

CAROLINA AGUIAR MOREIRA KULAK

**AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E DOS NÍVEIS
SÉRICOS DE 25OH VITAMINA D EM USUÁRIOS CRÔNICOS DE
DROGAS ANTIEPILÉPTICAS**

Dissertação apresentada no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial para a obtenção do grau de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. César Luiz Boguszewski

Co-Orientador: Dra. Victória Zeghbi Cochenski Borba

CURITIBA

2003

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Doutor César Luiz Boguszewski, a quem admiro pela sua dedicação e defesa calorosa da vida acadêmica, agradeço a orientação, amizade, e incentivo que foram fundamentais para a realização desta tese.

A Dra Victória C. Borba pela suas valiosas sugestões em todos os momentos da tese. E a amiga Victória, pelo seu apoio nos momentos difíceis, e pela nossa agradável parceria no metabolismo ósseo.

A toda a “Família SEMPR”, professores, residentes, funcionários, da qual eu me orgulho de fazer parte.

Ao Dr. Henrique L. Suplicy, chefe do SEMPR, pelo seu incentivo desde o período da minha residência.

Ao Professor Doutor Hans Graf, por me encaminhar aos estudos do metabolismo ósseo e tornar possível o sonho do “fellow” na Universidade Columbia em Nova York. Agradeço também o grande apoio e confiança na formação da Unidade de Metabolismo Ósseo do SEMPR.

Ao Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da UFPR, em especial ao Dr. Carlos E. Silvado e Dr. Luciano de Paola, que abriram as portas do organizado ambulatório de epilepsia, possibilitando a coleta de dados.

Ao Professor Doutor José Gastão Rocha de Carvalho e Professor Doutor Rogério Andrade Mulinari, coordenador e ex-coordenador do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna do Setor de Ciências e Saúde da UFPR, pela oportunidade de realização deste projeto.

A secretária do SEMPR, Elizabete Coelho, por sua dedicação, competência e grande ajuda na localização dos pacientes.

A Janaína, pela inestimável ajuda nas punções venosas e na realização dos exames de densitometria óssea, além da grande torcida.

Ao laboratório CENDIPAR, em especial a Dra. Eliane R. Lenkiu e ao Dr. Renato J. Ramos, pela amizade e viabilização das dosagens de PTH e 25OHD.

Dra. Mônica N. Lima Cat, pela análise estatística, elaboração dos gráficos e também pela solidariedade e grande ajuda nos momentos finais desta tese.

À amiga, Dra. Márcia Assis, pelo material científico e apoio emocional.

Aos acadêmicos, Carolina Ferraz da Silva e Daniel F. de Toledo, pela ajuda na aquisição de pacientes e revisão dos prontuários.

Aos amigos do curso de pós graduação, Ludimyla, Eduardo, Heloísa, Miriam e Cléo, pela parceria nos trabalhos e companheirismo no decorrer deste curso.

Aos pacientes do ambulatório de epilepsia pela cooperação na realização dos exames.
Aos amigos, familiares, residentes e funcionários do Hospital de Clínicas que gentilmente foram voluntários deste estudo.

Ao Dr. Francisco Bandeira, pelas suas sugestões e amizade.

Ao Dr John P. Bilezikian, pessoa fundamental na minha vida profissional, agradeço não somente pelos ensinamentos de metabolismo ósseo, mas também pelas grandes lições de vida e bondade.

Ao meu querido primo Neto Moreira, pela ajuda na apresentação da tese.

A família “Gomes Kulak”, pela acolhida amizade.

A toda família “Aguiar Palácios”, pelo constante incentivo e carinho.

À Sandra M. Souza Freitas, Maria de Lourdes Aguiar, Therezinha Aguiar, e Benedito Moreira Jr., por participarem sempre dos momentos importantes da minha vida.

Aos meus queridos irmãos, Mônica, Suzana e Kiko, pela nossa união e cumplicidade incondicionais.

Ao meu marido Jaime, amor da minha vida, agradeço a sua compreensão, ajuda incansável, e também seu companheirismo, que tem sido fundamental na nossa profissão.

Aos meus filhos, Isabela e Jaime Neto, pelo encantamento que proporcionam a todos os meus dias.

Aos meus pais, pela minha formação como pessoa e também como médica. À minha mãe Mariliza, pelo seu exemplo de amor, força e otimismo, que sempre iluminaram a minha vida. Ao meu pai Francisco, por ser um grande incentivador da minha profissão.

