

SILVANA FILARDI

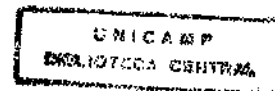
***NÍVEIS PLASMÁTICOS DE VITAMINA
D, DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E
ANTICONVULSIVANTES***

*Dissertação de Mestrado Apresentada ao Curso
De Pós-Graduação em Clínica Médica da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Mestre em Medicina, área de Clínica Médica*

ORIENTADOR: *Prof. Dr. João Francisco Marques Neto*

Campinas

1998



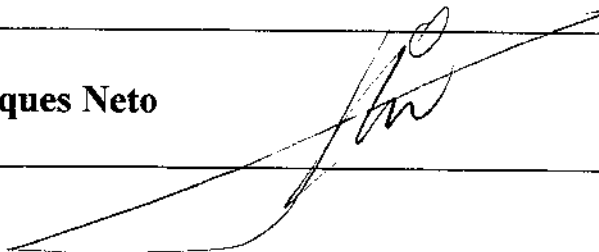
SILVANA FILARDI

***NÍVEIS PLASMÁTICOS DE
VITAMINA D, DENSIDADE
MINERAL ÓSSEA E
ANTICONVULSIVANTES***

*Campinas
1998*

Banca Examinadora da Dissertação de Mestrado

Orientador: João Francisco Marques Neto



Membros:

1

2

3

4

5

**Curso de Pós-Graduação em Medicina, área Clínica Médica, da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data:

Dedicatória

Aos meus pais, Hilda e Vicente que me conduziram com seu amor até aqui.

Ao meu marido, André, que com paciência e abnegação proporcionou-me esta realização pessoal.

Aos meus filhos, Renato e Livia , perdão pelas horas roubadas.

À minha irmã, Silmara, e melhor amiga, pelo exemplo de idealismo.

ROGATIVA DO SERVO

Senhor!

Dá-nos a força, mas não nos deixes humilhar os mais fracos.

Dá-nos a luz da inteligência, no entanto, ensina-nos a auxiliar aos irmãos que jazem nas sombras.

Dá-nos a calma, contudo, não nos consintas viver na condição das águas paradas.

Dá-nos a paciência, entretanto, não nos relegues à inércia.

Dá-nos a fé, mas não nos permitas o cultivo da intolerância.

Dá-nos a coragem, no entanto, livra-nos da imprudência.

Concede-nos, por fim, o conhecimento da harmonia e da perfeição que devemos buscar; não nos deixes, porém, na posição da Vênus de Milo, sempre maravilhosamente bela, diante do Mundo, mas sem braços para servir a ninguém.

ANDRÉ LUTZ

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. João Francisco Marques Neto responsável pela concretização deste sonho.

À Profª. Dra. Lúcia Helena Simões da Costa Paiva exemplo de dedicação e seriedade, pelo apoio e críticas valiosas.

Ao Prof. Dr. Luis Alberto Magna pela análise estatística.

Ao Prof. Dr. Percival D. Sampaio Barros, pelo exemplo de médico e professor.

À Profª. Dra Regina Maria Innocencio que facilitou o início desta tese, com seus conhecimentos e amizade.

A todos os docentes da Disciplina de Reumatologia pela acolhida e amizade.

Ao Prof. Dr. Carlos A. M. Guerreiro que me abriu as portas do ambulatório de epilepsia para coleta de dados.

Ao corpo de enfermagem do ambulatório de Neurologia, na pessoa da enfermeira Leda Fernandes, pela ajuda inestimável na coleta de dados.

Ao corpo de enfermagem do ambulatório de Reumatologia pela cooperação no recrutamento do grupo controle.

À Sandra Maria Grandin Pereira, biomédica do laboratório de endocrinologia pelos ensinamentos e colaboração.

Ao meu amigo Márcio Belli que colaborou na criação das figuras.

Aos pacientes e aos indivíduos do grupo controle pelo exemplo de solidariedade e dignidade.

LISTA DE QUADROS

- Quadro I - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes.
Distribuição dos pacientes em relação ao esquema terapêutico
utilizado..... 23
- Quadro II - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Tempo
de tratamento dos pacientes em monoterapia em relação ao
anticonvulsivante..... 23
- Quadro III - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes.
Distribuição dos pacientes segundo o anticonvulsivante e as médias
das doses utilizadas, em mono ou politerapia por período mínimo
de 5 anos..... 24
- Quadro IV - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes
Referências dos estudos com alterações no metabolismo do cálcio
e/ou do osso por autor, localização geográfica e latitude
(GRANDE ATLAS MUNDIAL, 1988)..... anexo 3

LISTA DE TABELAS

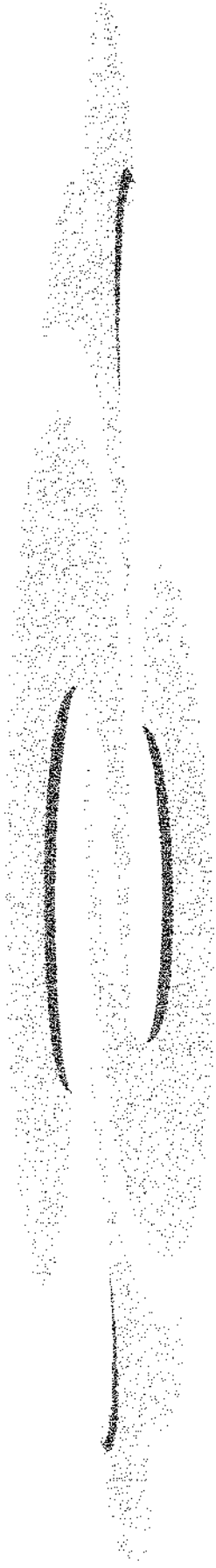
Tabela I - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Pacientes e controles comparados por idade, peso e altura.....	24
Tabela II - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Médias dos exames laboratoriais entre os grupos de pacientes e controles estudados.....	30
Tabela III - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Análise da variância do cálcio plasmático total, cálcio iônico e fosfatase alcalina nos pacientes em monoterapia com fenitoína, fenobarbital e carbamazepina.....	31
Tabela IV - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Comparação do níveis plasmáticos médios do cálcio total, cálcio iônico e fosfatase alcalina nos pacientes em monoterapia e politerapia.....	31
Tabela V - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Correlação entre o tempo de tratamento e os níveis plasmáticos de cálcio plasmático total, cálcio iônico, fósforo inorgânico e fosfatase alcalina.....	32
Tabela VI - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Correlação entre os valores médios do PTH e os níveis médios do cálcio plasmático total e os da 25(OH)VITD, no grupo de pacientes.	32
Tabela VII - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Médias da DMO expressas em valores absolutos entre os grupos de pacientes e controles, em cada região analisada.....	33
Tabela VIII - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Médias da densidade mineral óssea expressas em z-score do adulto jovem, entre os pacientes e controles, em cada região analisada.....	33

Tabela IX - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Análise da variância da densidade mineral óssea na coluna lombar (L2-L4) e no colo do fêmur, em função do tipo de droga dos pacientes em monoterapia.....	34
Tabela X - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Médias da densidade mineral óssea da coluna lombar e colo do fêmur entre os pacientes em politerapia (n=11) e em monoterapia (n=58).....	34
Tabela XI - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Correlação entre tempo de tratamento e densidade mineral óssea na coluna lombar (L2-L4) e colo do fêmur.....	34
Tabela XII - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Correlação entre a DMO da coluna lombar (L2-L4) e os níveis plasmáticos de cálcio iônico, fósforo inorgânico, fosfatase alcalina, PTH e idade dos pacientes.....	35
Tabela XIII - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Correlação entre a DMO do colo do fêmur e os níveis plasmáticos do cálcio plasmático total, cálcio iônico, fósforo inorgânico, fosfatase alcalina e PTH.....	35

SUMÁRIO

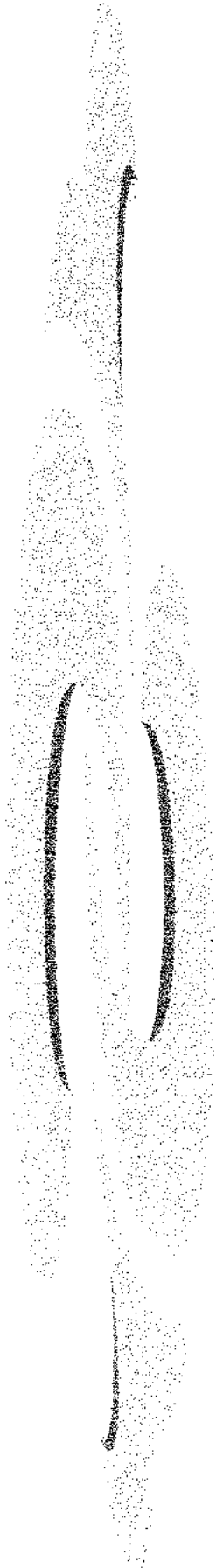
RESUMO	i
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Conhecimentos básicos essenciais.....	6
1.1.1. Principais alterações ósseas associadas ao uso de anticonvulsivantes.....	6
1.1.2. Metabolismo da vitamina D.....	8
1.1.3. Anticonvulsivantes e metabolismo do cálcio e da vitamina D.....	15
2. OBJETIVOS	18
3. SUJEITOS E MÉTODOS	20
3.1. Desenho do estudo.....	21
3.2. Critérios de inclusão na casuística.....	21
3.3. Critérios de admissão no grupo controle.....	21
3.4. Critérios de exclusão para a casuística e grupo controle.....	21
3.5. Caracterização da casuística.....	22
3.6. Caracterização do grupo controle.....	24
3.7. Coleta de dados.....	25
3.8. Variáveis estudadas.....	25
3.9. Análise estatística.....	27
3.10. Aspectos éticos.....	28

4. RESULTADOS	29
4.1. Laboratoriais.....	30
4.2. Densitométricos.....	32
5. DISCUSSÃO	36
6. CONCLUSÕES	46
7. SUMMARY	48
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50
9. BIBLIOGRAFIA	62
10. ANEXOS	64



RESUMO

Este estudo teve como objetivo verificar a densidade mineral óssea e as alterações do metabolismo do cálcio e da vitamina D em pacientes acometidos por epilepsia, em uso crônico de anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína e carbamazepina), em mono ou politerapia por um tempo igual ou maior a 5 anos, comparados a controles normais. Foi um estudo retrospectivo com 69 pacientes ambulatoriais do sexo masculino, com média de idade de 37,6 anos, comparados a 30 indivíduos hígidos do sexo masculino, com média de idade de 34,6 anos. Foram dosados as concentrações plasmáticas de cálcio total, cálcio iônico, fosfatase alcalina, albumina, paratormônio, 25-hidroxi-vitamina D e 1,25-dihidroxi-vitamina D. Foi realizada avaliação da densidade mineral óssea na coluna lombar (L2-L4) e colo do fêmur através da densitometria de raios-X de dupla energia. A densidade mineral óssea da coluna lombar e do colo do fêmur dos pacientes foi semelhante ao grupo controle ($p=0,252$ e $p=0,782$, respectivamente). Os níveis plasmáticos médios da 25-hidroxi-vitamina D, 1,25-dihidroxi-vitamina D e paratormônio dos pacientes foram semelhantes aos controles ($p=0,616$, $p=0,290$ e $p=0,702$ respectivamente); mas encontramos níveis médios plasmáticos do cálcio total menor ($p<0,05$) e fosfatase alcalina maior ($p<0,05$) nos pacientes comparados aos controles. As variáveis estudadas não diferiram entre os pacientes em mono e politerapia. Não houve correlação entre as variáveis estudadas e o tempo de tratamento. Estes resultados sugerem que pacientes usuários crônicos de anticonvulsivantes, residentes em região com grande exposição à luz solar, não tiveram diminuição dos níveis plasmáticos de vitamina D, apesar da ativação do sistema enzimático microsomal hepático, e que a discreta diminuição dos níveis plasmáticos do cálcio total pode ser atribuído à diminuição da absorção intestinal deste íon, mas incapaz de acarretar diminuição da densidade mineral óssea através do hiperparatiroidismo secundário.



1. INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma condição mórbida que acomete universalmente um grande número de indivíduos, com uma incidência que varia de 11 a 131/100.000 por ano e uma prevalência de 1,5-30/1000, cuja manifestação clínica são as crises convulsivas (GUERREIRO, 1996). O tratamento sintomático é realizado com drogas antiepilépticas, denominadas anticonvulsivantes. Os principais anticonvulsivantes em uso corrente são a carbamazepina (CBZ), o fenobarbital (FB), a fenitoína (DPH), o valproato de sódio (VA), a primidona e os benzodiazepínicos: clobazam e clonazepam (PALMINI, CALCAGNOTTO & OLIVEIRA, 1996). Os anticonvulsivantes podem ser administrados isoladamente em monoterapia ou em associação de uma ou mais drogas, em politerapia.

Fenobarbital, primidona, fenitoína e carbamazepina têm sido relacionados com alterações do metabolismo do cálcio e do tecido ósseo (RICHENS & ROWE, 1970; DENT et al., 1970; STAMP et al., 1972; HAHN et al., 1976; MACLAY et al., 1978; OFFERMANN, PINTO, KRUSE, 1979; JOHNELL et al., 1979; O'HARE et al., 1980; HOIKKA et al., 1981; GOUGH et al., 1986). Tais alterações ocorrem através de vários mecanismos etiopatogênicos (Figura 1):

- Fenobarbital, fenitoína, primidona e carbamazepina aumentam a atividade das enzimas do sistema microsomal hepático, acelerando a 25-hidroxilação da vitamina D, bem como a catabolização da vitamina D, da 25(OH)VITD e da 1,25(OH)2VITD, em produtos polares inativos, levando a uma diminuição das reservas disponíveis dessa vitamina, aumentando sua necessidade diária (RICHENS & ROWE, 1970; DENT et al., 1970; HUNTER et al., 1971; FRAME, 1971; HAHN et al., 1972; HAHN & AVIOLI, 1975; HAHN, SCHARP & AVIOLI, 1974; KRUSE, 1982; HAHN, 1993; PALMINI et al., 1996). O efeito desses anticonvulsivantes sobre o sistema microsomal hepático é aditivo, de sorte que a politerapia produz distúrbios ainda maiores sobre a metabolização da vitamina D (GOUGH et al., 1986; ANTICONVULSANT OSTEOMALACIA, 1976).

- A fenitoína diminui a absorção de cálcio intestinal por interferência direta na ATPase da membrana celular, diminuindo o transporte desse íon. (HAHN, 1976).

- Primidona, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina diminuem os níveis de calcitonina plasmática, sendo que as três primeiras drogas diminuem a síntese e secreção desse hormônio diretamente e não via hipocalcemia (KRUSE et al., 1980; KRUSE & KRACHT, 1981; KRUSE, 1982; BOGLIUM et al., 1986).

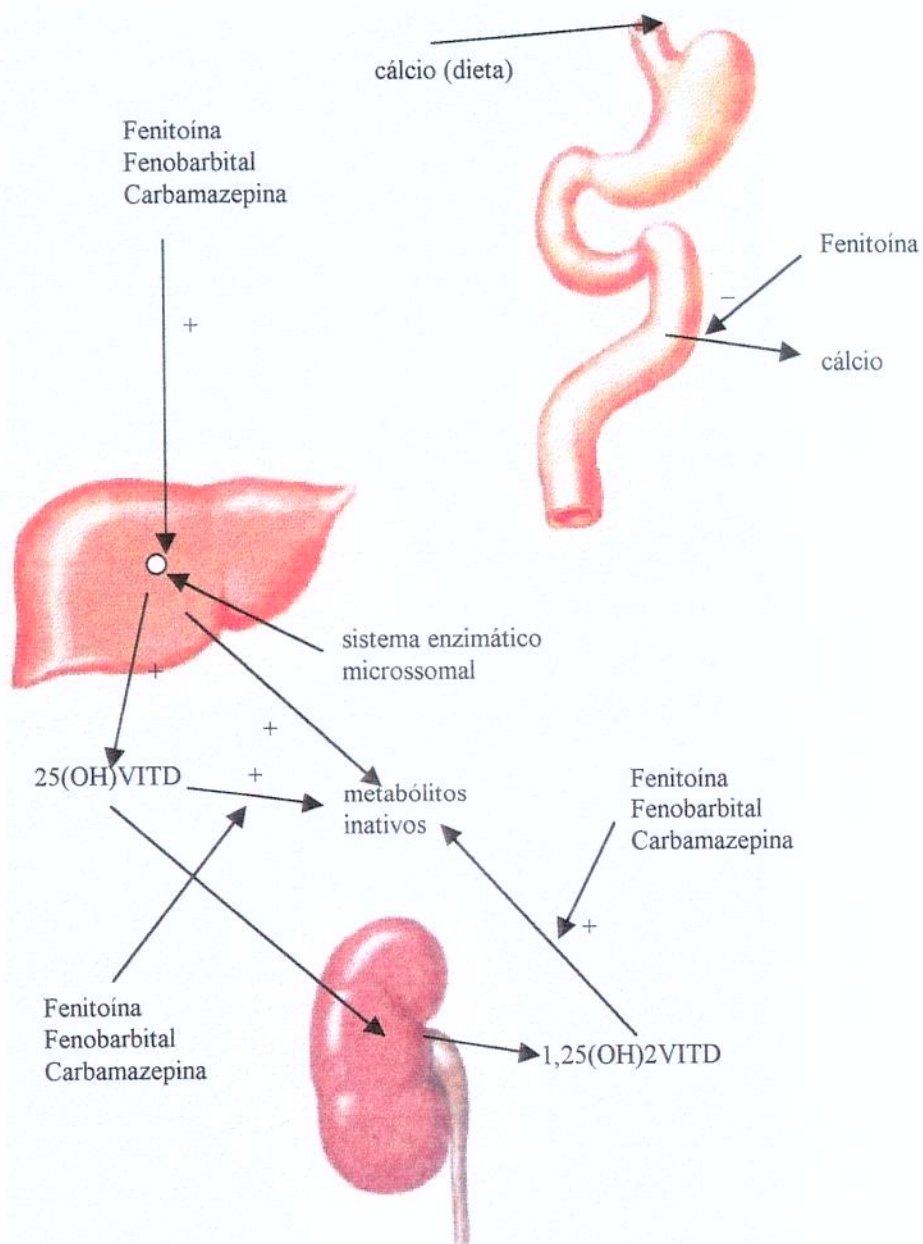


Figura 1- Etiopatogenia das alterações do metabolismo do cálcio e do tecido ósseo causadas pelos anticonvulsivantes.

