUBIAN, 2014).

Com o intuito de facilitar a eliminação da medicação, alguns FAEs podem apresentar indução metabólica do sistema CYP450. Essa é uma resposta adaptativa, através da proliferação do retículo endoplasmático que, pela síntese de ácido ribonucléico (RNA), determina a codificação e o acúmulo da enzima apropriada. Esse processo permite a desintoxicação hepática não apenas de FAEs, mas também de hormônios, substâncias carcinogênicas e inseticidas (YACUBIAN, 2014). Existem evidências de que o uso FAEs indutores do metabolismo hepático através do CYP450 está associado a maior risco para deficiência de vitamina D e comprometimento da saúde óssea, através de aumento do metabolismo de vitamina D no fígado (FONG *et al.*, 2016) (HE *et al.*, 2016) (YAGHINI *et al.*, 2014). A tabela 1 mostra a classificação dos FAEs conforme indutores ou não do metabolismo hepático através do CYP450.

**Tabela 1- Perfil dos fármacos antiepilépticos conforme efeito no metabolismo hepático através do citocromo P450**

<b>FAE</b>	<b>Efeito no sistema citocromo P450</b>
Carbamazepina	Indutor (CYP2C, CYP3A)
Etosuximida	Nenhum
Gabapentina	Nenhum
Lamotrigina	Nenhum
Levetiracetam	Nenhum
Oxcarbazepina	Indutor (CYP3A4)
Fenobarbital	Indutor (CYP2C, CYP3A)
Primidona	Indutor (CYP2C, CYP3A)
Fenitoína	Indutor (CYP2C, CYP3A)
Topiramato	Indutor (CYP3A); Inibidor (CYP2C19)
Ácido valpróico	Inibidor (2C9)
Vigabatrina	Não significativo; Indutor? (YP2C9/19)
Zonisamida	Nenhum

Legenda: CYP: citocromo P450

Fonte: Adaptado de MCCABE, 2000.

## 2.4 EPILEPSIA: PROGNÓSTICO

O risco de recorrência de crises epiléticas depende de fatores como tipo de epilepsia, etiologia, idade de início e tempo para controle das crises, presença de distúrbios cerebrais subjacentes e síndromes epiléticas (FISHER *et al.*, 2017) (BERG; TESTA; LEVY, 2011).

Berg, Testa e Levy (2011) acompanharam 347 crianças com epilepsia não síndrômica durante 10 anos e observaram que 170 delas (58%) alcançaram remissão completa (definida no estudo como 5 anos livre de crises epiléticas, sem uso de FAEs). Apesar de todos os avanços no tratamento da epilepsia, a maioria dos pacientes requer tratamento por longo período com FAEs e, alguns, necessitam fazer por toda a vida (NETTEKOVEN *et al.*, 2008).

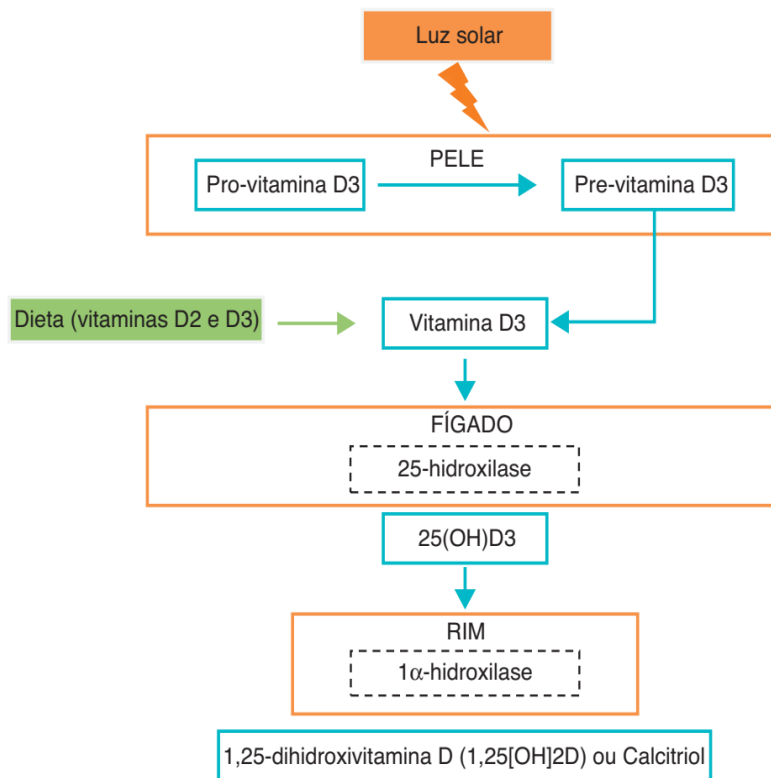
## 2.5 VITAMINA D: DEFINIÇÃO E FISIOLOGIA

Embora seja denominada vitamina, conceitualmente trata-se de um pré-hormônio. Junto ao paratormônio (PTH), atua como importante regulador da homeostase do cálcio e do metabolismo ósseo (MAEDA *et al.*, 2014). Ela participa da absorção intestinal do cálcio, modulação da secreção de PTH, função das células ósseas e função muscular (FERREIRA *et al.*, 2017). É adquirida através da alimentação (10-20%) e pela formação na pele sob ação da luz solar (80-90%). Exemplos de alimentos com maior teor de vit D são óleo de fígado de bacalhau e peixes gordurosos (salmão, atum, cavala) (MITHAL *et al.*, 2009) (MAEDA *et al.*, 2014).

A figura 2 ilustra o metabolismo da vit D. A vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), após a síntese cutânea, e as vitamina D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub>, provenientes da alimentação, sofrem hidroxilação no fígado, resultando na formação de 25(OH)D ou calcidiol, a principal forma circulante. Após,

nos rins, ocorre a hidroxilação sob influência da enzima  $1\alpha$ -hidroxilase. Nesse processo, a partir da 25(OH)D é produzida a forma biologicamente ativa chamada de calcitriol ou 1,25-dihidroxitamina D (1,25(OH)<sub>2</sub>D) (MITHAL *et al.*, 2009).

**Figura 2- Metabolismo da vitamina D**



Fonte: ALVES *et al.*, 2013.

## 2.6 VITAMINA D: AFERIÇÃO, PONTO DE CORTE PARA DEFICIÊNCIA E GRUPOS DE RISCO PARA HIPOVITAMINOSE

Conforme recomendação da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, o melhor indicador para avaliação do *status* de vit D é o metabólito 25(OH)D (Evidência A) (MAEDA *et al.*, 2014). A 1,25(OH)<sub>2</sub>D não fornece informação fidedigna sobre o conteúdo

corporal de vit D, visto que pode apresentar valores normais mesmo em uma situação de deficiência de vit D. Em uma situação de deficiência, a elevação de PTH e consequente aumento da atividade renal da 1 $\alpha$ -hidroxilase causam elevação na concentração de 1,25(OH)<sub>2</sub>D às custas de 25(OH)D (ALVES *et al.*, 2013).

Em relação ao valor de corte para definição de “suficiência de vit D”, não existe um consenso. Na literatura médica, os valores variam de 20 a 32ng/mL (50 a 80 nmol/L), conforme resultados de estudos que avaliaram homeostase do cálcio e saúde óssea na população (DAWSON-HUGHES *et al.*, 2005) (HEANEY *et al.*, 2003) (MAEDA *et al.*, 2014). Também ocorre variação considerável entre os níveis de 25(OH)D obtidos conforme o método utilizado para mensuração, dificultando a interpretação clínica dos resultados (FERREIRA *et al.*, 2017).

Em 2017, a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial e a Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia, na tentativa de permitir uma melhor padronização da informação, emitiram um posicionamento oficial sobre intervalos de referência de 25(OH)D considerando-se idade e características clínicas individuais. Os valores indicados como referência nesse documento são os seguintes: acima de 20ng/mL na população saudável (abaixo de 60 anos) e entre 30 e 60ng/mL nos grupos de risco (FERREIRA *et al.*, 2017). Neste sentido, é importante saber quais são os grupos de risco para hipovitaminose D, dado apresentado no quadro 1. A indicação de mensuração da 25(OH)D é destinada apenas aos pacientes em risco para deficiência de vit D (HOLICK *et al.*, 2011) (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).



### Quadro 1- Principais grupos de risco para hipovitaminose D

---

1. Idosos - acima de 60 anos
2. Indivíduos que não se expõem ao sol ou que tenham contraindicação à exposição solar
3. Indivíduos com fraturas ou quedas recorrentes
4. Gestantes e lactantes
5. Osteoporose (primária e secundária)
6. Doenças osteometabólicas, tais como raquitismo, osteomalácia e hiperparatireoidismo
7. Doença renal crônica
8. Síndromes de má absorção, como após cirurgia bariátrica e doença inflamatória intestinal
9. Medicamentos que possam interferir com a formação e degradação da vit D, tais como terapia antirretroviral, glicocorticoides e fármacos antiepilépticos

---

Fonte: Adaptado de FERREIRA *et al.*, 2017.

## 2.7 VITAMINA D: PREVALÊNCIA DE HIPOVITAMINOSE, CONSEQUÊNCIAS CLÍNICAS, SUPLEMENTAÇÃO E TRATAMENTO

A prevalência de hipovitaminose D varia amplamente conforme o país e a população estudada. Fatores como incidência e exposição solar, ingestão de vit D na dieta, fatores genéticos e pigmentação de pele (quanto maior a pigmentação, maior o risco para hipovitaminose) alteram de forma significativa as prevalências observadas (FERREIRA *et al.*, 2017) (SANTOS *et al.*, 2012). Como exposto anteriormente, estudo estima que 15% da

população pediátrica dos Estados Unidos apresenta deficiência de vitamina D (MANSBACH; GINDE; CAMARGO JUNIOR, 2009). No Brasil também se observaram elevadas prevalências de hipovitaminose D. Peters *et al.* (2009) observaram insuficiência de vit D (valores de 25(OH)D entre 10 e 30 ng/mL) em 60% de sua amostra de adolescentes resistentes em uma zona rural do estado de São Paulo, e o principal fator de risco sugerido foi a dieta pobre em vit D. Em 2012, Santos *et al.* (2012) evidenciaram deficiência em 36% da amostra composta de meninas com idade de 7 a 18 anos da região sul do Brasil. Nesse último, fatores genéticos foram associados aos baixos níveis de vit D.

A hipovitaminose D leva à deficiência na absorção intestinal de cálcio e, conseqüentemente, a um quadro de hiperparatireoidismo secundário e remodelamento ósseo exacerbado (perda da massa óssea pelo aumento da reabsorção). A depender de sua gravidade e duração, pode ser assintomática ou se manifestar como atraso do crescimento e do desenvolvimento, e irritabilidade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016). Quando o nível de 25(OH)D é menor que 10ng/mL (extremamente baixo), o processo de mineralização óssea pode ficar comprometido, o que caracteriza o raquitismo na faixa etária pediátrica. Além disso, dor óssea, fraqueza muscular, deformidades ósseas e fraturas podem estar presentes (FERREIRA *et al.*, 2017).

A Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia recomenda que indivíduos dos grupos de risco para hipovitaminose D recebam complementação das necessidades diárias de vit D e tratamento em caso de deficiência (evidência A), preferencialmente com colecalciferol. As doses variam de acordo com o grau de deficiência e com a meta a ser atingida. Concentrações de 25(OH)D superiores a 12ng/mL seriam suficientes para evitar o raquitismo e a osteomalácia, assim como para normalizar a absorção intestinal de cálcio. Entretanto, para reduzir fraturas, concentrações acima de 24ng/mL são necessárias, enquanto

que para evitar o desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário, concentrações acima de 30ng/mL são desejáveis (MAEDA *et al.*, 2014).

Quando a 25(OH)D está muito abaixo do desejado (abaixo de 20 ng/mL), é necessário prescrever doses iniciais maiores para a correção da deficiência. Um esquema possível é de 50.000 UI/semana (ou 7.000 UI/dia) de colecalciferol por 6 a 8 semanas, podendo-se repetir o ciclo caso a meta de 25(OH)D não tenha sido alcançada (HOLICK *et al.*, 2011) (MAEDA *et al.*, 2014). Após a dose de ataque, inicia-se o período de manutenção, com doses diárias que variam conforme idade e presença ou não de situação de risco para hipovitaminose D. A tabela 2 mostra as doses de manutenção recomendadas.

**Tabela 2- Doses de manutenção diárias de vitamina D recomendadas para população geral e para população de risco para deficiência**

<b>Faixas etárias</b>	<b>População geral (UI)</b>	<b>População de risco (UI)</b>
0 – 12 meses	400	400 – 1.000
1 – 8 anos	400	600 – 1.000
9 – 18 anos	600	600 – 1.000

Legenda: UI: unidade internacional,

Fonte: Adaptado de MAEDA *et al.*, 2014.

Na suplementação de vit D de pacientes em uso de FAEs, portadores de má-absorção ou obesos, podem ser necessárias doses de manutenção duas a três vezes maiores das descritas na tabela 2 (HOLICK *et al.*, 2011). A Sociedade Brasileira de Pediatria recomenda suplementação de vit D para pacientes em uso de FAEs (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina e oxcarbazepina) com 600 a 1.800 UI/dia (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016).

## 2.8 EVIDÊNCIAS SOBRE SAÚDE ÓSSEA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS EM USO DE FAE

Em 2005 foi publicada metanálise chamada *Vitamins for Epilepsy* na *Cochrane Library*. Ranganathan e Ramaratnam (2005) investigaram o uso de ácido fólico, tiamina, vit D e vitamina E no controle das crises epilépticas e prevenção de efeitos adversos dos anticonvulsivantes. Não encontraram evidências suficientes para justificar o uso rotineiro de vitaminas em pacientes com epilepsia, devido aos vieses metodológicos das pesquisas e ao número limitado de estudos. Os autores ressaltam a necessidade de novos estudos, especialmente para avaliar a necessidade da suplementação de vit D para prevenir osteomalácia.

Em revisão realizada por Petty, O'brien e Wark (2006), quando analisados estudos que avaliaram saúde óssea relacionada ao uso de FAE na população pediátrica, observou-se que a maioria dos estudos encontrou associação entre terapia crônica e densidade mineral óssea reduzida. Entretanto, os autores salientam que os dados publicados são insuficientes para determinar se existe aumento na incidência de fraturas associado. Em nova revisão realizada em 2016, Petty, Wilding e Wark (2016) revelam a necessidade de estudos prospectivos com avaliação mais ampla, incluindo dados tais como idade, tipo de epilepsia, duração do uso dos FAEs, níveis de vit D, prática de atividade física e dados farmacogenéticos.

Zhang *et al.* (2015) realizaram metanálise para avaliar os efeitos dos FAEs na densidade mineral óssea e no metabolismo ósseo de crianças epilépticas. Em uma subanálise, realizada com 9 estudos de caso-controle que avaliaram o efeito do uso de FAEs em marcadores ósseos, observou-se associação significativa entre o uso desses fármacos e a diminuição de 25(OH)D (redução média de -3,37, IC 95% [-5,94, -0,80] na comparação entre

casos e controles). Vestergaard (2015) também concluiu, através de revisão sistemática, que crianças tratadas com FAEs podem apresentar deficiência de vit D, bem como densidade mineral óssea reduzida e crescimento ósseo prejudicado.

Fong *et al.* (2018) concluíram, através de um estudo transversal com 87 crianças em uso de FAEs há pelo menos 1 ano, que o uso de politerapia é um fator de risco para menor densidade mineral óssea. Crianças em uso de mais de dois FAEs tiveram probabilidade 8 vezes maior de apresentar densidade mineral óssea lombar reduzida em comparação com os pacientes que faziam uso de menor números de fármacos. Entretanto, não foi encontrada associação entre deficiência de vit D e baixa densidade mineral óssea no estudo.

### **3 JUSTIFICATIVA**

A epilepsia é uma das doenças neurológicas mais comuns na infância e o tratamento com anticonvulsivantes é indispensável para o bom controle das crises epiléticas (HE *et al.*, 2016). Existem fortes evidências de que o uso de anticonvulsivantes na população pediátrica causa alteração no metabolismo ósseo através da redução nos níveis de vit D (YILDIZ *et al.*, 2017) (ZHANG *et al.*, 2015) (RAMELLI *et al.*, 2014) (FONG; RINEY, 2013).

A deficiência de vit D apresenta consequências clínicas importantes, tais como atraso do crescimento, irritabilidade, fraqueza muscular, raquitismo, deformidades ósseas e fraturas (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2016) (FERREIRA *et al.*, 2017).

Apesar disso, não existe consenso na literatura em relação a monitorização e suplementação de vit D em pacientes pediátricos em uso de fármacos antiepiléticos, sendo importante estabelecer a prevalência de deficiência desta vitamina através da revisão dos estudos já realizados na área.

## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 OBJETIVO GERAL**

Mensurar a prevalência de deficiência de 25-hidroxi vitamina D em pacientes pediátricos que fazem uso de fármacos antiepilépticos conforme os estudos analisados.

### **4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

4.2.1 Avaliar o nível sérico de 25-hidroxi vitamina D que é considerado deficiência de acordo com os estudos analisados.

4.2.2 Avaliar a prevalência de deficiência de 25-hidroxi vitamina D conforme subgrupos, considerando tipo de estudo, tipo de fármaco antiepiléptico utilizado e em grupo de pacientes exclusivamente epilépticos (sem deficiências motoras).

## 5 METODOLOGIA

### 5.1 DELINEAMENTO

Revisão sistemática com metanálise.

### 5.2 AMOSTRA

Amostra com todos os estudos identificados em busca realizada em 30 de julho de 2017. Os estudos foram identificados por meio de pesquisa nas bases de dados Pubmed<sup>1</sup>, Embase<sup>2</sup>, Lilacs<sup>3</sup> e *Cochrane Library*<sup>4</sup>. Para a busca, foram utilizados os termos “antiepilépticos” em combinação com “população pediátrica” e “vitamina D”, através de vocabulários estruturados *Medical Subject Headings* (MeSH) para Pubmed, Emtree para Embase e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para Lilacs. As estratégias de busca utilizadas podem ser visualizadas em apêndice 1.

### 5.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Estudos que incluíam pacientes com idade entre 0 a 18 anos em uso de anticonvulsivantes; publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola; e artigos documentados e/ou publicados em revistas acessíveis aos pesquisadores.

---

<sup>1</sup> Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>.

<sup>2</sup> Disponível em: <http://www.embase.com>.

<sup>3</sup> Disponível em: <http://www.lilacs.bvsalud.org>.

<sup>4</sup> Disponível em: <http://www.cochranelibrary.com>.



#### 5.4 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Estudos nos quais os pacientes apresentavam diagnóstico de comorbidades que alteram o metabolismo da vit D, tais como doença renal, hepática, gastrointestinal ou endócrina ou que estavam em uso de outras medicações que atuam no metabolismo desta vitamina (exemplo: glicocorticóides); excluídos dados de pacientes que estivessem recebendo suplementação de vit D; estudos de revisão; e trabalhos com dados incompletos ou não publicados na íntegra.

#### 5.5 ANÁLISE E COLETA DE DADOS

Após busca eletrônica, cada estudo encontrado foi identificado através de um número codificador. Dois revisores avaliaram de forma independente os títulos e os resumos dos estudos conforme os critérios de elegibilidade previamente descritos. Na falta de informações adequadas no resumo, os estudos foram avaliados pelo texto na íntegra. Um terceiro revisor foi acionado em casos de divergência entre os artigos selecionados. Após o consenso entre os revisores pesquisadores, os codificadores dos estudos selecionados foram armazenados em planilha específica.

Os resultados da primeira fase da coleta de dados foram inseridos em uma planilha eletrônica com dupla digitação. Em posse dos dados coletados, realizou-se a tabulação das informações com posterior análise, interpretação e elaboração deste trabalho. As variáveis coletadas podem ser visualizadas no apêndice 2, em Dicionário de variáveis.