À minha querida avó Maria Costa Aguiar, um exemplo pessoal e profissional. Agradeço por ter sido tão presente na minha vida e pela torcida constante pelas minhas conquistas.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	vii
LISTA DE TABELAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	ix
RESUMO.....	xi
ABSTRACT.....	xii
1 INTRODUÇÃO.....	01
2 OBJETIVOS.....	04
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	05
3.1 EPILEPSIA	05
3.2 DROGAS ANTIEPILEPTICAS E METABOLISMO DO CÁLCIO	06
3.3 METABOLISMO ÓSSEO	07
3.3.1 REMODELAÇÃO ÓSSEA E OSTEOPOROSE.....	07
3.3.2 VITAMINA D.....	10
3.3.3 DROGAS ANTIEPILEPTICAS E VITAMINA D	12
3.3.4 OUTRAS AÇÕES DAS DROGAS ANTIEPILEPTICAS NO METABOLISMO ÓSSEO	13
3.3.5 DROGAS ANTIEPILEPTICAS E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA.....	14
4 PACIENTES E MÉTODOS	17
4.1 DESENHO DO ESTUDO	17
4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	17
4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	18
4.4 PROTOCOLO DO ESTUDO	18
4.5 DOSAGENS LABORATORIAIS	20
4.6 DENSITOMETRIA ÓSSEA	21
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	22
5 RESULTADOS.....	24
5.1 CARACTERISTICAS DOS GRUPOS ESTUDADOS.....	24

5.1.1 GRUPO EPILEPSIA	24
5.1.2 GRUPO CONTROLE	25
5.1.3 FATORES DE RISCO PARA OSTEOPOROSE	25
5.2 DOSAGENS LABORATORIAIS	26
5.3 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA	30
5.4 GRUPO DE PACIENTES COM FRATURAS	33
5.5 DROGAS ANTIEPILÉTICAS E ALTERAÇÕES DO METABOLISMO ÓSSEO.....	34
6 DISCUSSÃO.....	36
7 CONCLUSÕES	42
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
ANEXOS.....	54

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	- FISILOGIA DA VITAMINA D	11
FIGURA 2	- NÍVEIS DE 25OHD EM PACIENTES E CONTROLES	28
FIGURA 3	- CÁLCIO SÉRICO NOS TRÊS SUBGRUPOS DE PACIENTES DIVIDIDOS DE ACORDO COM VALORES DE PTH.....	29
FIGURA 4	- DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE FÊMUR NOS TRÊS SUBGRUPOS DE PACIENTES DIVIDIDOS DE ACORDO COM VALORES DE PTH.....	29
FIGURA 5	- PORCENTAGEM DE PACIENTES E CONTROLES COM DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, NORMAL, OSTEOPENIA E OSTEOPOROSE	32
	A= TODOS OS SÍTIOS B= COLUNA LOMBAR C= FÊMUR TOTAL	
FIGURA 6	- NÍVEIS DE VITAMINA D EM PACIENTES COM E SEM FRATURAS	34

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FATORES DE RISCO PARA OSTEOPOROSE DOS PACIENTES E CONTROLES..	26
TABELA 2 - DOSAGENS LABORATORIAIS DOS PACIENTES E CONTROLES.....	27
TABELA 3 - VALORES ABSOLUTOS DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DA COLUNA LOMBAR, FÊMUR TOTAL, COLO DE FÊMUR, ANTEBRAÇO TOTAL, RÁDIO ULTRADISTAL E RÁDIO 33%	31

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBZ	- Carbamazepina
CLB	- Clobazam
CLN	- Clonazepam
DAE	- Drogas antiepilépticas
DEXA	- <i>Dual energy x-ray absorptiometry</i> (Absorciometria por dupla emissão de raio X)
DMO	- Densidade mineral óssea
DP	- Desvio padrão
EEG	- Eletroencefalograma
FA	- Fosfatase alcalina
FNB	- Fenobarbital
FNT	- Fenitoína
ICTP	- <i>Carboxy-terminal telopeptide of type-I collagen</i> (Telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I)
ILAE	- <i>International League Against Epilepsy</i> (Liga Internacional contra Epilepsia)
IMC	- Índice de massa corporal
LTG	- Lamotrigina
NTX	- Type I collagen-crosslinked N telopeptide N (Telopeptídeo N do colágeno tipo I)