As alterações do metabolismo do cálcio e da vitamina D encontradas em usuários crônicos de anticonvulsivantes são a hipocalcemia, a hipofosfatemia, o aumento da fosfatase alcalina plasmática, a diminuição dos níveis plasmáticos da 25-hidroxi-vitamina D e o aumento dos níveis plasmáticos do paratormônio (RICHENS & ROWE, 1970; DENT et al., 1970; MACLAY et al., 1978; O'HARE et al., 1980; HOIKKA et al., 1981; HAHN, 1993).

Tais alterações do metabolismo do cálcio e da vitamina D podem culminar em doenças ósseas, representadas pela osteomalácia ou raquitismo e o hiperparatiroidismo secundário (DENT et al., 1970; GENUTH et al., 1972; MOSEKILDE & MELSEN, 1976; JOWSEY et al., 1978; JOHNELL et al., 1979; HOIKKA et al., 1981; HOIKKA et al., 1984), podendo causar uma diminuição da massa óssea (osteopenia) detectada através da densitometria óssea e aos Raios-X, propiciando a um aumento na incidência de fraturas (CHRISTIANSEN, KRISTENSEN & RODBRO, 1972; CHRISTIANSEN, RODBRO & LUND, 1973; LINDE et al., 1971; HAHN et al., 1975; NIELSEN et al., 1983; VASCONCELOS, 1973; LIDGREN et al., 1977; NILSSON et al., 1986; HAHN, 1993).

Alterações radiológicas compatíveis com osteopenia e achados típicos de osteomalácia ou raquitismo podem ser encontradas (SOTANIEMI et al., 1972; DENT et al., 1970; LIFSHITZ & MACLAREN, 1973; ADAIR, 1975; MACALLAN, MAXWELL & EASTWOOD, 1992).

O grau de alterações do metabolismo do cálcio e ósseo varia desde pequenas alterações bioquímicas dos íons cálcio e/ou fósforo, da fosfatase alcalina, vitamina D e paratormônio, até evidências radiológicas, densitométricas e histológicas de osteomalácia/raquitismo e/ou hiperparatiroidismo secundário, cujas repercussões clínicas são extremamente variáveis (KRUSE, 1968; DENT et al., 1970; RICHENS & ROWE, 1970; HUNTER et al., 1971; OFFERMANN et al., 1979; PYLYPCHUK et al., 1978; KECK et al., 1982; ASHWORTH & HORN, 1977; HOIKKA et al., 1982; BOGLIUN et al., 1986; WEINSTEIN et al., 1984; HAHN et al., 1972, HAHN et al., 1975).

Um pequeno número de pacientes pode apresentar quadro clínico exuberante, com fraturas, hipocalcemia e hipofosfatemia, miopatia proximal, acentuada diminuição de massa óssea, com sinais radiológicos de raquitismo ou pseudofraturas; entretanto, na maior parte dos pacientes, os sintomas ósseos são mínimos ou ausentes, as concentrações plasmáticas de cálcio, fosfato e fosfatase alcalina podem estar normais ou quase normais, bem como os aspectos radiológicos(HAHN, 1993).

Entretanto, autores como LIVINGSTON, BERMAN & PAULI (1973) e RIANCHO et al (1989) não encontraram quaisquer alterações no metabolismo do cálcio e do osso em usuários de anticonvulsivantes. WILLIAMS et al. (1984) observaram apenas níveis menores de cálcio plasmático, com níveis normais de vitamina D e sem evidências de alteração óssea aos Raios-X. BOGLION et al.(1986) não observaram mudanças no metabolismo do cálcio, embora a massa óssea fosse menor nos usuários crônicos de anticonvulsivantes do que nos controles normais.

A epilepsia é uma doença que, ao se manifestar com crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas, pode induzir a traumatismos, e as alterações ósseas decorrentes do tratamento anticonvulsivante podem aumentar a ocorrência de fraturas (NILSSON et al., 1986). VASCONCELOS (1973) relatou uma incidência de 15% de fraturas vertebrais durante crises convulsivas tônico-clônicas generalizadas e PEDERSEN et al. (1976) encontraram 16% de fraturas vertebrais em pacientes portadores de epilepsia. A ocorrência de fraturas não relacionadas a convulsões, em pacientes tratados cronicamente com fenitoína, foi 6 vezes maior do que a população normal (LIDGREN et al., 1973). Essas fraturas tem um custo alto para o paciente e para a instituição onde é atendido.

O contingente de epiléticos em nosso país é bastante grande: 6,5/1000 habitantes em Porto Alegre (FERNANDES et al., 1992) e 11,9/1000 habitantes na Grande São Paulo (MARINO et al., 1986). E, conseqüentemente, o número de fraturas, relacionados à própria patologia e às drogas anticonvulsivantes usadas no seu tratamento, deve ser elevado, embora não tenhamos ainda nenhum estudo nacional sobre o assunto.

Os trabalhos publicados sobre as alterações do metabolismo do cálcio e ósseo decorrentes do uso crônico de anticonvulsivantes apresentam resultados muito variáveis, com incidência que varia de 4 a 70%, dependendo da população estudada e da sensibilidade das técnicas empregadas no estudo (HAHN, 1993). A avaliação da massa óssea nesses pacientes foi realizada em um número menor de estudos e nem todos concordantes. Como a intensidade das manifestações clínicas decorrente dos distúrbios do metabolismo do cálcio e do osso depende de outras variáveis que não apenas o uso crônico dos anticonvulsivantes, mas também das características da população estudada, ficamos motivados a realizar esse estudo para avaliar a magnitude dessas alterações na nossa população; e esta motivação aumentou ao verificarmos não existir na literatura nacional nenhum estudo semelhante.

Além do que, achamos importante poder, por meio deste estudo, esclarecer a existência de mais um fator de risco de fraturas para os pacientes acometidos por epilepsia, que podem vir a se beneficiar com um tratamento preventivo e diminuir os custos operacionais do atendimento a este tipo de paciente.

1.1. CONHECIMENTOS BÁSICOS ESSENCIAIS

1.1.1. – Principais alterações da massa óssea associadas ao uso de anticonvulsivantes

O tratamento crônico com anticonvulsivantes (primidona, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina) pode resultar em alterações no metabolismo ósseo (HAHN, 1993). As alterações ósseas descritas são a osteomalácia ou raquitismo e/ou hiperparatiroidismo secundário (GENUTH et al., 1972; MOSEKILDE & MELSEN, 1976; JOWSEY et al., 1978; HOIKKA et al., 1981; JOHNELL et al., 1979; NILSSON et al., 1986; HOIKKA et al., 1984).

A osteomalácia é caracterizada por uma mineralização anormal do osso nos adultos, resultando em excesso de tecido osteóide não mineralizado e em uma diminuição no ritmo de formação óssea; sendo que esse aumento de osteóide é uma condição essencial para o diagnóstico de osteomalácia na maioria dos casos (DREZNER, 1997). Isso determina uma redução na proporção componente orgânico/tecido mineralizado, por unidade de volume do osso (FRAME & PARFITT, 1978). No processo de remodelação óssea normal, o tempo entre a síntese da matriz osteóide e sua mineralização é de 7 a 10 dias e nos casos de osteomalácia mais intensos este tempo pode chegar a 3 meses ou mais (HAHN, 1989).

O diagnóstico de osteomalácia é confirmado por biópsia óssea. O excesso de osteóide é melhor visto em cortes não descalcificados de osso e os defeitos na mineralização são melhor demonstrados por meio da marcação "in vivo" pela tetraciclina, através da histomorfometria óssea. Os achados característicos são o aumento do volume e da extensão das superfícies osteóides e a diminuição da extensão da tetraciclina marcada na zona de demarcação entre osteóide e o osso. O osteóide é mais largo que o normal, em parte porque o início da mineralização é retardado pela maturação demorada da matriz, e, em parte, devido ao não acoplamento entre a síntese e a mineralização da matriz, embora ambas estejam reduzidas (FRAME, 1978). Radiologicamente a osteomalácia pode mostrar sinais de desmineralização generalizada com acentuação do trabeculado ósseo, fraturas vertebrais e o achado característico das pseudo-fraturas ou zonas de Looser, encontradas principalmente nas costelas, ossos longos, escápulas e pelve.

O raquitismo é uma forma característica de osteomalácia que ocorre na criança antes de haver o fechamento das epífises, levando a um defeito de mineralização e maturação das cartilagens epifisárias (HAHN, 1989). A cartilagem das placas epifisárias de crescimento, com calcificação anormal, apresenta maturação celular tardia e desorganização da disposição celular da cartilagem. Essa profusão de cartilagem desorganizada e não mineralizada provoca alargamento das placas epifisárias (DREZNER, 1997). No raquitismo os sinais radiológicos são o encurvamento dos ossos longos, o alargamento e a irregularidade em forma de cálice das cartilagens de crescimento.

O hiperparatiroidismo secundário é caracterizado por aumento dos níveis plasmáticos do paratormônio e evidências histológicas focais de reabsorção osteoclástica, e por aumento da atividade osteoblástica e fibrose da medula óssea adjacente à superfície endosteal (GENUTH et al., 1972). Os sinais radiológicos do hiperparatiroidismo secundário são a desmineralização óssea generalizada e, raramente, reabsorção subperiosteal do osso cortical, principalmente nas falanges e clavículas (HAHN, 1989; DAWSON-HUGHES, 1997).

Tanto a osteomalácia/raquitismo, quanto o hiperparatiroidismo secundário podem levar a uma diminuição de 10 a 30% da massa óssea, osteopenia, que pode ser detectada precocemente por técnicas sensíveis como a densitometria óssea (HAHN, 1993; CHRISTIANSEN, RODBRO & LUND, 1973.; LINDE et al., 1971; NIELSEN et al., 1983; PYLYPCHUK, OREOPOULOS & WILSON, 1978).

As alterações ósseas causadas pelo uso crônico dos anticonvulsivantes são decorrentes da deficiência de vitamina D e do hiperparatiroidismo secundário à hipocalcemia (PARFITT, 1993).

1.1.2. Metabolismo da vitamina D

A vitamina D é um hormônio esteróide com duas formas moleculares: vitamina D₃ (coleciferol) que é produzida na pele e a vitamina D₂ (ergocalciferol) derivado vegetal, com potência e mecanismo de ação equivalentes na espécie humana. A vitamina D₂ é a forma comumente empregada para uso farmacêutico (BIKLE, 1992). As fontes de vitamina D podem ser endógena e exógena a partir dos alimentos de origem vegetal (ergocalciferol) e animal (coleciferol). O ergocalciferol e o coleciferol têm estruturas moleculares semelhantes, sendo que o primeiro composto possui uma dupla ligação entre o C₂₂ e o C₂₃, bem como um radical metila no C₂₄, que o difere do coleciferol (MARCUS, 1996). Existem poucos alimentos naturais que contêm substancial quantidade de vitamina D e, portanto, as necessidades dessa substância são obtidas pela exposição à luz solar (FRASER, 1995). Na espécie humana, com exposição adequada à luz solar, não há necessidade de suplementos dietéticos em condições normais (HOLICK, KRANE, POTTS JR, 1992; POSKITT, COLE, LAWSON, 1979).

As vitaminas D₂ e D₃ são biologicamente inativas. Para se tornarem ativas, são hidroxiladas no fígado e rim, em 1,25 dihidro-colecalciferol (1,25(OH)₂VITD) (DAWSON-HUGHES, 1997).

A vitamina D₃ (coleciferol) é um derivado do 7-deidrocolesterol (pré-vitamina D₃), o precursor imediato do colesterol. Quando a pele é exposta à luz solar ou a certas fontes luminosas artificiais, a irradiação ultravioleta penetra na epiderme e produz uma variedade de fenômenos fotobioquímicos. Entre eles está a transformação do 7-deidrocolesterol em vitamina D₃ (coleciferol). Os comprimentos de onda entre 290 e 315 nanômetros são absorvidos pelas duplas ligações conjugadas em C₅ e C₇ do 7-deidrocolesterol, que produzem a fragmentação do anel β entre C₉ e C₁₀ para originar um 9, 10-secoesterol, pré-vitamina D₃, que sofre isomerização espontânea em vitamina D₃, levando aproximadamente 3 dias para que este composto converta-se completamente em vitamina D₃ (Fig. 2). Assim, a vitamina D₃ é produzida na pele a partir da pré-vitamina durante dias após uma única exposição solar. Apesar da melanina na pele competir com o 7-deidrocolesterol pelos fótons ultravioleta, podendo limitar a síntese da pré-vitamina D₃, a isomerização fotoquímica desse composto em dois produtos biologicamente inertes (lumisterol₃ e taquisterol₃) parece ser mais importante para evitar a produção excessiva de pré-vitamina D₃ durante exposição solar prolongada (HOLICK et al., 1992).

O envelhecimento diminui a capacidade da pele para produzir vitamina D₃, bem como os filtros solares tópicos. Outros fatores que afetam a síntese cutânea da vitamina D₃ incluem altitude, latitude, período do dia e área de exposição. A latitude possui efeitos profundos sobre a síntese cutânea da vitamina D₃ (HOLICK et al., 1992). O ângulo de zênite do sol, que determina a quantidade de raios ultra-violeta que atinge a superfície terrestre, correlaciona-se positivamente com a latitude (PARFITT et al., 1982). Nos países de zona temperada, a latitude, bem como a estação do ano regulam a produção cutânea de vitamina D₃, pois este segundo fator também determina a intensidade dos raios ultravioleta que atingem a superfície terrestre (DAWSON-HUGHES, 1997). A 42 graus Norte, a latitude de Boston, ocorre pouquíssima fotossíntese entre outubro e março e, no inverno, os níveis de 25(OH)VITD declinam cerca de 30% nos pacientes adultos ambulatoriais (WEBB, KLINE

& HOLICK, 1988). O aumento na vitamina D plasmática é equivalente ao consumo de uma dose oral de 10.000 UI de vitamina D₃ quando todo o corpo está exposto à luz solar suficiente para produzir um eritema leve (HOLICK et al., 1992).

O ergosterol de origem vegetal deve sofrer a ação de raios ultravioleta em laboratório para se converter em ergocalciferol (vitamina D₂) antes de ser ingerido como suplemento dietético para, então, entrar na via metabólica da vitamina D (MARCUS, 1996).

O ergocalciferol e o colecalciferol presentes nos alimentos e em suplementos são absorvidos no íleo distal por um processo que exige sais biliares (DAWSON-HUGHES, 1997).

A vitamina D, proveniente de sua absorção da dieta ou através da síntese cutânea, é transportada na circulação ligada a uma alfa1-globulina específica (proteína fixadora da vitamina D) para o fígado onde será metabolizada, ou transportada para os tecidos muscular e adiposo para ser armazenada (HOLICK et al., 1992; HAHN, 1989). No fígado ocorre a primeira etapa da bioativação da vitamina D. A vitamina D é hidroxilada no C25 por uma oxidase de função mista do citocromo P-450 microsomal hepático em 25-hidroxi-vitamina D (25-OH-VITD) ou calcifediol (DAWSON-HUGHES, 1997; OSTEOPOROSIS, 1995). Uma fração variável de vitamina D₃ é hidroxilada no fígado. O excesso da vitamina D₃ é estocado no tecido gorduroso e muscular ou metabolizado pelo sistema microsomal hepático em metabólitos polares inativos e excretado pela bile e urina (HAHN & AVIOLI, 1975). O nível circulante de 25-OH-VITD é um indicador da biodisponibilidade da vitamina D (PARFITT et. al., 1982).

Os níveis plasmáticos normais da 25(OH)VITD variam de 5 a 80ng/ml. Geralmente, níveis mais baixos são encontrados em indivíduos que residem em áreas geográficas com baixa incidência de raios solares e/ou pequena ingestão de vitamina D, e níveis mais altos são encontrados em indivíduos com grande exposição aos raios solares e/ou alta ingestão de vitamina D (HADDAD, J. G. Jr.; 1992).

A 25-OH-VITD é posteriormente hidroxilada no carbono 1 a 1,25-dihidroxi-vitamina D (1,25(OH)₂VITD) ou calcitriol e no carbono 24 a 24,25-dihidroxi-vitamina D (24,25(OH)₂VITD) por enzimas do sistema enzimático da citocromo P450, a 1-hidroxilase e a 24-hidroxilase localizadas nas mitocôndrias dos túbulos proximais renais (Fig. 2 e Fig. 3). Estas enzimas são reguladas principalmente pelo cálcio, fosfato plasmáticos, 1,25(OH)₂VITD e paratormônio (PTH) (BIKLE, 1992, OSTEOPOROSIS, 1995). O PTH e a presença de hipocalcemia e hipofosfatemia estimulam a 1-alfa-hidroxilase a produzir 1,25(OH)₂VITD, que é o metabólito ativo da vitamina D. A hipocalcemia aumenta a produção de 1,25(OH)₂VITD que vai estimular no fígado o catabolismo da 25(OH)VITD em produtos polares inativos, com depleção das reservas de vitamina D. O fígado possui receptores específicos para a 1,25(OH)₂VITD (FRASER, 1995).