## 5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os estudos foram agrupados em metanálise. As variáveis dicotômicas foram expressas como proporções (percentagem) e as variáveis contínuas, como média e desvio padrão (DP). A medida de sumário da prevalência de deficiência de vit D foi computada como a proporção (e respectivo intervalo de confiança de 95%) de pacientes deficientes sobre a amostra total, ponderada pelo peso do estudo, utilizando-se o modelo de efeitos randômicos.

O modelo de efeitos randômicos considera que os estudos incluídos são uma amostra do total de estudos sobre a questão de pesquisa e que a variabilidade no efeito dos mesmos não é devida somente ao acaso, mas também à heterogeneidade entre eles. A estimativa sumária de efeito é mais conservadora, possuindo um intervalo de confiança maior. Esse modelo possui conceitualmente maior poder de generalização (BORESTEIN *et al.*, 2009).

O teste de inconsistência ( $I^2$ ) foi usado para avaliar a heterogeneidade entre os estudos. Valor  $p < 0,05$  foi considerado como estatisticamente significativo.

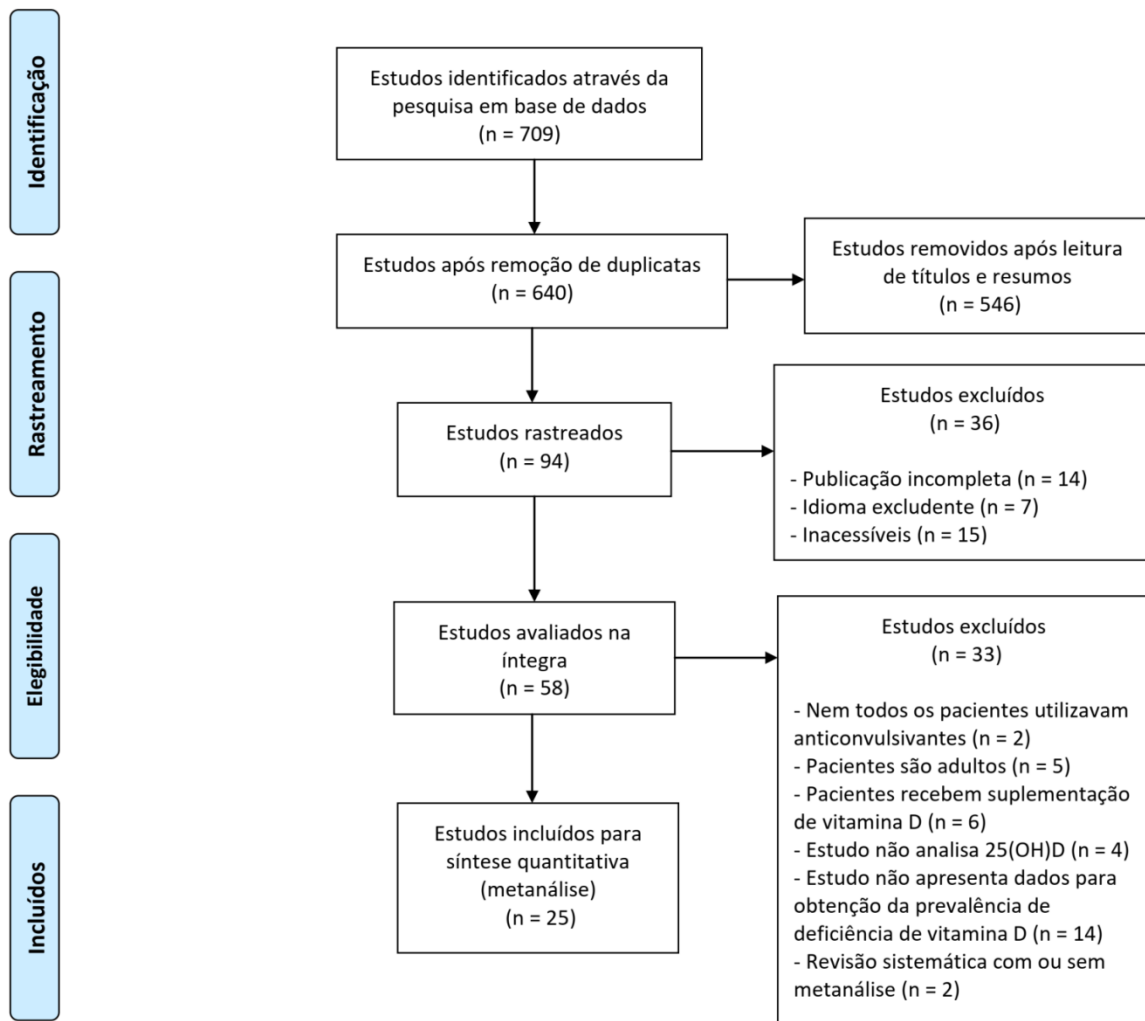
Gráfico de *Forest plot* foi criado para o desfecho principal considerando-se a amostra total. Foram realizadas também subanálises, considerando-se os pacientes exclusivamente epiléticos (sem deficiência motora), conforme o FAE utilizado (inibidor ou não do CYP450, ou não metabolizado através dessa via) e de acordo com o tipo de estudo. *Funnel plot* de cada desfecho analisado foram criados para análise visual de viés de publicação. A análise estatística foi realizada através do pacote “meta” do programa R 3.5.1.

## 6 RESULTADOS

Durante a busca, foram encontrados 709 artigos. Sessenta e nove estudos foram removidos por serem duplicados, outros 546 foram excluídos após análise de título e resumo. Dos 94 artigos restantes, 15 não eram acessíveis aos pesquisadores, 7 não se enquadravam nos critérios de elegibilidade relacionados à língua e 14 representavam cartas ou anais de congresso, restando 58 artigos para serem analisados na íntegra. Destes, foram excluídos estudos em que os pacientes não recebiam FAEs em sua totalidade (n = 2), eram adultos (n = 5) ou recebiam suplementação de vit D (n = 6) e estudos que não analisavam 25(OH)D (n = 4), não apresentavam dados para estimar a prevalência de deficiência de vit D (n = 14) ou que constituíssem revisão sistemática com ou sem metanálise (n = 2). Ao final, 25 artigos mostraram-se relevantes aos objetivos do estudo, conforme apresentado na figura 3.

Um total de 2.210 crianças foi incluído. As características dos estudos incluídos estão detalhadas na tabela 3. O tipo de estudo foi registrado conforme interpretação dos dados pelos pesquisadores e apenas foram aproveitadas informações relacionadas aos pacientes em uso de anticonvulsivantes, conforme critério de inclusão para esta revisão sistemática. Exemplo: em estudos originalmente de caso-controle foram analisados apenas os dados relacionados aos “casos”, visto que os controles não faziam uso de medicação antiepiléptica. Desta forma, esses estudos foram classificados como transversais e o número considerado como total de pacientes corresponde ao número de “casos”.

**Figura 3- Diagrama em fluxo de quatro fases da identificação dos artigos**



Fonte: Adaptado de MOHER *et al.*, 2010.

Tabela 3- Características dos estudos incluídos na análise final

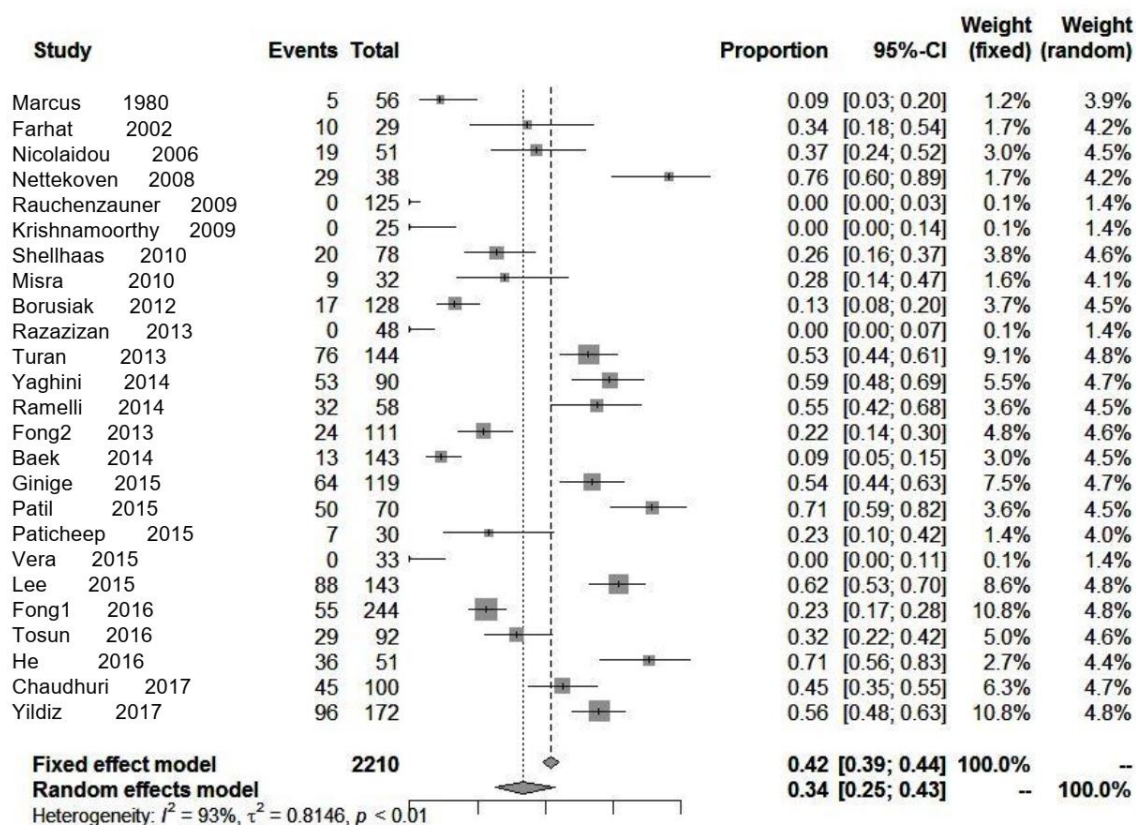
Estudo	País	Tipo de estudo	Ponto de corte 25(OH)D (ng/mL)	Pacientes exclusivamente epiléticos / Total	Média idade (anos)	Prevalência de deficiência 25(OH)D (%)	Tempo mínimo de tratamento (meses)	FAEs utilizados
<b>TOSUN <i>et al.</i>, 2016.</b>	Turquia	Transversal	≤ 12	54 / 92	-	31,5	24	Ácido valpróico, topiramato, oxcarbazepina, carbamazepina, levetiracetam
<b>FONG <i>et al.</i>, 2016.</b>	Malásia	Transversal	≤ 14	244 / 244	12,3	22,5	12	Indutores e não indutores do citocromo P450 (sem especificação das medicações utilizadas no estudo)
<b>RAMELLI <i>et al.</i>, 2014.</b>	Suíça	Transversal	≤ 20	33 / 58	12,2	55	12	Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, clobazam, etossuximida, lamotrigina, levetiracetam, estirepentol, sultiame, topiramato, ácido valpróico, vigabatrina
<b>YAGHINI <i>et al.</i>, 2014.</b>	Irã	Transversal	≤ 10	90 / 90	-	53	6	Carbamazepina, primidona, fenobarbital, ácido valpróico
<b>RAZAZIZAN <i>et al.</i>, 2013.</b>	Irã	Transversal	≤ 15	48 / 48	7,1	0	6	Fenobarbital, topiramato, carbamazepina, ácido valpróico
<b>BAEK <i>et al.</i>, 2014.</b>	Coréia do Sul	Transversal	≤ 20	143 / 143	11,21	9,1	12	Ácido valpróico, oxcarbazepina, lamotrigina, fenobarbital, levetiracetam, zonisamida, carbamazepina, topiramato
<b>TURAN <i>et al.</i>, 2013.</b>	Turquia	Transversal	≤ 20	144 / 144	-	52,7	6	Ácido valpróico, carabamazepina, fenobarbital
<b>BORUSIAK <i>et al.</i>, 2012.</b>	Alemanha, Turquia e Rússia	Transversal	≤ 10	128 / 128	9	13,3	6	Ácido valpróico, oxcarbazepina, lamotrigina, sultiame, levetiracetam, carbamazepina, topiramato
<b>RAUCHENZAUNER <i>et al.</i>, 2010.</b>	Áustria	Transversal	≤ 10	125 / 125	-	0	6	Ácido valpróico, sultiame, oxcarbazepina, lamotrigina
<b>NETTEKOVEN <i>et al.</i>, 2008.</b>	Alemanha	Transversal	≤ 20	38 / 38	8,4	76,3	3	-
<b>MARCUS <i>et al.</i>, 1980.</b>	África do Sul	Transversal	≤ 10	56 / 56	7,75	8,9	12	Fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamazepina, etossuximida, diazepam
<b>CHAUDHURI <i>et al.</i>, 2017.</b>	Índia	Transversal	≤ 20	100 / 100	14	45	12	Carbamazepina, clobazam, clonazepam, lamotrigina, fenobarbital, ácido valpróico, topiramato
<b>NICOLAIDOU <i>et al.</i>, 2006.</b>	Grécia	Transversal	≤ 10	51 / 51	7,4	37	12	Indutores e não indutores do citocromo P450 (sem especificação das medicações utilizadas no estudo)

<b>VERA et al., 2015.</b>	Espanha	Transversal	-	- / 33	6,5	0	-	Ácido valpróico, carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina, topiramato, fenitoína
<b>PATICHEEP et al., 2015.</b>	Tailândia	Transversal	-	- / 30	9	23,3	6	Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, ácido valpróico, topiramato, levetiracetam, lamotrigina, benzodiazepinico
<b>FONG; RINEY, 2013.</b>	Austrália	Transversal	≤ 20	- / 111	-	22	24	Classificados em “novos” e “antigos” (sem especificação das medicações utilizadas no estudo)
<b>SHELLHAAS; BARKS; JOSHI, 2010.</b>	Estados Unidos da América	Transversal	≤ 20	- / 78	11,64	25	-	Classificados em “novos” e “antigos” (sem especificação das medicações utilizadas no estudo)
<b>FARHAT et al., 2002.</b>	Líbano	Transversal	≤ 10	- / 29	11,3	35	6	Indutores e não indutores do citocromo P450 (sem especificação das medicações utilizadas no estudo)
<b>PATIL; RAI, 2015.</b>	Índia	Transversal	≤ 20	- / 70	-	71,4	-	-
<b>GINIGE et al., 2015.</b>	Sri Lanka	Transversal	≤ 20	- / 119	-	53,7	24	Carbamazepina, ácido valpróico
<b>HE et al., 2016.</b>	China	Coorte	≤ 10	51 / 51	7,24	71	2	Indutores e não indutores do citocromo P450 (sem especificação das medicações utilizadas no estudo)
<b>MISRA et al., 2010.</b>	Índia	Coorte	≤ 10	32 / 32	6,7	28	6	Carbamazepina
<b>KRISHNAMOORTHY et al., 2009.</b>	Índia	Coorte	-	25 / 25	-	0	3	Carbamazepina, ácido valpróico
<b>YILDIZ et al., 2017.</b>	Turquia	Coorte	≤ 20	- / 172	9,6	54	12	Ácido valpróico, carbamazepina, levetiracetam e fenobarbital
<b>LEE et al., 2015.</b>	Coréia do Sul	Coorte	≤ 20	- / 143	7,4	61,5	12	Indutores e não indutores do citocromo P450 (sem especificação das medicações utilizadas no estudo)

## 6.1 PREVALÊNCIA GERAL DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D

Vinte e cinco estudos reportaram dados para o cálculo de prevalência de deficiência de vit D (obtida através de análise de 25(OH)D). A proporção de pacientes em uso de FAEs que desenvolveu deficiência de vit D em relação ao total de pacientes foi de 0,34 (IC 95% = 0,25 – 0,43) ( $I^2 = 93\%$ ,  $p < 0,01$ ) (Figura 4).

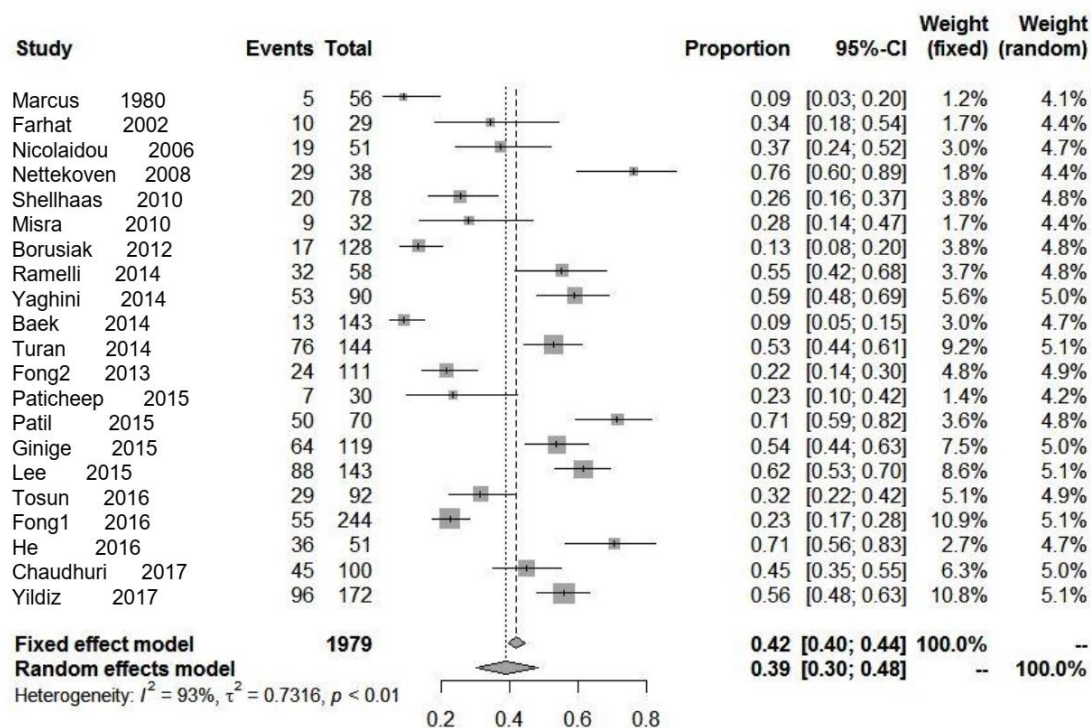
**Figura 4- Forest Plot da amostra total de estudos e a proporção de deficiência de vitamina D observada**



Considerando-se que em quatro estudos – Rauchenzauner *et al.* (2010), Krishnamoorthy *et al.* (2009), Razazizan *et al.* (2013) e Vera *et al.* (2015) - não houve pacientes com deficiência de vit D, realizou-se também sumarização dos dados, excluindo-se esses quatro. Desta forma, a proporção de pacientes que desenvolveu

deficiência de vit D em relação ao total de pacientes foi de 0,39 (IC 95% = 0,30 – 0,48) ( $I^2 = 93\%$ ,  $p < 0,01$ ) (Figura 5).

