

STEPHANIE LUIZ RAMOS

**OS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM
PACIENTES COM EPILEPSIA
uma revisão narrativa**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina
2024**

STEPHANIE LUIZ RAMOS

**OS FATORES DE RISCO CARDIOVASCULAR EM
PACIENTES COM EPILEPSIA
uma revisão narrativa**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal
de Santa Catarina, como requisito para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

Presidente do Colegiado: Prof. Dr. Edevard José de Araujo

Professor Orientador: Prof. Dra. Kátia Lin

**Florianópolis
Universidade Federal de Santa Catarina**

2024

AGRADECIMENTOS

Dedico este trabalho aos meus pais, Cleide e Ricardo, e ao meu namorado Leonardo como forma da minha gratidão sobre sua confiança inabalável sobre minha competência, base de todo meu esforço e dedicação. Foram anos longe de casa, mas nunca longe o suficiente para não sentir seu amor e carinho.

Sou grata a Deus pelas pessoas que Florianópolis colocou em minha vida, pois somente Ele sabe o quanto isso foi indispensável para superar os obstáculos que tive em minha jornada. Em meu coração sempre estarão Yuri, Gustavo, Clóvis e William, a família que uma graduação inesperada me deu o privilégio de pertencer.

Nunca estive só.

RESUMO

Introdução: A epilepsia é uma doença prevalente que possui risco aumentado de morte prematura, tendo a doença cardiovascular como principal agente de morte nessa população. O conceito de *Epileptic Heart* revolucionou ao reunir evidências conectando os eventos cardiovasculares com a epilepsia. O presente trabalho objetiva revisar na literatura a correlação entre a epilepsia e o aumento do risco cardiovascular, abordando evidências epidemiológicas e as principais teorias.

Método: Foi realizada uma revisão da literatura científica coletando dados da plataforma PubMed entre 2014 e 2024. Os fatores de risco cardiovascular selecionados foram a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, tabagismo, obesidade e dislipidemia. De forma complementar, foram avaliadas intervenções terapêuticas utilizadas no controle das crises e seu efeito sobre o risco cardiovascular.

Resultados: No total, foram selecionados 103 artigos na base de dados pesquisada, servindo de base para a confecção da presente revisão narrativa.

Conclusões: Os pacientes com epilepsia possuem maior prevalência de tabagismo, hiperlipidemia e obesidade, questões relacionadas à fatores psicossociais e com relação contraditória com o uso de fármacos anticrises. Apesar da prevalência de hipertensão arterial sistêmica similar à da população geral, existe uma relação bidirecional entre as condições que precisa ser melhor esclarecida. Assim, o paciente com epilepsia merece ser avaliado tanto do ponto de vista neurológico, quanto cardiovascular, visando melhor manejo clínico. Além do mais, mais estudos são necessários para ampliar os mecanismos que relacionam a epilepsia e os fatores de risco cardiovascular.

Descritores: Epilepsia; Doenças cardiovasculares; Fatores de risco de doenças cardíacas.

ABSTRACT

Introduction: Epilepsy is a prevalent disease that has an increased risk of premature death, with cardiovascular disease being the main cause of death in this population. The concept of Epileptic Heart innovated by gathering evidence that connects cardiovascular events with epilepsy. The present study objective reviews the literature about epilepsy and increased cardiovascular risk, approaching epidemiological evidence and the main theories.

Method: A review of the scientific literature was accomplished by collecting data from the PubMed platform between 2014 and 2024.

Results: In total, 103 articles were selected from the searched database. The selected cardiovascular risk factors were hypertension, diabetes, smoking, obesity and dyslipidemia. Complementary, therapeutic interventions used to control crises and their effect on cardiovascular risk were evaluated.

Conclusions: Patients with epilepsy have a higher prevalence of smoking, hyperlipidemia and obesity, issues related to psychosocial factors and with a contradictory relationship with the use of anti-seizure drugs. Despite the prevalence of hypertension being similar to the general population, there is a bidirectional relationship between the conditions that needs to be clarified. Therefore, patients with epilepsy deserve to be evaluated from both neurological and cardiovascular point of view, resulting in better clinical management. Furthermore, more studies are needed to expand the mechanisms that link epilepsy and cardiovascular risk factors.

Keywords: Epilepsy; Cardiovascular diseases; Heart disease risk factors.

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

FIGURAS

Figura 1 – Possíveis mecanismos de influência da hipertensão em crises epiléticas 12

TABELAS

Tabela 1 – Comorbidades cardiovasculares e fatores de risco cardiovascular na população com e sem epilepsia 11

Tabela 2 – Efeitos dos fármacos anticrises na obesidade 19

SUMÁRIO

1. Introdução	8
2. Metodologia	10
3. Revisão da literatura	11
3.1. Risco cardiovascular	11
3.2. Hipertensão arterial sistêmica	11
3.3. Diabetes mellitus	14
3.4. Tabagismo	14
3.5. Obesidade	16
3.6. Dislipidemia	17
3.7. Intervenções terapêuticas e risco cardiovascular	18
3.7.1. Fármacos anticrises	18
3.7.2. Dieta cetogênica	19
3.7.3. Implantação de estimulador do nervo vago	20
4. Considerações finais	21
5. Referências	23

1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é um distúrbio neurológico crônico determinado por crises epiléticas recorrentes, os quais se relacionam com uma atividade neuronal incontrolável no cérebro, resultando em um balanço positivo em sua atividade¹. Caracteriza uma questão de saúde pública ao acometer mais de 50 milhões de indivíduos no mundo²⁻⁴. A maioria dos pacientes com epilepsia residem em países com baixo e médio desenvolvimento, de acordo com a classificação a partir do Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) da Organização das Nações Unidas (ONU)⁵.

A partir de duas crises epiléticas não-provocadas com um intervalo de ocorrência superior a 24 horas, realizando-se o diagnóstico da condição, está permitido o início do tratamento medicamentoso com fármacos anticrises (FACs), segundo a *Internacional League Against Epilepsy* (ILAE)⁶. O início do manejo pode ser estabelecido, também, caso o indivíduo que sofreu com o episódio epilético possua alto risco de recorrência do quadro⁶.

Após iniciado o tratamento específico, dentre crianças e adultos, até um terço dos pacientes desenvolve epilepsia farmacorresistente⁷⁻⁹. Por definição, a resistência pode ser compreendida como a incapacidade de cessação das crises epiléticas de maneira sustentada após a utilização de duas ou mais drogas anticrises, seja em monoterapia ou politerapia, desde que sejam bem toleradas e apropriadas para o tipo de crise do paciente¹⁰.

Os pacientes adultos diagnosticados como indivíduos com epilepsia possuem um risco aumentado de morte prematura de até 3 vezes em relação ao restante da população^{11,12}, dados relacionados com acidentes, doenças, suicídio, morte súbita e outros em menor escala. Aqueles que não possuem controle adequado com uso de FACs possuem mortalidade ainda superior, chegando a 13.4 vezes do que os pacientes epiléticos que se encontram livres das crises epiléticas¹¹.

A doença cardiovascular (DCV) e o acidente vascular encefálico (AVE) estão entre os principais agentes de morte prematura na população com epilepsia¹³. Verrier et al. (2020)¹⁴ inova com o conceito de “*Epileptic Heart*”, relacionando os eventos cardiovasculares mediados pelas crises epiléticas e pela doença. Assim, reúne evidências científicas do desenvolvimento de doenças cardíacas em pacientes com epilepsia, conexão que sugere uma relação de causa-consequência independente.