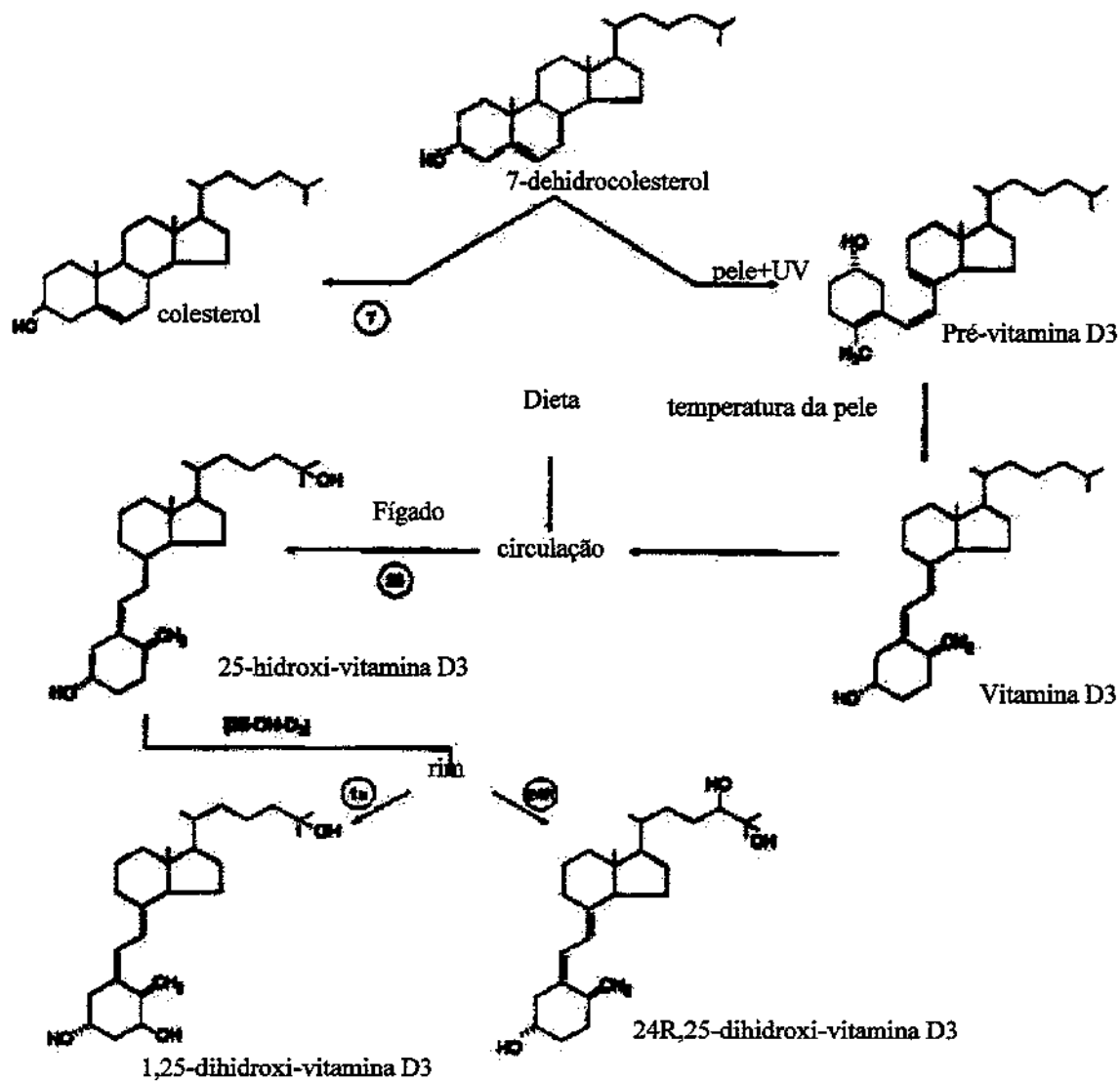


Figura 2- Fotobiogênese e estrutura química dos metabólitos da vitamina D. Letras e números dentro dos círculos representam enzimas específicas: 7=7-dihidrocolesterol redutase, 25=25-vitamina D hidroxilase, 1 α =1 α ,25-dihidroxi-vitamina D hidroxilase, 24R=24R,25-dihidroxi-vitamina D hidroxilase (MARCUS, 1996).

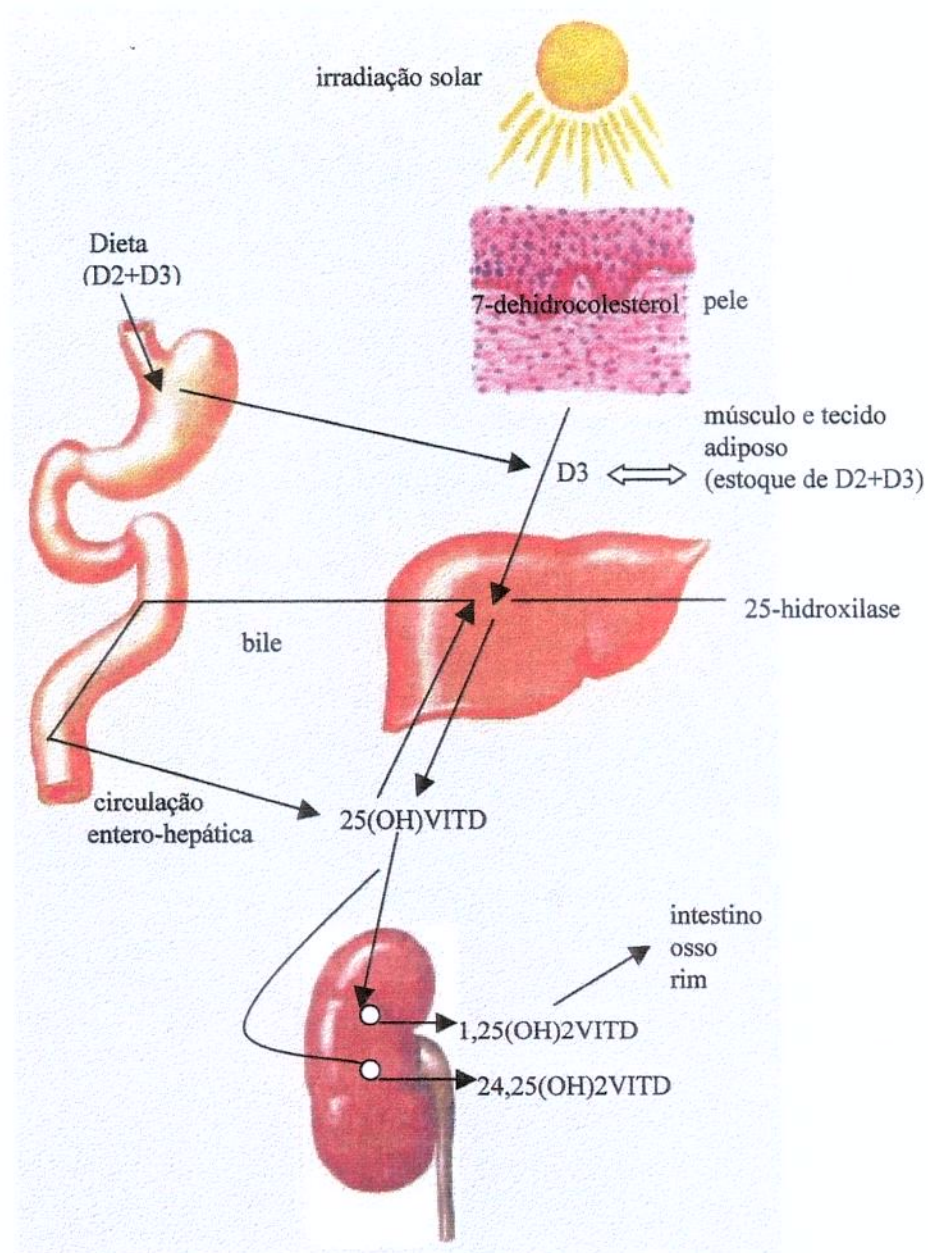


Figura 3- Vias metabólicas da vitamina D. A vitamina D2 e a vitamina D3 são provenientes da dieta e da conversão do 7-dihidrocolesterol em vitamina D3 na pele, por meio dos raios solares. A vitamina D é convertida em 25-hidroxi-vitamina D no fígado e posteriormente convertida no rim a 1,25-dihidroxi-vitamina D, o metabólito ativo da vitamina D (HAHN, 1989).

Os níveis sanguíneos elevados de cálcio e de fósforo, bem como a própria 1,25(OH)₂VITD e níveis elevados de PTH limitam a sua produção, metabolizando a 25(OH)VITD no metabólito inativo 24,25(OH)₂VITD (DAWSON-HUGHES, 1997; REICHEL, KOEFFLER & NORMAN, 1989).

A 1,25(OH)₂VITD faz parte do sistema endócrino da vitamina D que regula a calcemia e a mineralização óssea por meio de suas ações sobre o intestino, o osso, o rim e outros tecidos. Estes tecidos possuem receptores específicos para este hormônio (DAWSON-HUGHES, 1997).

A 1,25(OH)₂VITD promove a absorção de cálcio e fósforo pelo intestino ao atuar sobre receptores nucleares dos enterócitos, iniciando a produção das proteínas de ligação do cálcio e do fósforo que os transportam através da mucosa intestinal (DAWSON-HUGHES, 1997).

No processo de remodelação óssea, a 1,25(OH)₂VITD é essencial tanto para a formação quanto para a reabsorção. Em combinação com o PTH, a 1,25(OH)₂VITD estimula a reabsorção óssea, aumentando, talvez, o número de osteoclastos formados a partir de células primordiais de macrófagos. Além de fornecer o cálcio para a mineralização óssea, também pode desempenhar um papel na regulação da função dos osteoblastos. “In vitro”, a 1,25(OH)₂VITD atua sobre receptores dos osteoblastos, aumentando a produção de fosfatase alcalina, osteocalcina e vários fatores de crescimento ósseo. Entre outras ações, os níveis elevados de 1,25(OH)₂VITD diminuem a síntese e liberação de PTH e, em associação com este último, reduz a excreção renal de cálcio (DAWSON-HUGHES, 1997).

É possível que o maior papel da vitamina D no metabolismo ósseo seja o de facilitar o processo de remodelação óssea, fornecendo ao organismo elementos necessários para que a mineralização óssea ocorra (HAHN, 1989; OSTEOPOROSIS, 1995)

1.1.3. Anticonvulsivantes e metabolismo do cálcio e da vitamina D

No final da década de 60 e início da década seguinte a literatura médica passou a divulgar inúmeras publicações relacionando os anticonvulsivantes com alterações no metabolismo do cálcio e da vitamina D (KRUSE, 1968; RICHENS & ROWE, 1970; DENT et al., 1970; HUNTER et al., 1971; FRAME, 1971; GENUTH et al., 1972; HAHN et al., 1972; SOTANIEMI et al., 1972; STAMP et al., 1972; CHRISTIANSEN, RODBRO & LUND, 1973; LIFSHITZ & MACLAREN, 1973).

Os anticonvulsivantes relacionados com tais alterações foram a primidona, fenobarbital, fenitoína e carbamazepina (RICHENS & ROWE, 1970; DENT et al., 1970; LINDE et al., 1971; GENUTH et al., 1972; CHRISTIANSEN et al., 1973; JOHNELL et al., 1979; STAMP et al., 1972; HAHN et al., 1972; SOTANIEMI et al., 1972; HAHN et al., 1975; JOWSEY et al., 1978; GOUGH et al., 1986; CHRISTIANSEN et al., 1972; GENUTH et al., 1972; RODBRO et al., 1974; O'HARE et al., 1980; TJELLESEN & CHRISTIANSEN, 1982; DELLAPORTAS et al., 1982; NIELSEN et al., 1983; HOIKKA et al., 1984; GOUGH et al., 1986).

Em 1968, KRUSE relatou que 15% de crianças epiléticas tratadas com anticonvulsivantes mostravam hipocalcemia e evidências radiológicas de raquitismo e desmineralização óssea.

RICHENS & ROWE, em 1970, mostraram que pacientes ingleses institucionalizados acometidos por epilepsia, apresentavam hipocalcemia (22.5%) e aumento da fosfatase alcalina total sérica (29%), relacionadas à politerapia com anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, primidona e feneturide).

No ano seguinte, os pesquisadores ingleses HUNTER et al., relataram a presença de hipocalcemia (30%) e aumento da fosfatase alcalina (24%) também em crianças epiléticas institucionalizadas, em uso de anticonvulsivantes.

Desde então, inúmeras publicações científicas têm confirmado esses achados (STAMP, 1974; RODBRO et al., 1974; HAHN et al., 1975; ASHWORTH & HORN, 1977; MACLAY et al., 1978; OFFERMANN, G.; PINTO, V.; KRUSE, R., 1979; MOSEKILDE et al., 1979; KRUSE et al., 1980; O'HARE et al., 1980; HOIKKA et al., 1981; TJELLESEN & CHRISTIANSEN, 1982; DELLAPORTAS et al., 1982; TJELLESEN, NILAS & CHRISTIANSEN, 1983; NIELSEN et al., 1983; HOIKKA et al., 1984; WILLIAMS et al., 1984; GOUGH et al., 1986).

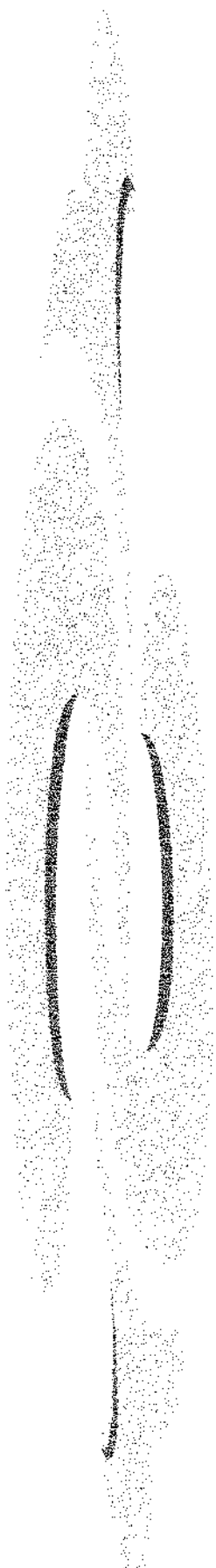
Os níveis de fosfatase alcalina plasmáticos estão elevados em 24 a 40% dos pacientes, derivados principalmente da fração hepática dessa enzima (HAHN, 1993; HAHN et al., 1972; HAHN et al., 1975).

Alguns estudos têm encontrado diminuição nos níveis de fosfato inorgânico plasmático, além da hipocalcemia e aumento da fosfatase alcalina plasmática (MACLAY et al., 1978; HAHN & HALSTEAD, 1979).

Em 1972, STAMP et al. e HAHN et al. demonstraram que adultos epiléticos ambulatoriais apresentavam níveis menores de 25(OH)VITD para uma mesma ingestão de vitamina D, do que os controles normais. Em 1975, similar alteração foi encontrada em crianças tratadas cronicamente com fenobarbital e/ou fenitoína (HAHN et al.). Outros autores também relataram níveis menores de 25(OH)VITD em pacientes sob tratamento crônico com fenobarbital, fenitoína e primidona (PYLYPCHUK et al., 1978; MACLAY et al., 1978; OFFERMANN et al., 1979). Apesar de encontrarem também níveis diminuídos de 25(OH)VITD em pacientes hospitalizados usuários crônicos de fenitoína e/ou fenobarbital, os níveis da 1,25(OH)VITD estavam normais (JUBIZ et al., 1977). O mesmo foi constatado por KECK et al. (1982). TJELLESEN & CHRISTIANSEN (1982), estudando adultos ambulatoriais, usuários crônicos de fenitoína, observaram diminuição da 25(OH)VITD e níveis normais da 1,25(OH)VITD e 24,25(OH)VITD plasmáticos. HOIKKA et al (1984) e GOUGH et al. (1986) encontraram níveis menores de 25(OH)VITD em pacientes tratados com carbamazepina em relação ao grupo controle normal.

O PTH está moderadamente aumentado em um número significativo de pacientes, numa correlação inversa com as concentrações plasmáticas do cálcio e da 25-hidroxi-vitamina D (GENUTH et al., 1972; BUILLON et al., 1975; MACLAY et al., 1978; HAHN & HALSTEAD, 1979; KRUSE et al., 1980; WEINSTEIN et al., 1984; HAHN et al., 1993).

Geralmente as alterações do metabolismo do cálcio e do osso são leves e subclínicas, mas pode ocorrer franca hipocalcemia em 4 a 30% dos casos, aumentando a frequência de convulsões (ANTICONVULSANT OSTEOMALACIA, 1976; HAHN, 1993; HAHN, 1976). A intensidade das manifestações clínicas depende de inúmeros fatores: ingestão de vitamina D, exposição ao sol, atividade física, presença de outras doenças que interfiram no metabolismo da vitamina D, além da correlação positiva dessas manifestações com as doses e tempo de exposição aos fármacos, bem como à politerapia (RICHENS & ROWE, 1970; HAHN et al., 1972; SOTANIEMI et al., 1972; GENUTH et al., 1972; CHRISTIANSEN et al., 1973; LIFSHITZ & MACLAREN, 1973; BOUILLON et al., 1975; HAHN et al., 1975; HAHN, 1976; MACLAY et al., 1978; GOUGH et al., 1986). As manifestações clínicas, devido aos distúrbios mais importantes do metabolismo do cálcio e do osso como a hipocalcemia, a osteomalácia/raquitismo e o hiperparatireoidismo levando à diminuição da massa óssea e aumento das fraturas, podem ser prevenidas e tratadas com administração de cálcio e vitamina D (HAHN, 1993).



2. OBJETIVOS

1. Comparar a densidade mineral óssea de pacientes epiléticos e usuários crônicos de anticonvulsivantes em relação aos controles normais.

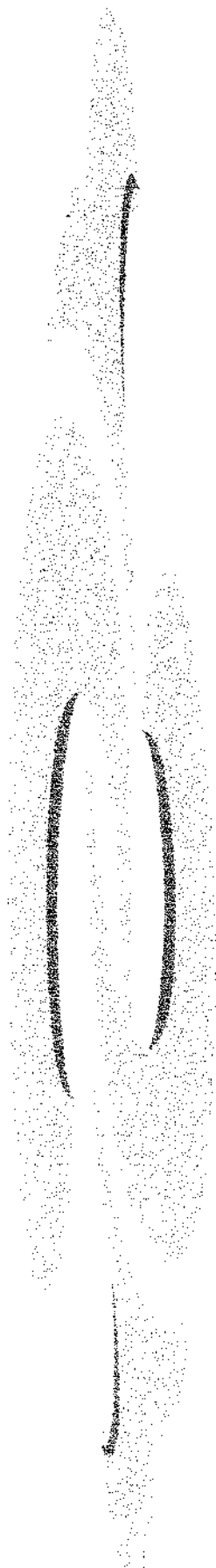
2. Verificar se existem variações da densidade mineral óssea em relação aos diferentes anticonvulsivantes utilizados.