**Figura 5- Forest Plot da amostra total de estudos, desconsiderando-se aqueles que apresentaram deficiência de zero, e a proporção de deficiência de vitamina D observada**



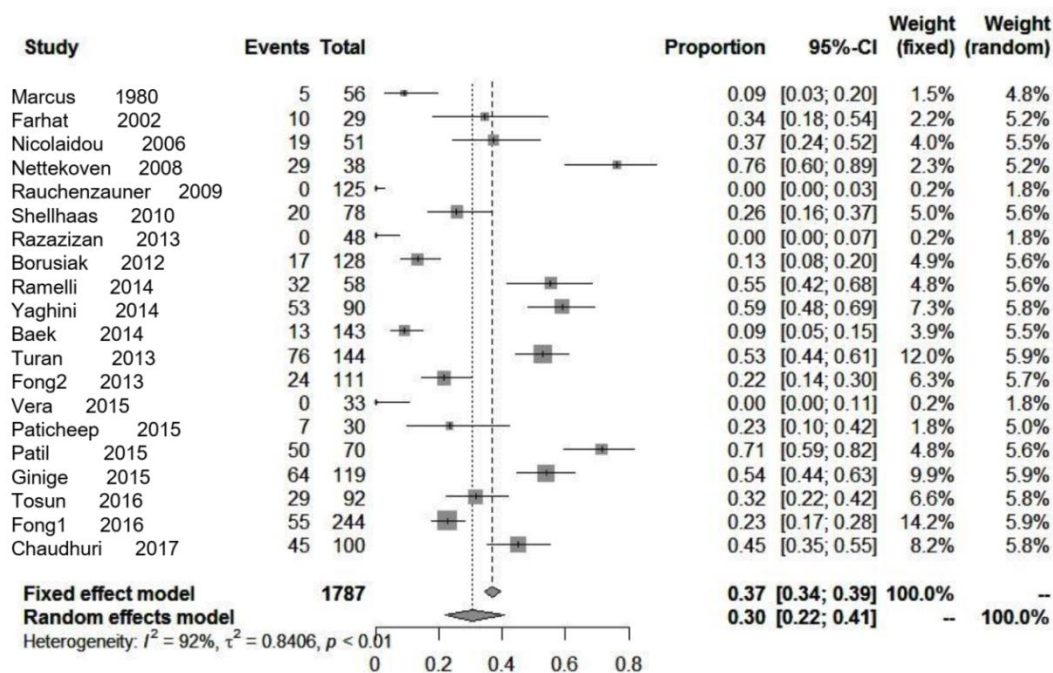
## 6.2 PREVALÊNCIA DE DEFICIÊNCIA DE VITAMINA D POR SUBGRUPOS

A prevalência de deficiência de vit D foi analisada por subgrupos, conforme o tipo de estudo (transversal e coorte), considerando-se pacientes exclusivamente epiléticos (sem comprometimento motor) e segundo o tipo de anticonvulsivante utilizado (indutores do CYP450, não indutores do CYP450 e não metabolizado através da via do CYP450).



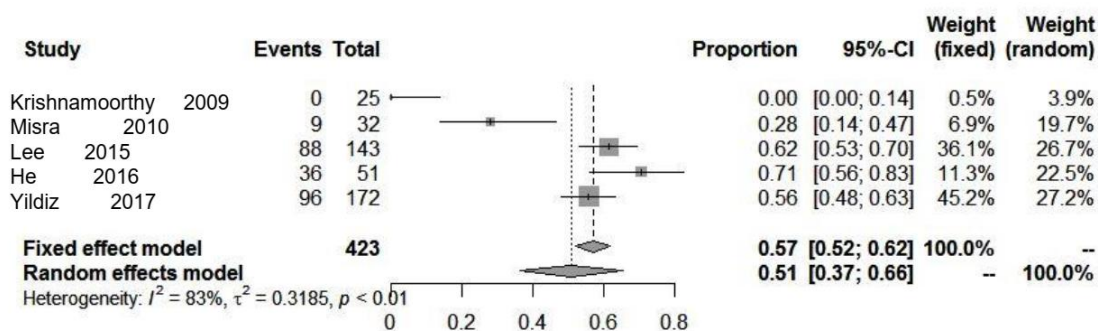
Na avaliação de estudos transversais, a proporção de pacientes em uso de anticonvulsivantes que desenvolveu deficiência de vit D em relação ao total de pacientes foi de 0,30 (IC 95% = 0,22 – 0,41) ( $I^2 = 92\%$ ,  $p < 0,01$ ) (Figura 6).

**Figura 6- Forest Plot da amostra de estudos transversais e a proporção de deficiência de vitamina D observada**



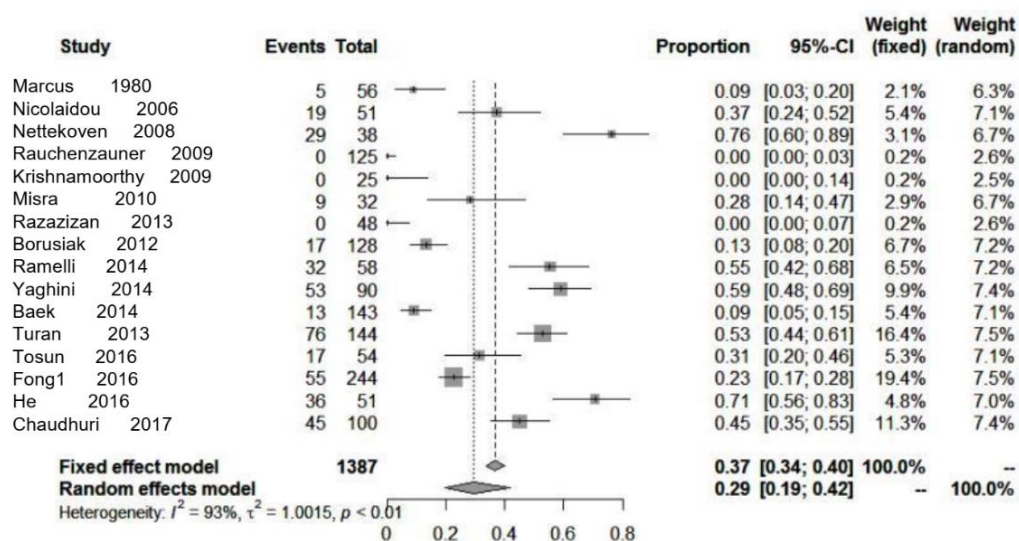
Considerando-se apenas estudos de coorte, a proporção de deficiência de vit D encontrada foi de 0,51 (IC 95% = 0,37 – 0,66) ( $I^2 = 83\%$ ,  $p < 0,01$ ) (Figura 7).

**Figura 7- Forest Plot da amostra de estudos de coorte e a proporção de deficiência de vitamina D observada**



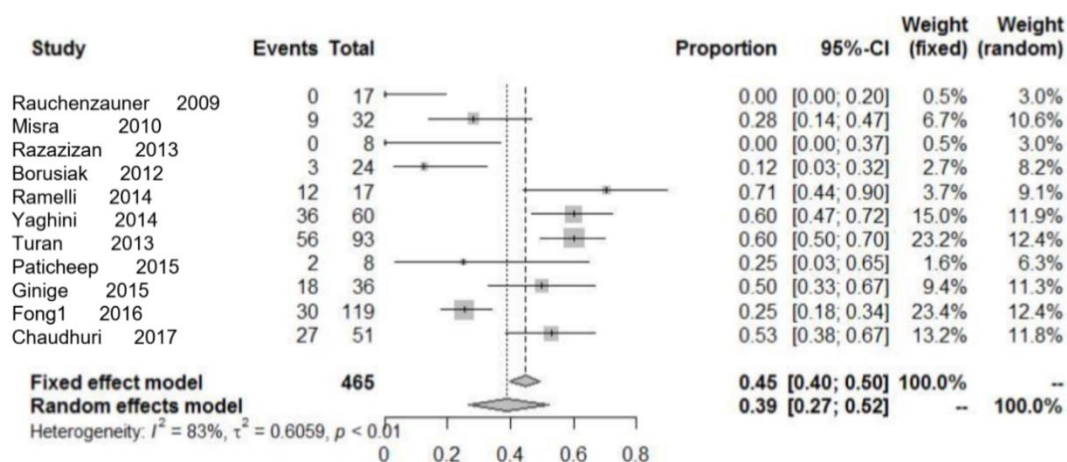
Em relação à análise de estudos considerando-se apenas os pacientes exclusivamente epiléticos, ou seja, que não apresentam deficiência motora, foi observada uma proporção de 0,29 (IC 95% = 0,19 – 0,42) ( $I^2 = 93\%$ ,  $p < 0,01$ ) (Figura 8).

**Figura 8- Forest Plot da amostra de estudos que contempla pacientes exclusivamente epiléticos e a proporção de deficiência de vitamina D observada**

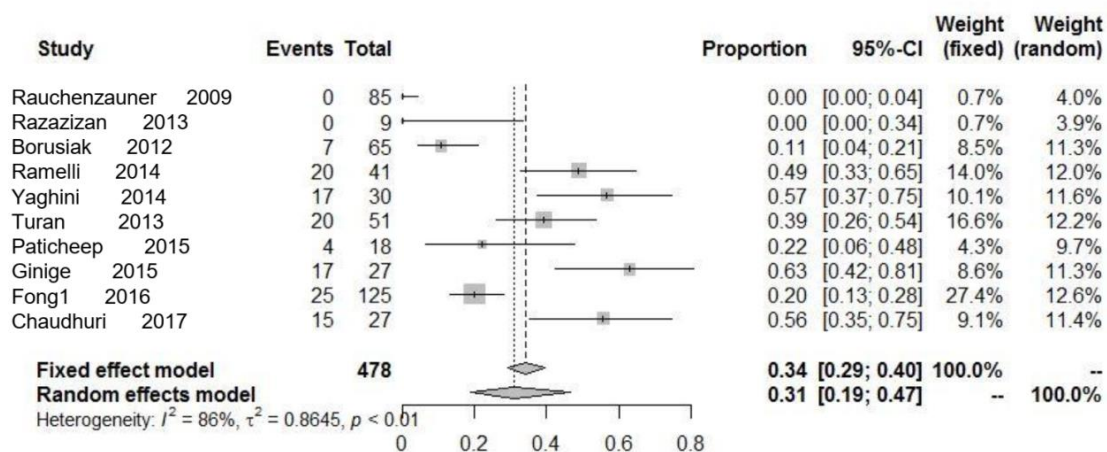


Quando se considerou o tipo de FAE utilizado, foram possíveis três análises diferentes. A primeira forneceu informação da proporção de pacientes com deficiência de vit D no grupo de pacientes em uso de FAEs indutores do CYP450, encontrando-se valor de 0,39 (IC 95% = 0,27 – 0,52) ( $I^2 = 83\%$ ,  $p < 0,01$ ) (Figura 9). A segunda considerou apenas os pacientes em uso de FAEs não indutores do CYP450, determinando uma proporção de 0,34 (IC 95% = 0,29 – 0,40) ( $I^2 = 86\%$ ,  $p < 0,01$ ) (Figura 10). Finalmente, analisou-se a proporção de deficientes no grupo de pacientes em uso de outros FAEs, os quais não são metabolizados através da via do CYP450, encontrando-se o valor de 0,10 (IC 95% = 0,04 – 0,25) ( $I^2 = 46\%$ ,  $p < 0,01$ ) (Figura 11). Para a classificação dos FAEs, a tabela 1 foi utilizada como base.

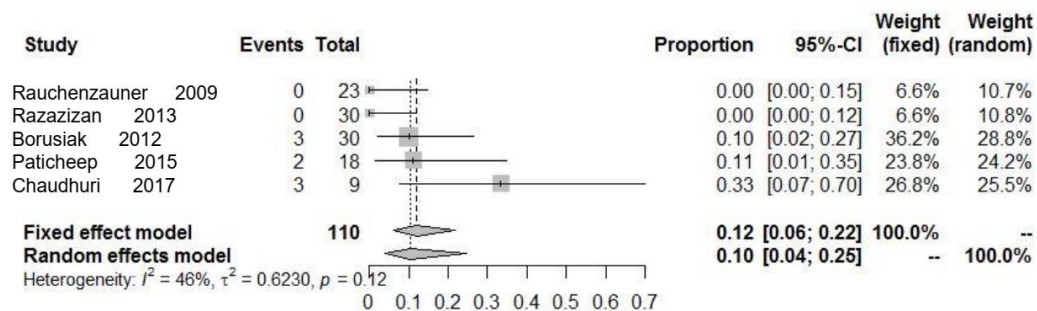
**Figura 9- Forest Plot da amostra de estudos que contempla pacientes em uso de fármaco antiepiléptico indutor do citocromo P450 e a proporção de deficiência de vitamina D observada**



**Figura 10- Forest Plot da amostra de estudos que contempla pacientes em uso de fármaco antiepiléptico não indutor do citocromo P450 e a proporção de deficiência de vitamina D observada**



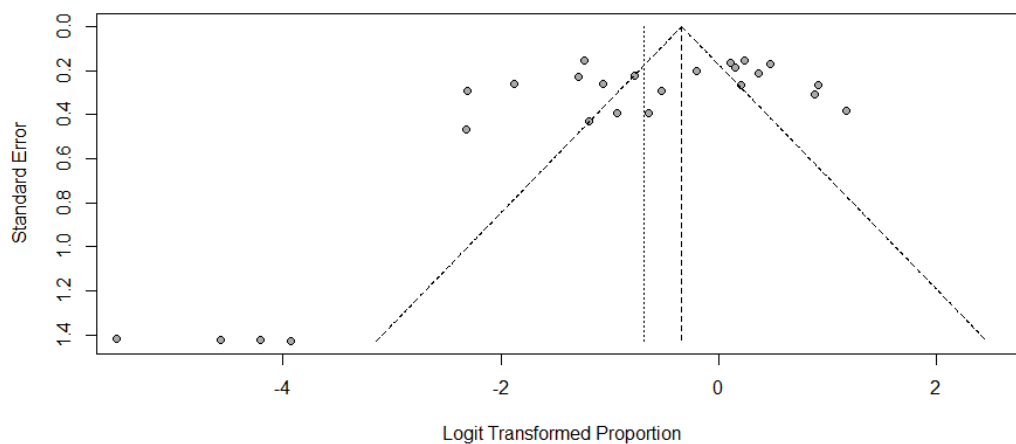
**Figura 11- Forest Plot da amostra de estudos que contempla pacientes em uso de fármaco antiepiléptico não metabolizado através da via do citocromo P450 e a proporção de deficiência de vitamina D observada**



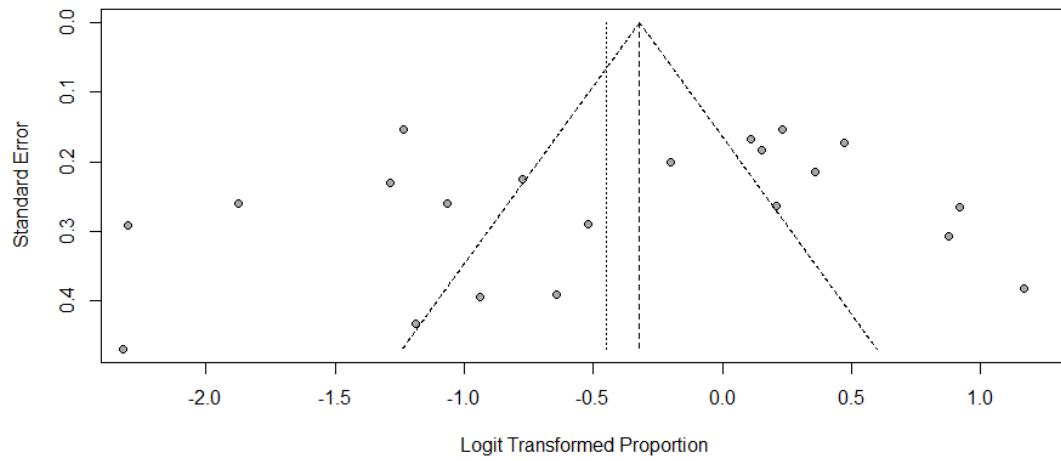
### 6.3 ANÁLISE DE VIÉS DE PUBLICAÇÃO

Há evidência de viés de publicação nos *Funnel plots* das análises realizadas para prevalência geral de deficiência de vitamina D e para prevalência de deficiência por subgrupos (Figuras 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 e 19).

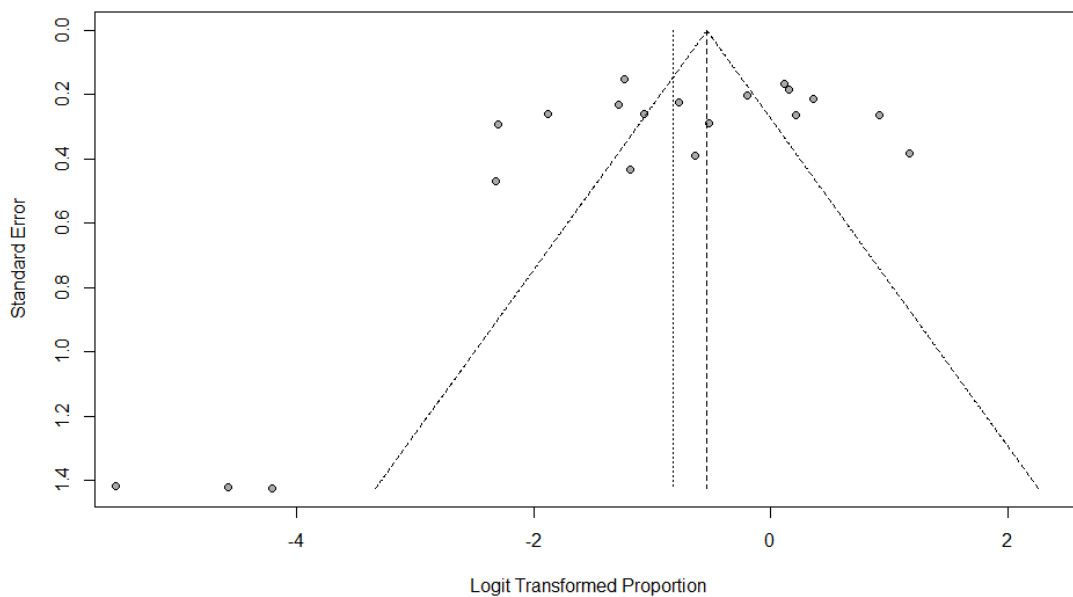
**Figura 12- Funnel Plot para deficiência geral de vitamina D**



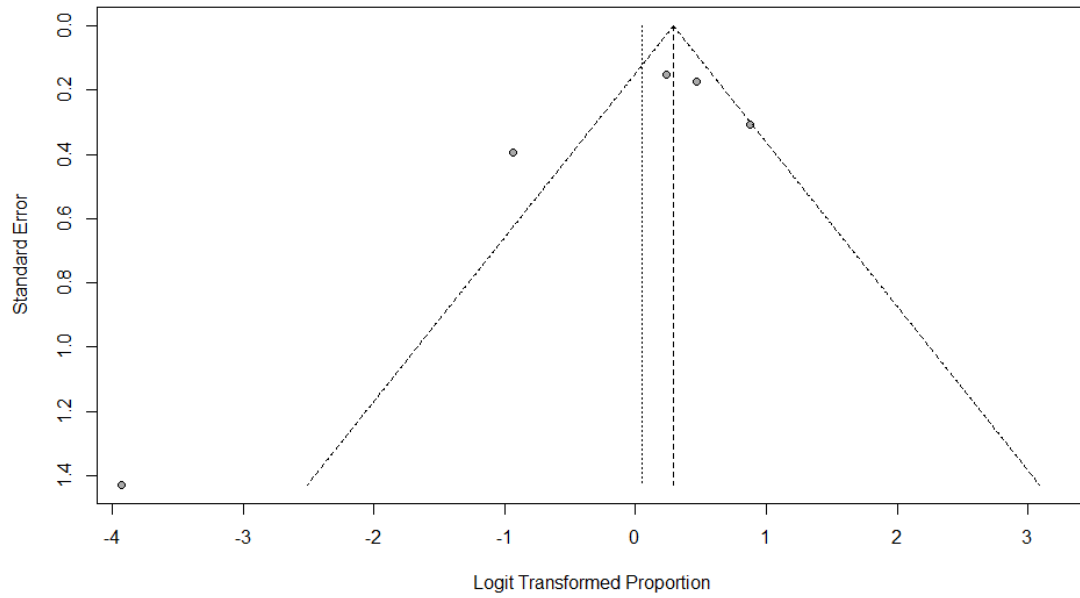
**Figura 13- *Funnel Plot* para deficiência geral de vitamina D, excluindo-se os estudos que mostraram deficiência de zero**