Diante do exposto, a relação entre os eventos cardiovasculares e as crises epiléticas encontra-se em crescente estudo, visando um melhor manejo cardiológico em pacientes neurológicos. Assim, a presente revisão narrativa visa reunir as principais informações acerca dessa conexão, expondo de maneira descritiva a evidência epidemiológica e as principais teorias acerca dos fatores de risco cardiovasculares envolvidos com a epilepsia.

2. METODOLOGIA

Essa revisão narrativa foi realizada através de artigos publicados nos bancos de dados PubMed. Foram utilizadas revisões, revisões sistemáticas, meta-análises, ensaios clínicos, diretrizes e relatos de caso acerca dos fatores de risco cardiovascular em pacientes com epilepsia. A busca foi realizada entre 2014 e 2024, permitindo o intervalo superior de publicação para a instituição de definições devido a solidificação de conceitos, bem como publicações consolidadas de diretrizes brasileiras.

Após seleção manual dos artigos condizentes com o tema elaborado, esses foram integrados na plataforma on-line *Connected Papers* © para o encontro de outros artigos complementares. Foram excluídos artigos duplicados na busca, fora do tema abordado e com língua não-inglesa. Alguns artigos presentes nas listas de referências dos artigos incluídos também foram pesquisados manualmente e utilizados. As informações relevantes foram sumarizadas e descritas na presente revisão. A confecção de figuras foi realizada através da plataforma on-line *Lucidchart* ©.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. Risco cardiovascular

Fatores como idade, sexo biológico, pressão arterial alta, tabagismo, dislipidemia e diabetes são consolidados como os principais fatores de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV)^{15,16}. Pacientes com epilepsia possuem um risco cardiovascular maior do que a população geral^{17,18}, com taxas superiores em condições como diabetes mellitus¹⁹ (Tabela 1). Os pacientes com crises epiléticas refratárias possuem um risco cardiovascular ainda maior, devido especialmente às maiores taxas de síndrome metabólica e ao pior perfil lipídico²⁰.

Tabela 1 - Comorbidades cardiovasculares e fatores de risco cardiovascular na população com e sem epilepsia.

Comorbidade	Com epilepsia	Sem epilepsia	Valor de p*
Insuficiência cardíaca congestiva	12/136 (12%)	585/16873 (2%)	< 0.01
Doença arterial coronariana	11/148 (9%)	730/16849 (4%)	0.03
Acidente vascular encefálico	31/147 (21%)	643/16890 (3%)	< 0.01
Diabetes	37/154 (25%)	2940/17907 (12%)	< 0.01
Hipertensão	90/154 (53%)	7805/17807 (39%)	0.02

FONTE: Terman SW et al. (2021)¹⁹. *O valor de p foi calculado de acordo com teste de Chi-quadrado por pesquisa ou teste de T-ponderado para a pesquisa de diferença de médias.

A identificação de indivíduos assintomáticos com predisposição para eventos cardiovasculares é realizada a partir de escores de gravidade, sendo o escore de risco global (ERG) de Framingham adotado como preferencial pela Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC)¹⁶. Esse escore leva em consideração a idade do paciente, o perfil lipídico, a pressão arterial, o fumo e a diabetes mellitus²¹, estratificadores de risco que serão abordados na presente revisão.

3.2. Hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das principais comorbidades observada nos pacientes com epilepsia, apresentando, contudo, prevalência similar à da população geral²²⁻²⁴. Todavia, estudos evidenciam uma relação bidirecional de causa-consequência entre o aumento de pressão arterial de forma crônica e as crises epiléticas. A hipertensão crônica se relaciona com o desenvolvimento de epilepsia tardia e com o aumento do risco de novas crises,

enquanto a elevação do tônus simpático durante os episódios epiléticos pode, por si só, contribuir para o aumento da pressão arterial^{25,26}.

Estudos recentes sugerem que a hipertensão pode ser um fator de risco independente para o desenvolvimento de epilepsia²⁷. Enquanto situações de hipertensão aguda, como eclâmpsia, podem causar crises por mecanismos indiretos, a hipertensão crônica está diretamente relacionada com crises não provocadas²⁸. Os mecanismos propostos e investigados para tal fato incluem o sistema renina-angiotensina (SRA), lesões cerebrais relacionadas à hipertensão e encefalopatias²⁸ (Fig. 1).

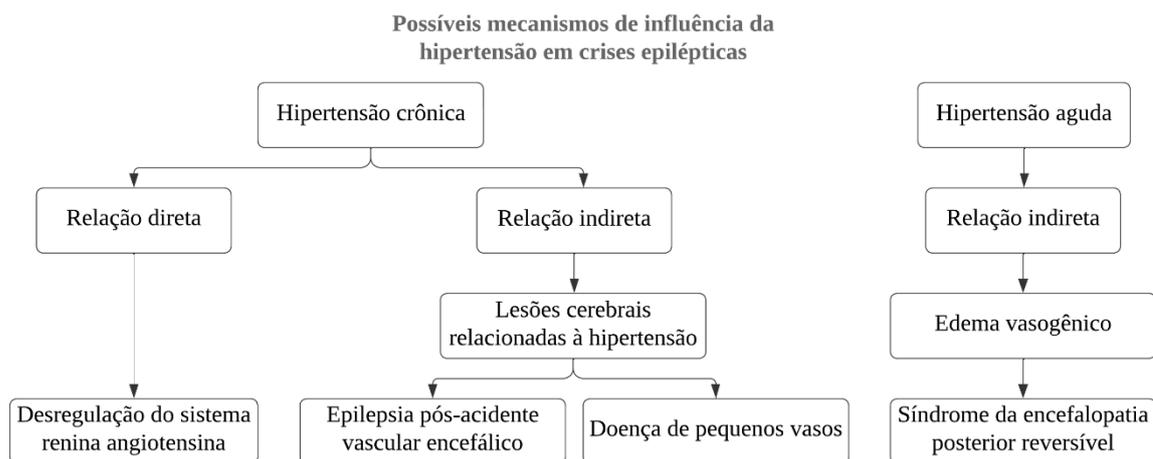


Figura 1 - Possíveis mecanismos de influência da hipertensão em crises epiléticas.

FONTE: Gasparini S et al. (2019)²⁸

Não obstante, o SRA possui um papel importante na fisiopatologia da HAS, no desenvolvimento de lesão de órgãos-alvo relacionada à hipertensão e, mais recentemente, com neuroinflamação²⁹. Diante da relação entre os mediadores inflamatórios e as crises epiléticas, o SRA se mostrou um campo de investigação importante para a neurologia. Estudos sobre este assunto observaram uma forte relação entre o SRA e o sistema nervoso simpático (SNS). O SNS atua promovendo a liberação de renina pelos rins, enquanto a angiotensina II, um dos produtos da ação da renina, atua induzindo receptores presentes na inervação simpática, promovendo a liberação de norepinefrina³⁰. O SRA possui como principal alvo terapêutico os bloqueadores de receptores da angiotensina II (BRA), medicações anti-hipertensivas capazes de ultrapassar a barreira hematoencefálica, atuando diretamente nos receptores da angiotensina II tipo 1 (AT1)²⁹. Ainda ponderando sobre a influência do SRA sobre as crises, alguns estudos observaram uma redução das crises epiléticas com o uso de inibidores da enzima de conversão

da angiotensina (iECA)³¹. Diante dos achados, medicações como BRA e iECA poderiam atuar como anti-inflamatórios e neuroprotetores, reforçando a relação entre o controle de HAS e as crises.