3. Avaliar se existem diferenças na densidade mineral óssea dos pacientes em monoterapia e em politerapia.

4. Avaliar se existem alterações nos níveis plasmáticos médios do cálcio, fosfatase alcalina, PTH e vitamina D em usuários crônicos de anticonvulsivantes, e se estas alterações se correlacionam com a densidade mineral óssea .

5. Verificar se existem diferenças nos níveis plasmáticos médios do cálcio, fosfatase alcalina dos pacientes em monoterapia e em politerapia.

6. Avaliar se existe associação entre o tempo de uso dos anticonvulsivantes e a densidade mineral óssea e/ou metabolismo do cálcio.



3. SUJEITOS E MÉTODOS

3.1. DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo e comparativo, no qual foram estudados 69 pacientes acometidos por epilepsia, em acompanhamento no ambulatório de epilepsia da Disciplina de Neurologia da UNICAMP, no período de abril de 1995 a junho de 1996. Foram comparados a 30 indivíduos hígidos que constituíram um grupo controle.

3.2. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO NA CASUÍSTICA

- Sexo masculino.
- Faixa etária entre 20 e 65 anos.
- Terapêutica anticonvulsivante com fenobarbital, fenitoína e carbamazepina em mono ou politerapia, por período mínimo de 5 anos com pelo menos uma das drogas.
- Aceitação em participar voluntariamente do estudo.

3.3. CRITÉRIOS DE ADMISSÃO NO GRUPO CONTROLE.

- Indivíduos hígidos, acompanhantes de pacientes que freqüentam os ambulatórios do Hospital das Clínicas da UNICAMP.
- Sexo masculino.
- Faixa etária entre 20 e 65 anos.
- Aceitação em participar voluntariamente do estudo.

3.4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO PARA A CASUÍSTICA E GRUPO CONTROLE.

Antecedente de insuficiência renal crônica, hepatopatias crônicas, diabetes insulino-dependente, alcoolismo crônico, gastrectomia prévia, corticoterapia, anticoagulação com heparina ou qualquer outra condição que pudesse ocasionar perda de massa óssea.

3.5. CARACTERIZAÇÃO DA CASUÍSTICA

Nenhum paciente era portador de deficiência física que limitasse sua locomoção. Cinquenta e um pacientes (74%) tinham algum tipo de ocupação remunerada.

Quarenta e quatro pacientes eram procedentes da região de Campinas, 13 de outras localidades do Estado de São Paulo, oito do Sul de Minas Gerais, três do Norte do Paraná e um de Rondônia.

Em relação às características da população estudada, a média etária foi de 37,65 anos (DP=10,92), sendo 51 da raça caucasóide (74%) e 18 da não-caucasóide (26%). A média de peso foi de 80,90Kg (DP=80,46) e a média de altura foi de 1,69cm (DP=0,08).

A distribuição dos pacientes quanto ao tipo de epilepsia foi de 29 (42%) pacientes com epilepsia parcial sintomática, 31 (45%) com epilepsia parcial criptogênica, seis (8,5%) com epilepsia indeterminada, um (1,5%) com epilepsia generalizada sintomática, um (1,5%) com epilepsia generalizada criptogênica e um (1,5%) paciente com epilepsia generalizada idiopática.

O tempo de doença variou de seis a 60 anos, com média de 25,02 anos (DP=12,01).

Os pacientes foram tratados com os anticonvulsivantes fenobarbital (FB), fenitoína (FNT) e carbamazepina (CBZ) por período mínimo de cinco anos, usando uma ou mais drogas. Cinquenta e oito pacientes com monoterapia, sendo 35 (50%) tratados com carbamazepina, 11 (16%) com fenobarbital e 12 (17%) com fenitoína. Onze pacientes foram tratados com politerapia, sendo cinco (7%) com fenobarbital+carbamazepina, dois (3%) com fenitoína+carbamazepina, três (5%) com fenobarbital+fenitoína e um (2%) com fenobarbital+fenitoína+carbamazepina (Quadro I).

Quadro I –Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Distribuição dos pacientes em relação ao esquema terapêutico utilizado.

Esquema terapêutico	N	%
CBZ	35	50%
FNT	12	17%
FB	11	16%
FB+CBZ	5	7%
FNT+CBZ	2	3%
FB+FNT	3	5%
FB+FNT+CBZ	1	2%

Os pacientes foram tratados com anticonvulsivantes em mono ou politerapia, com a mesma droga, por uma média de tempo de 10,33 anos (DP=5,54).

O tempo médio de tratamento dos pacientes em monoterapia com carbamazepina foi de 8,96 anos, com fenobarbital foi de 15,27 anos e com fenitoína foi de 8,33 anos (Quadro II).

Quadro II - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Tempo de tratamento dos pacientes em monoterapia em relação ao anticonvulsivante.

Anticonvulsivante	Frequência	tempo de tratamento (anos)
Fenobarbital	11	15,27
Fenitoína	12	8,33
Carbamazepina	35	8,96

A média das doses dos anticonvulsivantes em mono ou politerapia, utilizados por um período mínimo de 5 anos, foi calculada no momento da admissão ao estudo. A dose média de fenitoína foi de 334,37mg/dia (DP=110,63), a de fenobarbital, 123,33mg/dia (DP=56,27) e a de carbamazepina, 1072,0mg/dia (DP=388,48) (Quadro III).

Quadro III – Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Distribuição dos pacientes segundo o anticonvulsivante e as médias das doses utilizadas em mono ou politerapia por período mínimo de 5 anos.

Anticonvulsivante	N	Dose(mg/dia)	
		Média	DP
Fenobarbital	17	123,33	56,27
Fenitoína	16	334,37	110,63
Carbamazepina	39	1072,0	388,48

3.6. CARACTERIZAÇÃO DO GRUPO CONTROLE

Em relação às características do grupo controle, observamos que a média etária foi de 34,65 anos (DP=9,26), sendo 27 (90%) caucasóides e 3 (10%) não caucasóides. A média de peso foi de 73,27 Kg (DP=12,80) e a média de altura foi de 1,69m (DP=0,06).

O grupo de pacientes e o grupo controle apresentaram médias de idade, peso e altura estatisticamente semelhantes (Tabela I).

Tabela I – Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Pacientes e controles comparados por idade, peso e altura.

Variável	Pacientes		Controles		p*
	média	DP	média	DP	
Idade (anos)	37,65	10,92	34,65	9,26	0,195
Peso (Kg)	80,90	80,46	73,27	12,80	0,607
Altura (m)	1,69	0,08	1,69	0,06	0,675

*Teste t de Student

3.7. COLETA DE DADOS

Os pacientes foram selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, descritos anteriormente, durante consulta no ambulatório de epilepsia da disciplina de neurologia, após revisão prévia do prontuário. Os pacientes admitidos responderam a um questionário com dados pertinentes ao estudo, e foram encaminhados para coleta de sangue e para realização de uma densitometria óssea de coluna lombar e fêmur.

Os pacientes foram submetidos a dosagem de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina, albumina, paratormônio (PTH), 25-hidroxi-vitamina D e 1,25-dihidroxi-vitamina D.

Na impossibilidade de recursos financeiros para realização das dosagens da 25-hidroxi-vitamina D, 1,25-dihidroxi-vitamina D e PTH em todos os pacientes, selecionamos aqueles que possuíam menor densidade mineral óssea à densitometria, já que para realização desses exames os soros foram congelados para posterior processamento.

3.8. VARIÁVEIS ESTUDADAS

-Dosagem do cálcio plasmático.

A dosagem bioquímica do cálcio plasmático foi realizada pelo método colorimétrico, expressa em mg/dl.

-Dosagem do cálcio iônico.

A dosagem do cálcio iônico foi realizada pelo método ISE (eletrodo de íon seletivo), expressa em mMol/l.

-Dosagem do fósforo inorgânico.

A determinação do fósforo inorgânico foi realizada pelo método enzimático colorimétrico, expressa em mg/dl.

-Dosagem da fosfatase alcalina plasmática.

A dosagem da fosfatase alcalina foi realizada pelo método enzimático cinético, expressa em U/l.

-Dosagem da albumina plasmática.

A albumina plasmática foi determinada pela eletroforese de proteínas, expressa em g/dl.

As dosagens bioquímicas do cálcio, fósforo inorgânico, fosfatase alcalina e albumina foram realizados no laboratório de Patologia Clínica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

-Dosagem do PTH.

Dosou-se a molécula intacta do PTH através de radioimunoensaio iodado em fase sólida, expresso em pg/ml, no laboratório de Endocrinologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, utilizando-se "kit" da NIKOLS.

- Dosagem da 25(OH)VITD.

A 25-hidroxi-vitamina D foi dosada por radioimunoensaio em fase líquida, utilizando-se um anticorpo policlonal caprino anti-vitamina D e um padrão (vitamina D₃) marcado com iodo 125. A reação é precedida por uma fase de extração com acetonitrila e a separação é feita adicionando-se um segundo anticorpo precipitante de jumento, contra o complexo antígeno-anticorpo de cabra, utilizando-se "kit" da INCSTAR; sendo o resultado expresso em ng/ml .

-Dosagem da 1,25(OH)VITD.

A 1,25-dihidroxi-vitamina D foi dosada por radioimunoensaio em fase líquida, utilizando-se um anticorpo policlonal de carneiro contra a vitamina D e um padrão (vitamina D₃) marcado com iodo 125. A reação é precedida por uma fase de extração com colunas de sílica-gel e a separação é feita empregando-se um segundo anticorpo precipitante de jumento, contra o complexo antígeno-anticorpo de carneiro, utilizando-se "kit" da

INCSTAR. (HOLLIS, 1986); sendo o resultado expresso em pg/ml. As dosagens da 25-hidroxi-vitamina D e da 1,25-dihidroxi-vitamina D foram realizadas no laboratório CRIESP, em São Paulo.

-Densitometria óssea.

A densitometria óssea foi realizada, utilizando-se o método de absorção de raios-X de dupla energia com equipamento DPX da LUNAR, de precisão de 0.8 a 3% no setor de Medicina Nuclear da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. As regiões analisadas foram a coluna lombar e o fêmur proximal, segundo as diretrizes propostas pela OMS. Na coluna lombar foram analisadas as vértebras lombares de L2 a L4 e obtida a média dessas regiões, e o resultado da densidade mineral óssea foi expresso em valores absolutos (g/cm²) e em desvios-padrões em relação a uma população normal de adulto jovem, pareada por sexo, raça, peso e altura (z-score do adulto jovem). No fêmur proximal foram analisadas três regiões distintas: colo, triângulo de Ward e trocanter, e o resultado da densidade mineral óssea foi expresso da mesma forma que para a coluna lombar (BLAKE & FOGELMAN, 1997).

3.9. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para análise estatística das variáveis quantitativas foram calculadas as médias (X) e os desvios-padrão (DP) e para comparação destes resultados empregou-se o teste T de "Student" para amostras independentes ou análise de variância, conforme o caso, adotando-se o nível de significância de 5% (alfa=0.05).

Para análise das variáveis quantitativas com a finalidade de averiguar a eventual correlação entre elas, foi calculada a estimativa do coeficiente de correlação de Pearson, adotando-se o mesmo nível de significância.

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa "Statistical Package For Social Sciences" para Personal Computer (SPSS/PC).

3.10. ASPECTOS ÉTICOS

Os pacientes e os indivíduos hígidos do grupo controle incluídos no estudo foram informados da finalidade do mesmo pelo pesquisador e perguntados da vontade de participar do estudo, e só foram admitidos após consentimento informado (Anexo 3 e 4).

Esta pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética Médica da FCM/UNICAMP e teve o apoio financeiro da FAEP (Fundo de Apoio ao Ensino e a Pesquisa).



4. RESULTADOS

4.1. LABORATORIAIS

Observamos que os valores médios do cálcio plasmático total ($X=8,98\text{mg/dl}$; $DP=0,46$) e do cálcio plasmático total corrigido pela albumina ($X=8,83\text{mg/dl}$; $DP=0,60$) no grupo de pacientes foram significativamente menores que no grupo controle: ($X=9,26\text{mg/dl}$; $DP=0,50$; $p=0,008$) e ($X=9,39\text{mg/dl}$; $DP=0,60$; $p=0$) respectivamente (Tabela II).

Os valores médios da albumina plasmática ($X=4,17\text{g/dl}$; $DP=0,44$) e do fósforo inorgânico ($X=3,69\text{mg/dl}$; $DP=0,68$) dos pacientes foram significativamente maiores que o observado no grupo controle: ($X=3,84\text{g/dl}$; $DP=0,37$; $p=0$) e ($X=3,34\text{mg/dl}$; $DP=0,64$; $p=0,021$) respectivamente. (Tabela II).

Observamos também que o valor médio da fosfatase alcalina dos pacientes ($X=216,15\text{ U/l}$; $DP=69,41$) foi significativamente maior que o grupo controle: ($X=171,83\text{U/l}$; $DP=42,76$); $p=0$ (Tabela V).

Não foram observadas diferenças significativas em relação aos valores médios do cálcio iônico, paratormônio, 25-hidroxi-vitamina D e 1,25- dihidroxi-vitamina D entre os pacientes e controles. (Tabela II).

Tabela II – Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Médias dos exames laboratoriais entre os grupos de pacientes e controles estudados.

Variável	Pacientes			Controles			P*
	n	média	DP	n	média	DP	
Cálcio (mg/dl)	68	8,979	0,466	30	9,263	0,503	0,008**
Cálcio corrigido pela albumina	63	8,829	0,602	30	9,393	0,556	0**
Cálcio iônico(mMól/dl)	46	1,150	0,072	29	1,167	0,083	0,346
Fósforo (mg/dl)	66	3,693	0,681	30	3,346	0,644	0,021**
Fosfatase alcalina(U/l)	59	216,152	69,414	30	171,833	42,764	0**
Albumina(g/dl)	64	4,173	0,440	30	3,838	0,371	0**
PTH(pg/ml)	27	23,088	12,494	16	24,562	11,445	0,702
25(OH)VITD(ng/ml)	29	32,010	10,336	27	33,414	10,461	0,616
1,25(OH)2VITD(pg/ml)	28	27,271	10,256	25	24,492	8,482	0,290

*Teste t de Student para amostras independentes;

** $p<0,05$

A análise da variância do cálcio plasmático total, do cálcio iônico e da fosfatase alcalina, em função do tipo de anticonvulsivante dos pacientes em monoterapia, não mostrou nenhuma diferença significativa (Tabela III).

Tabela III - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Análise da variância do cálcio plasmático total, cálcio iônico e fosfatase alcalina nos pacientes em monoterapia com fenitoína, fenobarbital e carbamazepina.

Variável	Fenitoína			Fenobarbital			Carbamazepina			p
	n	média	DP	n	média	DP	n	média	DP	
Cálcio plasmático total (mg/dl)	12	8.992	0.423	10	9.270	0.538	35	8.951	0.465	0.174
Cálcio iônico (mMol/l)	9	1.186	0.043	8	1.131	0.075	22	1.156	0.069	0.245
Fosfatase alcalina (U/l)	9	240.111	83.608	10	225.800	63.720	31	197.097	69.334	0.219

Não houveram diferenças estatisticamente significativas nos valores plasmáticos médios do cálcio total, cálcio iônico e fosfatase alcalina entre os pacientes em monoterapia e politerapia. (Tabela IV).

Tabela IV - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Comparação dos níveis plasmáticos médios do cálcio total, cálcio iônico e fosfatase alcalina nos pacientes em monoterapia e politerapia.

Variável	Monoterapia			Politerapia			p*
	n	média	DP	n	média	DP	
Cálcio total (mg/dl)	57	9.01	0.48	11	8.79	0.37	0.144
Cálcio iônico (mMol/l)	39	1.16	0.07	7	1.11	0.09	0.095
Fosfatase alcalina (U/l)	50	210.58	71.78	9	247.11	45.83	0.148

*Teste t de Student

Observou-se, por meio do coeficiente de correlação linear, não haver correlação entre o tempo de tratamento e os níveis plasmáticos de cálcio plasmático total, cálcio iônico, fósforo inorgânico e fosfatase alcalina. (Tabela V)

Tabela V - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Correlação entre o tempo de tratamento e os níveis plasmáticos de cálcio plasmático total, cálcio iônico, fósforo inorgânico e fosfatase alcalina.

Variável	N	Coef. Correlação*	P
Cálcio total	62	-0.177	0.168
Cálcio iônico	44	0.116	0.455
Fósforo inorgânico	60	-0.162	0.217
Fosfatase alcalina	53	0.050	0.718

*Coeficiente de correlação de Pearson.

Observou-se uma correlação positiva entre os valores médios do cálcio plasmático total e os do cálcio iônico (coef.correlação=0.295; $p < 0.049$).

Foi constatado uma correlação negativa entre os níveis médios do PTH e os níveis médios do cálcio plasmático total, assim como com os níveis médios da 25(OH)VITD, somente no grupo de pacientes. (Tabela VI).

Tabela VI – Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Correlação entre os valores médios do PTH e os níveis médios do cálcio plasmático total e os da 25(OH)VITD, no grupo de pacientes.

Variável	N	Coef. Correlação**	P
Cálcio total	27	-0,407	0,035*
25(OH)VITD	27	-0,504	0,007*

**Coeficiente de correlação de Pearson;

* $p < 0,05$

4.2. DENSITOMÉTRICOS

O resultado das medidas da densidade mineral óssea (DMO) foi expresso pelo cálculo das médias da DMO em valores absolutos e em desvios-padrão em relação à média do adulto jovem (z-score do adulto jovem).

Em relação aos resultados da densidade mineral óssea (DMO), expressos em g/cm², observou-se que não houve diferenças significativas nas médias da DMO da coluna lombar (L2-L4), colo do fêmur, trocânter e triângulo de Ward, entre o grupo de pacientes e o grupo controle (Tabela VII), o mesmo ocorrendo com a DMO expressa em z-score do adulto jovem (Tabela VIII).

Tabela VII – Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Médias da DMO expressas em valores absolutos entre os grupos de pacientes e controles, em cada região analisada.