- OMS - Organização Mundial de Saúde
- PICP - *C-terminal propeptide of blood type I procollagen* (Pró-peptídeo carboxi-terminal do pró-colágeno tipo I)
- PRI - Primidona
- PTH - Paratohormônio
- SEMPR - Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná
- SHBG - *Sex-hormone binding globulin* (Globulina ligadora dos hormônios sexuais)
- VAL - Valproato de Sódio
- 25OHD - 25OH vitamina D
- 1,25OHD - 1,25(OH)₂ vitamina D
- UMB - Unidades multicelulares básicas

RESUMO

O objetivo deste estudo transversal foi avaliar a densidade mineral óssea (DMO) e os níveis de 25OH vitamina D (25OHD) em um grupo de pacientes com epilepsia usuários crônico de drogas antiepilépticas (DAE). Entre maio de 2001 e janeiro de 2003 avaliamos 58 pacientes (40 mulheres/18 homens) residentes em Curitiba ou região metropolitana da cidade, com idade média de $34,4 \pm 6$ anos (25 - 47 anos) e tempo de tratamento entre 2 e 38 anos (20 em monoterapia/38 em politerapia). O grupo de pacientes foi emparelhado por idade, sexo e índice de massa corpórea com 29 indivíduos aparentemente saudáveis (20 mulheres/9 homens; $34,2 \pm 5,9$ anos). Pacientes e controles foram submetidos a anamnese exame clínico, com ênfase na história de fraturas e fatores de risco para osteoporose. Nas visitas foram coletadas amostras de sangue para dosagens de cálcio, albumina, fósforo, creatinina, fosfatase alcalina (FA), transaminases e gama GT, e avaliada a DMO na coluna lombar, fêmur e antebraço (DEXA, Hologic QDRW1000®). Entre fevereiro e abril de 2003, pacientes e controles foram chamados para nova coleta de sangue para dosagem da 25OHD e PTH *intact*. Desemprego e tabagismo foram mais comuns nos pacientes do que nos controles ($p < 0,05$). Quinze pacientes relataram fraturas durante as crises epiléticas. A DMO da coluna lombar ($0,975 \pm 0,13$ g/cm² vs $1,058 \pm 0,1$ g/cm²; $p < 0,03$) e do fêmur total ($0,930 \pm 0,1$ g/cm² vs $0,988 \pm 0,12$ g/cm²; $p < 0,02$) foi menor nos pacientes do que controles. 63,5% dos pacientes e 24,1% dos controles apresentavam escore T < -1.0 desvio-padrão em pelo menos um dos sítios avaliados. Os usuários crônicos de DAE apresentaram níveis de FA mais elevados ($p < 0,01$) e níveis de 25OHD mais baixos ($p < 0,02$ vs controles). Não houve correlação entre a DMO e a vitamina D. O uso de FNT correlacionou-se positivamente com maior incidência de fraturas (RR = 2,38). Concluimos que usuários crônicos de DAE apresentam importantes alterações do metabolismo mineral ósseo, demonstrada no presente estudo através de valores menores da DMO em coluna lombar e fêmur e níveis séricos diminuídos de 25OHD.

ABSTRACT

The aim of this cross sectional study was to evaluate the bone mineral density (BMD) and the serum levels of 25OH vitamin D (25OHD) in a group of patients with epilepsy in chronic use of antiepileptic drugs (AED). Between May- 2001 and January-2003, we evaluated 58 patients (40 women/18 men), with mean age of 34,4±6 years old (25-47) living in Curitiba or in its metropolitan area, who were on treatment with AED (20 on monotherapy and 38 on polytherapy) in a period 2 and 38 years. The group was matched by age, gender, and bone mass index with 29 healthy subjects (20 women/ 9 men); 34, 2±5,9 years old). Medical history and physical exam were performed in all subjects with emphasis on history of fractures and risks factors to osteoporosis. Blood samples were collected for measuring total calcium, albumin, phosphorus, creatinine, total alkaline phosphatase (AP), liver functions tests and the evaluation of BMD of lumbar spine, femur and forearm (DEXA, Hologic QDR 1000). Between February and April-2003, other sample of blood were collected in order to measure 25OHD, intact PTH and calcium. Unemployment and smoking were more frequent in the patients group than in the controls ($p<0,05$). Fifteen patients had history of fractures all of them occurring during a seizure. The BMD of lumbar spine ($0,975\pm 0,13 \text{ g/cm}^2$ vs $1,058\pm 0,1 \text{ g/cm}^2$; $p<0,03$) and of femur total ($0,930\pm 0,1 \text{ g/cm}^2$ vs $0,988\pm 0,12 \text{ g/cm}^2$; $p<0,02$) was lower in the patients than the controls. 63,5% of patients and 24,1 % of controls had Tscore < -1.0 standard deviation, at least one of the sites analyzed. The AED users had higher AP and lower 25OHD ($p<0,02$). No correlations between DMO and 25OHD were found. The use of phenytoin was correlated with greater incidence of fractures (RR: 2,38). We concluded that patients on chronic use of AED have alterations at the bone metabolism, in this study characterized by lower BMD of lumbar spine and total femur and lower serum concentrations of 25OHD.