Estudos trazem uma relação indireta da HAS com a epilepsia, propondo três modelos teóricos de maior relevância: epilepsia pós-acidente vascular encefálico (AVE), doença de pequenos vasos (DPV) e síndrome da encefalopatia posterior reversível (PRES - *posterior reversible encephalopathy syndrome*)²⁸.

A literatura científica identificou um aumento do risco de AVE em indivíduos com HAS, o que está intimamente relacionado à indução de crises epiléticas agudas e desenvolvimento de crises epiléticas a longo prazo³². Estudos sugerem que a hipertensão não apenas aumenta o risco de desenvolvimento de AVE, como também pode ser um fator determinante indireto para o desenvolvimento de crises epiléticas após um AVE. As crises epiléticas observadas em pacientes pós-AVE são frequentemente atribuídas à hiperexcitabilidade neuronal por alterações na membrana neuronal, formação de tecidos de cicatrização em locais de perda neuronal e desenvolvimento de colaterais neuronais inadequadas²⁸. Além disso, a presença de resquícios catabólitos do exsudato sanguíneo no parênquima encefálico, como hemossiderina e ferro, têm sido identificados como epileptogênicos³²⁻³⁴.

A DPV é uma condição cuja patogênese permanece não elucidada, afetando capilares e vênulas. Estudos em modelos animais indicam possível predisposição à epilepsia, especialmente no lobo temporal^{35,36}. No entanto, estudos retrospectivos não conseguiram estabelecer uma correlação positiva consistente, propondo a teoria de que as crises se relacionam mais com processos neurodegenerativos alheios à DPV²⁸.

A PRES caracteriza-se pelo conjunto de cefaleia, diminuição das funções mentais, crises epiléticas e déficit visual, associados a neuroimagem que evidencie edema cortical e subcortical que afete primordialmente os lobos occipitais³⁷. A relação entre PRES e hipertensão é bem documentada, sendo observada em pacientes com eclâmpsia, condição gestacional que cursa com crises. Embora a PRES esteja associada com episódios agudos de crises, a priori relacionados com ação epileptogênica do edema vasogênico, a maioria dos pacientes não apresenta recorrência a longo prazo^{38,39}.

A análise das evidências encontradas sobre a relação indireta da HAS com epilepsia, com destaque para os estudos contrastantes de DPV e PRES, ressalta a importância de pesquisas

para o esclarecimento desses vínculos, bem como compreender os mecanismos subjacentes a essas interações.

Embora a literatura sobre a relação entre HAS e epilepsia farmacorresistente seja escassa, existem indícios de uma interação positiva para a disfunção do centro autonômico do controle da pressão arterial em pacientes com crises não controladas⁴⁰. De maneira análoga, a disfunção autonômica também influencia negativamente na saúde cardiológica do paciente, sendo particularmente relevante na população com refratariedade do tratamento das crises epiléticas⁴¹.

3.3. Diabetes mellitus

A diabetes mellitus (DM) refere-se a um conjunto de distúrbios metabólicos heterogêneos caracterizados pelo estado de hiperglicemia crônica, representando a condição endócrina mais prevalente globalmente⁴². A população diabética apresenta maior incidência de epilepsia em comparação com indivíduos hígidos⁴³, embora a relação inversa ainda seja objeto de controvérsia na literatura. Essa inconsistência no risco de desenvolvimento de DM nos pacientes epiléticos pode ser atribuída à dificuldade em manejar os fatores de confusão nos estudos realizados⁴³.

As complicações microvasculares da DM são as principais contribuidoras para a mortalidade relacionada à doença, englobando condições como retinopatia, cegueira, doença renal crônica e amputação das extremidades dos membros inferiores^{44,45}. No que tange às complicações macrovasculares, as doenças cerebrovasculares e cardiovasculares entram como principais causas de morbimortalidade^{44,45}. Além disso, os pacientes com epilepsia possuem aumento significativo do risco de desenvolver tais complicações⁴³.

3.4. Tabagismo

O tabagismo ativo é um grande fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular arterosclerótica, com sua cessação estando comprovadamente relacionada com o aumento da saúde cardiovascular e com a diminuição da mortalidade⁴⁶⁻⁴⁸.

A maior parte dos estudos existentes que relacionam o tabagismo e a epilepsia abordam a prevalência deste hábito nas populações. A quase totalidade desses estudos observa uma prevalência superior, ou pelo menos semelhante, na população com epilepsia primária quando em comparação com a população geral, embora o motivo para tal permaneça incerto⁴⁹⁻⁵².

A relação inversa também vem sendo estudada. Um *paper* analítico utilizou-se de randomização mendeliana a partir de uma revisão sistemática da literatura, e trouxe o tabagismo como um importante fator de risco para o desenvolvimento de epilepsia na vida adulta⁵³. Ainda que outros estudos tenham achado resultados semelhantes, o mesmo não pode ser dito em relação ao desenvolvimento de epilepsia farmacorresistente, que ainda possui resultados contraditórios e limitados⁵⁴.

Em relação aos hábitos associados ao tabagismo, como quantidade de cigarros ao dia, duração do tabagismo e barreiras para sua cessação, pacientes com e sem epilepsia não possuem diferenças significativas⁵⁵. Embora deva-se ter atenção quanto aos métodos farmacológicos de cessação do tabagismo, haja visto que a Bupropiona encontra-se contraindicada para essa população⁵⁶.

Modelos animais reforçam a relação entre tabagismo e crises epiléticas. Diante dos compostos do tabaco e de sua fumaça, a maior parte dos estudos engloba os efeitos da nicotina sobre a indução e potencialização das crises, bem como sua influência sobre a diminuição do efeito de alguns anticrises^{52,54}.

A nicotina é o principal aditivo químico do tabaco relacionado com a dependência, tendo se apresentado como um pró-convulsivante em modelos animais^{57,58}. Seu efeito é atribuído principalmente à ativação de receptores nicotínicos no cérebro e de núcleos colinérgicos no tronco cerebral e prosencéfalo basal^{57,58}. Embora o mecanismo não seja completamente elucidado, sabe-se do papel desses agentes no tônus cortical, o que poderia induzir uma crise.

Em contraponto, a nicotina foi associada com um efeito anticonvulsivante em um tipo especial de síndrome epilética, a Epilepsia Hipermotora Relacionada ao Sono (EHRS)⁵⁹⁻⁶¹. Nesta condição, existem mutações na subunidade dos receptores nicotínicos cerebrais que proporcionam as crises. A nicotina age dessensibilizando os receptores, quando em exposição prolongada e contínua, promovendo um controle maior dos episódios epiléticos⁵⁹⁻⁶¹.

Considerando as demais substâncias encontradas na fumaça do tabaco, de maneira generalizada parecem se relacionar com a indução de crises ou com a alteração no metabolismo de drogas anticrises⁶², embora não existam estudos mais aprofundados que comprovem ou elaborem melhor essa relação⁵².

Ademais, diante da crescente modificação das formas de tabagismo, se mostrou indispensável a avaliação da influência de cigarros eletrônicos e *vapes* contendo nicotina nas

crises. Por seu uso ser mais prevalente na população jovem, um estudo envolvendo adolescentes observou que a influência do componente nicotina sobre as crises epilépticas ocorre não somente no fumo de tabaco, como também nos dispositivos eletrônicos⁶³.