Local	Densidade pacientes (n=69)		densidade mineral óssea (g/cm ²) controles (n=28)		p*
	média	DP	média	DP	
coluna lombar (L2-L4)	1.181	0.127	1.215	0.147	0.252
colo do fêmur	1.043	0.122	1.052	0.178	0.782
Triângulo de Ward	0.913	0.158	0.938	0.214	0.516
Trocânter	0.861	0.109	0.891	0.131	0.247

*Teste t Student

Tabela VIII – Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Médias da densidade mineral óssea expressas em z-score do adulto jovem, entre os pacientes e controles, em cada região analisada.

Local	DMO (z-score Adultojovem)				P*
	pacientes (n=69)		controles (n=28)		
	média	DP	média	DP	
Coluna lombar(L2-L4)	-0,475	1,061	-0,173	1,246	0,230
Colo do fêmur	-0,181	1,054	-0,096	1,509	0,751
Triângulo de Ward	-0,311	1,299	-0,139	1,659	0,588
Trocânter	-0,567	1,019	-0,263	1,282	0,219

*Teste t de Student para amostras independentes

A análise da variância da densidade mineral óssea na coluna lombar (L2-L4) e no colo do fêmur, em função do tipo de droga dos pacientes em monoterapia não apresentou diferença significativa. (Tabela IX).

Tabela IX - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Análise da variância da densidade mineral óssea na coluna lombar (L2-L4) e no colo do fêmur, em função do tipo de droga dos pacientes em monoterapia.

Densidade mineral óssea	Fenitoina (n=12)		Fenobarbital (n=11)		Carbamazepina (n=35)		p
	média	DP	média	DP	média	DP	
coluna lombar (L2-L4)	1.293	0.304	1.171	0.138	1.207	0.142	0.698
colo do fêmur	1.075	0.117	1.049	0.113	1.051	0.148	0.807

Não foram observadas diferenças significativas nas médias da densidade mineral óssea da coluna lombar e colo do fêmur entre os pacientes em monoterapia e politerapia. (Tabela X).

Tabela X – Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Médias da densidade mineral óssea da coluna lombar e colo do fêmur entre os pacientes em politerapia (n=11) e em monoterapia (n=58).

Local	monoterapia (n=58)		politerapia (n=11)		p*
	média	DP	média	DP	
Coluna lombar (L2-L4)	1.188	0.127	1.139	0.125	0.240
Colo do fêmur	1.046	0.126	1.028	0.104	0.653

*Teste t de Student

Não houve correlação entre o tempo de tratamento e a densidade mineral óssea na coluna lombar e colo do fêmur (Tabela – XI).

Tabela XI - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Correlação entre tempo de tratamento e densidade mineral óssea na coluna lombar (L2-L4) e colo do fêmur.

Variável	N	Coef. Correlação*	p
DMO coluna lombar (L2-L4)	69	-0.173	0.156
DMO colo do fêmur	69	-0.018	0.884

*Coeficiente de correlação de Pearson

Não houve correlação entre a densidade mineral óssea da coluna lombar (L2-L4) e os níveis plasmáticos do cálcio iônico, fósforo inorgânico, fosfatase alcalina, PTH, 1,25(OH)VITD2 e a idade dos pacientes; p=NS; mas foi encontrada correlação positiva entre o cálcio plasmático total e a 25(OH)VITD (Tabela –XII).

Tabela XII - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Correlação entre a DMO da coluna lombar (L2-L4) e os níveis plasmáticos de cálcio iônico, fósforo inorgânico, fosfatase alcalina, PTH e idade dos pacientes.

Variável	N	Coef. Correlação*	P
Cálcio total	68	0.267	0.027**
Cálcio iônico	46	0.207	0.168
Fósforo inorgânico	66	-0.008	0.951
Fosfatase alcalina	59	-0.006	0.964
PTH	27	-0.132	0.513
25(OH)VITD	29	0.566	0.001**
1,25(OH)VITD2	28	-0.240	0.218
Idade	69	-0.157	0.197

*Coeficiente de correlação de Pearson; **p<0.05

Não houve correlação entre a densidade mineral óssea do colo do fêmur e os níveis plasmáticos do cálcio iônico, fosfatase alcalina, fósforo inorgânico, PTH e 1,25(OH)VITD2 (p=NS), mas foi encontrada correlação negativa com a idade dos pacientes (p=0.019) e correlação positiva com a 25(OH)VITD.(Tabela -XIII).

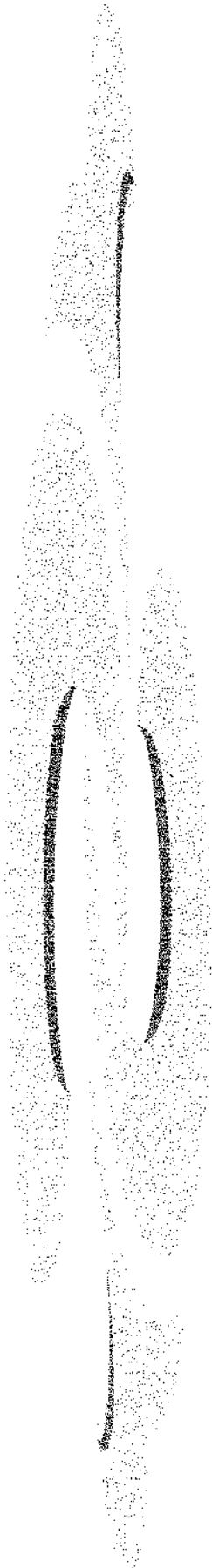
Tabela XIII - Níveis plasmáticos de vitamina D, DMO e anticonvulsivantes. Correlação entre a DMO do colo do fêmur e os níveis plasmáticos do cálcio plasmático total, cálcio iônico, fósforo inorgânico, fosfatase alcalina e PTH.

Variável	N	Coef. Correlação*	P
Cálcio total	68	0.173	0.159
Cálcio iônico	46	0.244	0.107
Fósforo inorgânico	66	0.029	0.816
Fosfatase alcalina	59	0.103	0.438
Idade	69	-0.283	0.019**
PTH	27	-0.095	0.639
1,25(OH)VIT2	28	-0.233	0.232
25(OH)VITD	29	0.424	0.022**

*Coeficiente de correlação de Pearson;

**p<0.05

No grupo controle não foi encontrada nenhuma correlação entre a densidade mineral óssea e as mesmas variáveis bioquímicas analisadas no grupo de pacientes.



5. DISCUSSÃO

OMICA AP
BIBLIOTECA CENTRAL

Nesta casuística, pacientes e grupo controle foram constituídos apenas de adultos do sexo masculino, a fim de excluir possíveis fatores hormonais, como o hipoestrogenismo, que pudessem interferir nos resultados da densidade mineral óssea.

Os pacientes apresentaram média de idade de 37,6 anos e o grupo controle de 34,6 anos, considerados, portanto, representantes de uma população de adultos jovens que estava no pico de massa óssea.

A maior parte dos pacientes residia no Estado de São Paulo, sem limitações físicas que impossibilitassem sua locomoção, sendo que 74% exerciam atividade produtiva. O grupo controle era proveniente da mesma região geográfica, com sexo, idade, peso e altura semelhantes aos dos pacientes.

Os pacientes eram usuários crônicos de anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína e carbamazepina), utilizando uma mesma droga por um tempo médio de 10 anos, em mono ou politerapia, tendo predominado o esquema terapêutico da monoterapia com carbamazepina. A dose média de fenitoína, fenobarbital e carbamazepina utilizada, bem como o tempo médio de tratamento foram iguais ou maiores àqueles empregados nos estudos em que foram correlacionados com alterações do metabolismo do cálcio, vitamina D de tecido ósseo (HAHN et al., 1972; GENUTH et al., 1972; ASHWORTH & HORN, 1977; JUBIZ et al., 1977; JOHNELL et al., 1979; O'HARE et al., 1980; HOIKKA et al., 1981; TJELLESEN & CHRISTIANSEN, 1982; HOIKKA et al., 1984;)

Não encontramos diferenças entre as médias da densidade mineral óssea dos pacientes e controles, quer seja na coluna lombar, quer no fêmur. As médias da densidade mineral óssea na coluna lombar e fêmur dos pacientes e controles estiveram dentro dos valores normais, quando comparadas a uma população de adultos jovens, ou seja, até -1 DP (Kanis et al., 1994).

Estudos anteriores sobre a densidade mineral óssea de usuários crônicos de anticonvulsivantes, quando avaliada pela densitometria, encontraram redução da massa óssea em relação aos controles normais (LINDE et al., 1971; CHRISTIANSEN et al., 1972;

RODBRO et al., 1974; CHRISTIANSEN et al., 1975; HAHN & HALSTEAD, 1979; NIELSEN et al., 1983; WEINSTEIN et al., 1984; BOGLIUM et al., 1986).

TJELLESEN et al. (1983) e HOIKKA et al. (1984) encontraram densidade mineral óssea normal em usuários crônicos de anticonvulsivantes, resultados esses semelhantes aos deste trabalho.

O principal mecanismo etiopatogênico para explicar a diminuição da densidade mineral óssea nos pacientes em uso crônico de anticonvulsivantes, é o aumento do catabolismo da vitamina D pela ativação do sistema enzimático microsomal hepático pelo fenobarbital, fenitoína e carbamazepina, aumentando as necessidades diárias dessa vitamina, e, uma vez não supridas essas necessidades, haveria diminuição nos níveis plasmáticos da 25(OH)VITD. O nível plasmático de 25(OH)VITD é usado como indicador da biodisponibilidade de vitamina D de um indivíduo (PARFITT et al., 1982). Com a diminuição dos níveis plasmáticos de 25(OH)VITD teremos a hipovitaminose D que posteriormente, com acentuação dessa diminuição, culminará num estado de deficiência com repercussões sobre a mineralização óssea resultando em osteomalácia (McKENNA, 1992).

A fonte mais importante de vitamina D é a endógena, desde que se tenha adequada exposição à luz solar (HAHN, 1993). A produção cutânea de vitamina D depende da intensidade dos raios solares e da quantidade de raios ultravioleta que atingem a superfície terrestre, correlacionando-se negativamente com a latitude (PARFITT et al., 1982). Em Edmonton, Canadá (52 graus de latitude norte), a produção cutânea de vitamina D é menor que em Los Angeles localizada em latitude inferior (34 graus de latitude norte). Em San Juan localizada em latitude ainda mais próxima ao Equador (18 graus de latitude norte) a vitamina D é produzida em maior quantidade que em Los Angeles (WEBB et al., 1988). LINHARES et al. (1984) mostraram que crianças brasileiras, residentes em Recife (8 graus de latitude sul), tinham níveis de 25(OH)VITD duas vezes maiores que crianças da Inglaterra (51-52 graus de latitude norte), independentemente do estado nutricional. Não há referência de estudos semelhantes em adultos.

Os estudos que encontraram diminuição da densidade mineral óssea em usuários crônicos de anticonvulsivantes foram provenientes de regiões geográficas situadas em latitudes distantes do Equador, onde a incidência de radiação solar é reduzida e, portanto, menor a produção de vitamina D cutânea, predispondo à deficiência dessa vitamina (LINDE et al., 1971; CHRISTIANSEN et al., 1972; RODBRO et al., 1974; CHRISTIANSEN et al., 1975; HAHN & HALSTEAD, 1979; NIELSEN et al., 1983; BOGLIUM et al., 1986).

Nessas regiões de latitudes altas a produção cutânea de vitamina D sofre também variação sazonal, com menor produção no outono/inverno (WEBB et al., 1988). Nesses locais, a fonte exógena de vitamina D passa a ter grande importância para manutenção das necessidades diárias dessa vitamina na população normal (HOLICK et al., 1992) e, principalmente, nos usuários de anticonvulsivantes que têm as necessidades desse hormônio aumentadas. Estudos mostram que os níveis de 25(OH)VITD na população americana e escandinava são semelhantes o ano todo e nas regiões centrais e oeste da Europa (Bélgica, França, Alemanha, Irlanda, Holanda, Suíça e Reino Unido) esses níveis são menores no inverno e na primavera, isto porque a ingestão média diária de vitamina D é também menor nessas regiões (McKenna, 1992).

Os estudos de TJELLESEN et al. (1983) na Dinamarca e HOIKKA et al. (1984) na Finlândia, embora provenientes também de regiões com latitudes distantes do Equador, ao contrário do esperado, encontraram densidade mineral óssea normal. Esses resultados diversos talvez se deva ao fato de que a casuística de HOIKKA et al. (1984) de pacientes em monoterapia com carbamazepina tenha usado dose menor do fármaco, em média 505mg/dia e tempo de tratamento menor, em média 3,4 anos. A casuística de TJELLESEN et al. (1983) também era de pacientes tratados com carbamazepina em monoterapia e, embora não tenham mencionado a dose utilizada, o tempo de tratamento foi menor, em média 3,6 anos.

Nossos pacientes eram provenientes de região mais próxima do equador (20-24graus), em latitude inferior a dos estudos acima mencionados (35-58graus). Tinham exposição à radiação solar o ano todo, o que pressupõe uma síntese adequada de vitamina D e, por conseguinte, densidade mineral óssea normal. Essa suposição foi corroborada pelo encontro em nossos pacientes de níveis de 25(OH)VITD semelhantes ao grupo controle,

mostrando que possivelmente a síntese endógena de vitamina D em adultos jovens nesta região supre as necessidades aumentadas desse hormônio pelos anticonvulsivantes.

Os estudos publicados que mostraram níveis plasmáticos de 25(OH)VITD diminuídos nos pacientes em uso crônico de anticonvulsivantes foram provenientes de regiões com latitudes superiores à nossa (STAMP et al., 1972; HAHN et al., 1972; HAHN et al., 1975; BOUILLON et al., 1975; PYLYPCHUK et al., 1978; JOWSEY et al., 1978; HAHN & HALSTED, 1979; HOIKKA et al., 1984; GOUGH et al., 1986; COLLINS et al., 1991). (Quadro IV).

Contrariamente TJELLESEN et al. (1983), na Dinamarca (54-58 graus de latitude), encontraram níveis normais de 25(OH)VITD na sua casuística, mas no ano anterior pesquisadores do mesmo grupo (TJELLESEN & CHRISTIANSEN) mostraram diminuição dos níveis plasmáticos médios de 25(OH)VITD em pacientes em uso crônico de fenitoína ou carbamazepina.

Dois estudos provenientes de locais com latitude um pouco mais inferior, mas mais distantes do equador que o Estado de São Paulo, encontraram em usuários de anticonvulsivantes níveis plasmáticos médios de 25(OH)VITD semelhantes aos dos controles normais. WARK et al. (1979) em Melbourne, Austrália, situada entre 35 e 40 graus ao sul do equador, estudando pacientes sob efeito de fenitoína durante dois anos, não detectaram diferença nos níveis de 25(OH)VITD nos pacientes em relação ao grupo controle. Contudo, NAIR (1990) relatou quatro casos de pacientes com diminuição dos níveis plasmáticos da 25(OH)VITD com repetidas fraturas, em uso crônico de anticonvulsivantes também na Austrália. WEINSTEIN et al. (1984) em Augusta, Estados Unidos, situada a 33 graus ao norte do equador, avaliaram 109 pacientes ambulatoriais em uso crônico de anticonvulsivantes, todos em politerapia com média de tempo de 18 anos e mostraram níveis de 25(OH)VITD e 1,25(OH)₂VITD semelhantes aos controles normais.

Esses resultados diferem dos encontrados por um grupo de pesquisadores de St. Louis (E.U.A), localizada também entre 35-40 graus de latitude que encontrou diminuição dos níveis plasmáticos de 25(OH)VITD em pacientes em uso crônico de anticonvulsivantes (HAHN et al., 1972 e HANH&HALSTEAD,1979).

Em latitudes intermediárias, não tão distantes e nem tão próximas ao Equador, é difícil avaliarmos se a produção endógena da vitamina D é suficiente para suprir as necessidades aumentadas pelos anticonvulsivantes, já que não existe um ponto de corte ("cut-off") na latitude, no qual a exposição solar seja considerada adequada para produzir níveis suficientes de vitamina D.

Nosso estudo encontrou níveis médios plasmáticos da 1,25(OH)2VITD estatisticamente iguais aos do grupo controle, estando de acordo com os níveis plasmáticos normais da 25(OH)VITD observados.

Quando ocorre diminuição dos níveis plasmáticos da 25(OH)VITD nos pacientes em uso crônico de anticonvulsivantes seria de se esperar também uma diminuição nos níveis plasmáticos da 1,25(OH)2VITD, considerada o metabólito ativo da vitamina D. Mas os níveis da 1,25(OH)2VITD estão geralmente normais ou mesmo discretamente aumentados (JUBIZ et al., 1977; KECK et al., 1982; TJELLESEN & CHRISTIANSEN, 1982; WEINSTEIN et al., 1984; RIANCHO et al., 1989). HAHN (1993) postulou que os níveis plasmáticos da 1,25(OH)2VITD estão normais ou pouco aumentados, quando os níveis de 25(OH)VITD estão diminuídos na sua fase inicial, resultantes do hiperparatiroidismo secundário à diminuição da absorção intestinal do cálcio. Além do que o fenobarbital e a fenitoína aumentam a atividade da 1-alfa-hidroxilase em galinhas (LEVINSON et al., 1977). Posteriormente, com o agravamento da deficiência de vitamina D, os níveis plasmáticos da 1,25(OH)2VITD diminuem.

Já JUBIZ et al. (1977) propõem que a própria diminuição dos níveis plasmáticos da 25(OH)VITD contribuiriam ao desenvolvimento das anormalidades metabólicas encontradas com o uso crônico dos anticonvulsivantes, já que na maior parte dos estudos os níveis plasmáticos da 1,25(OH)2VITD se mostraram normais. Essa suposição é corroborada

pela observação de que pacientes com insuficiência renal crônica, que já tinham diminuição dos níveis plasmáticos da 1,25(OH)₂VITD, apresentaram aumento da incidência de osteomalácia e de fraturas, quando tratados com fenobarbital (PIERIDES et al., 1976).

Encontramos nos pacientes avaliados níveis médios, do cálcio plasmático total e do cálcio plasmático corrigido pela albumina (PORTALE, 1993), menores que no grupo controle. Os níveis médios do cálcio iônico dos pacientes, embora menores que os controles, não tiveram significância estatística. Esses resultados corroboram os da literatura, que mostram uma redução média nas concentrações do cálcio plasmático da ordem de 0,3 – 0,8mg/dl (HAHN, 1993), sendo que nosso estudo mostrou uma redução de 0,3mg/dl, ficando no limite inferior dessa variação.