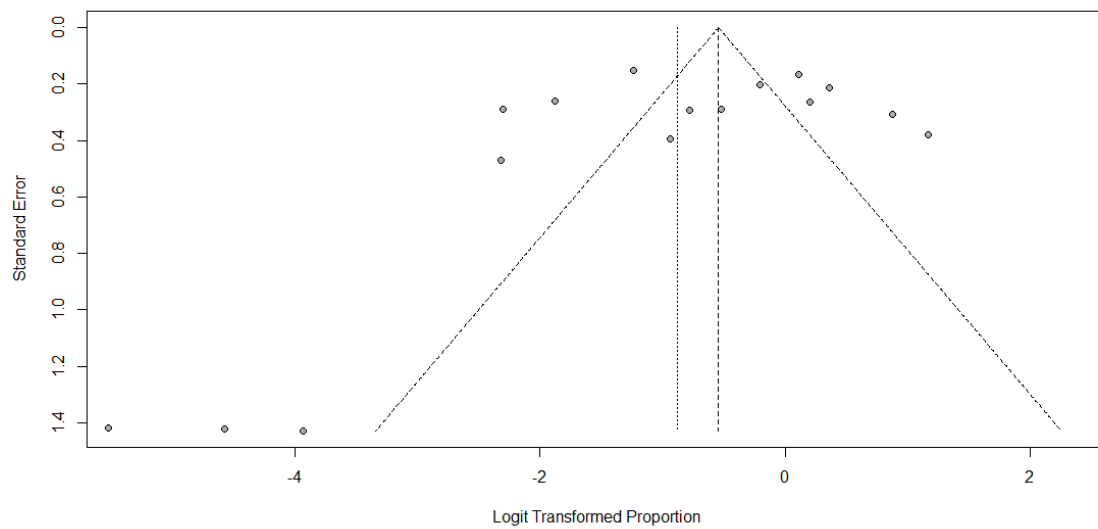
**Figura 14- *Funnel Plot* para deficiência de vitamina D por subgrupo de estudos transversais**



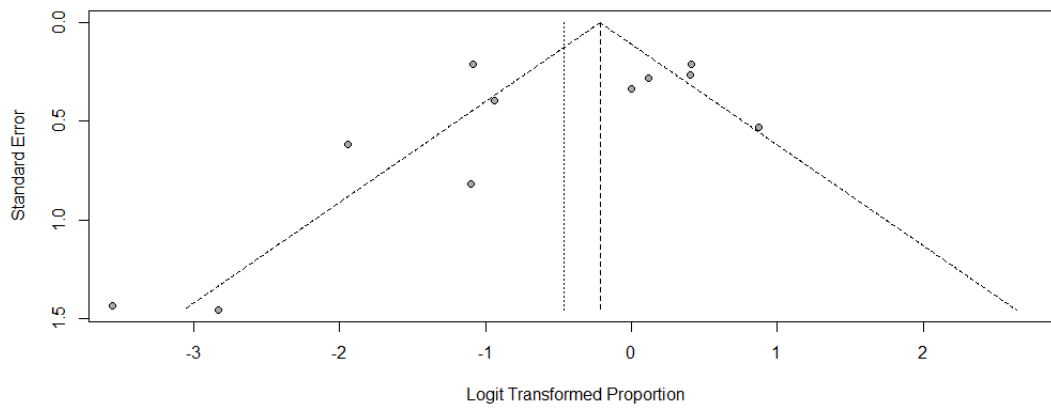
**Figura 15- *Funnel Plot* para deficiência de vitamina D por subgrupo de estudos de coorte**



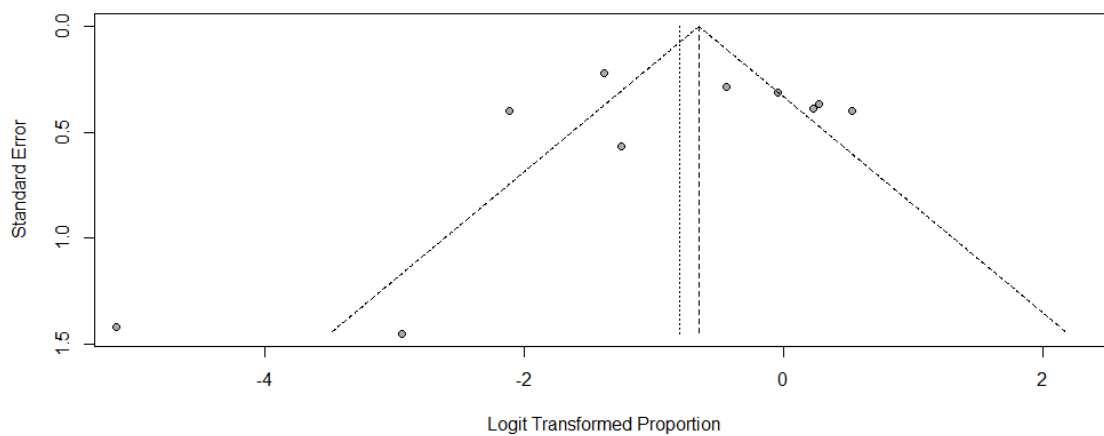
**Figura 16- *Funnel Plot* para deficiência de vitamina D por subgrupo de pacientes exclusivamente**



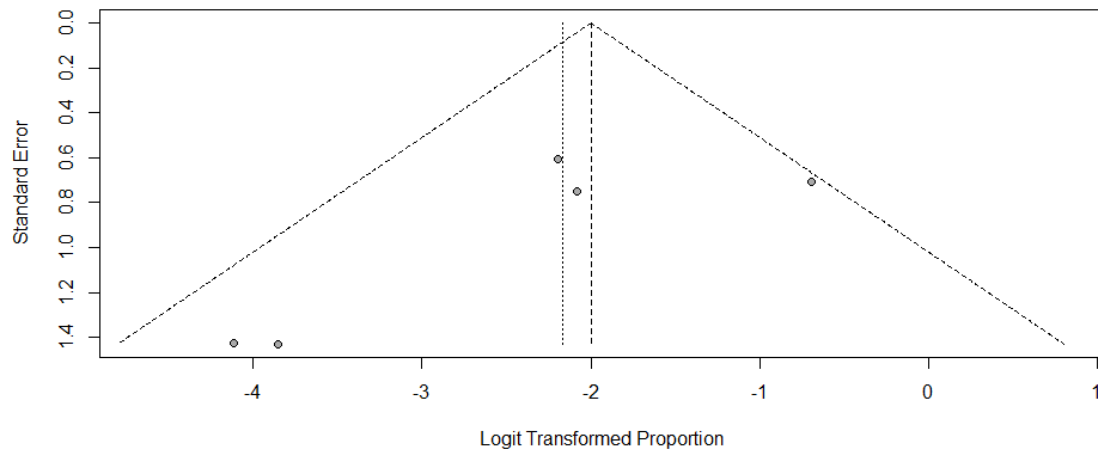
**Figura 17- Funnel Plot para deficiência de vitamina D por subgrupo de pacientes que fizeram uso de fármaco antiepiléptico indutor do citocromo P450**



**Figura 18- Funnel Plot para deficiência de vitamina D por subgrupo de pacientes que fizeram uso de fármaco antiepiléptico não indutor do citocromo P450**



**Figura 19- *Funnel Plot* para deficiência de vitamina D por subgrupo de pacientes que fizeram uso de fármaco antiepiléptico não metabolizado através da via do citocromo P450**





## 7 DISCUSSÃO

Esta metanálise sumarizou os dados de 25 estudos que analisaram deficiência de vit D em pacientes pediátricos em uso de FAEs, englobando um total de 2210 pacientes. Aproximadamente 780 estavam deficientes em vit D no momento da avaliação - proporção de 0,34 (IC 95% = 0,25 – 0,43). Esse resultado é consistente com o que a literatura médica vem mostrando há algumas décadas, de que o uso de antiepilépticos pode implicar em deficiência de vit D e consequente piora na saúde óssea de pacientes com epilepsia (SAMANIEGO; SHETH, 2007) (PETTY; WILDING; WARK, 2016).

Os estudos foram realizados em 19 países diferentes, em sua grande maioria localizados no hemisfério norte. Turquia e Índia foram os países onde mais houve publicações. Considerando-se o valor ponderal de cada estudo na metanálise, quatro podem ser destacados: Fong *et al.* (2016), Lee *et al.* (2015), Yildiz *et al.* (2017) e Turan *et al.* (2013) – todos correspondendo a um peso de 4,8% em análise através de modelo randômico. Em relação ao local de realização desses estudos, o primeiro é originário da Malásia, o segundo da Coréia do Sul e os terceiro e quarto estudos são da Turquia.

Sabe-se que exposição solar e dieta são alguns dos principais fatores envolvidos no metabolismo e concentração plasmática de vit D. Desta maneira, é esperado encontrar uma maior prevalência de deficiência de vit D em países localizados em latitudes maiores (KARPPINEN *et al.*, 2017) e em locais com alimentação pobre em vitamina D2 e D3 (MITHAL *et al.*, 2009). Levando-se em consideração que a Turquia foi o país que mais gerou estudos para esta revisão, buscou-se encontrar referência para valor basal de 25(OH)D naquela população. Hocaoglu-emre, Saribal e Oğuz (2018) avaliaram uma amostra de 640 crianças residentes em Istambul (Turquia) e encontraram

valor médio de 25(OH)D de 25,95ng/mL e prevalência de deficiência de 5,6%, considerando-se valores menores que 12ng/mL. Essa informação sugere que a prevalência encontrada nesta metanálise realmente possa estar relacionada ao uso de anticonvulsivantes.

Condições que determinam prejuízo motor, como a paralisia cerebral, também estão associadas à doença óssea de forma independente (PETTY; WILDING; WARK, 2016). Com o intuito de excluir possível fator confundidor, realizou-se metanálise do subgrupo de pacientes exclusivamente epiléticos, ou seja, que não apresentam deficiência motora. Diferentemente do que alguns estudos na literatura mostraram previamente (TOSUN *et al.*, 2016) (LEE *et al.*, 2015), a análise do subgrupo não mostrou diferença na prevalência de deficiência de vit D em relação àquela realizada para a amostra total de estudos. O fato de que a maior parte dos pacientes incluídos na análise total era exclusivamente epilética contribuiu para este achado.

Outro fator relatado como risco para deficiência de vit D e piora da saúde óssea nestes pacientes é o uso de FAEs indutores do metabolismo hepático através do CYP450 (FONG *et al.*, 2016) (HE *et al.*, 2016) (YAGHINI *et al.*, 2014). Desta forma, realizou-se também avaliação da prevalência de deficiência de vit D conforme subgrupos relacionados ao perfil dos FAEs utilizados. Na comparação entre o subgrupo de pacientes que utilizou FAEs indutores e o que fez uso de FAEs não indutores, não houve diferença significativa na prevalência de deficiência de vit D. A prevalência associada a esses dois subgrupos também não diferiu de forma expressiva da prevalência observada na amostra total de estudos. Entretanto, na análise do subgrupo de pacientes que fez uso de FAEs não metabolizados através da via do CYP450, observou-se uma menor prevalência de vit D associada, com estudos menos heterogêneos entre si incluídos nesta análise.

Na literatura, alguns estudos já haviam mostrado discordância entre os seus achados e a teoria que relaciona os FAEs indutores do CYP450 a piores desfechos de saúde óssea (ZHANG *et al.*, 2015) (KRISHNAMOORTHY *et al.*, 2009) (SHELLHAAS; BARKS; JOSHI, 2010). Provavelmente, para cada FAE, exista mais de um mecanismo responsável por seu efeito no metabolismo ósseo (KOTHARE; KALEYIAS, 2007), bem como para cada sujeito ocorra uma resposta individual ao FAE utilizado, determinada geneticamente (YACUBIAN, 2014).

Em quatro estudos incluídos nesta metanálise nenhum paciente apresentava deficiência de vit D – Rauchenzauner *et al.* (2010), Krishnamoorthy *et al.* (2009), Razazizan *et al.* (2013) e Vera *et al.* (2015). Foi, então, realizada uma metanálise total com exclusão desses estudos. Não houve diferença no valor relacionado à heterogeneidade dos estudos entre a avaliação da amostra total e a amostra com exclusão dos quatro estudos citados ( $I^2$  manteve-se em 93%). As possíveis explicações encontradas para a inexistência de pacientes deficientes nesses estudos foram as seguintes: Rauchenzauner *et al.* (2010) incluíram apenas pacientes em monoterapia com FAEs não indutores enzimáticos ou minimamente indutores enzimáticos; Krishnamoorthy *et al.* (2009) e Vera *et al.* (2015) não expuseram o ponto de corte utilizado para deficiência de vit D e seus estudos têm um tamanho amostral pequeno; e, finalmente, Razazizan *et al.* (2013) caracterizaram sua amostra como pacientes em monoterapia, que apresentavam atividade física normal e eram adequadamente expostos ao sol.

Em relação ao delineamento dos artigos incluídos, todos eram estudos observacionais, sendo 20 transversais e 5 coortes. Sabe-se que as metanálises de estudos observacionais apresentam características particulares em função de vieses inerentes e diferentes delineamentos dos estudos (STROUP *et al.*, 2000). Na tentativa de tornar a

análise mais homogênea, foram realizadas subanálises de deficiência de vit D conforme o tipo de estudo. Na análise dos estudos de coorte observou-se prevalência de 51% de deficientes em vit D e heterogeneidade pouco menor entre os estudos em comparação com a análise dos estudos transversais, que manteve valores semelhantes aos observados na avaliação na amostra total de estudos.

Entende-se que esta metanálise apresenta também algumas limitações inerentes aos estudos incluídos. Na análise do desfecho principal não existe uma uniformidade entre os estudos na definição do ponto de corte para deficiência de vit D nos pacientes. Além disso, os estudos apresentam metodologias diferentes para aferir o metabólito 25(OH)D. Sem dúvida estes fatores estão envolvidos na elevada heterogeneidade observada entre os estudos em praticamente todas as análises, inclusive por subgrupos. Os artigos também carecem de dados relacionados ao tipo de epilepsia, causa da epilepsia, história familiar de osteoporose e prática de atividade física. Tendo em vista que as alterações no metabolismo da vit D relacionadas ao uso de antiepiléticos parecem ter uma etiologia multifatorial (PETTY *et al.*, 2016), todos estes dados são possíveis fatores de confusão na análise.

Finalmente, ressalta-se que a principal inovação desta pesquisa foi o desfecho utilizado. Metanálises anteriores utilizaram desfecho de densidade mineral óssea ou consideraram a variação de 25(OH)D com o uso do fármaco antiepilético que, apesar de ser uma informação significativa, nem sempre resulta em significado clínico (PETTY *et al.*, 2006) (PETTY *et al.*, 2016) (ZHANG *et al.*, 2015).

## 8 CONCLUSÕES

Os resultados dessa revisão sistemática com metanálise demonstraram prevalência de 0,34 de deficiência de vit D em pacientes pediátricos em uso de anticonvulsivantes (IC 95% = 0,25 – 0,43) ( $I^2 = 93\%$ ,  $p < 0,01$ ). A ampla heterogeneidade observada entre os artigos é provável consequência dos delineamentos utilizados e vieses inerentes aos estudos.

A avaliação de deficiência foi realizada através de análise dos valores do metabólito 25(OH)D. Neste sentido, constatou-se uma variação importante dos valores considerados como ponto de corte para deficiência nos artigos (10 a 20ng/mL), realidade que dificulta a uniformização dos dados analisados.

Na análise de deficiência de vit D por subgrupos, quando se caracterizou a amostra através de estudos de coorte e conforme pacientes em uso de antiepiléticos sem efeito no metabolismo hepático através do CYP450, observou-se menor heterogeneidade entre os estudos participantes. No primeiro caso, evidenciou-se uma prevalência de 0,51 (IC 95% = 0,37 – 0,66) ( $I^2 = 83\%$ ,  $p < 0,01$ ) e no último uma prevalência de 0,10 (IC 95% = 0,04 – 0,25) ( $I^2 = 46\%$ ,  $p < 0,01$ ). O restante das subanálises não apresentaram resultados significativamente diferentes daqueles encontrados para a amostra total de estudos.

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A deficiência de vit D e a doença óssea são situações clínicas negligenciadas no contexto de uso prolongado de fármacos antiepilépticos na infância. Observa-se que apesar de existir um embasamento fisiopatológico consistente para as alterações no metabolismo da vit D em função do uso da medicação, os dados evidenciados nessa metanálise não apontam de forma confiável a existência de deficiência relacionada. Entretanto, por se tratar de uma doença multifatorial e complexa, acredita-se que ainda são necessários esforços em direção ao melhor entendimento de possíveis fatores relacionados no processo, bem como à uniformização de parâmetro de avaliação de deficiência de vit D nos estudos.

Levando-se em consideração os efeitos deletérios da deficiência de vit D na saúde óssea e, conseqüentemente, na qualidade de vida desses sujeitos, sugere-se incluir em seu atendimento, o monitoramento de 25(OH)D, suplementação com colecalciferol e tratamento de deficiência de vit D quando existente. Essa conduta vai ao encontro do princípio de não se tratar apenas crises epilépticas, e sim pacientes com epilepsia, que por vezes apresentam deficiências motoras, são pouco expostos à luz solar e não ingerem quantidade diária suficiente em vitaminas D2 e D3. Sugere-se também considerar o tipo de anticonvulsivante utilizado quando existem fatores somatórios à deficiência de vit D.

## REFERÊNCIAS

- AABERG, Kari Modalsli *et al.* Incidence and Prevalence of Childhood Epilepsy: A Nationwide Cohort Study. *Pediatrics*, [s.l.], v. 139, n. 5, p.1-1, 5 abr. 2017. **American Academy of Pediatrics (AAP)**. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-3908>. Acesso em: 23 ago. 2018.
- ALVES, Márcia *et al.* Vitamina D—importância da avaliação laboratorial. **Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo**, [s.l.], v. 8, n. 1, p. 32-39, jan. 2013. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpedm.2012.12.001>. Acesso em: 05 jan. 2019.
- ATTILAKOS, Achilleas *et al.* Long-term effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy: A prospective study. **Epilepsy Research**, [s.l.], v. 145, p.160-162, set. 2018a. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.07.001>. Acesso em: 07 jan. 2019.
- ATTILAKOS, Achilleas *et al.* Vitamin D status in children with epilepsy treated with levetiracetam monotherapy. **Epilepsy Research**, [s.l.], v. 148, p.116-116, dez. 2018b. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.09.003>. Acesso em: 07 jan. 2019.
- BAEK, Jung-hyun *et al.* Vitamin D Levels in Children and Adolescents with Antiepileptic Drug Treatment. **Yonsei Medical Journal**, [s.l.], v. 55, n. 2, p. 417-421, 2014. Yonsei University College of Medicine (KAMJE). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2014.55.2.417>. Acesso em: 08 jan. 2019.
- BERG, Anne T.; TESTA, Francine M.; LEVY, Susan R. Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy. **Annals Of Neurology**, [s.l.], v. 70, n. 4, p. 566-573, 27 jun. 2011. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/ana.22461>. Acesso em: 23 dez. 2018.
- BORESTEIN, Michael *et al.* Random-effects model. *In*: BORESTEIN, Michael *et al.* **Introduction to meta-analysis**. Hoboken: Jonh Wiley & Sons. Ltd, 2009. p. 69-75.
- BORUSIAK, Peter *et al.* Antiepileptic Drugs and Bone Metabolism in Children. **Journal Of Child Neurology**, [s.l.], v. 28, n. 2, p. 176-183, 2012. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0883073812443005>. Acesso em: 08 jan. 2019.
- CHAUDHURI, Jaydip Ray *et al.* Association of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in Pediatric Epileptic Patients. **Iran J Child Neurol**, Hyderabad, v. 2, n. 11, p. 48-56, 2017. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5493830/pdf/ijcn-11-048.pdf>. Acesso em: 23 dez. 2018.
- CUI, Wanjun *et al.* Seizures in Children and Adolescents Aged 6–17 Years — United States, 2010–2014. *Mmwr. Morbidity And Mortality Weekly Report*, [s.l.], v. 64, n. 43, p. 1209-1214, 6 nov. 2015. Centers for Disease Control MMWR Office. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6443a2>. Acesso em: 08 jan. 2019.