1 INTRODUÇÃO

A epilepsia é uma condição crônica caracterizada pela ocorrência de eventos clínicos recorrentes denominados de crises epiléticas, que ocorrem na ausência de uma doença tóxica-metabólica ou febril (ENGEL, 1989). Estas crises são causadas por uma descarga anormal, excessiva e transitória das células nervosas, e acontecem com maior frequência na infância, particularmente abaixo dos 2 anos de idade, e nos indivíduos idosos com mais de 65 anos (GUERREIRO *et al.*, 2000). A incidência mundial da epilepsia varia de 11 a 131/100.000 habitantes/ano, e a prevalência de 1,5-30/1000. Em relação à população brasileira, Marino *et al.*, (1986) encontraram uma prevalência de epilepsia na grande São Paulo de 11,9/1000 e Fernandes *et al.*, (1992) na cidade de Porto Alegre, determinaram uma prevalência de 16,5-20,3/1000, respectivamente para epilepsia ativa (crise nos últimos 5 anos) e inativa (antecedentes de crise em qualquer fase da vida). O controle das crises é realizado com drogas antiepiléticas (DAE), também chamadas de anticonvulsivantes. Atualmente, as principais DAE em uso são carbamazepina (CBZ), fenobarbital (FNB), fenitoína (FNT), valproato de sódio (VAL), primidona (PRI), lamotrigina (LTG) e os benzodiazepínicos clobazam (CLB) e clonazepam (CLN).

O tratamento crônico com DAE pode afetar o metabolismo mineral ósseo (CHRISTIANSEN *et al.*, 1973; HAHN *et al.*, 1975; WEINSTEIN *et al.*, 1984; GOUGH *et al.*, 1986; FARHAT *et al.*, 2002; SATO *et al.*, 2001) e, historicamente, drogas como FNT, FNB e CBZ, são apontadas como uma das causas secundárias de osteoporose (TOHMÉ *et al.*, 1995; MULDER *et al.*, 1999, MARCUS, 1992). Os trabalhos publicados indicam que 20 a 60% dos pacientes em uso de DAE podem desenvolver sinais de raquitismo ou osteomalácia, especialmente os idosos e os institucionalizados. Entretanto, quando se avaliam pacientes ambulatoriais, nem todos os estudos tem demonstrado um efeito deletério das DAE sobre o metabolismo mineral ósseo (SHETH *et al.*, 1995; STEPHEN *et al.*, 1999; KAFALI *et al.*, 1999; FILARDI *et al.*, 2000). As principais alterações ósseas e metabólicas relacionadas com o uso das DAE são a diminuição da 25 OH vitamina D (25OHD), hipocalcemia, aumento da

atividade da fosfatase alcalina (FA), aumento das concentrações de paratormônio (PTH) e evidências radiológicas de raquitismo (TOLMAN *et al.*, 1975; HAHN *et al.*, 1975, BOUILLON *et al.*, 1975; GOUGH *et al.*, 1986; WEINSTEN *et al.*, 1984; VALIMAKI *et al.*, 1994; BAER *et al.*, 1997). Uma diminuição da densidade mineral óssea (DMO), utilizando-se diferentes metodologias, também tem sido demonstrada nestes pacientes (SHETH *et al.*, 1995; WOJCIECH *et al.*, 1997; PEDRERA *et al.*, 2000; FARHAT *et al.*, 2002). Além disso, aumento da remodelação óssea, evidenciado tanto pela dosagem dos marcadores bioquímicos ósseos de formação, como a fosfatase alcalina específica óssea, osteocalcina, e pró-peptídeo carboxi-terminal do pró-colágeno tipo I (PICP), como por marcadores bioquímicos de reabsorção, como a piridinolina, telopeptídeo carboxi-terminal do colágeno tipo I (ICTP) e nelopeptídeo do colágeno tipo I (NTX) (VALIMAKI *et al.*, 1994; SATO *et al.*, 2001; VERROTTI *et al.*, 2002), têm sido encontrados em usuários crônicos de DAE.