Os níveis médios da fosfatase alcalina plasmática total se mostraram significativamente maiores nos pacientes do que nos controles normais. Essa observação é compatível com a ativação enzimática hepática causada pelos anticonvulsivantes estudados: fenobarbital, fenitoína e carbamazepina, sendo este aumento provavelmente devido à isoenzima hepática da fosfatase alcalina (LINDE et al., 1975; HAHN et al., 1975).

Os níveis médios do fósforo inorgânico plasmático dos pacientes, embora estatisticamente maiores que os controles, encontraram-se dentro dos limites normais, sendo esse resultado compatível com a literatura, que mostrou estar esse íon normal ou diminuído (HAHM & HALSTEAD, 1979).

Observamos um aumento significativo das concentrações de albumina plasmática nos pacientes comparados aos controles. Esse aumento também foi observado por BOGLIUM et al. (1986) e ASHWORTH & HORN (1977) e a explicação para essa observação, seria, talvez, o aumento da síntese proteica através da ativação do sistema enzimático microsomal hepático pelos anticonvulsivantes.

Não encontramos diferenças significativas nos níveis plasmáticos médios do PTH dos pacientes estudados quando comparados aos controles. Em um significativo número de pacientes em uso crônico de anticonvulsivantes ocorre aumento moderado dos

níveis plasmáticos do PTH, correlacionando-se inversamente com os níveis plasmáticos do cálcio e da 25(OH)VITD (HAHN, 1993; PARFITT, 1993; BULLON et al., 1975; WEINSTEIN et al., 1984; HAHN & HALSTED, 1979; JOWSEY et al., 1978). Embora não tenhamos encontrado diminuição dos níveis plasmáticos médios do PTH em nossos pacientes, evidenciamos a mesma correlação negativa entre os níveis plasmáticos do PTH e os níveis plasmáticos do cálcio e da 25(OH)VITD.

Encontramos níveis médios plasmáticos de cálcio total e iônico menores e de fosfatase alcalina maiores nos pacientes em politerapia em relação àqueles em monoterapia, embora sem significância estatística. Os pacientes em politerapia apresentaram níveis médios de densidade mineral óssea menor que aqueles em monoterapia, mas sem significância estatística. Esses resultados estão de acordo com a literatura que mostra que a politerapia e o tempo prolongado de tratamento aumentam a incidência de alterações no metabolismo do cálcio e do tecido ósseo (HAHN et al., 1972; GOUGH et al., 1986; RICHENS & ROWE, 1970; HAHN, 1993).

Mas não encontramos em nossos pacientes correlação entre os níveis plasmáticos médios do cálcio total, cálcio iônico e fosfatase alcalina e o tempo de tratamento. Assim como também não houve correlação entre as médias da DMO na coluna lombar e fêmur com o tempo de tratamento.

A DMO na coluna lombar e no colo do fêmur dos pacientes correlacionou-se positivamente com os níveis médios da 25(OH)VITD. Essa correlação positiva é o esperado, já que a vitamina D tem ação sobre o processo de remodelação óssea, culminando com aumento da densidade mineral óssea (HAHN, 1989; OSTEOPOROSIS, 1995).

Não foram observadas diferenças nos níveis médios do cálcio plasmático total, cálcio iônico e fosfatase alcalina e nem na densidade mineral óssea dos pacientes com o uso dos diferentes anticonvulsivantes em monoterapia, provavelmente porque essas três drogas têm ações semelhantes no metabolismo do cálcio e do tecido ósseo.

Nossa população foi constituída de pacientes ambulatoriais, todos com capacidade de locomoção e 74% com atividade produtiva, diferente dos pacientes institucionalizados dos estudos que encontraram maior alteração do metabolismo do cálcio e do osso (OFFERMANN et al., 1979; SHERK et al, 1977; ANAST, 1975).O confinamento em instituições poderia ser por si só causa de menor atividade física, além do que esses pacientes geralmente eram portadores de lesões cerebrais incapacitantes, limitando a marcha (OFFERMANN et al., 1979); e como sabemos a imobilização prolongada é responsável por diminuição da massa óssea (SINAKI, 1995).

A diminuição das concentrações médias do cálcio plasmático total dos pacientes em relação aos controles foi discreta e não foi suficiente para aumentar os níveis plasmáticos de PTH e nem repercutir sobre o metabolismo ósseo, já que a DMO dos nossos pacientes foi semelhante a dos controles. Essa diminuição dos níveis médios do cálcio plasmático dos pacientes pode possivelmente ser atribuída a uma ação direta dos anticonvulsivantes nas células (intestino e osso), já demonstrado para o fenobarbital e a fenitoína , mas ainda não demonstrada para a carbamazepina (KOCH et al., 1972; HAHN et al., 1978;HAHN, 1993), uma vez que os níveis plasmáticos de 25(OH)VITD foram normais.

Essa ação direta dos anticonvulsivantes na célula da mucosa intestinal parece ficar evidenciada nos estudos em locais com latitudes mais próximas ao equador, onde a intensa radiação solar parece suprir as necessidades aumentadas de vitamina D pelo uso dos anticonvulsivantes. Um grupo de pesquisadores americanos (WILLIAMS et al., 1984), na região da Flórida, localizada entre 25-32 graus de latitude norte, apesar de ter encontrado aumento nos níveis de 25(OH)VITD em pacientes usando anticonvulsivantes, quando comparados com controles normais constataram diminuição nos níveis de cálcio plasmático total dos pacientes em relação ao grupo controle que também pode ser devido à ação direta da fenitoína diminuindo a absorção intestinal de cálcio (HAHN, 1976), já que esta droga predominou no esquema terapêutico.

Os níveis plasmáticos do PTH, que em nosso estudo foram semelhantes aos do grupo controle, ocorreram provavelmente porque os níveis do cálcio plasmático não estiveram diminuídos o suficiente para estimular o aumento deste hormônio, diferente, por

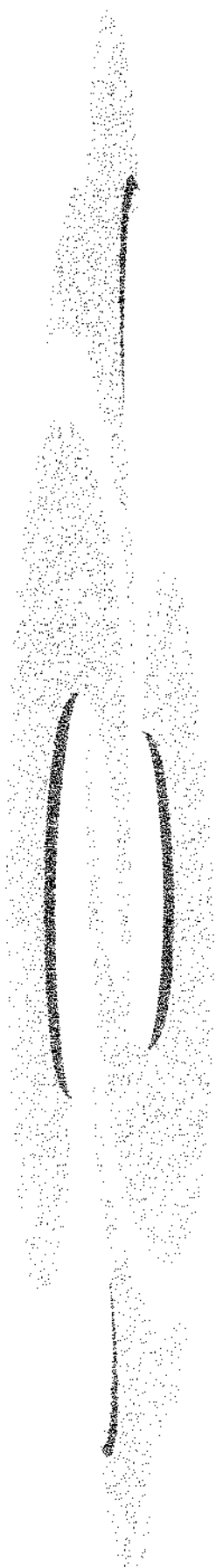
exemplo, do que ocorreu no estudo de WEINSTEIN et al.(1984), em que uma diminuição mais acentuada dos níveis plasmáticos médios do cálcio iônico acarretou um hiperparatiroidismo secundário, evidenciado também através da histomorfometria óssea, resultando numa diminuição da densidade mineral óssea .

Como as necessidades de vitamina D são maiores na fase de crescimento do esqueleto (HAHN, 1989), as crianças e adolescentes em uso crônico de anticonvulsivantes estariam mais sujeitas aos distúrbios do metabolismo do cálcio e do tecido ósseo. Isso explicaria porque WEISMAN et al. (1979b) encontraram níveis menores de 25-OH-VITD em crianças residentes na Flórida, usuárias de anticonvulsivantes (fenitoína e/ou fenobarbital) diferente do nosso e do estudo de WEINSTEIN et al. (1984) também da Flórida. Sendo que a nossa casuística e a de WEINSTEIN et al. (1984) foram de adultos, nas quais não foram encontrados essa diminuição dos níveis de vitamina D.

Embora a produção endógena da vitamina D na Flórida e no Estado de São Paulo pareça ser abundante, o crescimento do esqueleto nas crianças faria com que as necessidades maiores desse hormônio, aumentadas pelo uso dos anticonvulsivantes, não fossem supridas , acarretando uma hipovitaminose D.

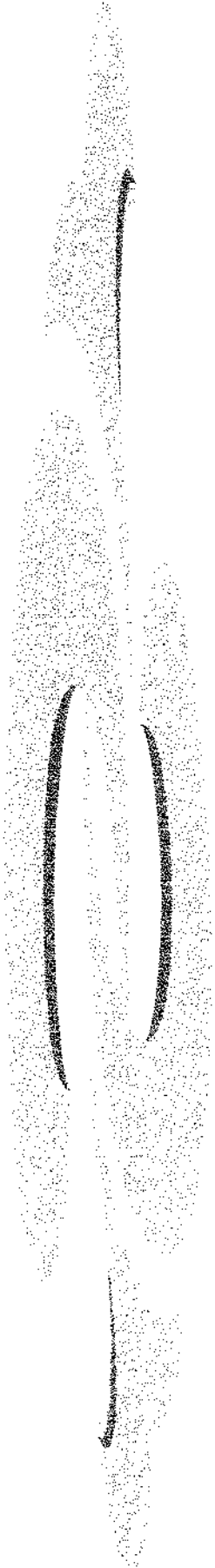
Portanto, podemos concluir que no Brasil, cuja latitude permite que a luz solar insida em grande intensidade o ano todo, a produção de vitamina D endógena nos adultos deve ser suficiente para suprir a necessidade aumentada deste hormônio, induzida pelo uso crônico dos anticonvulsivantes. Sendo que devemos ficar atentos à população de pacientes portadores de epilepsia confinada à casa, com menor exposição aos raios solares.

Seriam necessários outros estudos em nosso país para termos uma avaliação mais completa da ação dos anticonvulsivantes sobre o metabolismo do cálcio e da vitamina D e sobre a massa óssea. Necessitaríamos de estudos prospectivos com avaliação da absorção intestinal de cálcio, avaliação da remodelação óssea po meio de marcadores bioquímicos e realização de biópsia óssea com estudo histomorfométrico.



6. CONCLUSÕES

- A densidade mineral óssea na coluna lombar e colo do fêmur de nossa casuística de usuários crônicos de anticonvulsivantes foi semelhante aos controles normais.
- A densidade mineral óssea dos pacientes foi semelhante em relação aos diferentes anticonvulsivantes utilizados em monoterapia.
- Não houve diferença entre a densidade mineral óssea dos pacientes em monoterapia e politerapia anticonvulsivante.
- Os níveis médios de cálcio plasmático total e cálcio plasmático corrigido pela albumina plasmática da nossa casuística de usuários crônicos de anticonvulsivantes foram menores, e os níveis médios de fosfatase alcalina maiores que os controles normais. Mas os níveis plasmáticos médios do PTH, da 25(OH)VITD e 1,25(OH)VITD dos pacientes foram semelhantes aos controles normais.
- Houve associação negativa entre os níveis plasmáticos do cálcio total e a DMO da coluna lombar em nossa casuística.
- Não houveram diferenças entre os níveis plasmáticos médios do cálcio total, cálcio iônico e fosfatase alcalina dos pacientes em mono e politerapia anticonvulsivante.
- Não houve associação entre o tempo de uso dos anticonvulsivantes e os níveis plasmáticos médios do cálcio total, cálcio iônico, fosfatase alcalina e densidade mineral óssea na coluna lombar e colo do fêmur.



7. SUMMARY

The object of this study was to assess the bone mineral density and the alterations of calcium and vitamin D metabolism in outpatients with epilepsy on chronic anticonvulsant therapy. They had been taking anticonvulsant (phenobarbital, phenytoin and carbamazepine), in single or combined-drugs for at least 5 years and were compared with normal controls. Retrospectively, 69 epileptic males were studied, with a mean age of 37,6 years. They were compared with 30 healthy males with a mean age of 34,6 years. We have measured the serum levels of calcium, ionized calcium, alkaline phosphatase, albumin, PTH, 25-hydroxy-vitamin D and 1,25-dihydroxy-vitamin D. Being determined were the bone mineral density of lumbar spine and femoral neck measured by dual energy x-ray absorptiometry. No differences in bone mineral density, ionized calcium, 25-hydroxy-vitamin D, 1,25-dihydroxy-vitamin D and intact-PTH were observed between patients and controls, however the mean serum calcium concentration was lower ($p < 0,05$) and the mean serum alkaline phosphatase concentration was higher ($p < 0,05$) in patients than in controls. No differences were found in the variables on single and combined-drugs. No correlation was observed between the variables and duration of therapy. These findings suggest that patients on chronic anticonvulsant therapy, living at sunny places, did not have low serum vitamin D level, even had liver microsomal enzyme inductions and that a light serum calcium levels decrease must be attributed to the calcium intestinal absorption decrease, but unable to induce a bone mineral density decrease in function of secondary hyperparathyroidism.



***8. REFERÊNCIAS
BIBLIOGRÁFICAS***

- ADAIR, I.V. - Anticonvulsant osteomalacia. **J. R. Coll. Surg. Edinb.**, 26:380-383,1975.
- ANAST, C. S. – Anticonvulsant drugs and calcium metabolism. **N. Engl. J. Med.**, 292:587-588,1975.
- ANTICONVULSANT OSTEOMALACIA. **Br. Med. J.**, 4: 1340-1341,1976. [Editorial]
- ASHWORTH, B. & HORN, D.B. - Evidence of osteomalacia in an outpatient group of adult epileptics.**Epilepsia**, 18(1):37-43, 1977
- BIKLE, D.D. - Vitamin D. In: **Cecil-Textbook.of medicine. 19.ed.** Philadelphia, W.B.Saunders Company, 1992. p.1404-1406.
- BLAKE, G.M. & FOGELMAN, I. – Interpretation of bone densitometry studies. **Semin. Nucl. Med.**, 3:248-260, 1997.
- BOGLIUM, G.; BEGHI, E.; CRESPI, V.; DELODOVICI, L.; D’AMICO, P. – Anticonvulsant drugs and bone metabolism. **Acta Neurol. Scand.**, 74:284-288, 1986.
- BOUILLON, R.; REYNAERT, J.; CLAES, J.H.; LISSENS, W.; DE MOOR, P. - The effect of anticonvulsant therapy on serum levels of 25-hydroxy-vitamin D, calcium, and parathyroid hormone. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 41: 1130-1135, 1975.
- CHRISTIANSEN, C.; KRISTENSEN, M.; RODBRO, P. - Latent osteomalacia in epileptic patients on anticonvulsants. **Br. Med. J.**, 3:738-739, 1972.
- CHRISTIANSEN, C.; RODBRO, P.; LUND, M. - Incidence of anticonvulsant osteomalacia and effect of vitamin D: controlled therapeutic trial. **Br. Med. J.**, 4:695-701, 1973.
- COLLINS, N.; MAHER, J.; COLE, M.; BAKER, M.; CALLAGHAN, N. – Aprospective study to evaluate the dose of vitamin D required to correct low 25-(OH)VTTD levels, calcium, and alkaline phosphatase in patients at risk of developing antiiepileptic drug-induced osteomalacia. **Q. J. Med.**, 286:113-122, 1991.
- DAWSON-HUGHES, B. - Vitamin D. In: **Cecil-Tratado de medicina interna. 20.ed.** Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1997. p.1502-1

- DELLAPORTAS, D.I.; SHORVON, S.D.; GALBRAITH, A.W.; LAUNDY, M.; REYNOLDS, E.H. Chronic toxicity in epileptic patients receiving single-drug treatment. **Br. Med. J.**, **285**: 409-410, 1982.
- DENT, C.E.; RICHENS, F.R.S.; ROWE, D.J.F.; STAMP, T.C.B. - Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. **Br. Med. J.**, **4**:69-72, 1970.
- DREZNER, M.K. - Osteomalacia e raquitismo. In: **Cecil-Tratado de medicina interna**. 20.ed. Rio de Janeiro Guanabara Koogan, 1997. p.1503-1511.
- FERNANDES, J.G.; SCHMIDT, M.I.; MONTE, T.L.; TOZZI, S.; SANDER, J.W.A.S. - Prevalence of Epilepsy the Porto Alegre study. **Epilepsia**, **33(suppl. 3)**:132, 1992.
- FRAME, B. - Hypocalcemia and Osteomalacia associated with anticonvulsant therapy. **Ann. Intern. Med.**, **74(2)**:294-295, 1971. [Letter]
- FRAME, B.; PARFITT, M. - Osteomalacia: current concepts. **Ann. Intern. Med.**, **89**:966-982, 1978.
- FRASE, D.R. - Vitamin D. **Lancet**, **345**:104-107, 1995.
- GENUTH, S.M.; KLEIN, L.; RABINIVICH, S.; KING, K.C. - Osteomalacia accompanying chronic anticonvulsant therapy. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **35**:378-386, 1972.
- GOUGH, H.; GOGGIN, T.; BISSESSAR, A.; BAKER, M.; CROWLEY, M.; CALLAGHAN, N. - A comparative study of the relative influence of different anticonvulsant drugs, uv exposure and diet on vitamin D and calcium metabolism in out-patients with epilepsy. **Q. J. Med.**, **230**: 569-577, 1986.
- GRANDE ATLAS MUNDIAL - FRANK DEBENHAM & FRANCISCO VAZQUEZ MAURE. 2.ed.** Rio de Janeiro, Editora Globo, 1988.
- GUERREIRO, C.A.M. - Aspectos Gerais. In: **Epilepsia. 2. Ed.** São Paulo, Lemos Editorial, 1996.p.1-11.