DAWSON-HUGHES, Bess *et al.* Estimates of optimal vitamin D status. **Osteoporosis International**, [s.l.], v. 16, n. 7, p. 713-716, 18 mar. 2005. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-005-1867-7>. Acesso em: 08 jan. 2019.

DURÁ-TRAVÉ, Teodoro *et al.* Vitamin D deficiency in children with epilepsy taking valproate and levetiracetam as monotherapy. **Epilepsy Research**, [s.l.], v. 139, p. 80-84, jan. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.11.013>. Acesso em: 05 jan. 2019.

FARGHALY, Wafaa M. *et al.* Prevalence of childhood and adolescence epilepsy in Upper Egypt (desert areas). **The Egyptian Journal Of Neurology, Psychiatry And Neurosurgery**, [s.l.], v. 54, n. 1, p. 1-7, 9 nov. 2018. Springer Nature America, Inc. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s41983-018-0032-0>. Acesso em: 05 jan. 2019.

FARHAT, G. *et al.* Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. **Neurology**, [s.l.], v. 58, n. 9, p. 1348-1353, 14 maio 2002. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.58.9.1348>. Acesso em: 08 jan. 2019.

FERREIRA, Carlos Eduardo dos Santos *et al.* **Posicionamento Oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial e da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia: Intervalos de Referência da Vitamina D - 25(OH)D**. 2017. Disponível em: <[http://www.sbpc.org.br/wp-content/uploads/2017/12/PosicionamentoOficial\\_SBPCML\\_SBEM.pdf](http://www.sbpc.org.br/wp-content/uploads/2017/12/PosicionamentoOficial_SBPCML_SBEM.pdf)>. Acesso em: 09 dez. 2018.

FISHER, Robert S. *et al.* Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). **Epilepsia**, [s.l.], v. 46, n. 4, p. 470-472, abr. 2005. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x>. Acesso em: 08 jun. 2018.

FISHER, Robert S. *et al.* ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, [s.l.], v. 55, n. 4, p. 475-482, abr. 2014. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.12550>. Acesso em: 04 jul. 2018.

FISHER, Robert S. *et al.* Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. **Epilepsia**, [s.l.], v. 58, n. 4, p. 531-542, 8 mar. 2017. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13671>. Acesso em: 04 jul. 2018.

FONG, Choong Yi *et al.* Determinants of low bone mineral density in children with epilepsy. **European Journal Of Paediatric Neurology**, [s.l.], v. 22, n. 1, p. 155-163, jan. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.10.007>. Acesso em: 05 jan. 2019.

FONG, Choong Yi *et al.* Vitamin D deficiency and its risk factors in Malaysian children with epilepsy. **Epilepsia**, [s.l.], v. 57, n. 8, p. 1271-1279, 5 jul. 2016. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13443>. Acesso em: 05 jan. 2019.



FONG, Choong Yi; RINEY, Catherine J. Vitamin D Deficiency Among Children With Epilepsy in South Queensland. **Journal Of Child Neurology**, [s.l.], v. 29, n. 3, p. 368-373, 2013. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0883073812472256>. Acesso em: 05 jan. 2019.

FUCHS, Sandra Costa; PAIM, Betina Soldateli. Revisão sistemática de estudos observacionais com metanálise. **Revista Hcpa**, Porto Alegre, v. 30, n. 3, p. 294-301, 2010. Disponível em: <https://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/157837/000835622.pdf?sequence=1>. Acesso em: 29 dez. 2018.

GINIGE, N. *et al.* Effects of long term anti epileptic drugs on serum vitamin D levels and bone profile in a cohort of Sri Lankan children. **International Journal Of Pediatric Endocrinology**, [s.l.], v. 2015, n. 1, p. 66-66, 2015. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1687-9856-2015-s1-p66>. Acesso em: 06 jul. 2018.

HAUSER, W. Allen; ANNEGERS, John F.; KURLAND, Leonard T. Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. **Epilepsia**, [s.l.], v. 32, n. 4, p. 429-445, ago. 1991. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1157.1991.tb04675.x>. Acesso em: 08 ago. 2018.

HE, Xin *et al.* Effect of Antiepileptic Therapy on Serum 25(OH)D3 and 24,25(OH)2D3 Levels in Epileptic Children. **Annals Of Nutrition And Metabolism**, [s.l.], v. 68, n. 2, p. 119-127, 2016. S. Karger AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000443535>. Acesso em: 05 jan. 2019.

HEANEY, Robert P. *et al.* Calcium Absorption Varies within the Reference Range for Serum 25-Hydroxyvitamin D. **Journal Of The American College Of Nutrition**, [s.l.], v. 22, n. 2, p. 142-146, abr. 2003. Informa UK Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/07315724.2003.10719287>. Acesso em: 05 jan. 2019.

HOCAOGLU-EMRE, F Sinem; SARIBAL, Devrim; OĞUZ, Osman. Vitamin D deficiency and insufficiency According to the Current Criteria for Children: Vitamin D status of elementary school children in Turkey. **Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology**, [s.l.], p. 1-11, 28 dez. 2018. Galenos Yayınevi. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.0272>. Acesso em: 10 jan. 2019.

HOLICK, Michael F. *et al.* Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 96, n. 7, p. 1911-1930, jul. 2011. The Endocrine Society. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2011-0385>. Acesso em: 08 ago. 2018.

KARPPINEN, Toni *et al.* The effect of vernal solar UV radiation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration depends on the baseline level: observations from a high latitude in Finland. **International Journal Of Circumpolar Health**, [s.l.], v. 76, n. 1, p. 1-8, jan. 2017. Informa UK Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/22423982.2016.1272790>. Acesso em: 05 jan. 2019.

KOTHARE, Sanjeev V; KALEYIAS, Joseph. The adverse effects of antiepileptic drugs in children. **Expert Opinion On Drug Safety**, [s.l.], v. 6, n. 3, p. 251-265, maio 2007. Informa Healthcare. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.6.3.251>. Acesso em: 05 jan. 2019.

KRISHNAMOORTHY, Geetha *et al.* Bone Metabolism Alteration on Antiepileptic Drug Therapy. **Indian Journal Of Pediatrics**, Mumbai, v. 76, p. 377-383, abr. 2009. Disponível em: <http://medind.nic.in/icb/t09/i4/icbt09i4p377.pdf>. Acesso em: 05 jan. 2019.

LEE, Yun-jin *et al.* Longitudinal Change of Vitamin D Status in Children With Epilepsy on Antiepileptic Drugs: Prevalence and Risk Factors. **Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 52, n. 2, p. 153-159, fev. 2015. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.008>. Acesso em: 05 jan. 2019.

MAEDA, Sergio Setsuo *et al.* Recomendações da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) para o diagnóstico e tr. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, São Paulo, v. 58, n. 5, p. 411-433, 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/0004-2730000003388>. Acesso em: 07 jan. 2019.

MANSBACH, Jonathan M.; GINDE, Adit A.; CAMARGO JUNIOR, Carlos A. Serum 25-Hydroxyvitamin D Levels Among US Children Aged 1 to 11 Years: Do Children Need More Vitamin D? **Pediatrics**, Boston, v. 5, n. 124, p.1404-1410, 24 fev. 2009. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3765249/>. Acesso em: 26 dez. 2018.

MARCUS, Joseph C. *et al.* Folate and Mineral Metabolism in Poorly Nourished Epileptic Children. **Archives Of Neurology**, Johannesburg, v. 12, n. 37, p. 772-774, 1980.

MCCABE, Paul H. New anti-epileptic drugs for the 21st century. **Expert Opinion On Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 1, n. 4, p. 633-674, maio 2000. Informa Healthcare. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.1.4.633>. Acesso em: 02 jan. 2019.

MISRA, Abhijit *et al.* Effect of Carbamazepine Therapy on Vitamin D and Parathormone in Epileptic Children. **Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 43, n. 5, p. 320-324, nov. 2010. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.05.013>. Acesso em: 02 jan. 2019.

MITHAL, A. *et al.* Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. **Osteoporosis International**, [s.l.], v. 20, n. 11, p. 1807-1820, 19 jun. 2009. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-0954-6>. Acesso em: 10 jan. 2019.

MOHER, David *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. **International Journal Of Surgery**, [s.l.], v. 8, n. 5, p. 336-341, 2010. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijsu.2010.02.007>. Acesso em: 02 jan. 2019.

NETTEKOVEN, Sina *et al.* Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. **European Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 167, n. 12, p. 1369-1377, 13 fev. 2008. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-008-0672-7>. Acesso em: 02 jan. 2019.

NICOLAIDOU, Polyxeni *et al.* Effects of Anticonvulsant Therapy on Vitamin D Status in Children: Prospective Monitoring Study. **J. Child Neurol**, Atenas, v. 21, p. 205-209, 2006.

OKA, Eiji *et al.* Prevalence of Childhood Epilepsy and Distribution of Epileptic Syndromes: A Population-based Survey in Okayama, Japan. **Epilepsia**, [s.l.], v. 47, n. 3, p. 626-630, mar. 2006. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2006.00477.x>. Acesso em: 02 jun. 2018.

PATICHEEP, Sudathip *et al.* Antiepileptic Drugs and Bone Health in Thai Children with Epilepsy. **J. Med Assoc Thai**, Bangkok, v. 6, n. 98, p. 535-541, 2015.

PATIL, Nivedita; RAI, Shankar. Study of Vitamin D Levels in Epileptic Children in Age Group of 2-16 Years. **Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research, Kolhapur**, v. 8, p. 242-243, maio 2015.

PAUL, M.; LEIBOVICI, L. Systematic review or meta-analysis? Their place in the evidence hierarchy. **Clinical Microbiology And Infection**, [s.l.], v. 20, n. 2, p. 97-100, fev. 2014. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/1469-0691.12489>. Acesso em: 09 jan. 2019.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. (org.). **Guia Prático de Atualização: Hipovitaminose D em pediatria: recomendações para o diagnóstico, tratamento e prevenção**. 2016. Disponível em: [http://www.sbp.com.br/fileadmin/user\\_upload/2016/12/Endcrino-Hipovitaminose-D.pdf](http://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/2016/12/Endcrino-Hipovitaminose-D.pdf). Acesso em: 09 dez. 2018.

PETERS, Barbara Santarosa Emo *et al.* Prevalence of Vitamin D Insufficiency in Brazilian Adolescents. **Annals Of Nutrition And Metabolism**, [s.l.], v. 54, n. 1, p.15-21, 2009. S. Karger AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000199454>. Acesso em: 04 jan. 2019.

PETTY, Sandra J.; WILDING, Helen; WARK, John D. Osteoporosis Associated with Epilepsy and the Use of Anti-Epileptics—a Review. **Current Osteoporosis Reports**, [s.l.], v. 14, n. 2, p. 54-65, 15 fev. 2016. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11914-016-0302-7>. Acesso em: 03 jan. 2019.

PETTY, S. J.; O'BRIEN, T. J.; WARK, J. D.. Anti-epileptic medication and bone health. **Osteoporosis International**, [s.l.], v. 18, n. 2, p. 129-142, 8 nov. 2006. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-006-0185-z>. Acesso em: 04 jan. 2019.

RAMELLI, V. *et al.* Vitamin D status among children and adolescents on anticonvulsant drugs in Southern Switzerland. **Swiss Medical Weekly**, [s.l.], p. 1-5, 13 ago. 2014. EMH Swiss Medical Publishers, Ltd. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2014.13996>. Acesso em: 07 jan. 2019.

RANGANATHAN, Lakshmi Narasimhan; RAMARATNAM, Sridharan. Vitamins for epilepsy. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p. 1-31, 20 abr. 2005. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004304.pub2>. Acesso em: 03 ago. 2018.

RAUCHENZAUNER, Markus *et al.* Chronic antiepileptic monotherapy, bone metabolism, and body composition in non-institutionalized children. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s.l.], v. 52, n. 3, p. 283-288, 2010. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03402.x>. Acesso em: 04 jul. 2018.

RAZAZIZAN, Nazanin *et al.* Comparison of 25-hydroxy vitamin D, calcium and alkaline phosphatase levels in epileptic and non-epileptic children. **Acta Neurologica Taiwanica**, [s. l.], v. 22, n. 3, p. 112–116, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24596971>. Acesso em: 03 jul. 2018.

SALAYEV, Kamran Ali; SANNE, Bjarte; SALAYEV, Dr Rustam. Psychiatric and Behavioural Problems in Children and Adolescents with Epilepsy. **East Asian Arch Psychiatry**, Azerbaijan, v. 27, n. 3, p. 106-114, 2017. Disponível em: <https://www.easap.asia/index.php/component/k2/item/779-1709-v27n3-p106>. Acesso em: 23 dez. 2018.

SAMANIEGO, Edgar A.; SHETH, Raj D. Bone Consequences of Epilepsy and Antiepileptic Medications. **Seminars In Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 14, n. 4, p. 196-200, dez. 2007. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2007.08.006>. Acesso em: 03 ago. 2018.

SANTOS, Betânia R. *et al.* Vitamin D deficiency in girls from South Brazil: a cross-sectional study on prevalence and association with vitamin D receptor gene variants. **Bmc Pediatrics**, Porto Alegre, v. 12, n. 62, p.1-7, 2012.

SREEDHARAN, Mini *et al.* Vitamin D Deficiency in Ambulant Children on Carbamazepine or Sodium Valproate Monotherapy. **Indian Pediatrics**, Thiruvananthapuram, v. 55, p. 307-310, abr. 2018. Disponível em: <https://www.indianpediatrics.net/apr2018/307.pdf>. Acesso em: 03 jan. 2019.

SHELLHAAS, Renée A.; BARKS, Amanda K.; JOSHI, Sucheta M. Prevalence and Risk Factors for Vitamin D Insufficiency Among Children With Epilepsy. **Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 42, n. 6, p. 422-426, jun. 2010. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.03.004>. Acesso em: 03 jul. 2018.

SHETH, Raj D. Bone health in pediatric epilepsy. **Epilepsy & Behavior**, [s.l.], v. 5, p. 30-35, fev. 2004. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.11.025>. Acesso em: 03 jul. 2018.

STROUP, Donna F. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology A Proposal for Reporting. **Jama**, [s.l.], v. 283, n. 15, p. 2008-2012, 19 abr. 2000. American Medical Association (AMA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>. Acesso em: 03 jun. 2018.

TOSUN, Ayse *et al.* Bone mineral density and vitamin D status in children with epilepsy, cerebral palsy, and cerebral palsy with epilepsy. **Child's Nervous System**, [s.l.], v. 33, n. 1, p. 153-158, 18 out. 2016. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-016-3258-0>. Acesso em: 22 out. 2018.

THURMAN, David J. *et al.* Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. **Epilepsia**, [s.l.], v. 52, p. 2-26, set. 2011. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2011.03121.x>. Acesso em: 22 out. 2018.

TURAN, Mehmet Ibrahim *et al.* An Examination of the Mutual Effects of Valproic Acid, Carbamazepine, and Phenobarbital on 25-Hydroxyvitamin D Levels and Thyroid Function Tests. **Neuropediatrics**, [s.l.], v. 45, n. 01, p. 016-021, 2013. Georg Thieme Verlag KG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1349226>. Acesso em: 03 ago. 2018.

VALMADRID, Cassandra *et al.* Practice Patterns of Neurologists Regarding Bone and Mineral Effects of Antiepileptic Drug Therapy. **Archives Of Neurology**, Baltimore, v. 58, p. 1369-1374, set. 2001.

VERA, Vicente *et al.* Greater Calcium Intake is Associated with Better Bone Health Measured by Quantitative Ultrasound of the Phalanges in Pediatric Patients Treated with Anticonvulsant Drugs. **Nutrients**, [s.l.], v. 7, n. 12, p. 9908-9917, 1 dez. 2015. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu7125517>. Acesso em: 03 ago. 2018.

VESTERGAARD, Peter. Effects of Antiepileptic Drugs on Bone Health and Growth Potential in Children with Epilepsy. **Pediatric Drugs**, [s.l.], v. 17, n. 2, p. 141-150, 8 jan. 2015. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s40272-014-0115-z>. Acesso em: 12 set. 2018.

VIRARAGHAVAN, V. R. *et al.* Effect of high dose vitamin d supplementation on vitamin d nutrition status of pre-pubertal children on anti-epileptic drugs – A randomized controlled trial. **Clinical Nutrition Espen**, [s.l.], v. 29, p. 36-40, fev. 2019. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.11.007>. Acesso em: 27 fev. 2019.

WEINSTEIN, Robert S. *et al.* Decreased Serum Ionized Calcium and Normal Vitamin D Metabolite Levels with Anticonvulsant Drug Treatment. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 58, n. 6, p. 1003-1009, jun. 1984. The Endocrine Society. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-58-6-1003>. Acesso em: 03 ago. 2018.

YACUBIAN, Elza Márcia Targas. Farmacocinética dos fármacos antiepilépticos. *In*: YACUBIAN, Elza Márcia Targas *et al.* **Tratamento Medicamentoso das Epilepsias**. São Paulo: Leitura Médica, 2014. p. 35-50. Cap. 2.

YAGHINI, Omid *et al.* Bone Mineral Density in Ambulatory Children with Epilepsy. **The Indian Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 82, n. 3, p. 225-229, 9 ago. 2014. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-014-1518-0>. Acesso em: 03 ago. 2018.

YILDIZ, Edibe Pempegül *et al.* Potential risk factors for vitamin D levels in medium- and long-term use of antiepileptic drugs in childhood. **Acta Neurologica Belgica**, [s.l.], v. 117, n. 2, p. 447-453, 6 abr. 2017. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s13760-017-0775-x>. Acesso em: 03 ago. 2018.

ZHANG, Ying *et al.* Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: A meta-analysis. **Journal Of Zhejiang University-science B**, [s.l.], v. 16, n. 7, p. 611-621, jul. 2015. Zhejiang University Press. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.b1500021>. Acesso em: 03 ago. 2018.

## ARTIGO

**Tipo de artigo:** Artigo original.

**Título:** Deficiência de vitamina D em pacientes pediátricos que fazem uso de fármacos antiepilépticos – revisão sistemática com metanálise.

**Autores:** Cíntia Junges, MD<sup>1,2</sup>, Tania Diniz Machado, PhD<sup>2</sup>, Paulo Ricardo Santos Nunes Filho, MD<sup>3</sup>, Rudimar Riesgo, MD, PhD<sup>1,2</sup>, Elza Daniel de Mello, MD, PhD<sup>1,2</sup>

**Instituições:**

1- Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

2- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

3- Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

**Correspondência:** Cíntia Junges, Av. Taquara 438/307. Petrópolis. Porto Alegre - RS, 990460-210. E-mail: jungescintia@gmail.com.