3.5. Obesidade

A obesidade é notadamente reconhecida como um fator de risco isolado para a ocorrência de eventos cardiovasculares, uma vez que exerce influência significativa sobre o metabolismo da insulina, provoca disfunção endotelial, contribui para o estado de inflamação crônica, promove calcificação das artérias coronárias, ativa cascatas de coagulação e altera o funcionamento do SNS⁶⁴. Ademais, é considerada um fator de risco independente para o desenvolvimento de hipertensão, diabetes mellitus e neoplasias malignas⁶⁵.

Estudos demonstraram que pacientes com epilepsia apresentam risco mais elevado de desenvolver obesidade e síndrome metabólica, associando essa condição a fatores metabólicos e ao uso de fármacos anticrises (FACs), além de considerar a influência de fatores comportamentais, sociais e ambientais como contribuintes significativos⁶⁶⁻⁶⁹. Entretanto, inexistem evidências conclusivas que indiquem uma relação causal direta da epilepsia sobre a obesidade, o que torna essa interação extremamente complexa.

Mesmo os mecanismos da relação indireta entre a obesidade e a epilepsia permanecem incertos. Atualmente, a pesquisa se encontra na ação dos FACs sobre o ganho de peso, com ênfase no Valproato de sódio, medicação amplamente utilizada devido a seu custo-benefício⁷⁰. Com exceção dessa droga, as demais FACs apresentam uma relação controversa com a obesidade, com alguns estudos indicando perda de peso, enquanto outros não encontram um elo significativo⁷⁰. Conforme descrito, os fatores comportamentais e sociais são considerados relevantes na literatura, a qual demonstra menos atividade física, educação parental e qualidade de vida nos pacientes com epilepsia, o que se relaciona com maior índice de obesidade⁷¹.

Embora o mesmo não esteja comprovado com os adultos com epilepsia, entre os adolescentes encontra-se uma relação bidirecional da obesidade com a epilepsia^{67,72}. Além disso, estudos demonstraram que os pacientes epilépticos com obesidade possuem um risco aumentado de desenvolvimento de epilepsia farmacorresistente⁷³. Em decorrência deste achado, alguns pesquisadores têm se proposto a investigar a influência da obesidade no desenvolvimento de epilepsia. A obesidade está associada com alterações morfológicas e funcionais no cérebro, influenciando vias neuroendócrinas, especialmente em função da ativação de cascatas inflamatórias⁷⁰. A meta-análise conduzida por Li YX et al. (2024)⁷⁰ revisou

estudos relevantes sobre as condições, evidenciando uma resposta neuroinflamatória induzida pelo aumento do estresse oxidativo, elevação de prostaglandinas E2, liberação de interleucinas 1, 6, 8 e 18, fator de necrose tumoral (TNF) e proteína C reativa (PCR). Uma vez que um dos mecanismos propostos para a fisiopatologia da epilepsia envolve a ativação de vias inflamatórias²⁹, existe a possibilidade de uma intersecção entre a obesidade e o desenvolvimento da doença, indicando necessidade de investigações mais aprofundadas.

3.6. Dislipidemia

Na corrente sanguínea existem lipídeos circulantes que desempenham funções essenciais, como fonte de energia, suporte estrutural e precursores de hormônios esteróides e ácidos biliares⁷⁴. Os lipídeos, incluindo triglicerídeos e colesterol, são envoltos por apolipoproteínas, formando lipoproteínas como quilomícron, lipoproteína de baixa densidade (LDL), lipoproteína de alta densidade (HDL) e lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL). Pacientes com epilepsia apresentam um risco aumentado de desenvolvimento de hiperlipidemia, fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de doenças ateroscleróticas e DVC⁷⁵.

Diversos fatores associados à epilepsia podem piorar o perfil lipídico dos pacientes, como pouca atividade física, dietas inadequadas e obesidade, todos relacionados à síndrome metabólica^{76,77}. Além disso, os FACs indutores do citocromo P450, como Carbamazepina e Fenitoína, estão fortemente associados à elevação de lipídeos séricos^{78,79}. Por outro lado, um FAC não indutor do citocromo P450, o Ácido Valpróico, possui evidências demonstrando que pode aumentar os níveis de triglicerídeos e lipoproteínas em pacientes com uso prolongado, embora um perfil lipídico detalhado dos pacientes ainda não tenha sido descrito na literatura.⁸⁰

O perfil lipídico mais adequado para o controle das crises em pacientes epiléticos é tema de debate em diversos estudos, apresentando resultados contraditórios. Enquanto estudos observacionais sugerem que a elevação dos lipídeos se associa ao aumento do risco de crises, investigações clínicas recentes associam o aumento deliberado dos níveis lipídicos, por meio de dietas cetogênicas, com redução da frequência das crises⁸¹⁻⁸³. Para elucidar a relação ambígua da literatura, Liang et al. (2023)⁷⁴ conduziram um estudo randomizado em que não se identificou uma relação direta entre o perfil lipídico do paciente epilético e drogas redutoras de lipídeos, como os inibidores da HMG-CoA redutase, com aumento do risco de epilepsia. O artigo sugere limitações nos estudos observacionais que associam piora das crises à

hiperlipidemia, destacando a presença de múltiplos fatores de confusão não considerados, como consumo de álcool, obesidade e outras comorbidades.

3.7. Intervenções terapêuticas e o risco cardiovascular

3.7.1. Fármacos anticrises

Os FACs representam a primeira linha de tratamento dos pacientes com epilepsia, sendo eficazes em até 70% dos casos⁷. De maneira geral, é possível dividir os FACs em fármacos que induzem a superfamília do citocromo P450 (CYP450), presente no fígado, e os que não promovem essa indução. Contudo, esta terapia pode ser um fator que contribui negativamente para a saúde cardiovascular do paciente com epilepsia, uma vez que possuem efeitos sobre o perfil lipídico e massa corporal dos usuários⁷⁵.

A literatura relaciona o efeito dos FACs indutores da CYP450, como a Carbamazepina, Fenitoína e o Fenobarbital⁸⁴, sobre as vias de síntese do colesterol, resultando no aumento de LDL e colesterol total^{85,86}. Outros estudos relacionam essas drogas com aumento da homocisteína e proteína C reativa, proteínas inflamatórias relacionadas com doenças cardíacas e AVE¹⁸. Outros estudos reforçam os achados anteriores, observando uma melhora no perfil lipídico dos pacientes que realizaram a troca das medicações indutoras por não-indutoras^{75,79}. O mecanismo relacionado à hiperlipidemia ainda não está completamente compreendido. Contudo, sugere-se que essas FACs também induzam a lanosterol 14- α -demetilase (CYP51A1), enzima membro da superfamília CYP envolvida com a síntese de colesterol^{18,86}. Todavia, estudos mais recentes se mostram contraditórios às implicações cardiovasculares dos FACs indutores, não encontrando diferenças estatisticamente significativas entre as medicações sobre o aumento do risco cardiovascular^{87,88}. Sugere-se que a sobreposição de fatores de risco no paciente epilético em uso de FACs, bem como algumas limitações próprias dos estudos, possam contribuir para a disparidade de achados dessa relação^{87,88}.