- HADDAD JR, J.C. - Clinical aspects of measurements of plasma vitamin D sterols and the vitamin D binding protein. In: **Disorders of bone and mineral metabolism**. New York. Raven Press, 1992. p.195-216.
- HAHN, T.J. - Metabolic bone disease. In: **Textbook of rheumatology**. 3 ed. Philadelphia, W. B. Saunders Company, 1989. p.1714-1748.
- HAHN, T.J.; HENDIN, B.A.; SCHARP, C.R.; HADDAD JR., J.G. - Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol level in adults. **N. Engl. J. Med.**, **287(18)**: 900-904, 1972.
- HAHN, T.J.; BIRGE, S.J.; SCHARP, C.R.; AVIOLI, L.V. - Phenobarbital-induced alterations in vitamin D metabolism. **J. Clin. Invest.**, **51**:741-748, 1972.
- HAHN, T.J.; SCHARP, C.R.; AVIOLI, L.V. - Effect of phenobarbital administration on the subcellular distribution of vitamin D₃-H in rat liver. **Endocrinology**, **94**: 1489- 1495, 1974.
- HAHN, T.J. & AVIOLI, L.V. - Anticonvulsant osteomalacia. **Arch. Intern. Med.**, **135**:997-1000,1975.
- HAHN, T.J.; HENDIN, B.A.; SCHARP, C.R.; BOISSEAU, V.C.; HADDAD JR, J.G. - Serum 25-hydroxycalciferol levels and bone mass in children on chronic anticonvulsant therapy. **N. Engl. J. Med.**,**292(11)**:550-554, 1975.
- HAHN, T.J. - Bone complications of anticonvulsivants. **Drugs**, **12**: 201-211, 1976.
- HAHN, T.J., SCHARP, C.R., RICHARDSON, C. A., HALSTEAD, L.R., KAHN, A.J.; TEITELBAUM, S.L. - Interaction of diphenylhydantoin (phenytoin) and phenobarbital with hormonal mediation of fetal rat bone resorption in vitro. **J. Clin. Invest.** **62**:406- 414, 1978.

- HANH, T.J. & HALSTEAD, L.R. - Anticonvulsant drug-induced osteomalacia: alterations in mineral metabolism and response to vitamin D3 administration. **Calcif. Tissue Int.** **27**:13-18, 1979.
- HANH, T.J. – Steroid and drug-induced osteopenia. In: **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism**. 2. Ed. New York, Raven Press, 1993.
- HOIKKA, V.; SAVOLAINEN, K.; ALHAVA, E.M.; SIVENIUS, J.; KARJALAINEN, P.; REPO, A. - Osteomalacia in institutionalized epileptic patients on long-term anticonvulsant therapy. **Acta Neurol. Scand.**, **64**: 122-131, 1981.
- HOIKKA, V.; ALHAVA, E.M., KARJALAINEN, P.; KERÄNEN, T.; SAVOLAINEN, K.E.;RIEKKINEN, P.; KORHONEN, R. - Carbamazepine and bone mineral metabolism. **Acta Neurol. Scand.**, **69**:77-80,1984.
- HOLICK, M.F; KRANE, S.M.; POTTS JR, J.T. - Metabolismo do cálcio, do fósforo e ósseo: hormônios reguladores do cálcio. In: **Harrison-Medicina interna**. 12. ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1992. p.12-244a12-249.
- HOLICK, M.F. – Environmental factors that influence the cutaneous production of vitamin D. **Am. J. Clin.Nutr.**, **61(suppl)**:638S-645S, 1995.
- HOLLIS, B.W. - "Assay of circulating 1,25-dihydroxyvitamin D involving a novel single-cartridge extraction and purification procedure. **Clin. Chemistry**, **32(11)**:2060, 1986.
- HUNTER, J.; MAXWELL, J.D.; STEWART,D.A.; PARSONS, V.; WILLIAMS, R. – Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsants. **Br. Med. J.**, **4**:202-204, 1971.
- JOHNELL, O.; NILSSON, B.E.; WALLÖE, A.; WIKLUND, P.E. - Bone morphology in epileptics. **Calcif. Tissue Int.**, **28**:93-97, 1979

- JOWSEY, J; ARNAUD, S.B.; HODGSON, S.F.; JOHNSON, K.A.; BEABOUT, J.W.; WAHNER, H.W. - The frequency of bone abnormality in patients on anticonvulsant therapy. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, **45**:341-347, 1978.
- JUBIZ, W.; HAUSSLER, M.R.; McCAIN, T.A.; TLMAN, K.G. - Plasma 1,25-dihydroxyvitamin D levels in patients receiving anticonvulsant drugs. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **44**:617-621, 1977.
- KANIS, J.A; MELTON, L.J. III; CHRISTIANSEN, C.; JOHNSTON, C.C.; KHALTAEV, N. - The diagnosis of osteoporosis. **J. Bone Miner. Res.**, **9**:1137-1141, 1994.
- KECK, E.; GOLLNICK, B.; REINHARDT, D.; KARCH, D.; PEERENBOOM, H.; KRÜSKEMPER, H.L.-Calcium metabolism and vitamin D metabolite levels in children receiving anticonvulsant drugs. **Eur. J. Pediatr.**, **139**:52-55, 1982.
- KRUSE, R. - Osteopathien bei antiepileptischer Langzeittherapie (vorläufige Mitteilung). **Mtschr Kinderheilk.** **116**:378-381, 1968.
- KRUSE, K.; BARTELS, H.; ZIEGLER, R.; DRELLER, E.; KRACHT, U. - Parathyroid function and serum calcitonin in children receiving anticonvulsant drugs. **Eur. J. Pediatr.**, **133**:151-156, 1980.
- KRUSE, K. & KRACHT, U. - Inhibition of calcitonin secretion/synthesis by anticonvulsant drugs. **Acta Endocrinol.**, **96(suppl. 240)**: 38-39, 1981.
- KRUSE, K. - On the pathogenesis of anticonvulsant-drug-induced alterations of calcium metabolism. **Eur. J. Pediatr.**, **138**:202-205, 1982.
- KOCH, H.U.; KRAFT, D.; HERRATH, D.V.; SCHAEFER, K. - Influence of diphenylhydantoin and phenobarbital on intestinal calcium transport in the rat. **Epilepsia.** **13**:829-834, 1972.

- LEVISON, J.C.; KENT, G.N.; WORTH, G.N.; RETALLACK, R.W. - Anticonvulsant induced increase in 25-hydroxy-vitamin D3-1alfa-hydroxilase. **Endocrinology**, 101:1898-1901,1977.
- LIDGREN, L. & WALLÖE, A. - Incidence of fracture in epileptics. **Acta Orthop. Scand.**, 48:356-361, 1977.
- LIFSHITZ, F. & MACLAREN, N.K. - Vitamin D-dependent rickets in institutionalized, mentally retarded children receiving long-term anticonvulsant therapy. **J. Pediatr.**, 83:612-620, 1973.
- LINDE,J.; HANSEN, J.M.; SIERSBAEK-NIELSEN, K.; FUGLSANG-FREDERIKSEN, V. - Bone density in patients receiving long-term anticonvulsant. **Acta Neurol. Scand.**, 47:650, 1971.
- LINDE,J.; SIERSBAEK-NIELSEN, K.; HANSEN, J.M. - Anticonvulsant osteomalacia and vitamin D. **Br. Med. J.**, 1:511, 1975. [Letter]
- LINHARES, E.R.; JONES, D.A., ROUND, J.M., EDWARDS, R.H.T. - Effect of nutrition on vitamin D status: studies on healthy and poorly nourished Brazilian children. **Am. J. Clin. Nutr.**, 39:625-630, 1984.
- LIVINGSTON, S.; BERMAN, W.; PAULI, L.L. - Anticonvulsant drugs and vitamin D metabolism. **JAMA**, 224(12): 1634-1635, 1973.
- LUNDE, B.; SORENSEN, O.H. & CHRISTIANSEN, A.B. - 25-hydroxycholecalciferol and fractures of the proximal femur. **LANCET**, 16:300-302, 1975.
- MACALLAN, D.C.; MAXWELL, J.D.; EASTWOOD, J.B. - Osteomalacia should be sought and treated before withdrawal of anticonvulsivant therapy in UK Asians. **Postgrad. Med. J.** 68:134-136, 1992.

- MACLAY, E.; HADDEN, D.R.; McILRATH, E.M.; NESBITT, G.S. - Hypocalcaemia and secondary hyperparathyroidism in institutionalised mentally-retarded patients receiving anticonvulsant drugs: a survey of 292 patients. *Ulster Med. J.*, **47(1)**:63-72, 1978.
- McKENNA, M.J. - Differences in vitamin D status between countries in young adults and the elderly. *Am. J. Med.*, **93**:69-77, 1992.
- MARCUS, R. - Vitamin D. In: **Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutic**. 9 ed. New York, McGraw-Hill, 1996. p. 1526-1536.
- MARINO, J.R.; CUKIERT, A.; PINHO, E. - Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo. Um estudo da prevalência. *Arq. Neuro-Psiquiatr.*, **44(3)**:243-254, 1986.
- MOSEKILDE, L. & MELSEN, F. - Anticonvulsant osteomalacia determined by quantitative analysis of bone changes. *Acta Neurol. Scand.*, **199**:349-355, 1976.
- MOSEKILDE, L.; HANSEN, H.H.; CHRISTENSEN, M.S.; LUND, B.; SORENSEN, O.H.; MELSEN, F.; NORMAN, A.W. - Fractional intestinal calcium absorption in epileptics on anticonvulsant therapy. *Acta Med Scand.*, **205**:405-409, 1979.
- NAIR, B.R. - Anticonvulsant agents and osteomalacia. *Med. J. Austr.*, **152**:279, 1990. [Letter].
- NIELSEN, H.E.; MELSEN, F.; LUND, B.; SORENSEN, O.H.; MOSEKILDE, L. - Bone histomorphometry, vitamin D metabolites and calcium-phosphate metabolism in anticonvulsant treatment with carbamazepine. *Calcif. Tissue Int.*, **35(suppl. 58)**: A58, 1983.
- NILSSON, O.S.; LINHOLM, T.S.; ELMSTEDT, E.; LINDBÄCK, A.; LINDHOLM, T.C. - Fracture incidence and bone disease in epileptics receiving long-term anticonvulsant drug treatment. *Arch. Orthop. Trauma Surg.*, **105**:146-149, 1986.

- O'HARE, J.A.; DUGGAN, B.; O'DRISCOLL, D.; CALLAGHAN, N. - Biochemical evidence for osteomalacia with carbamazepine therapy. **Acta Neurol. Scand.**, 62:282-286, 1980.
- OFFERMANN, G.; PINTO, V.; KRUSE, R. - Antiepileptic drugs and vitamin D supplementation. **Epilepsia**, 20:3-15, 1979.
- OSTEOPOROSIS 1995 – Basic diagnosis and therapeutic elements for a “National Consensus Proposal”. **Rev. Paul. Med.**, 113(suppl-4):1-65,1995.
- PALMINI, ^a; CALCAGNOTO, M.E.; OLIVEIRA, ^aJ. – Drogas antiepilépticas. In: **Epilepsia**. 2.ed. são Paulo, Lemos Editorial, 1996. P.323-338.
- PARFITT, A.M.; GALLAGHER, J.C.; HEANEY, R.P.; JOHNSTON, C.C.;NEER, R.; WHEDON, G.D. - Vitamin D and bone health in the elderly. **Am. J. Clin.Nutr.**,36:1014- 1031, 1982.
- PARFITT, A. M. - Drug-induced osteomalacia. In: **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 2. Ed.** New York, Raven Press, 1993.
- PEDERSEN, K.K.; CHRISTIANSEN, C.; AHLGREN, P.; LUND, M. - Incidence of fractures of the vertebral spine in epileptic patients. **Acta Neurol. Scand.**, 54:200-203, 1976.
- PIERIDES, A. M.; ELLIS, H.A.; WARD, M.; SIMPSON, W.; PEART, K. M.; ALVAREZ-UDE, F.; ULDALL, P.R.; KERR, D. N.S. - Barbiturate and anticonvulsant treatment in relation to osteomalacia with haemodialysis and renal transplantation. **Br.Med.J.**, 1:190-193, 1976.
- PORTALE, A.A.- Blood calcium, phosphorus, and magnesium. In: **Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 2. Ed.** New York, Raven Press, 1993. P. 87-90.

- PYLYCHUK, G.; OREOPOULOS, D.G.; WILSON, D.R.; HARRISON, J.E.; McNEILL, K.G.; MEEMA, H.E.; OGILVIE, R.; STURTRIDGE, W.C.; MURRAY, T.M. – Calcium metabolism in adult outpatients with epilepsy receiving long-term anticonvulsant therapy., **Can.Med. Assoc. J.:**8:635-638, 1978.
- POSKITT, E.M.E.; COLE, T.J.; LAWSON, D.E.M. - Diet, sunlight, and 25-hydroxy vitamin D in healthy children and adults. **Br. Med. J.**, 1:221-223, 1979.
- REICHEL, H.; KOEFFLER, H.P.; NORMAN, A.W. - The role of the vitamin D endocrine system in health and disease. **N. Engl. J. Med.**, 320 (15): 980-991, 1989.
- RIANCHO, J.A.; DEL ARCO, C.; ARTEAGA, R.; HERRANZ, J.L.; ALBAZAR, M.; MACIAS, J.G. - Influence of solar irradiation on vitamin D levels in children on anticonvulsant drugs. **Acta Neurol. Scand.**, 79:296:299, 1989.
- RICHENS, A. & ROWE, D.J.F. - Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. **Br. Med. J.**, 4:73-76, 1970.
- RODBRO, P.; CHRISTIANSEN, C; LUND, M. - Development of anticonvulsant osteomalacia in epileptic patients on phenytoin treatment. **Acta Neurol. Scandinav.**, 50:527-532, 1974.
- SHERK, H.H.; CRUZ, M & Stambaugh, J. – Vitamin D Prophylaxis and the lowered incidence of fractures in anticonvulsant rickets and osteomalacia. **Clin.Orthop. Relat. Res.**, 129:251-257, 1977.
- SINAKI, M. – Musculoskeletal rehabilitation. In: **Osteoporosis.2ed.** Philadelphia, Lippincott-raven, 1995. P.435-436.
- SOTANIEMI, E.A.; HAKKARAINEN, H.K.; PURANEN, J.A.; LAHTI, R.O. - Radiologic bone changes and hypocalcemia with anticonvulsant therapy in epilepsy. **Ann. Intern. Med.**, 77:389-394, 1972.

- STAMP, T.C.B.; ROUND, J.M.; ROWE, D.J.F.; HADDAD, J.G. - Plasma levels and therapeutic effect of 25-hydroxycholecalciferol in epileptic patients taking anticonvulsant drugs. **Br. Med. J.**, 4:9-12, 1972.
- STAMP, T.C.B. - Effects of long-term anticonvulsant therapy on calcium and vitamin D metabolism. **Proc. Roy. Soc. Med.**, 67:64-68, 1974.
- TJELLESEN, L. & CHRISTIANSEN, C. - Serum vitamin D metabolites in epileptic patients treated with 2 different anticonvulsants. **Acta Neurol. Scand.**, 66: 335 - 341, 1982.
- TJELLESEN, L.; NILAS, L.; CHRISTIANSEN, C. - Does carbamazepine cause disturbances in calcium metabolism in epileptic patients? **Acta Neurol. Scand.**, 68:13-19, 1983.
- VASCONCELOS, D. - Compression fractures of the vertebrae during major epileptic seizures **Epilepsia**, 14:323-328, 1973.
- WARK, J.D.; LARKINS, R.G.; PERRY-KEENE, D.; PETER, C.T.; ROSS, D.L.; SLOMAN, J.G. - Chronic diphenylhydantoin therapy does not reduce plasma 25 - hydroxy-vitamin D. **Clin. Endocrinology.**, 11:267-274, 1979.
- WEBB, A.R.; KLINE, L.; HOLICK, M.F. - Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D₃: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D synthesis in human skin. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, 67:373-378, 1988.
- WEISMAN, Y.; FATTAL, A.; EISENBERG, Z.; HAREL, S.; SPIRER, Z.; HARELL, A. - Decreased serum 24,25-dihydroxy vitamin D concentrations in children receiving chronic anticonvulsant therapy. **Br. Med. J.**, 2:521-523, 1979a.

WEISMAN, Y.; ANDRIOLA, M.; REITER, E.; GRUSKIN, A.; ROOT, A. - Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D in Florida children: effect of anticonvulsant drugs. **South. Med. J.**, 72:400-401, 1979b.

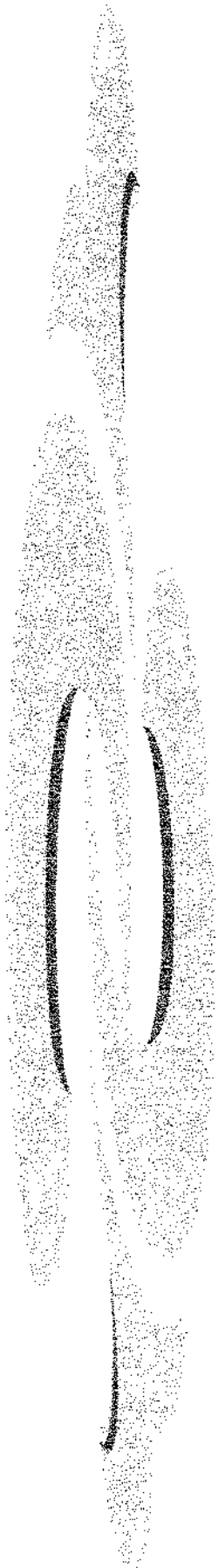
WEINSTEIN, R.S.; BRYCE, G.F.; SAPPINGTON, L.J.; KING, D.W.; GALLAGHER, B.B. - Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. **J Clin. Endocrinol. Metab.**, 58:1003-1009, 1984.

WILLIAMS, C.; NETZLOFF, M.; FOLKERTS, L.; VARGAS, A.; GARNICA, A.; FRIAS, J. - Vitamin D metabolism and anticonvulsant therapy: effect of sunshine on incidence of osteomalacia. **South. Med. J.**, 77: 834-837, 1984.

9. BIBLIOGRAFIA

HERANI, M.L.G. - Normas para a apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1991. 45p.

Normas e procedimentos para publicações de dissertações e teses. Faculdade de Ciências Médicas, da Universidade Estadual de Campinas.