## RESUMO

A prevalência de epilepsia na faixa etária pediátrica pode chegar a 10 casos a cada 1000 crianças e o tratamento com fármacos anticonvulsivantes (FAE) é indispensável para o adequado controle da doença. Apesar de existir um racional biológico que justifica alterações no metabolismo ósseo relacionadas ao uso de fármacos antiepiléticos (FAE), a prevalência de deficiência de vitamina D (25(OH)D) na população pediátrica em uso de FAE não é totalmente conhecida. Esta metanálise sumarizou os dados de 29 estudos que analisaram deficiência de 25(OH)D em pacientes pediátricos em uso de FAE (2368 crianças), encontrando prevalência de 0,32 (IC 95% = 0,25 – 0,41) ( $I^2 = 92\%$ ,  $p < 0,01$ ). Também foram realizadas análises por subgrupos: pacientes exclusivamente epiléticos (sem deficiência motora) apresentaram prevalência de 0,29 (IC 95% = 0,20 – 0,40) ( $I^2 = 92\%$ ,  $p < 0,01$ ), pacientes em uso de FAE indutores do citocromo P450 0,33 (IC 95% = 0,21 – 0,47), não indutores 0,24 (IC 95% = 0,15 – 0,36) ( $I^2 = 82\%$ ,  $p < 0,01$ ) e não metabolizados através dessa via 0,25 (IC 95% = 0,11 – 0,46) ( $I^2 = 64\%$ ,  $p < 0,01$ ). Levando-se em consideração os efeitos deletérios da deficiência de 25(OH)D na saúde óssea dos sujeitos, sugere-se incluir em seu atendimento, o monitoramento de 25(OH)D, suplementação com colecalciferol e tratamento de deficiência de 25(OH)D quando existente.

Palavras-chave: Antiepiléticos. Vitamina D. Metanálise. Crianças. Adolescentes.



## ABSTRACT

The prevalence of epilepsy in the pediatric age group can reach 10 cases per 1000 children and the treatment with anticonvulsant drugs (AEDs) is indispensable for the adequate control of the disease. Although there is a biological rationale that justifies changes in bone metabolism related to the use of antiepileptic drugs (AEDs), the prevalence of vitamin D deficiency (25(OH)D) in the pediatric population using AED is not fully known. This meta-analysis summarized data from 29 studies that analyzed 25 (OH) D deficiency in pediatric patients using AEDs (2368 children), with a prevalence of 0.32 (95% CI = 0.25-0.41) ( $I^2 = 92\%$ ,  $p < 0.01$ ). Subgroup analyzes were also performed: exclusively epileptic patients (without motor deficiency) presented a prevalence of 0.29 (95% CI = 0.20-0.40) ( $I^2 = 92\%$ ,  $p < 0.01$ ), patients in use of AED cytochrome P450 inducers 0.33 (95% CI = 0.21-0.47), non-inducers 0.24 (95% CI = 0.15-0.36) ( $I^2 = 82\%$ ,  $p < 0.01$ ) and not metabolized through this route 0.25 (95% CI = 0.11-0.46) ( $I^2 = 64\%$ ,  $p < 0.01$ ). Taking into account the deleterious effects of 25(OH)D deficiency on the bone health of subjects, it is suggested to include 25(OH)D monitoring, cholecalciferol supplementation and 25(OH)D deficiency treatment when it exists.

**Keywords:** Antiepileptics. Vitamin D. Meta-analysis. Children. Adolescents.

## INTRODUÇÃO

A prevalência de epilepsia na faixa etária pediátrica em países em desenvolvimento pode chegar a 10 casos a cada 1000 crianças (FARGHALY *et al.*, 2018). O tratamento com fármacos antiepilépticos (FAE) é necessário por longo período na maioria dos pacientes (NETTEKOVEN *et al.*, 2008) e está associado a vários efeitos adversos, tais como hiperplasia gengival, distúrbios gastrointestinais, osteoporose, osteomalácia, toxicidade da medula óssea, teratogenicidade, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade e disfunções endócrina, neurológica, psiquiátrica e dermatológica (RANGANATHAN; RAMARATNAM, 2005).

Em relação à deficiência de vitamina D (vit D), estudo de base populacional estima uma prevalência de 15% na população geral pediátrica, dados referentes aos Estados Unidos (MANSBACH; GINDE; CAMARGO JUNIOR, 2009). Considerando-se os sujeitos em uso de FAE, existem evidências que sustentam uma prevalência superior a 70% na população pediátrica (HE *et al.*, 2016). A doença subclínica é caracterizada por anormalidades bioquímicas [níveis séricos de cálcio e 25-hidrovitamina D (25(OH)D) reduzidos e de paratormônio elevado], redução na densidade mineral óssea e alteração nos achados de biópsia óssea (WEINSTEIN *et al.*, 1984) (VALMADRID *et al.*, 2001). Em um estudo realizado com membros do diretório da *American Academy of Neurology*, foi constatado que cerca de 40% dos neurologistas pediátricos pesquisam de forma rotineira a doença mineral óssea, 40% prescrevem cálcio e vit D aos pacientes que já têm a doença instalada e apenas 9% prescrevem profilaticamente cálcio e vit D aos sujeitos que fazem uso de FAE (VALMADRID *et al.*, 2001).

A associação entre o uso de FAE e doença mineral óssea foi primeiramente reportada em 1960 (PETTY; WILDING; WARK, 2016). Desde então, diversos estudos

vêm sendo realizados no intuito de se compreender o efeito dos FAE no metabolismo ósseo, os fatores que corroboram para a doença óssea no paciente epiléptico e a real necessidade de tratamento e prevenção nesses pacientes (TURAN *et al.*, 2013) (RAZAZIZAN *et al.*, 2013) (RAMELLI *et al.*, 2014) (FONG *et al.*, 2016).

A atual metanálise visa mensurar a prevalência de deficiência de vit D (mensurada através de 25(OH)D) em pacientes pediátricos que fazem uso de FAE, bem como verificar a prevalência de deficiência em subgrupos, considerando delineamento do estudo, anticonvulsivantes utilizados e pacientes exclusivamente epilépticos (sem deficiência motora).

## **MÉTODOS**

Pesquisa bibliográfica, seleção dos estudos e extração dos dados foram realizados de forma independente por dois revisores treinados. Um terceiro revisor foi acionado em casos de divergências. O relato desta metanálise seguiu as recomendações propostas para Metanálises de Estudos Observacionais em Epidemiologia (MOOSE). (STROUP *et al.*, 2000).

### *Estratégia de busca*

Os estudos foram identificados por meio de pesquisa nas bases de dados Pubmed, Embase, Lilacs e *Cochrane Library* realizada em 19 de fevereiro de 2019. Para a busca, foi utilizado o termo “antiepiléptico” em combinação “vitamina D”, através de vocabulários estruturados *Medical Subject Headings* (MeSH) para Pubmed, Emtree para Embase e Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) para Lilacs.

### *Crêterios de elegibilidade*

Os critérios de inclusão foram os seguintes: estudos publicados em língua portuguesa, inglesa ou espanhola, publicados em qualquer data e que avaliassem pacientes de idade entre 0 a 18 anos que estivessem em uso de FAE. Foram excluídos os dados relativos a pacientes que estivessem recebendo suplementa o de vit D ou medica es que atuam no metabolismo desta vitamina (ex: glicocorticoide), que apresentassem diagnóstico de comorbidade que altera o metabolismo da vit D (ex: doença renal, hepática, gastrointestinal ou endócrina), estudos de revisão e trabalhos com dados incompletos ou não publicados na íntegra.

### *Coleta de dados*

Depois de examinar título, resumo e texto completo dos estudos segundo os critérios de elegibilidade, os dados de interesse foram coletados utilizando-se um formulário padrão. Foram coletadas as seguintes informa es: autores, local de realiza o, delineamento, ano de publica o, idade média, concentra o de 25(OH)D caracterizada como deficiência, prevalência de deficiência de vit D (mensurada através de 25(OH)D), número de pacientes exclusivamente epilépticos (sem deficiência motora), FAE utilizados e tempo mínimo de uso do FAE. Os FAEs foram categorizados conforme seu efeito no sistema citocromo P450 (CYP450) em indutores (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, topiramato, oxcarbazepina e primidona), não indutores ( cido valpróico e clobazam) ou não metabolizados por esse sistema (levetiracetam, gabapentina, etosuximida, vigabatrina e zonizamida) (MCCABE, 2000) (FONG *et al.*, 2018). O tipo de estudo foi registrado conforme interpreta o dos dados pelos pesquisadores. A escolha de selecionar pacientes epilépticos isoladamente foi

porque a deficiência motora é considerada uma fator independente para deficiência de 25(OH)D (PETTY; WILDING; WARK, 2016).

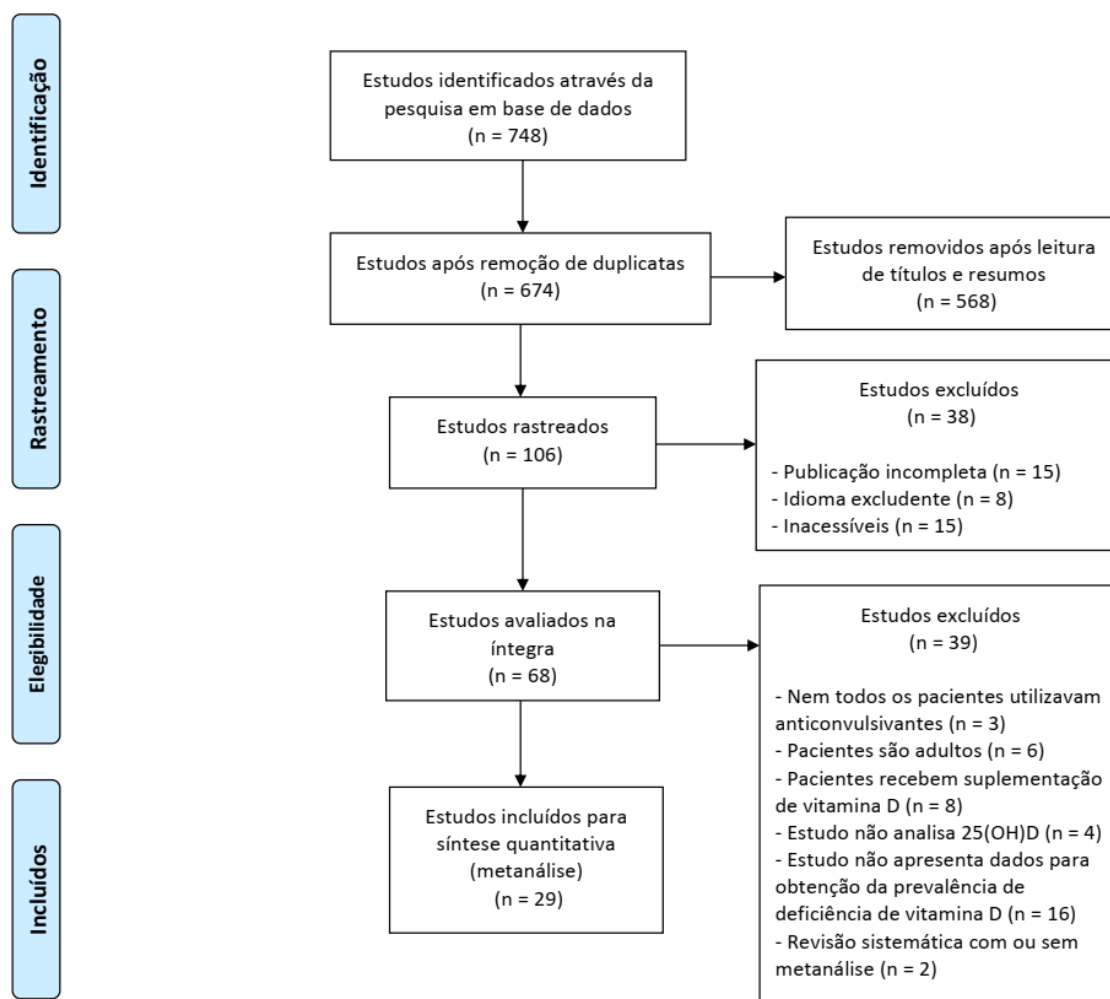
### *Análise estatística*

Os estudos foram agrupados em metanálise. As variáveis dicotômicas foram expressas como proporções (percentagem) e as variáveis contínuas, como média e desvio padrão. A medida de sumário da prevalência de deficiência de vit D foi computada como a proporção (e respectivo intervalo de confiança de 95%) de pacientes deficientes sobre a amostra total, ponderada pelo peso do estudo, utilizando-se o modelo de efeitos randômicos. O teste de inconsistência ( $I^2$ ) foi usado para avaliar a heterogeneidade entre os estudos. Valor  $p < 0,05$  foi considerado como estatisticamente significativo. A análise estatística foi realizada através do pacote “meta” do programa R 3.5.1.

## **RESULTADOS**

O fluxograma com os resultados da pesquisa e detalhes da seleção pode ser visualizado na figura 1. Durante a busca, foram encontrados 748 artigos, dos quais 29 mostraram-se relevantes aos objetivos desse estudo (tabela 1). Um total de 2.368 crianças foi incluído.

**Figura 1- Fluxograma com os resultados da pesquisa e detalhes da seleção**



Fonte: Adaptado de MOHER *et al.*, 2010.

Tabela 1- Características dos estudos incluídos na análise final

<b>Estudo</b>	<b>País</b>	<b>Tipo de estudo</b>	<b>Ponto de corte 25(OH)D (ng/mL)</b>	<b>Pacientes exclusivamente epiléticos / Total</b>	<b>Médi a idade (anos)</b>	<b>Prevalência de deficiência 25(OH)D (%)</b>	<b>Tempo mínimo de tratamento (meses)</b>	<b>FAE utilizados</b>
<b>MARCUS <i>et al.</i>, 1980.</b>	África do Sul	Transversal	≤10	56 / 56	7,75	8,9	12	Fenobarbital, fenitoína, primidona, carbamazepina, etossuximida, diazepam
<b>FARHAT <i>et al.</i>, 2002.</b>	Líbano	Transversal	≤10	- / 29	11,3	35	6	Indutores e não indutores do citocromo P450 (sem especificação das medicações utilizadas no estudo)
<b>NICOLAIDOU <i>et al.</i>, 2006.</b>	Grécia	Transversal	≤10	51 / 51	7,4	37	12	Indutores e não indutores do citocromo P450 (sem especificação das medicações utilizadas no estudo)
<b>NETTEKOVEN <i>et al.</i>, 2008.</b>	Alemanha	Transversal	≤20	38 / 38	8,4	76,3	3	-
<b>KRISHNAMOORTH Y <i>et al.</i>, 2009.</b>	Índia	Coorte	-	25 / 25	-	0	3	Carbamazepina, ácido valpróico
<b>RAUCHENZAUNER <i>et al.</i>, 2010.</b>	Áustria	Transversal	≤10	125 / 125	-	0	6	Ácido valpróico, sultiame, oxcarbazepina, lamotrigina
<b>MISRA <i>et al.</i>, 2010.</b>	Índia	Coorte	≤10	32 / 32	6,7	28	6	Carbamazepina
<b>SHELLHAAS; BARKS; JOSHI, 2010.</b>	Estados Unidos da América	Transversal	≤20	- / 78	11,64	25	-	Classificados em “novos” e “antigos” (sem especificação das medicações utilizadas no estudo)
<b>BORUSIAK <i>et al.</i>, 2012.</b>	Alemanha, Turquia e Rússia	Transversal	≤10	128 / 128	9	13,3	6	Ácido valpróico, oxcarbazepina, lamotrigina, sultiame, levetiracetam, carbamazepina, topiramato
<b>RAZAZIZAN <i>et al.</i>, 2013.</b>	Irã	Transversal	≤15	48 / 48	7,1	0	6	Fenobarbital, topiramato, carbamazepina, ácido valpróico
<b>TURAN <i>et al.</i>, 2013.</b>	Turquia	Transversal	≤20	144 / 144	-	52,7	6	Ácido valpróico, carabamazepina, fenobarbital

<b>FONG; RINEY, 2013.</b>	Austrália	Transversal	≤20	- / 111	-	22	24	Classificados em “novos” e “antigos” (sem especificação das medicações utilizadas no estudo)
<b>RAMELLI <i>et al.</i>, 2014.</b>	Suíça	Transversal	≤20	33 / 58	12,2	55	12	Carbamazepina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, clobazam, etossuximida, lamotrigina, levetiracetam, estirepentol, sultiame, topiramato, ácido valpróico, vigabatrina
<b>YAGHINI <i>et al.</i>, 2014.</b>	Irã	Transversal	≤10	90 / 90	-	53	6	Carbamazepina, primidona, fenobarbital, ácido valpróico
<b>BAEK <i>et al.</i>, 2014.</b>	Coréia do Sul	Transversal	≤20	143 / 143	11,21	9,1	12	Ácido valpróico, oxcarbazepina, lamotrigina, fenobarbital, levetiracetam, zonisamida, carbamazepina, topiramato
<b>LEE <i>et al.</i>, 2015.</b>	Coréia do Sul	Coorte	≤20	- / 143	7,4	61,5	12	Indutores e não indutores do citocromo P450 (sem especificação das medicações utilizadas no estudo)
<b>VERA <i>et al.</i>, 2015.</b>	Espanha	Transversal	-	- / 33	6,5	0	-	Ácido valpróico, carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina, topiramato, fenitoína
<b>PATICHEEP <i>et al.</i>, 2015.</b>	Tailândia	Transversal	-	- / 30	9	23,3	6	Fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina, ácido valpróico, topiramato, levetiracetam, lamotrigina, benzodiazepínico
<b>PATIL; RAI, 2015.</b>	Índia	Transversal	≤20	- / 70	-	71,4	-	-
<b>HE <i>et al.</i>, 2016.</b>	China	Coorte	≤10	51 / 51	7,24	71	2	Indutores e não indutores do citocromo P450 (sem especificação das medicações utilizadas no estudo)