Os FACs estão sendo relacionados, também, com o ganho de peso e com a obesidade⁷⁰ (Tabela 2), um fator de risco isolado para o risco cardiovascular⁶⁴. Um dos fármacos mais pesquisados sobre a influência no ganho de peso é o Valproato de sódio, muito utilizado na prática clínica por seu custo-benefício. Numerosos estudos estabeleceram a relação dessa medicação com o aumento do índice de massa corporal (IMC), aumento de lipídeos, distúrbios endócrinos e resistência insulínica^{86,89}. Ainda assim, os mecanismos que promovem a obesidade permanecem incertos.

Tabela 2 – Efeitos dos fármacos anticrises na obesidade.

Categoria	Ganho de peso	Perda de peso
FACs 1ª geração	VPA, CBZ, PHT, CLB, ESM, PB	-
FACs 2ª geração	OXC, GABA, PGB	TPM, LTG
FACs 3ª geração	LCM, PER	ZNS, FENF

FONTE: Li YX et al. (2024)⁷⁰. Legenda: Fármacos anticrises (FACs), Valproato de sódio (VPA), Carbamazepina (CBZ), Fenitoína (PHT), Clobazam (CLB), Etossuximida (ESM), Fenobarbital (PB), Oxcarbazepina (OXC), Gabapentina (GABA), Pregabalina (PGB), Topiramato (TPM), Lamotrigina (LTG), Lacosamida (LCM), Perampanel (PER), Zonisamida (ZNS), Fenfluramina (FENF).

Embora os mecanismos exatos da influência dos FACs sobre o perfil lipídico e a obesidade não sejam completamente elucidados, e ainda exista controvérsias sobre sua real influência, é fundamental que o profissional da saúde realize uma avaliação cardiovascular para identificar o impacto do FAC e/ou de sua substituição sobre o paciente.

3.7.2. Dieta cetogênica

A dieta cetogênica (DC) refere-se a um conjunto de dietas caracterizadas pelo elevado teor de gorduras e uma reduzida ingestão de carboidratos, sendo um recurso utilizado no tratamento de epilepsias farmacorresistentes em pacientes selecionados^{90,91}. Embora seja utilizada há muito tempo, datando até mesmo de tempos bíblicos⁹², os primeiros estudos científicos sobre a DC foram iniciados em 1998, focando em crianças e adolescentes. Atualmente, o tema vem sendo explorado também em indivíduos adultos, apresentando resultados promissores⁹³⁻⁹⁵.

Ainda que os mecanismos pelos quais a DC reduz a frequência das crises ainda não estejam completamente elucidados⁹¹, acredita-se que a dieta promova alterações na quantidade de neurotransmissores, incluindo o aumento na disponibilidade de ácido aminobutírico (GABA), elevação da adenosina e redução da glicemia^{90,96}.

Todavia, devido ao alto teor de gorduras e colesterol, a DC pode provocar modificações no perfil lipídico do paciente⁹⁷. Tratamentos prolongados, em especial os superiores a 3 meses, têm sido associados com danos na função vascular e elevação dos níveis de LDL e colesterol

total. Contudo, evidências sugerem que os parâmetros lipídicos tendem à normalização após um ano de acompanhamento⁹⁰.

A *American Heart Association* (AHA) recomenda níveis de ingestão de gorduras saturadas muito menores do que os propostos pela DC. No entanto, alguns estudos sugerem que a restrição de carboidratos na dieta pode contrabalancear os efeitos deletérios da hiperlipidemia⁹⁰. Um estudo brasileiro utilizou o ERG de Framingham e o QRISK3 para avaliar o risco cardiovascular dos indivíduos submetidos à DC, e constatou que os pacientes mantiveram baixo risco cardiovascular, apesar do aumento do colesterol total e do LDL, o que pode se dever à normalização dos demais parâmetros utilizados nos escores, bem como a perda de peso e diminuição da glicemia⁹⁸. Vale ressaltar que não foram realizados exames para a detecção de placas ateroscleróticas durante a pesquisa, as quais representam um dos principais fatores de risco para DVC.

É fundamental evidenciar que os poucos estudos existentes sobre a DC possuem limitações, especialmente devido ao número reduzido de participantes, podendo comprometer a qualidade das evidências⁹⁷. Além disso, diante dos dados conflitantes da literatura, a saúde cardiovascular dos pacientes em DC mantém-se como uma barreira para a restrição de sua aplicação na prática clínica de indivíduos adultos. Ainda assim, a DC permanece como uma opção relevante e válida para pacientes com epilepsia farmacorresistente, embora sejam necessários mais estudos para a elucidação dos riscos que a terapia pode prover.

3.7.3. Implantação de estimulador do nervo vago

A realização da cirurgia de implantação do estimulador do nervo vago (ENV) é uma abordagem terapêutica utilizada em pacientes com epilepsia farmacorresistente. Esse procedimento pode ser realizado de maneira manual ou elétrica, embora a forma de ENV melhor avaliada cientificamente seja a de implantação de eletrodos na região lateral do pescoço. Os eletrodos são responsáveis pelo disparo de estímulos intermitentes, possuindo moderado benefício no controle das crises^{99,100}. Artigos relevantes têm avaliado o impacto da ENV sobre a função cardiovascular autonômica e seu impacto na hemodinâmica dos pacientes. Em suma, observou-se discreto aumento na modulação simpática cardiovascular, com elevação das pressões arteriais sistólica e diastólica, embora sem alteração relevante na hemodinâmica¹⁰¹⁻¹⁰³.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A intersecção entre a epilepsia e doenças cardiovasculares é evidenciada na literatura pelo aumento nos fatores de risco cardiovascular, afetando especialmente os pacientes farmacorresistentes. A maior parte dos fatores de risco são mais prevalentes no indivíduo com epilepsia, muitas vezes sendo relacionados com fatores psicossociais, como sedentarismo, dietas inadequadas e baixa atividade física.

Em particular, a HAS possui relação complexa com a epilepsia, possuindo prevalência similar à da população geral, porém com evidências sugerindo uma possível indução de crises pelo estado de hipertensão. Mecanismos como ativação de SRA e neuroinflamação são áreas promissoras de investigação futura, destacando inclusive possíveis potenciais terapêuticos com o controle da pressão arterial a partir de drogas utilizadas no cotidiano médico, como iECA e BRA. As lesões neurológicas a partir de eventos agudos relacionados à HAS também sugeriram potencial epileptogênico, induzindo crises que podem, ou não, se tornarem recorrentes.

De maneira semelhante, os efeitos do tabagismo sobre as crises é tema complexo e muito preocupante, especialmente devido aos estudos que sugerem a nicotina como uma substância pró-convulsivante na maioria das classificações da epilepsia. Além do mais, a popularização dos cigarros eletrônicos e vapes torna o estudo das implicações do tabagismo ainda mais urgente, devido ao potencial danoso à população mais jovem.

A obesidade e a hiperlipidemia andam juntas na avaliação do paciente, com a primeira sendo fator de risco direto para o desenvolvimento da segunda. Além do mais, ambas são mais prevalentes nessa população, são influenciadas por fatores psicossociais e possuem relação intrigante com a medida terapêutica mais amplamente utilizada no manejo clínico do paciente epilético, o uso de fármacos anticrises.

Assim, a compreensão dos efeitos deletérios das FACs na epilepsia é crucial para o correto manejo clínico do paciente, devendo o médico levar em consideração os efeitos sobre o sistema cardiovascular, visando a promoção de saúde de forma integrada. Estudos sugerem influência sobre o ganho de peso, piora do perfil lipídico e aumento de proteínas inflamatórias, embora isso esteja em mudança devido a estudos mais recentes demonstrando resultados contraditórios. Haja visto, inclusive, a DC ser uma medida terapêutica comprovadamente relacionada à diminuição de crises em epilepsias farmacorresistentes, ainda que esta possua potencial de alteração do perfil lipídico no início da dieta.