10. ANEXOS

ANEXO 1: PROTOCOLO DE PESQUISA

PRONTUÁRIO:

NOME:

ENDEREÇO:

IDADE:

DATA DE NASC:

RAÇA:

NATURAL:

PROCEDÊNCIA:

PROFISSÃO:

DIAGNÓSTICO NEUROLÓGICO:

DROGAS ANTICONVULSIVANTES:

1- DROGA:

 POSOLOGIA:

 TEMPO DE USO:

2- DROGA:

 POSOLOGIA:

 TEMPO DE USO:

3- DROGA:

 POSOLOGIA:

 TEMPO DE USO:

ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:

ANTECEDENTES MEDICAMENTOSOS:

HÁBITOS:

ATIVIDADE FÍSICA: ()SIM ()NÃO

PESO:

ALTURA:

EXAME DA COLUNA:

EXAMES LABORATORIAIS:

CÁLCIO PLASMÁTICO TOTAL:

CÁLCIO IÔNICO:

FOSFATO INORGÂNICO:

FOSFATASE ALCALINA:

ALBUMINA:

PTH:

25(OH)VITD:

1,25(OH)₂VITD:

DENSITOMETRIA ÓSSEA:

L2-L4:

COLO DO FÊMUR:

TRIÂNGULO DE WARD:

TROCÂNTER:

ANEXO 2: TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Pesquisa: Osteopenia Induzida por Anticonvulsivantes

Pesquisador: Silvana Filardi

Nome do paciente:

Idade: RG:

Endereço:

HC:

Responsável legal pelo paciente:

Eu, abaixo assinado, Aceito participar voluntariamente de um estudo para avaliar se o uso prolongado de anticonvulsivantes por pacientes portadores de epilepsia causa descalcificação dos ossos.

Estou ciente que para participar deste estudo deverei fazer um exame chamado densitometria óssea e colher uma amostra de sangue para exames relacionados com esta descalcificação.

Fui informado que a densitometria óssea é u exame parecido com um raio-x, totalmente indolor.

Sei que posso decidir sair do estudo em qualquer momento e isso não irá prejudicar meu tratamento na UNICAMP.

Eu li/ouvi o conteúdo deste termo e recebi esclarecimentos sobre minhas dúvidas oralmente.

assinatura do voluntário

assinatura do pesquisador

Data:

Dra. Silvana Filardi

Fone: 239-77-76 (ambulatório reumatologia – H.C.)

Comissão de Ética para reclamações: Fone:239-86-56.

ANEXO 3:

Quadro IV- Níveis plasmáticos de vitamina D, densidade mineral óssea e anticonvulsivantes
Referências dos estudos com alterações no metabolismo do cálcio e/ou do osso
por autor, localização geográfica e latitude (GRANDE ATLAS MUNDIAL,
1988).

Autor	localização geográfica	latitude
Sotaniemi et al. (1972)	Finlândia	60-70
Hoikka et al. (1981)	Finlândia	60-70
Hoikka et al. (1984)	Finlândia	60-70
Johnell et al. (1979)	Suécia	56-70
Ashworth & Hom (1977)	Edimburgo (Escócia)	55-56
Linde et al. (1971)	Dinamarca	54-58
Christiansen et al. (1972)	Dinamarca	54-58
Rodbro et al. (1974)	Dinamarca	54-58
Mosekilde & Melsen (1976)	Dinamarca	54-56
Tjellesen & Christiansen (1982)	Dinamarca	54-56
Nielsen et al. (1983)	Dinamarca	54-58
Tjellesen & Christiansen (1983)	Dinamarca	54-58
Christiansen et al. (1973)	Dinamarca	54-58
Adair (1975)	Belfast (Irlanda)	54-55
Maclay et al. (1978)	Belfast (Irlanda)	54-55
O'Hare et al. (1980)	Irlanda	54-55
Collins et al. (1991)	Irlanda	54-55
Gough et al. (1986)	Irlanda	54-55
Richens & Rowe (1970)	Londres (Inglaterra)	51-52
Dent et al. (1970)	Londres (Inglaterra)	51-52
Hunter et al. (1971)	Londres (Inglaterra)	51-52
Stamp et al. (1972)	Londres (Inglaterra)	51-52
Stamp (1974)	Londres (Inglaterra)	51-52
Dellaportas et al. (1982)	Londres (Inglaterra)	51-52
Keck et al. (1982)	Dusseldörf (Alemanha)	50-52
Bouillon et al. (1975)	Bélgica	50-52
Kruse (1968)	Alemanha	48-56
Offermann et al. (1979)	Alemanha	48-56
Boglium et al. (1986)	Milão (Itália)	44-46
Genuth et al. (1972)	Cleveland (E.U.A.)	40-45
Pylypchuk et al. (1978)	Toronto (Canadá)	40-45
Jowsey et al. (1978)	Rochester (E.U.A.)	40-45
Hahn et al. (1972)	St. Louis (E.U.A.)	35-40
Lifshitz & Maclaren (1973)	Maryland (E.U.A.)	35-40
Hahn et al. (1975)	St. Louis (E.U.A.)	35-40
Jubiz et al. (1977)	Utah (E.U.A.)	35-40
Hahn & Halstead (1979)	St. Louis (E.U.A.)	35-40
Hunt et al. (1986)	Virginia (E.U.A.)	35-45
Weisntein et al. (1984)	Augusta (E.U.A.)	33
Weisman et al. (1979)	Flórida (E.U.A.)	25-32

ANEXO 4:

Tabela descritiva das dosagens do cálcio plasmático total (Ca) em mg/dl, cálcio iônico (Ca⁺⁺) em mMol/dl, fósforo inorgânico (Pi) em mg/dl, albumina(Alb) em g/dl, fosfatase alcalina (Falc) em U/l., PTH (pg/ml), 25(OH)VITD (ng/ml) e 1,25(OH)2VITD (pg/ml) no grupo de pacientes.

Paciente	Ca	Ca ⁺⁺	Pi	Alb	Falc	PTH	25(OH)D	1,25(OH)D
1	8,8	1,14	2,9	4,65	188	10,5	38,6	9,7
2	8,5	1,19	3,7	4,45	205	30,0	23,1	16,9
3	8,4	1,24	2,9	4,62	175	-	31,7	40,1
4	9,1	-	3,4	4,82	320	-	-	-
5	9,3	1,13	2,9	4,62	152	-	-	-
6	-	1,10	4,0	4,30	269	-	-	-
7	9,2	-	4,0	4,43	241	21,0	34,0	13,7
8	9,2	1,11	2,2	3,66	152	14,5	38,6	38,6
9	9,7	1,17	3,3	4,81	364	21,0	20,1	39,3
10	8,5	1,01	5,2	4,54	141	-	-	-
11	9,6	1,21	4,5	4,43	215	18,0	53,2	12,8
12	9,1	1,18	3,6	-	283	-	-	-
13	9,0	1,17	4,0	-	195	-	-	-
14	9,5	-	4,3	-	112	-	-	-
15	8,8	1,20	2,9	4,62	331	-	-	-
16	9,2	1,12	4,4	4,50	130	12,0	32,4	19,4
17	9,4	-	3,3	3,81	147	33,0	33,2	14,3
18	8,8	-	3,3	3,58	171	-	43,2	12,6
19	9,5	-	3,2	3,74	199	19,5	36,4	30,0
20	8,5	-	3,2	3,58	165	33,0	28,2	40,2
21	8,8	-	3,8	4,39	316	-	-	-
22	9,1	-	5,8	4,52	233	16,0	29,9	29,6
23	8,8	-	3,5	4,49	298	-	-	-
24	8,7	-	4,9	4,08	227	-	-	-
25	8,4	-	4,2	4,16	192	-	-	-

26	8,7	-	3,8	4,60	217	-	-	-
27	9,3	-	-	4,85	336	9,7	14,8	24,3
28	8,3	-	-	4,43	194	48,0	12,0	22,2
29	8,9	-	3,1	4,76	-	-	-	-
30	9,0	1,25	3,2	3,56	-	10,7	50,3	46,4
31	9,5	-	4,0	4,87	211	7,8	36,5	-
32	9,3	-	5,5	4,98	119	-	-	-
33	8,7	-	3,4	4,06	328	-	-	-
34	8,8	-	2,7	4,54	99	27,0	42,4	35,9
35	9,4	-	4,3	4,51	329	-	-	-
36	9,6	1,02	-	3,54	263	-	-	-
37	8,0	1,10	2,9	4,24	275	-	-	-
38	8,9	1,12	3,4	4,47	136	-	-	-
39	9,3	1,15	2,7	3,88	212	-	-	-
40	9,2	1,19	3,3	4,58	160	-	-	-
41	8,6	1,07	3,3	4,38	225	-	-	-
42	9,2	1,14	4,2	3,56	171	-	-	-
43	8,3	1,24	4,4	4,39	245	21,0	35,2	41,2
44	8,1	1,15	3,0	3,77	130	31,0	31,7	31,2
45	9,8	1,09	3,0	3,94	290	-	-	-
46	8,3	1,05	3,5	3,88	161	-	-	-
47	9,0	-	3,8	3,98	290	32,0	19,1	28,1
48	8,3	1,15	3,5	3,94	137	-	-	-
49	9,1	1,21	3,6	4,46	276	-	-	-
50	8,1	1,13	4,0	4,16	-	-	-	-
51	8,9	1,13	3,3	4,23	153	-	-	-
52	9,1	1,03	3,4	3,88	232	-	-	-
53	9,2	1,22	3,0	4,90	244	-	-	-
54	8,6	1,14	4,1	3,83	-	24,0	39,4	29,4
55	9,0	1,14	3,8	3,94	-	6,2	29,3	25,2
56	9,4	1,23	3,7	3,90	-	29,5	40,5	22,8

57	9,1	-	4,8	3,16	-	62,0	16,9	23,2
58	9,7	1,32	4,2	3,93	-	22,0	41,5	35,9
59	9,7	1,23	4,2	4,46	-	15,5	34,9	37,3
60	8,6	1,14	4,3	3,95	378	-	-	-
61	9,0	1,02	4,0	4,13	200	-	-	-
62	9,1	1,27	3,4	3,46	111	-	-	-
63	8,7	1,10	3,1	3,58	156	-	-	-
64	9,1	1,03	3,6	-	261	19,5	22,6	20,4
65	9,6	1,17	4,4	3,29	181	-	-	-
66	8,5	1,08	3,0	3,71	205	40,0	18,6	22,9
67	8,4	1,03	3,9	3,95	186	-	-	-
68	10,3	1,23	4,1	3,64	221	-	-	-
69	9,0	1,27	3,5	-	-	-	-	-

ANEXO 5:

Tabela descritiva com resultados da densidade mineral óssea na coluna lombar(L2-L4) e colo do fêmur no grupo de pacientes.

n	DMO (g/cm ²)		DMO (z-score adulto jovem)	
	L2-L4	colo fêmur	L2-L4	colo fêmur
1	1,130	0,938	-0,91	-1,10
2	1,245	1,185	0,04	0,96
3	1,180	1,060	-0,50	-0,08
4	1,085	0,952	-1,29	-0,98
5	1,246	0,927	0,05	-1,19
6	1,313	1,052	0,60	-0,15
7	1,250	1,227	0,08	1,31
8	1,140	0,950	-0,83	-1,00
9	1,084	1,006	-1,30	-0,54
10	1,214	1,081	-0,21	0,09
11	1,511	1,171	2,25	0,84
12	0,999	1,121	-2,01	0,43
13	1,315	1,122	0,63	1,28
14	1,127	1,085	-0,94	0,13
15	1,270	0,987	0,25	-0,69
16	1,181	0,991	-0,49	-0,66
17	1,302	1,071	0,52	0,01
18	1,351	1,339	0,93	2,25
19	1,212	1,021	-0,23	-0,41
20	1,262	0,879	0,18	-1,59
21	1,269	1,214	0,24	1,20
22	1,123	0,890	-0,98	-1,50
23	1,256	1,124	0,13	0,45
24	0,954	0,905	-2,39	-1,37
25	1,003	1,024	-1,97	-1,43
26	1,056	1,030	-1,53	-0,34

27	0,941	0,848	-2,49	-1,85
28	1,051	0,870	-1,57	-1,66
29	1,163	1,175	-0,64	0,87
30	1,271	1,077	0,26	0,06
31	1,160	1,098	-0,67	0,24
32	0,999	0,804	-2,01	-2,22
33	1,087	0,935	-1,28	-1,12
34	1,151	1,024	-0,74	-0,38
35	1,338	1,368	0,81	2,49
36	1,333	1,170	0,77	0,84
37	0,962	0,958	-2,32	-0,93
38	1,071	0,781	-1,41	-2,41
39	1,056	1,119	-1,53	0,41
40	1,133	0,888	-0,89	-1,52
41	1,084	0,907	-1,30	-1,36
42	1,162	1,154	-0,65	0,70
43	1,048	1,078	-1,60	0,06
44	0,964	0,889	-2,30	-1,51
45	1,151	0,953	-0,74	-0,97
46	1,422	1,192	1,51	1,02
47	1,352	1,153	0,93	0,69
48	1,140	1,113	-0,83	0,36
49	1,079	1,050	-1,34	-0,16
50	1,211	1,099	0,10	0,99
51	1,185	1,018	-0,46	-0,43
52	1,343	1,157	0,86	0,73
53	1,269	1,117	0,24	0,40
54	1,104	0,964	-0,80	-0,13
55	1,105	0,861	-1,13	-1,74
56	1,364	1,234	1,03	1,37
57	1,023	0,970	-1,81	-0,84

58	1,300	1,059	0,83	0,66
59	1,120	1,208	-1,00	1,15
60	1,216	0,878	-0,20	-1,60
61	1,134	1,011	-0,55	0,25
62	1,172	1,005	-0,57	-0,54
63	1,189	1,005	-0,43	-0,54
64	1,134	1,045	-0,88	-0,21
65	1,385	1,146	1,21	0,63
66	1,049	0,962	-1,59	-0,90
67	1,242	1,076	0,02	0,05
68	1,268	1,039	0,23	-0,26
69	1,459	1,176	1,82	0,88

ANEXO 6:

Tabela descritiva das dosagens do cálcio plasmático total (Ca) em mg/dl, cálcio iônico (Ca⁺⁺) em mMol/dl, fósforo inorgânico (Pi) em mg/dl, albumina (Alb) em g/dl, fosfatase alcalina (Falc) em U/l, PTH (pg/ml), 25(OH)VITD (ng/ml) e 1,25(OH)2VITD (pg/ml) no grupo controle.

Paciente	Ca	Ca ⁺⁺	Pi	Alb	Falc	PTH	25(OH)D	1,25(OH)D
1	8,4	1,11	2,2	4,35	129	-	-	14,3
2	8,5	1,27	2,9	3,43	223	-	28,4	18,2
3	9,0	1,34	2,9	3,77	179	-	45,1	25,4
4	9,0	1,22	2,5	4,16	206	15,0	36,6	27,3
5	8,7	1,22	3,4	3,31	145	-	38,3	20,3
6	9,7	1,26	4,5	3,59	133	13,0	25,2	40,1
7	9,7	1,31	2,3	4,01	190	26,0	28,3	20,4
8	8,9	1,13	2,8	3,51	114	48,0	25,7	17,9
9	8,4	1,13	3,0	3,73	154	26,0	27,2	26,9
10	9,5	1,35	3,4	3,79	172	17,5	30,3	13,3
11	9,7	1,18	3,6	3,93	198	-	-	-
12	8,9	1,18	4,1	4,19	162	-	-	-
13	9,5	1,04	4,0	4,42	99	-	68,6	21,5
14	9,1	1,14	4,0	3,28	128	34,0	28,2	23,4
15	9,5	1,18	4,8	4,08	279	39,0	26,6	32,8
16	8,9	1,19	2,7	3,93	266	-	40,8	24,1
17	9,2	1,04	3,8	4,42	181	-	46,0	29,0
18	8,6	1,08	3,2	3,56	204	-	31,5	22,4
19	8,7	1,11	3,1	3,82	132	-	32,3	22,5
20	9,9	1,18	3,1	3,59	219	17,5	24,6	26,8
21	9,9	1,14	3,2	3,50	198	-	28,0	27,8
22	9,5	1,12	3,0	3,92	115	-	38,1	28,2
23	9,4	1,14	3,8	3,44	185	13,5	23,2	51,4
24	9,8	1,12	3,9	3,62	134	15,5	30,9	-
25	10,1	1,11	2,9	3,53	189	19,0	36,2	12,1
26	9,1	1,12	2,7	3,35	153	34,0	23,2	15,7
27	9,6	1,17	3,6	3,87	139	19,0	45,9	-
28	10,2	1,24	3,0	4,61	158	38,0	28,8	-
29	9,3	-	4,2	4,01	190	28,0	18,2	21,5
30	9,2	1,04	3,8	4,42	181	-	46,0	29,0

ANEXO 7:

Tabela descritiva com resultados da densidade mineral óssea na coluna lombar(L2-L4) e colo do fêmur no grupo controle.

n	DMO (g/cm ²)		DMO (z-score adulto jovem)	
	L2-L4	colo fêmur	L2-L4	colo fêmur
1	1,168	0,957	-0,60	-0,94
2	1,352	0,984	0,93	-0,72
3	1,348	0,973	0,90	-0,81
4	1,118	1,065	-1,02	-0,04
5	1,265	1,119	0,21	0,41
6	1,195	0,907	-0,37	-1,35
7	1,393	1,031	1,61	0,43
8	1,286	1,175	0,71	1,63
9	0,878	0,563	-3,02	-4,22
10	1,181	1,337	-0,49	2,23
11	-	-	-	-
12	-	-	-	-
13	1,328	1,309	0,73	1,99
14	1,169	1,095	-0,59	0,21
15	1,121	0,823	-0,99	-2,05
16	1,191	1,081	-0,07	0,09
17	1,427	1,398	1,56	2,73
18	1,321	1,187	0,67	0,97
19	1,536	1,019	2,47	-0,43
20	1,121	0,965	-0,99	-0,87
21	1,133	1,075	-0,89	0,04
22	1,266	1,111	0,22	0,34
23	1,072	1,119	-1,40	0,41
24	1,052	0,872	-1,57	-1,65
25	1,238	1,045	-0,02	-0,21
26	0,990	0,910	-2,08	-1,33
27	1,040	1,041	-1,67	-0,24
28	1,164	0,923	-0,64	-1,23
29	1,239	0,974	-0,01	-0,80
30	1,427	1,398	1,56	2,73