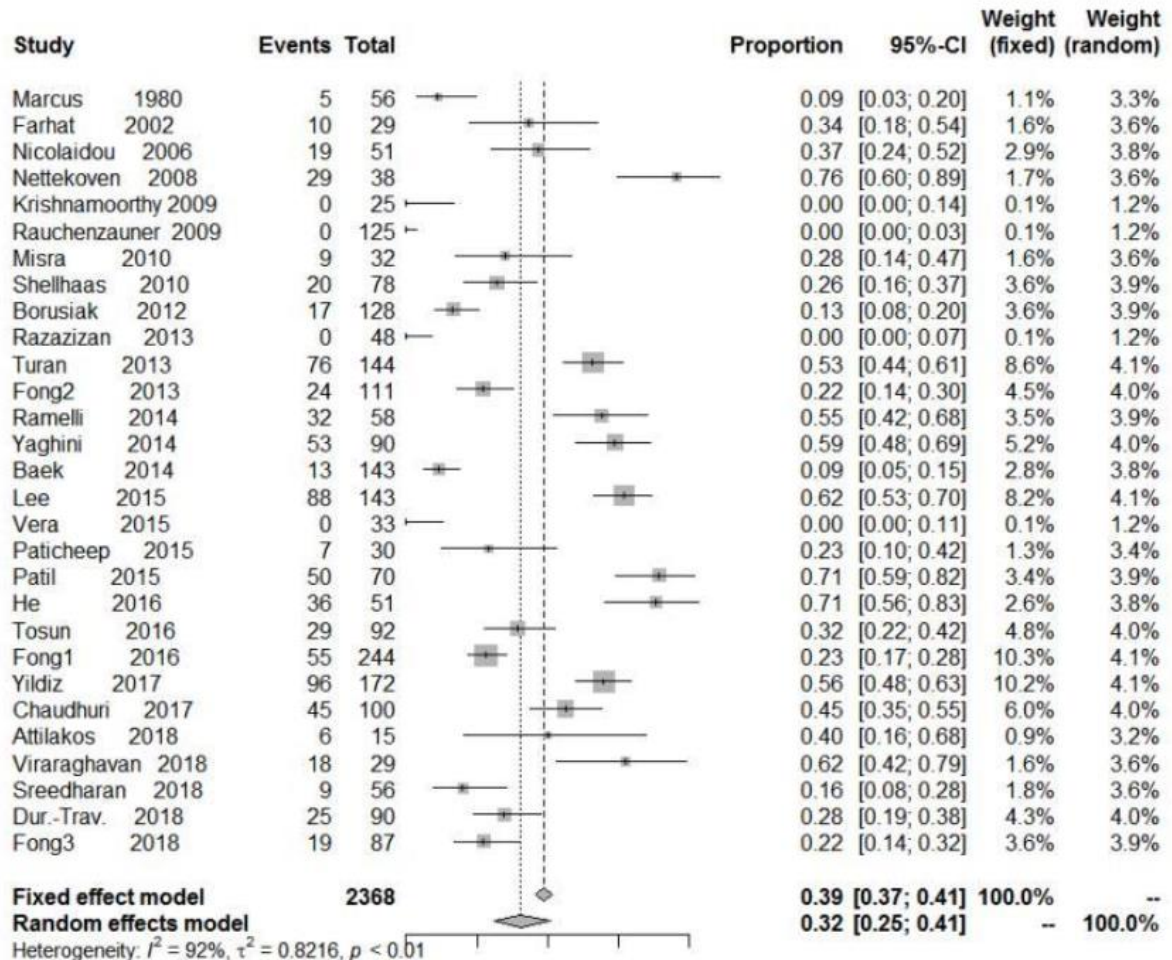
<b>TOSUN <i>et al.</i>, 2016.</b>	Turquia	Transversal	$\leq 12$	54 / 92	-	31,5	24	Ácido valpróico, topiramato, oxcarbazepina, carbamazepina, levetiracetam
<b>FONG <i>et al.</i>, 2016.</b>	Malásia	Transversal	$\leq 14$	244 / 244	12,3	22,5	12	Indutores e não indutores do citocromo P450 (sem especificação das medicações utilizadas no estudo)
<b>YILDIZ <i>et al.</i>, 2017.</b>	Turquia	Coorte	$\leq 20$	- / 172	9,6	54	12	Ácido valpróico, carbamazepina, levetiracetam, fenobarbital
<b>CHAUDHURI <i>et al.</i>, 2017.</b>	Índia	Transversal	$\leq 20$	100 / 100	14	45	12	Carbamazepina, clobazam, clonazepam, lamotrigina, fenobarbital, ácido valpróico, topiramato
<b>ATTILAKOS <i>et al.</i>, 2018b.</b>	Grécia	Coorte	$\leq 20$	- / 15	6,1	40	12	Levetiracetam
<b>VIRARAGHAVAN <i>et al.</i>, 2019.</b>	Índia	Coorte	$\leq 20$	- / 29	7,1	62	6	Fenitoína, ácido valpróico, carbamazepina
<b>SREEDHARAN <i>et al.</i>, 2018.</b>	Índia	Transversal	$\leq 12$	56 / 56	-	16	6	Carbamazepina e ácido valpróico
<b>DURÁ-TRAVÉ <i>et al.</i>, 2018.</b>	Espanha	Transversal	$\leq 20$	90 / 90	-	27,2	12	Ácido valpróico e levetiracetam
<b>FONG <i>et al.</i>, 2018.</b>	Malásia	Transversal	$\leq 15$	- / 87	11,9	21,8	12	Ácido valpróico e indutores do citocromo P450

Os estudos foram realizados em 17 países diferentes, em sua grande maioria localizados no hemisfério norte. Turquia e Índia foram os países onde mais houve publicações. Em relação ao ponto de corte utilizado para definir deficiência de 25(OH)D, houve variação de 10 a 20ng/mL, sendo o valor de 20ng/mL o mais frequentemente encontrado (13 estudos).

#### *Prevalência de deficiência de 25(OH)D*

Vinte e nove estudos reportaram dados para o cálculo de prevalência de deficiência de 25(OH)D. A proporção de pacientes em uso de FAE que desenvolveu deficiência em relação ao total de pacientes foi de 0,32 (IC 95% = 0,25 – 0,41) ( $I^2 = 92\%$ ,  $p < 0,01$ ) (figura 2). Análise através de *funnel plot* demonstrou viés de publicação.

**Figura 2- Forest Plot da amostra total de estudos e a proporção de deficiência de vitamina D observada**



### Prevalência de deficiência de 25(OH)D por subgrupos

A prevalência de deficiência de 25(OH)D foi analisada por subgrupos, conforme o tipo de estudo (transversal e coorte), considerando-se os pacientes exclusivamente epiléticos (sem comprometimento motor) e segundo o tipo de FAE utilizado (indutores do CYP450, não indutores do CYP450 ou não metabolizados por essa via). Os resultados foram os seguintes: na amostra de estudos transversais (22 artigos), 0,28 (IC 95% = 0,21 – 0,37) ( $I^2 = 92\%$ ,  $p < 0,01$ ); na amostra de estudos de coorte (7 artigos), 0,52 (IC 95% = 0,40 – 0,64) ( $I^2 = 76\%$ ,  $p < 0,01$ ); na análise de pacientes exclusivamente epiléticos, 0,29 (IC 95% = 0,20 – 0,40) ( $I^2 =$

92%,  $p < 0,01$ ); no grupo de pacientes em uso de FAE indutores do CYP450, 0,33 (IC 95% = 0,21 – 0,47) ( $I^2 = 86%$ ,  $p < 0,01$ ); no grupo de pacientes em uso de FAE não indutores do CYP450, 0,24 (IC 95% = 0,15 – 0,36) ( $I^2 = 82%$ ,  $p < 0,01$ ); no grupo de pacientes em uso de outros FAE, os quais não apresentam efeito relacionado ao metabolismo hepático através do CYP450, 0,25 (IC 95% = 0,11 – 0,46) ( $I^2 = 64%$ ,  $p < 0,01$ ). Também foi realizada análise da prevalência desconsiderando-se os quatro estudos que apresentavam zero pacientes deficientes em 25(OH)D - Rauchenzauner *et al.* (2010), Krishnamoorthy *et al.* (2009), Razazizan *et al.* (2013) e Vera *et al.* (2015). Nela, a proporção de pacientes que desenvolveu deficiência de 25(OH)D em relação ao total de pacientes foi de 0,37 (IC 95% = 0,29 – 0,45) ( $I^2 = 92%$ ,  $p < 0,01$ ). *Funnel plots* mostraram viés de publicação nas análises por subgrupos.

## DISCUSSÃO

Esta metanálise sumarizou os dados de 29 estudos que analisaram deficiência de 25(OH)D em pacientes pediátricos em uso de FAE, englobando um total de 2368 pacientes. Aproximadamente 760 estavam deficientes em vit D no momento da avaliação – prevalência de 32%. Esse resultado é consistente com o que a literatura médica vem mostrando há algumas décadas, de que o uso de FAE pode implicar em deficiência 25(OH)D e consequente piora na saúde óssea de pacientes com epilepsia (SAMANIEGO; SHETH, 2007) (PETTY; WILDING; WARK, 2016).

Sabe-se que exposição solar e dieta são alguns dos principais fatores envolvidos no metabolismo e concentração plasmática de 25(OH)D. Desta maneira, é esperado encontrar uma maior prevalência de deficiência de 25(OH)D em países localizados em latitudes maiores (KARPPINEN *et al.*, 2017) e em locais com alimentação pobre em vitamina D2 e D3 (MITHAL *et al.*, 2009). Levando-se em consideração que a Turquia foi o país que mais gerou estudos para esta revisão, buscou-se encontrar referência para valor de 25(OH)D naquela

população. Hocaoglu-emre, Saribal e Oğuz (2018) avaliaram uma amostra de 640 crianças residentes em Istambul (Turquia) e encontraram valor médio de 25(OH)D de 25,95ng/mL e prevalência de deficiência de 5,6%, considerando-se valores menores que 12ng/mL. Essa informação sugere que a prevalência encontrada nesta metanálise realmente possa estar relacionada ao uso de FAE.

Condições que determinam prejuízo motor, como a paralisia cerebral, também estão associadas à doença óssea de forma independente (PETTY; WILDING; WARK, 2016). Com o intuito de excluir possível fator de confusão, realizou-se metanálise do subgrupo de pacientes exclusivamente epiléticos, ou seja, que não apresentam deficiência motora. Diferentemente do que alguns estudos na literatura mostraram previamente (TOSUN *et al.*, 2016) (LEE *et al.*, 2015), a análise do subgrupo não mostrou diferença na prevalência de deficiência de 25(OH)D em relação àquela realizada para a amostra total de estudos. O fato de que a maior parte dos pacientes incluídos na análise total era exclusivamente epilética pode contribuiu para este achado.

Outro fator relatado como risco para deficiência de 25(OH)D e piora da saúde óssea nestes pacientes é o uso de FAE indutores do metabolismo hepático através do CYP450 (FONG *et al.*, 2016) (HE *et al.*, 2016) (YAGHINI *et al.*, 2014). Desta forma, realizou-se também avaliação da prevalência de deficiência de vit D conforme subgrupos relacionados ao perfil dos FAE utilizados. O subgrupo de pacientes que utilizou FAE indutores apresentou prevalência de 25(OH)D maior (33%) em relação ao subgrupo que fez uso de FAE não indutores (24%) e ao subgrupo que fez uso de FAE não metabolizados através desse sistema (25%). Provavelmente, para cada FAE exista mais de um mecanismo responsável por seu efeito no metabolismo ósseo (KOTHARE; KALEYIAS, 2007), bem como para cada sujeito ocorra uma resposta individual ao FAE utilizado, determinada geneticamente (YACUBIAN, 2014).

Considerando-se o delineamento dos artigos incluídos, todos eram estudos observacionais. Sabe-se que as metanálises de estudos observacionais apresentam características particulares em função de vieses inerentes e diferentes delineamentos dos estudos (STROUP *et al.*, 2000). Na tentativa de tornar a análise mais homogênea, foram realizadas subanálises de conforme o tipo de estudo. Na análise dos estudos de coorte observou-se prevalência de deficiência de 25(OH)D de 52% e heterogeneidade pouco menor entre os estudos em comparação com a análise dos estudos transversais, que manteve valores semelhantes aos observados na avaliação na amostra total de estudos.

Em relação à análise da prevalência de 25(OH)D desconsiderando-se os estudos que apresentaram zero paciente deficiente em 25(OH), observou-se que não houve diferença no valor relacionado à heterogeneidade quando comparado à amostra total. As possíveis explicações encontradas para a inexistência de pacientes deficientes nesses estudos foram as seguintes: Rauchenzauner *et al.* (2010) incluíram apenas pacientes em monoterapia com FAE não indutores enzimáticos ou minimamente indutores enzimáticos; Krishnamoorthy *et al.* (2009) e Vera *et al.* (2015) não expuseram o ponto de corte utilizado para deficiência de 25(OH)D e seus estudos têm um tamanho amostral pequeno; e, finalmente, Razazizan *et al.* (2013) caracterizaram sua amostra como pacientes em monoterapia, que apresentavam atividade física normal e eram adequadamente expostos ao sol.

Por fim, ressalta-se que a principal inovação desta pesquisa foi o desfecho utilizado. Metanálises anteriores utilizaram desfecho de densidade mineral óssea ou consideraram a variação de 25(OH)D com o uso do fármaco antiepiléptico que, apesar de ser uma informação significativa, nem sempre resulta em significado clínico (PETTY; O'BRIEN; WARK, 2006) (PETTY; WILDING; WARK, 2016) (ZHANG *et al.*, 2015).

### *Limitações*

Entende-se que esta metanálise apresenta também algumas limitações inerentes aos estudos incluídos. Na análise do desfecho principal não existe uma uniformidade entre os estudos na definição do ponto de corte para deficiência de 25(OH)D nos pacientes. Além disso, os estudos apresentam metodologias diferentes para aferir o metabólito 25(OH)D. Sem dúvida estes fatores estão envolvidos na elevada heterogeneidade observada em praticamente todas as análises, inclusive por subgrupos. Os artigos também carecem de dados relacionados ao tipo de epilepsia, causa da epilepsia, história familiar de osteoporose e prática de atividade física. Tendo em vista que as alterações no metabolismo da vit D relacionadas ao uso de antiepiléticos parecem ter uma etiologia multifatorial (PETTY; WILDING; WARK, 2016), todos estes dados são possíveis fatores de confusão na análise.

Embora tenham sido incluídos somente artigos em língua portuguesa, espanhola e inglesa, por conveniência dos pesquisadores, o impacto foi mínimo, pois somente oito estudos foram excluídos em função desse critério.

### **CONCLUSÃO**

A deficiência de vit D e a doença óssea são situações clínicas negligenciadas no contexto de uso prolongado de fármacos antiepiléticos na infância. Observa-se que apesar de existir um embasamento fisiopatológico consistente para as alterações no metabolismo da 25(OH)D em função do uso da medicação, os dados evidenciados nessa metanálise não apontam de forma confiável a existência de deficiência relacionada. Entretanto, por se tratar de uma doença multifatorial e complexa, acredita-se que ainda são necessários esforços em direção ao melhor entendimento de possíveis fatores relacionados no processo, bem como à uniformização de parâmetro de avaliação de deficiência de vit D nos estudos.

Levando-se em consideração os efeitos deletérios da deficiência de vit D na saúde óssea e, conseqüentemente, na qualidade de vida desses sujeitos, sugere-se incluir em seu atendimento, o monitoramento de 25(OH)D, suplementação com colecalciferol e tratamento de deficiência de 25(OH)D quando existente. Essa conduta vai ao encontro do princípio de não se tratar apenas crises epiléticas, e sim pacientes com epilepsia, que por vezes apresentam deficiências motoras, são pouco expostos à luz solar e não consomem ingesta diária suficiente em vitaminas D2 e D3. Sugere-se também considerar o tipo de anticonvulsivante utilizado quando existem fatores somatórios à deficiência de 25(OH)D.

## REFERÊNCIAS

- ATTILAKOS, Achilleas *et al.* Long-term effect of levetiracetam monotherapy on haematological parameters in children with epilepsy: A prospective study. **Epilepsy Research**, [s.l.], v. 145, p.160-162, set. 2018a. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.07.001>. Acesso em: 07 jan. 2019.
- ATTILAKOS, Achilleas *et al.* Vitamin D status in children with epilepsy treated with levetiracetam monotherapy. **Epilepsy Research**, [s.l.], v. 148, p.116-116, dez. 2018b. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2018.09.003>. Acesso em: 07 jan. 2019.
- BAEK, Jung-hyun *et al.* Vitamin D Levels in Children and Adolescents with Antiepileptic Drug Treatment. **Yonsei Medical Journal**, [s.l.], v. 55, n. 2, p. 417-421, 2014. Yonsei University College of Medicine (KAMJE). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3349/ymj.2014.55.2.417>. Acesso em: 08 jan. 2019.
- BORUSIAK, Peter *et al.* Antiepileptic Drugs and Bone Metabolism in Children. **Journal Of Child Neurology**, [s.l.], v. 28, n. 2, p. 176-183, 2012. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0883073812443005>. Acesso em: 08 jan. 2019.
- CHAUDHURI, Jaydip Ray *et al.* Association of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in Pediatric Epileptic Patients. **Iran J. Child Neurol**, Hyderabad, v. 2, n. 11, p. 48-56, 2017. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5493830/pdf/ijcn-11-048.pdf>. Acesso em: 23 dez. 2018.
- DURÁ-TRAVÉ, Teodoro *et al.* Vitamin D deficiency in children with epilepsy taking valproate and levetiracetam as monotherapy. **Epilepsy Research**, [s.l.], v. 139, p. 80-84, jan. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2017.11.013>. Acesso em: 05 jan. 2019.



FARGHALY, Wafaa M. *et al.* Prevalence of childhood and adolescence epilepsy in Upper Egypt (desert areas). **The Egyptian Journal Of Neurology, Psychiatry And Neurosurgery**, [s.l.], v. 54, n. 1, p. 1-7, 9 nov. 2018. Springer Nature America, Inc. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/s41983-018-0032-0>. Acesso em: 05 jan. 2019.

FARHAT, G. *et al.* Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. **Neurology**, [s.l.], v. 58, n. 9, p. 1348-1353, 14 maio 2002. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.58.9.1348>. Acesso em: 08 jan. 2019.

FONG, Choong Yi *et al.* Determinants of low bone mineral density in children with epilepsy. **European Journal Of Paediatric Neurology**, [s.l.], v. 22, n. 1, p. 155-163, jan. 2018. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.10.007>. Acesso em: 05 jan. 2019.

FONG, Choong Yi *et al.* Vitamin D deficiency and its risk factors in Malaysian children with epilepsy. **Epilepsia**, [s.l.], v. 57, n. 8, p. 1271-1279, 5 jul. 2016. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/epi.13443>. Acesso em: 05 jan. 2019.

FONG, Choong Yi; RINEY, Catherine J. Vitamin D Deficiency Among Children With Epilepsy in South Queensland. **Journal Of Child Neurology**, [s.l.], v. 29, n. 3, p. 368-373, 2013. SAGE Publications. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1177/0883073812472256>. Acesso em: 05 jan. 2019.

HE, Xin *et al.* Effect of Antiepileptic Therapy on Serum 25(OH)D3 and 24,25(OH)2D3 Levels in Epileptic Children. **Annals Of Nutrition And Metabolism**, [s.l.], v. 68, n. 2, p. 119-127, 2016. S. Karger AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1159/000443535>. Acesso em: 05 jan. 2019.

HOCAOGLU-EMRE, F Sinem; SARIBAL, Devrim; OĞUZ, Osman. Vitamin D deficiency and insufficiency According to the Current Criteria for Children: Vitamin D status of elementary school children in Turkey. **Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology**, [s.l.], p. 1-11, 28 dez. 2018. Galenos Yayinevi. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.0272>. Acesso em: 10 jan. 2019.

KARPPINEN, Toni *et al.* The effect of vernal solar UV radiation on serum 25-hydroxyvitamin D concentration depends on the baseline level: observations from a high latitude in Finland. **International Journal Of Circumpolar Health**, [s.l.], v. 76, n. 1, p. 1-8, jan. 2017. Informa UK Limited. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1080/22423982.2016.1272790>. Acesso em: 05 jan. 2019.

KOTHARE, Sanjeev V; KALEYIAS, Joseph. The adverse effects of antiepileptic drugs in children. **Expert Opinion On Drug Safety**, [s.l.], v. 6, n. 3, p. 251-265, maio 2007. Informa Healthcare. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.6.3.251>. Acesso em: 05 jan. 2019.

KRISHNAMOORTHY, Geetha *et al.* Bone Metabolism Alteration on Antiepileptic Drug Therapy. **Indian Journal Of Pediatrics**, Mumbai, v. 76, p. 377-383, abr. 2009. Disponível em: <http://medind.nic.in/icb/t09/i4/icbt09i4p377.pdf>. Acesso em: 05 jan. 2019.