Em suma, os pacientes com epilepsia encontram-se em maior risco cardiovascular quando se analisam os fatores de forma individualizada, bem como possuem maior prevalência de morte precoce a qual se relaciona fortemente com DVC. Tais evidências destacam a importância da avaliação cardiovascular em todos os pacientes com epilepsia, mesmo que dentro do consultório neurológico, visando mitigar as complicações cardiovasculares que podem acometer o paciente. Além disso, a investigação contínua e clarificação da relação entre os fatores de risco e sua influência sobre a epilepsia são cruciais para otimizar as estratégias preventivas e o manejo clínico do paciente.

5. REFERÊNCIAS

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475–482.
2. World Health Organization. Epilepsy [Internet]. World Health Organization. 2024. [acesso em 2024 Jul 3]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/epilepsy>.
3. Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185-191.
4. Beghi E, Giussani G, Nichols E, Abd-Allah F, Abdela J, Abdelalim A, et al. Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18(4):357–75.
5. Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, Patten SB, Kwon CS, Dykeman J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*. 2016;88(3):296–303.
6. ILAE. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512–21.
7. Sultana B, Panzini MA, Veilleux Carpentier A, Comtois J, Rioux B, Gore G, et al. Incidence and prevalence of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2021;96(17):805-17.
8. Kalilani L, Sun X, Pelgrims B, Noack-Rink M, Villanueva V. The epidemiology of drug-resistant epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*. 2018;59(12):2179-2193.
9. Perucca, P, Gilliam FG. Adverse effects of antiepileptic drugs. *The Lancet Neurology*. 2012;11(9):792–802.
10. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77.
11. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E, Hauser WA, Hesdorffer DC, Newton CR, et al. Epidemiology commission of the International League Against Epilepsy. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: a systematic review from the mortality task force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(1):17–26.

12. Zhuo L, Zhang Y, Zielke HR, Levine B, Zhang X, Chang L, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: evaluation of forensic autopsy cases. *Forensic Sci Int.* 2012;223(1–3):171–175.
13. DeGiorgio CM, Curtis AT, Hertling D, Kerr WT, Markovic D. Changes in epilepsy causes of death: a US population study. *Acta Neurol Scand.* 2021;144(5):478–85.
14. Verrier RL, Pang TD, Nearing BD, Schachter SC. The Epileptic Heart: concept and clinical evidence. *Epilepsy Behav.* 2020;105:106946.
15. Kannel WB, Wolf PA, Garrison RJ. Framingham Heart Study, 30 Year Follow-Up. Bethesda, MD: US Department of Health and Human Services; 1987. Section 34: Some risk factors related to the annual incidence of cardiovascular disease and death in pooled repeated biennial measurements.
16. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Atualização da Diretriz de Prevenção Cardiovascular da Sociedade Brasileira de Cardiologia - 2019. *Arq Bras Cardiol.* 2021;113(4):787-891.
17. Mayer J, Fawzy AM, Bisson A, Pasi M, Bodin A, Vigny P, et al. Epilepsy and the risk of adverse cardiovascular events: a nationwide cohort study. *Eur J Neurol.* 2024;31(3):e16116.
18. Gaertner ML, Mintzer S, DeGiorgio CM. Increased cardiovascular risk in epilepsy. *Front Neurol.* 2024;15:1339276.
19. Terman SW, Aubert CE, Hill CE, Skvarce J, Burke JF, Mintzer S. Cardiovascular disease risk, awareness, and treatment in people with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2021;117:107878.
20. Aishwarya J, Bobby Z, Nair PP, Sunitha VC, Menon V, Thalapalliyil K. Increased vascular risk factors, atherosclerosis, and psychological distress among indian adults with refractory epilepsy in comparison to well-controlled epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2023;145:109326.
21. Alver SK, Pan S, Mossavar-Rahmani Y, Sotres-Alvarez D, Evenson KR, Floyd JS, et al. Physical activity, cardiovascular status, mortality, and prediabetes in hispanic and non-hispanic adults. *JAMA Netw Open.* 2024;7(6):e2415094.
22. Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives. *Lancet Neurol.* 2016;15:106–15.
23. Nass RD, Hampel KG, Elger CE, Surges R. Blood pressure in seizures and epilepsy. *Front Neurol.* 2019;10:501.

24. Shah RA, Chahal CAA, Ranjha S, Sharaf Dabbagh G, Asatryan B, Limongelli I, et al. Cardiovascular disease burden, mortality, and sudden death risk in epilepsy: a UK biobank study. *Can J Cardiol.* 2024;40(4):688-695.
25. Stefanidou M, Himali JJ, Devinsky O, Romero JR, Ikram MA, Beiser AS, et al. Vascular risk factors as predictors of epilepsy in older age: The Framingham Heart Study. *Epilepsia.* 2022;63(1):237-243.
26. Tchekalarova J, Loyens E, Smolders I. Effects of AT1 receptor antagonism on kainate-induced seizures and concomitant changes in hippocampal extracellular noradrenaline, serotonin, and dopamine levels in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Epilepsy Behav.* 2015;46:66–71.
27. Johnson EL, Krauss GL, Lee AK, Schneider ALC, Dearborn JL, Kucharska-Newton AM, et al. Association between midlife risk factors and late-onset epilepsy: results from the atherosclerosis risk in communities study. *JAMA Neurol.* 2018;75(11):1375–1382.
28. Gasparini S, Ferlazzo E, Sueri C, Cianci V, Ascoli M, Cavalli SM, et al; Epilepsy Study Group of the Italian Neurological Society. Hypertension, seizures, and epilepsy: a review on pathophysiology and management. *Neurol Sci.* 2019;40(9):1775-1783.
29. Sun H, Wu H, Yu X, Zhang G, Zhang R, Zhan S, et al. Angiotensin II and its receptor in activated microglia enhanced neuronal loss and cognitive impairment following pilocarpine-induced status epilepticus. *Mol Cell Neurosci.* 2015;65:58–67.
30. Stupin A, Drenjancevic I, Rasic L, Cosic A, Stupin M. A cross-talk between the renin-angiotensin and adrenergic systems in cardiovascular health and disease. *Southeast Eur Med J.* 2017;1(1):90–107.
31. Szczurkowska PJ, Polonis K, Becari C, Hoffmann M, Narkiewicz K, Chrostowska M. Epilepsy and hypertension: the possible link for sudden unexpected death in epilepsy? *Cardiol J.* 2021;28(2):330-335.
32. Ferlazzo E, Gasparini S, Beghi E, Sueri C, Russo E, Leo A, et al; Epilepsy Study Group of the Italian Neurological Society. Epilepsy in cerebrovascular diseases: review of experimental and clinical data with metaanalysis of risk factors. *Epilepsia.* 2016;57(8):1205–1214.
33. Serafini A, Gigli GL, Gregoraci G, Janes F, Cancelli I, Novello S, et al. Are early seizures predictive of epilepsy after a stroke? Results of a population-based study. *Neuroepidemiology.* 2015;45:50–58.
34. Galovic M, Döhler N, Erdélyi-Canavese B, Felbecker A, Siebel P, Conrad J, et al. Prediction of late seizures after ischaemic stroke with a novel prognostic model (the

- SeLECT score): a multivariable prediction model development and validation study. *The Lancet Neurology*. 2018;17:143–152.
35. Regenhardt RW, Das AS, Lo EH, Caplan LR. Advances in understanding the pathophysiology of lacunar stroke: a review. *JAMA Neurol*. 2018;75(10):1273–1281.
 36. Ter Telgte A, van Leijsen EMC, Wiegertjes K, Klijn CJM, Tuladhar AM, de Leeuw FE. Cerebral small vessel disease: from a focal to a global perspective. *Nat Rev Neurol*. 2018;14(7):387–398.
 37. Santos IP, Bellolio JMA, Rodrigues GO, Bellolio JIA, Souza LF, Servino PCSS, et al. Síndrome da encefalopatia posterior reversível: aspectos clínicos e de neuroimagem. *Braz J Dev*. 2022;8(10).
 38. Datar S, Singh T, Rabinstein AA, Fugate JE, Hocker S. Long-term risk of seizures and epilepsy in patients with posterior reversible encephalopathy syndrome. *Epilepsia*. 2015;56:564–568.
 39. Heo K, Cho KH, Lee MK, Chung SJ, Cho YJ, Lee BI. Development of epilepsy after posterior reversible encephalopathy syndrome. *Seizure*. 2016;34:90–94.
 40. Viloria-Alebesque A, Bellosta-Diago E, Navarro-Pérez MP, Santos-Lasaosa S, Mauri-Llerda JÁ. Circadian rhythm of blood pressure in patients with drug-resistant mesial temporal lobe epilepsy. *Seizure*. 2023;108:43-48.
 41. Faria MT, Rodrigues S, Campelo M, Dias D, Rego R, Rocha H, et al. Heart rate variability in patients with refractory epilepsy: The influence of generalized convulsive seizures. *Epilepsy Res*. 2021;178:106796.
 42. Petersmann A, Müller-Wieland D, Müller UA, Landgraf R, Nauck M, Freckmann G, et al. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127:1–7.
 43. Li CC, Chang CC, Cherng YG, Lin CS, Yeh CC, Chang YC, et al. Risk and outcomes of diabetes in patients with epilepsy. *Sci Rep*. 2021;11(1):18888.
 44. Haw JS, Shah M, Turbow S, Egeolu M, Umpierrez G. Diabetes complications in racial and ethnic minority populations in the USA. *Curr Diab Rep*. 2021;21(1):2.
 45. Bloomgarden Z, Chilton R. Diabetes and stroke: an important complication. *J Diabetes*. 2021;13(3):184-190.
 46. Hasegawa K, Komiyama M, Takahashi Y. Obesity and cardiovascular risk after quitting smoking: the latest evidence. *Eur Cardiol*. 2019;14(1):60-61.
 47. Crea F. Stop smoking and sleep well to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2021;42(40):4097-4100.

48. Møller AL, Andersson C. Importance of smoking cessation for cardiovascular risk reduction. *Eur Heart J*. 2021;42(40):4154-4156.
49. Torriani O, Vuilleumier F, Perneger T, Despland PA, Maeder M, Héritier-Barras AC, et al. Epilepsy and tobacco smoking: a cross-sectional study. *J Neurol*. 2016;263(10):2057-64.
50. Sapkota S, Kobau R, Croft JB, King BA, Thomas C, Zack MM. Prevalence and trends in cigarette smoking among adults with epilepsy - United States, 2010-2017. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2020;69(47):1792-1796.
51. Cui W, Zack MM, Kobau R, Helmers SL. Health behaviors among people with epilepsy - results from the 2010 National Health Interview Survey. *Epilepsy Behav*. 2015;44:121-6.
52. Rong L, Frontera AT Jr, Benbadis SR. Tobacco smoking, epilepsy, and seizures. *Epilepsy Behav*. 2014;31:210-8.
53. Yuan S, Tomson T, Larsson SC. Modifiable risk factors for epilepsy: a two-sample Mendelian randomization study. *Brain Behav*. 2021;11(5):e02098.
54. Johnson AL, McLeish AC, Shear PK, Sheth A, Privitera M. The role of cigarette smoking in epilepsy severity and epilepsy-related quality of life. *Epilepsy Behav*. 2019;93:38-42.
55. Johnson AL, McLeish AC, Shear PK, Privitera M, Luberto CM. Smokers with and without epilepsy show similar smoking rate, dependence level, cessation attempts, and motives. *Transl Behav Med*. 2021;11(4):1023-1029.
56. Selby P, Zawertailo L. Tobacco addiction. *N Engl J Med*. 2022;387(4):345-54.
57. Becchetti A, Grandi LC, Cerina M, Amadeo A. Nicotinic acetylcholine receptors and epilepsy. *Pharmacol Res*. 2023;189:106698.
58. Narrett JA, Khan W, Funaro MC, Moeller JJ. How do smoking, vaping, and nicotine affect people with epilepsy and seizures? A scoping review protocol. *PLoS One*. 2023;18(7):e0288120.
59. Nichols WA, Henderson BJ, Marotta CB, Yu CY, Richards C, Dougherty DA, et al. Mutation linked to autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy reduces low-sensitivity $\alpha 4\beta 2$, and increases $\alpha 5\alpha 4\beta 2$, nicotinic receptor surface expression. *PLoS One*. 2016;11:e0158032.
60. Fox J, Thodeson DM, Dolce AM. Nicotine: a targeted therapy for epilepsy due to nAChR gene variants. *J Child Neurol*. 2021;36:371-377.

61. Lossius K, de Saint Martin A, Myren-Svelstad S, Bjørnvold M, Minjen G, Seegmuller G, et al. Remarkable effect of transdermal nicotine in children with CHRNA4-related autosomal dominant sleep-related hypermotor epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2020;105:106944.
62. Reinsberger C, Dorn T, Krämer G. Smoking reduces serum levels of lamotrigine. *Seizure.* 2008;17:651–653.
63. Faulcon LM, Rudy S, Limpert J, Wang B, Murphy I. Adverse experience reports of seizures in youth and young adult electronic nicotine delivery systems users. *J Adolesc Health.* 2020;66:15–17.
64. Cercato C, Fonseca FA. Cardiovascular risk and obesity. *Diabetol Metab Syndr.* 2019;11:74.
65. Bell WL. Maternal obesity and epilepsy. *JAMA Neurol.* 2017;74(6):637-639.
66. Nazish S. Obesity and metabolic syndrome in patients with epilepsy, their relation with epilepsy control. *Ann Afr Med.* 2023;22(2):136-144.
67. Zhou K, Yang H, Chen R, Wang W, Qu Z. Causal relationship among obesity and body fat distribution and epilepsy subtypes. *Front Neurol.* 2022;13:984824.
68. Arya R, Gillespie CW, Cnaan A, Devarajan M, Clark P, Shinnar S, et al. Obesity and overweight as CAE comorbidities and differential drug response modifiers. *Neurology.* 2016;86(17):1613–21.
69. Lee DH, Kim SY, Park JE, Jeon HJ, Park JH, Kawachi I. Nationwide trends in prevalence of underweight, overweight, and obesity among people with disabilities in South Korea from 2008 to 2017. *Int J Obes (Lond).* 2022;46(3):613–622.
70. Li YX, Guo W, Chen RX, Lv XR, Li Y. The relationships between obesity and epilepsy: A systematic review with meta-analysis. *PLoS One.* 2024;19(8):e0306175.
71. SudhindraVooturi, Lakshmi ANR, Jayalakshmi S. Evaluation of factors influencing obesity and the effect of a 12-week home-based exercise program in people with epilepsy-Randomized control trial. *Epilepsy Behav.* 2020;110:107148.
72. Lai W, Shen N, Zhu H, He S, Yang X, Lai Q, et al. Identifying risk factors for polycystic ovary syndrome in women with epilepsy: a comprehensive analysis of 248 patients. *J Neuroendocrinol.* 2023;35(3):e13250.
73. Chen M, Wu X, Zhang B, Shen S, He L, Zhou D. Associations of overweight and obesity with drug-resistant epilepsy. *Seizure.* 2021;92:94-99.