- LEE, Yun-jin *et al.* Longitudinal Change of Vitamin D Status in Children With Epilepsy on Antiepileptic Drugs: Prevalence and Risk Factors. **Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 52, n. 2, p. 153-159, fev. 2015. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.10.008>. Acesso em: 05 jan. 2019.
- MARCUS, Joseph C. *et al.* Folate and Mineral Metabolism in Poorly Nourished Epileptic Children. **Archives Of Neurology**, Johannesburg, v. 12, n. 37, p. 772-774, 1980.
- MCCABE, Paul H. New anti-epileptic drugs for the 21st century. **Expert Opinion On Pharmacotherapy**, [s.l.], v. 1, n. 4, p. 633-674, maio 2000. Informa Healthcare. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.1.4.633>. Acesso em: 02 jan. 2019.
- MISRA, Abhijit *et al.* Effect of Carbamazepine Therapy on Vitamin D and Parathormone in Epileptic Children. **Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 43, n. 5, p. 320-324, nov. 2010. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.05.013>. Acesso em: 02 jan. 2019.
- MITHAL, A. *et al.* Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D. **Osteoporosis International**, [s.l.], v. 20, n. 11, p. 1807-1820, 19 jun. 2009. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-009-0954-6>. Acesso em: 10 jan. 2019.
- MOHER, David *et al.* Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. **International Journal Of Surgery**, [s.l.], v. 8, n. 5, p. 336-341, 2010. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijisu.2010.02.007>. Acesso em: 02 jan. 2019.
- NETTEKOVEN, Sina *et al.* Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. **European Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 167, n. 12, p. 1369-1377, 13 fev. 2008. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-008-0672-7>. Acesso em: 02 jan. 2019.
- NICOLAIDOU, Polyxeni *et al.* Effects of Anticonvulsant Therapy on Vitamin D Status in Children: Prospective Monitoring Study. **J. Child Neurol**, Atenas, v. 21, p. 205-209, 2006.
- PATICHEEP, Sudathip *et al.* Antiepileptic Drugs and Bone Health in Thai Children with Epilepsy. **J. Med Assoc Thai**, Bangkok, v. 6, n. 98, p. 535-541, 2015.
- PATIL, Nivedita; RAI, Shankar. Study of Vitamin D Levels in Epileptic Children in Age Group of 2-16 Years. **Asian Journal Of Pharmaceutical And Clinical Research**, Kolhapur, v. 8, p. 242-243, maio 2015.
- PETTY, Sandra J.; WILDING, Helen; WARK, John D. Osteoporosis Associated with Epilepsy and the Use of Anti-Epileptics—a Review. **Current Osteoporosis Reports**, [s.l.], v. 14, n. 2, p. 54-65, 15 fev. 2016. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11914-016-0302-7>. Acesso em: 03 jan. 2019.
- PETTY, S. J.; O'BRIEN, T. J.; WARK, J. D. Anti-epileptic medication and bone health. **Osteoporosis International**, [s.l.], v. 18, n. 2, p. 129-142, 8 nov. 2006. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00198-006-0185-z>. Acesso em: 04 jan. 2019.

RAMELLI, V. *et al.* Vitamin D status among children and adolescents on anticonvulsant drugs in Southern Switzerland. **Swiss Medical Weekly**, [s.l.], p. 1-5, 13 ago. 2014. EMH Swiss Medical Publishers, Ltd. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4414/smw.2014.13996>. Acesso em: 07 jan. 2019.

RANGANATHAN, Lakshmi Narasimhan; RAMARATNAM, Sridharan. Vitamins for epilepsy. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], p. 1-31, 20 abr. 2005. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd004304.pub2>. Acesso em: 03 ago. 2018.

RAUCHENZAUNER, Markus *et al.* Chronic antiepileptic monotherapy, bone metabolism, and body composition in non-institutionalized children. **Developmental Medicine & Child Neurology**, [s.l.], v. 52, n. 3, p. 283-288, 2010. Wiley. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1469-8749.2009.03402.x>. Acesso em: 04 jul. 2018.

RAZAZIZAN, Nazanin *et al.* Comparison of 25-hydroxy vitamin D, calcium and alkaline phosphatase levels in epileptic and non-epileptic children. **Acta Neurologica Taiwanica**, [s.l.], v. 22, n. 3, p. 112-116, 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24596971>. Acesso em: 03 jul. 2018.

SAMANIEGO, Edgar A.; SHETH, Raj D. Bone Consequences of Epilepsy and Antiepileptic Medications. **Seminars In Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 14, n. 4, p. 196-200, dez. 2007. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.spen.2007.08.006>. Acesso em: 03 ago. 2018.

SREEDHARAN, Mini *et al.* Vitamin D Deficiency in Ambulant Children on Carbamazepine or Sodium Valproate Monotherapy. **Indian Pediatrics**, Thiruvananthapuram, v. 55, p. 307-310, abr. 2018. Disponível em: <https://www.indianpediatrics.net/apr2018/307.pdf>. Acesso em: 03 jan. 2019.

SHELLHAAS, Renée A.; BARKS, Amanda K.; JOSHI, Sucheta M. Prevalence and Risk Factors for Vitamin D Insufficiency Among Children With Epilepsy. **Pediatric Neurology**, [s.l.], v. 42, n. 6, p. 422-426, jun. 2010. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2010.03.004>. Acesso em: 03 jul. 2018.

STROUP, Donna F. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology A Proposal for Reporting. **Jama**, [s.l.], v. 283, n. 15, p. 2008-2012, 19 abr. 2000. American Medical Association (AMA). Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.283.15.2008>. Acesso em: 03 jun. 2018.

TOSUN, Ayse *et al.* Bone mineral density and vitamin D status in children with epilepsy, cerebral palsy, and cerebral palsy with epilepsy. **Child's Nervous System**, [s.l.], v. 33, n. 1, p. 153-158, 18 out. 2016. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s00381-016-3258-0>. Acesso em: 22 out. 2018.

TURAN, Mehmet Ibrahim *et al.* An Examination of the Mutual Effects of Valproic Acid, Carbamazepine, and Phenobarbital on 25-Hydroxyvitamin D Levels and Thyroid Function Tests. **Neuropediatrics**, [s.l.], v. 45, n. 01, p. 016-021, 2013. Georg Thieme Verlag KG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0033-1349226>. Acesso em: 03 ago. 2018.

VERA, Vicente *et al.* Greater Calcium Intake is Associated with Better Bone Health Measured by Quantitative Ultrasound of the Phalanges in Pediatric Patients Treated with Anticonvulsant Drugs. **Nutrients**, [s.l.], v. 7, n. 12, p. 9908-9917, 1 dez. 2015. MDPI AG. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.3390/nu7125517>. Acesso em: 03 ago. 2018.

VIRARAGHAVAN, V. R. *et al.* Effect of high dose vitamin d supplementation on vitamin d nutrition status of pre-pubertal children on anti-epileptic drugs – A randomized controlled trial. **Clinical Nutrition Espen**, [s.l.], v. 29, p. 36-40, fev. 2019. Elsevier BV. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.11.007>. Acesso em: 27 fev.2019.

WEINSTEIN, Robert S. *et al.* Decreased Serum Ionized Calcium and Normal Vitamin D Metabolite Levels with Anticonvulsant Drug Treatment. **The Journal Of Clinical Endocrinology & Metabolism**, [s.l.], v. 58, n. 6, p. 1003-1009, jun. 1984. The Endocrine Society. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1210/jcem-58-6-1003>. Acesso em: 03 ago. 2018.

YACUBIAN, Elza Márcia Targas. Farmacocinética dos fármacos antiepilépticos. *In:* YACUBIAN, Elza Márcia Targas *et al.* **Tratamento Medicamentoso das Epilepsias**. São Paulo: Leitura Médica, 2014. p. 35-50. Cap. 2.

YAGHINI, Omid *et al.* Bone Mineral Density in Ambulatory Children with Epilepsy. **The Indian Journal Of Pediatrics**, [s.l.], v. 82, n. 3, p. 225-229, 9 ago. 2014. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s12098-014-1518-0>. Acesso em: 03 ago. 2018.

YILDIZ, Edibe Pempegül *et al.* Potential risk factors for vitamin D levels in medium- and long-term use of antiepileptic drugs in childhood. **Acta Neurologica Belgica**, [s.l.], v. 117, n. 2, p. 447-453, 6 abr. 2017. Springer Nature. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s13760-017-0775-x>. Acesso em: 03 ago. 2018.

ZHANG, Ying *et al.* Effects of antiepileptic drugs on bone mineral density and bone metabolism in children: A meta-analysis. **Journal Of Zhejiang University-science B**, [s.l.], v. 16, n. 7, p. 611-621, jul. 2015. Zhejiang University Press. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1631/jzus.b1500021>. Acesso em: 03 ago. 2018.

## APÊNDICE 1 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA

### 1. BUSCA PUBMED

#1

(Anticonvulsive Agents) OR (Agents, Anticonvulsive) OR (Anticonvulsive Drugs) OR (Drugs, Anticonvulsive) OR (Anticonvulsant Drugs) OR (Drugs, Anticonvulsant) OR (Antiepileptic Agents) OR (Agents, Antiepileptic) OR (Antiepileptics) OR (Antiepileptic Drugs) OR (Drugs, Antiepileptic)

Total: 149932

#2

(vitamin D) OR (bone metabolism) OR (25-OH vitamin D)

Total: 307283

#1 AND #2, com filtro para idade, 0-18 anos

Total: 438 artigos

### DETALHES DA BUSCA

((("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields]) OR (("bone and bones"[MeSH Terms] OR ("bone"[All Fields] AND "bones"[All Fields]) OR "bone and bones"[All Fields] OR "bone"[All Fields]) AND ("metabolism"[Subheading] OR "metabolism"[All Fields] OR "metabolism"[MeSH Terms] OR "metabolism"[All Fields] OR "metabolic networks and pathways"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "networks"[All Fields] AND "pathways"[All Fields]) OR "metabolic networks and pathways"[All Fields])) OR (25-OH[All

Fields] AND ("vitamin d"[MeSH Terms] OR "vitamin d"[All Fields] OR "ergocalciferols"[MeSH Terms] OR "ergocalciferols"[All Fields])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])) AND (((("anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields] OR ("anticonvulsive"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "anticonvulsive agents"[All Fields]) OR ("anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields] OR ("agents"[All Fields] AND "anticonvulsive"[All Fields])) OR ("anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields] OR ("anticonvulsive"[All Fields] AND "drugs"[All Fields]) OR "anticonvulsive drugs"[All Fields]) OR ("anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields] OR ("drugs"[All Fields] AND "anticonvulsive"[All Fields])) OR ("anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields] OR ("anticonvulsant"[All Fields] AND "drugs"[All Fields]) OR "anticonvulsant drugs"[All Fields]) OR ("anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields] OR ("drugs"[All Fields] AND "anticonvulsant"[All Fields])) OR ("anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields] OR ("antiepileptic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antiepileptic agents"[All Fields]) OR ("anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields] OR ("agents"[All Fields] AND "antiepileptic"[All Fields])) OR ("anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields] OR "antiepileptics"[All Fields]) OR ("anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields] OR ("antiepileptic"[All Fields] AND "drugs"[All Fields]) OR

"antiepileptic drugs"[All Fields]) OR ("anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields] OR ("drugs"[All Fields] AND "antiepileptic"[All Fields])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])) AND ("infant"[MeSH Terms] OR "child"[MeSH Terms] OR "adolescent"[MeSH Terms])

## **2. BUSCA EMBASE**

#1

(Anticonvulsive Agents) OR (Agents, Anticonvulsive) OR (Anticonvulsive Drugs) OR (Drugs, Anticonvulsive) OR (Anticonvulsant Drugs) OR (Drugs, Anticonvulsant) OR (Antiepileptic Agents) OR (Agents, Antiepileptic) OR (Antiepileptics) OR (Antiepileptic Drugs) OR (Drugs, Antiepileptic)

#2

(vitamin D) OR (bone metabolism) OR (25-OH vitamin D)

#1 AND #2, com filtro para idade: newborn, infant child and adolescent

Total: 245

## **3. BUSCA LILACS**

#1

(Anticonvulsive Agents) OR (Agents, Anticonvulsive) OR (Anticonvulsive Drugs) OR (Drugs, Anticonvulsive) OR (Anticonvulsant Drugs) OR (Drugs, Anticonvulsant) OR

(Antiepileptic Agents) OR (Agents, Antiepileptic) OR (Antiepileptics) OR (Antiepileptic Drugs) OR (Drugs, Antiepileptic)

#2

(vitamin D) OR (bone metabolism) OR (25-OH vitamin D)

#1 AND #2, com filtro para a idade

Total: 2

#### **4. BUSCA COCHRANE**

#1

(Anticonvulsive Agents) OR (Agents, Anticonvulsive) OR (Anticonvulsive Drugs) OR (Drugs, Anticonvulsive) OR (Anticonvulsant Drugs) OR (Drugs, Anticonvulsant) OR (Antiepileptic Agents) OR (Agents, Antiepileptic) OR (Antiepileptics) OR (Antiepileptic Drugs) OR (Drugs, Antiepileptic)

Total: 2428

#2

(vitamin D) OR (bone metabolism) OR (25-OH vitamin D)

Total: 14346

#1 AND #2, ajustados para idade

Total: 35



## APÊNDICE 2- DICIONÁRIO DE VARIÁVEIS

Nome da variável	Definição da variável	Preenchimento na tabela de dados
ID	Identificação do estudo	Autor principal do artigo
Cod	Codificador do estudo	Número codificador do estudo
Exc	Estudo excluído	Escrever motivo pelo qual o estudo foi excluído Ex.1: estudo escrito em língua inacessível ao pesquisador; Ex.2: anal de congresso; Ex.3: não contempla critérios de elegibilidade; Ex.4: artigo de revisão (sistemática ou de literatura). 77- Não se aplica
AnoEst	Ano de publicação do estudo	Colocar o ano
TipoEst	Tipo de estudo	1- ECR 2- Coorte 3- Caso-controle 4- Transversal 5- Série de casos 99- Não identificado
LocReal1	Local em que a pesquisa foi realizada	Colocar o país em que a pesquisa foi desenvolvida
LocReal2 LocReal3 LocReal4	Local em que a pesquisa foi realizada, caso tenha sido realizada em mais de um país	Colocar o país em que a pesquisa foi desenvolvida 77- Não se aplica 99- Não identificado
NumCent	Número de centros em que a pesquisa foi realizada	Colocar o número
Patroc	Tipo de patrocinador do estudo	1- Governo 2- Indústria farmacêutica 3- Instituição sem fins lucrativos 4- Centro acadêmico 5- Misto 6- Sem financiamento 99- Não identificado

ConcDefVitD	Concentração de vitamina D (25OHD) tida como ponto de corte para classificação de deficiência no estudo, em ng/mL.	Colocar número absoluto 99999- Sem informação
NumPac	Número de pacientes incluídos no estudo	Colocar número
NumDef	Número de pacientes com deficiência de vitamina D	Colocar número absoluto 99999- Sem informação
PrevDef	Prevalência de deficiência de vitamina D informada pelo estudo	Colocar o valor em percentual, sem o símbolo % 999- Sem informação
PrevDefLs	Limite superior do IC para prevalência de deficiência de vitamina D	Colocar o valor em percentual, sem o símbolo % 999- Sem informação
PrevDefLi	Limite inferior do IC para prevalência de deficiência de vitamina D	Colocar o valor em percentual, sem o símbolo % 999- Sem informação
TempAcomp	Tempo médio de acompanhamento dos pacientes (estudos de coorte)	Colocar em meses, arredondando para o mais próximo. 999- Sem informação  <i>Exemplo:</i> 6 meses e 17 dias, igual a 7 meses. 6 meses e 12 dias, igual a 6 meses.
ConInVitD	Concentração média inicial de 25OHD, em ng/mL (estudos de coorte)	Colocar valor absoluto 999- Sem informação
ConFinVitD	Concentração média final de 25OHD (estudos de coorte) ou concentração média de 25OHD informada (estudos transversal ou caso-controle), em ng/mL	Colocar valor absoluto 999- Sem informação
Selec	Forma que o estudo analisa os pacientes em relação a epilepsia e paralisia cerebral / déficit motor	1- Os pacientes são exclusivamente epiléticos 2- Há pacientes epiléticos e com paralisia cerebral / déficit motor, sem uma diferenciação entre eles 3- Há pacientes epiléticos e com paralisia cerebral / déficit motor, com diferenciação dos grupos
Idade	Média da idade de todos os participantes do estudo	Colocar valor em anos 999- Sem informação
IdadeDefD	Média da idade dos participantes que desenvolveram deficiência de vitamina D	Colocar valor em anos 999- Sem informação
IdadeNVitD	Média da idade dos participantes que não desenvolveram deficiência de vitamina D	Colocar valor anos 999- Sem informação
NumPac_masc	Número de pacientes masculinos incluídos no estudo	Colocar número 99999 – Sem informação

NumPac_fem	Número de pacientes femininos incluídos no estudo	Colocar número 99999 – Sem informação
NumDef_masc	Número de pacientes masculinos com deficiência de vitamina D	Colocar número absoluto 99999- Sem informação
NumDef_fem	Número de pacientes femininos com deficiência de vitamina D	Colocar número absoluto 99999- Sem informação
DrogaA DrogaB DrogaC DrogaD DrogaE	Especificação do anticonvulsivante utilizado	<p>1- Brivaracetam 2- Carbamazepina 3- Clobazam 4- Eslicarbazepina 5- Etossuximida 6- Felbamato 7- Fenitoína 8- Fenobarbital 9- Gabapentina 10- Lacosamida 11- Lamotrigina 12- Levetiracetam 13- Oxcarbazepina 14- Perampanel 15- Pregabalina 16- Primidona 17- Rufinamida 18- Tiagabina 19- Topiramato 20- Valproato 21- Vigabatrina 22- Zonisamida 23- Grupo de antiepilépticos indutores da P450 24- Grupo de antiepilépticos não indutores da P450 77- Não se aplica 999- Sem informação</p> <p><i>Observações:</i> 1- Se forem utilizados antiepilépticos indutores e não indutores da P450, classifica-se com código 23. 2- Se forem utilizados antiepilépticos que não estejam descritos através dos códigos acima, escrever o nome da medicação.</p>
NumPac_DrogaA NumPac_DrogaB NumPac_DrogaC NumPac_DrogaD NumPac_DrogaE	Número de pacientes incluídos no estudo que fizeram uso do anticonvulsivante especificado	Colocar o número 77- Não se aplica 999- Sem informação

NumDef_DrogaA NumDef_DrogaB NumDef_DrogaC NumDef_DrogaD NumDef_DrogaE	Número de pacientes que fizeram uso do anticonvulsivante especificado com deficiência de vitamina D	Colocar o número 999- Sem informação
Temp_DrogaA Temp_DrogaB Temp_DrogaC Temp_DrogaD Temp_DrogaE	Tempo médio de utilização da droga especificada ou, quando este não for informado, tempo mínimo de utilização da droga especificada	Colocar em meses, arredondando para o mais próximo. 999- Sem informação  <i>Exemplo:</i> <i>6 meses e 17 dias, igual a 7 meses.</i> <i>6 meses e 12 dias, igual a 6 meses.</i>
Dose_DrogaA Dose_DrogaB Dose_DrogaC Dose_DrogaD Dose_DrogaE	Dose da droga especificada no momento da inclusão no estudo, em mg/Kg/dia	Colocar valor 999- Sem informação
NumPacCat1	Número total de pacientes no estudo que fizeram uso de antiepiléptico indutor do citocromo P450 (exemplos: fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, oxcarbazepina e primidona)	Colocar o número
DefCat1	Número de pacientes no estudo que fizeram uso de antiepiléptico indutor do citocromo P450 e desenvolveram deficiência de vitamina D	Colocar o número
NumPacCat2	Número total de pacientes no estudo que fizeram uso de antiepiléptico não indutor do citocromo P450 (exemplos: ácido valpróico e clobazam)	Colocar o número
DefCat2	Número de pacientes no estudo que fizeram uso de antiepiléptico não indutor do citocromo P450 e desenvolveram deficiência de vitamina D	Colocar o número
NumPacCat3	Número total de pacientes no estudo que fizeram uso de antiepiléptico que não se enquadra na classificação de indutor ou não indutor do citocromo P450 (exemplos: topiramato, levetiracetam e lamotrigina)	Colocar o número
DefCat3	Número de pacientes no estudo que fizeram uso de antiepiléptico que não se enquadra na classificação de indutor ou não indutor P450 e desenvolveram deficiência de vitamina D	Colocar o número