74. Liang Z, Zhao L, Lou Y, Liu S. Causal effects of circulating lipids and lipid-lowering drugs on the risk of epilepsy: a two-sample Mendelian randomization study. *QJM*. 2023;116(6):421-428.
75. Mintzer S, Yi M, Hegarty S, Maio V, Keith S. Hyperlipidemia in patients newly treated with anticonvulsants: a population study. *Epilepsia*. 2020;61:259–266.
76. Verrier RL, Pang TD, Nearing BD, Schachter SC. Epileptic heart: a clinical syndromic approach. *Epilepsia*. 2021;62(8):1780-1789.
77. Verrier RL, Schachter SC. The Epileptic Heart Syndrome: epidemiology, pathophysiology and clinical detection. *Epilepsy Behav Rep*. 2024;27:100696.
78. Mintzer S, Trinka E, Kraemer G, Chervoneva I, Werhahn KJ. Impact of carbamazepine, lamotrigine, and levetiracetam on vascular risk markers and lipid-lowering agents in the elderly. *Epilepsia*. 2018;59:1899–1907.
79. Mintzer S, Miller R, Shah K, Chervoneva I, Nei M, Skidmore C, et al. Long-term effect of antiepileptic drug switch on serum lipids and C-reactive protein. *Epilepsy Behav*. 2016;58:127–132.
80. Li R, Qin X, Liang X, Liu M, Zhang X. Lipidomic characteristics and clinical findings of epileptic patients treated with valproic acid. *J Cell Mol Med*. 2019;23(9):6017-6023.
81. Harnod T, Chen HJ, Li TC, Sung FC, Kao CH. A high risk of hyperlipidemia in epilepsy patients: a nationwide population-based cohort study. *Ann Epidemiol* 2014;24:910–4.
82. Quintana-Pájaro LJ, Ramos-Villegas Y, Cortecero-Sabalza E, Joaquim AF, Agrawal A, Narvaez-Rojas AR, et al. The effect of statins in epilepsy: a systematic review. *J Neurosci Rural Pract* 2018;9:478–86.
83. Elia M, Klepper J, Leiendecker B, Hartmann H. Ketogenic diets in the treatment of epilepsy. *Curr Pharm Des* 2018;23:5691–701.
84. Zaccara G, Perucca E. Interactions between antiepileptic drugs, and between antiepileptic drugs and other drugs. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):409-31.
85. Arend J, Kegler A, Caprara ALF, Almeida C, Gabbi P, Pascotini ET, et al. Depressive, inflammatory, and metabolic factors associated with cognitive impairment in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;86:49–57.
86. Yamamoto Y, Terada K, Takahashi Y, Imai K, Kagawa Y, Inoue Y. Influence of antiepileptic drugs on serum lipid levels in adult epilepsy patients. *Epilepsy Res*. 2016;127:101–6.

87. Lee-Lane E, Torabi F, Lacey A, Fonferko-Shadrach B, Harris D, Akbari A, et al. Epilepsy, antiepileptic drugs, and the risk of major cardiovascular events. *Epilepsia*. 2021;62(7):1604–1616.
88. Mayer J, Mbizvo GK, Bucci T, Marson A, Lip GYH. Association of antiseizure medications and adverse cardiovascular events: a global health federated network analysis. *Epilepsia*. 2024;65(5):1264-1274.
89. Rehman T, Sachan D, Chitkara A. Serum insulin and leptin levels in children with epilepsy on valproate-associated obesity. *J Pediatr Neurosci*. 2017;12(2):135–137.
90. Neves GS, Lunardi MS, Lin K, Rieger DK, Ribeiro LC, Moreira JD. Ketogenic diet, seizure control, and cardiometabolic risk in adult patients with pharmaco-resistant epilepsy: a review. *Nutr Rev*. 2021;79(8):931-944.
91. Barzegar M, Afghan M, Tarmahi V, Behtari M, Rahimi Khamaneh S, Raeisi S. Ketogenic diet: overview, types, and possible anti-seizure mechanisms. *Nutr Neurosci*. 2021;24(4):307-316.
92. Wheless JW. History and origin of the ketogenic diet. *Epilepsy Ketogenic Diet*. 2008;49:3–5.
93. Vining EP, Freeman JM, Ballaban-Gil K, Camfield CS, Camfield PR, Holmes GL, et al. A multicenter study of the efficacy of the ketogenic diet. *Arch. Neurol*. 1998;55:1433–1437.
94. Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet 1998: A prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics*. 1998;102:1358–1363.
95. Ye F, Li XJ, Jiang WL, Sun HB, Liu J. Efficacy of and patient compliance with a ketogenic diet in adults with intractable epilepsy: A meta-analysis. *J. Clin. Neurol*. 2015;11:26–31.
96. Zhu H, Bi D, Zhang Y, Kong C, Du J, Wu X, et al. Ketogenic diet for human diseases: the underlying mechanisms and potential for clinical implementations. *Signal Transduct Target Ther*. 2022;7(1):11.
97. Utamek-Koziot M, Czuczwar SJ, Januszewski S, Pluta R. Ketogenic diet and epilepsy. *Nutrients*. 2019;11(10):2510.
98. Neves GS, Lunardi MS, Gabiatti MP, Venske DKR, Ribeiro LC, Lin K, et al. Cardiometabolic risk and effectiveness of the modified Atkins ketogenic diet for adult patients with pharmaco-resistant epilepsies in a middle-income country. *Epilepsy Res*. 2020;160:106280.

99. Suresh G, Sirichai C, Leslie C, SooHo C, Bruce E, Jane H, et al. Neuromodulation therapy with vagus nerve stimulation for intractable epilepsy: a 2-year efficacy analysis study in patients under 12 years of age. *Epilepsy Res Treat.* 2016;2016:9709056.
100. Fernandez L, Gedela S, Tamber M, Sogawa Y. Vagus nerve stimulation in children less than 3 years with medically intractable epilepsy. *Epilepsy Res.* 2015;112:37–42.
101. Garamendi-Ruiz I, Acera M, Agundez M, Galbarriatu L, Marinas A, Pomposo I, et al. Cardiovascular autonomic and hemodynamic responses to vagus nerve stimulation in drug-resistant epilepsy. *Seizure.* 2017;45:56-60.
102. Garamendi-Ruiz I, Gómez-Esteban JC. Cardiovascular autonomic effects of vagus nerve stimulation. *Clin Auton Res.* 2019;29(2):183-194.
103. Cadeddu C, Deidda M, Mercuro G, Tuveri A, Muroli A, Nocco S, et al. Cardiovascular modulation during vagus nerve stimulation therapy in patients with refractory epilepsy. *Epilepsy Res.* 2010;92(2-3):145-52.

NORMAS ADOTADAS

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina, aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, **em 16 de junho de 2011.**