Apesar das evidências demonstrarem uma ação negativa das DAE sobre o esqueleto, não há um consenso sobre medidas profiláticas necessárias e tampouco sobre uma investigação rotineira das alterações ósseas e metabólicas nos pacientes epiléticos. Esta informação foi claramente demonstrada por uma pesquisa entre os neurologistas dos Estados Unidos em 1996 (VALMADRID *et al.*, 2001). O objetivo principal era saber qual a valorização dada por estes profissionais em relação às alterações do metabolismo ósseo causadas pelas DAE. O resultado desta pesquisa revelou que apenas 28% dos neurologistas que atendiam preferencialmente pacientes adultos e 41% daqueles que atendiam preferencialmente crianças, faziam avaliação de rotina do metabolismo ósseo nos usuários crônicos de DAE. Outro dado importante desta pesquisa foi que somente 9% dos neurologistas pediátricos e 7% dos neurologistas de adultos prescreviam cálcio e vitamina D profilaticamente para seus pacientes (VALMADRID *et al.*, 2001; HELLER, 2001).

Por ser a epilepsia uma doença freqüente e de tratamento prolongado, é de extrema importância o reconhecimento dos efeitos adversos secundários ao uso crônico das DAE. Em especial às alterações ósseas, os pacientes portadores de epilepsia caracterizam um grupo de

risco para osteopenia e osteoporose, pela menor exposição solar e maior sedentarismo (HAHN *et al.*, 1975; BAER *et al.*, 1997). Adicionalmente, estes indivíduos apresentam maior incidência de fraturas (DESAI *et al.*, 1996) quadro que pode ser exacerbado por diminuição da massa óssea.

A hipótese do presente estudo é que os pacientes em uso crônico de DAE, em regime ambulatorial, apresentem níveis séricos baixos de 25OHD e diminuição da DMO.

2 OBJETIVOS

Avaliar um grupo de pacientes portadores de epilepsia em uso crônico de DAE com relação a:

- 1) Densidade mineral óssea;
- 2) Níveis séricos de 25OHD.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 EPILEPSIA

As epilepsias não constituem uma doença ou moléstia específica, mas uma síndrome, com um conjunto de sintomas e sinais ligados entre si fisiopatologicamente, porém com etiologia, tratamento e prognóstico diferentes (ENGEL, 1989). Esta síndrome tem um enorme espectro clínico, variando de condições benignas e autolimitadas até formas clínicas graves, incapacitantes e até mesmo fatais.

A classificação das epilepsias e síndromes epilépticas proposta pela *International League Against Epilepsy* (ILAE) em 1989, é baseada nas semelhanças em relação ao tipo de crise, idade de início, sinais clínicos ou neurológicos associados, história familiar, achados de eletroencefalograma (EEG) e prognóstico. A maioria das síndromes epilépticas, entretanto, não tem necessariamente causas comuns. Primariamente, elas são classificadas em idiopáticas, sintomáticas e criptogênicas. As epilepsias idiopáticas são transmitidas geneticamente e se manifestam em determinados grupos etários. As epilepsias sintomáticas são aquelas cujas etiologias são determinadas, enquanto as criptogênicas têm uma presumível base orgânica, mas sem uma etiologia conhecida. Aproximadamente 70% dos pacientes apresentam epilepsia idiopática ou criptogênica, sendo que a causa mais freqüente de epilepsia sintomática diagnosticada em nosso meio entre adolescentes e adultos é a neurocisticercose (GUERREIRO *et al.*, 1996).

Nos últimos anos, novas formas clínicas de epilepsia têm sido caracterizadas de acordo com a localização anatômica das lesões, como por exemplo, a epilepsia do lobo temporal, frontal, parietal ou occipital. A epilepsia de lobo temporal, em especial, tem sido reconhecida como uma síndrome específica pela sua alta prevalência e

refratariedade ao tratamento medicamentoso.

As crises epiléticas, por sua vez, são classificadas em crises parciais, as quais envolvem uma pequena parte do cérebro, e generalizadas, as quais acometem os dois hemisférios cerebrais. Um dos tipos mais comuns de crise generalizada é a tônico-clônica, na qual ocorre perda da consciência e quedas ao solo (BROWNE & HOLMES, 2001).

O diagnóstico da epilepsia é basicamente clínico, sendo o EEG um complemento importante para a definição do tipo das crises epiléticas, o qual pode ajudar na definição das etiologias da síndrome. A ressonância nuclear magnética, tem sido de grande utilidade na detecção de lesões epiletogênicas, facilitando o diagnóstico e manejo cirúrgico, principalmente das crises de difícil controle (CENDES & MIN, 2000).

O tratamento medicamentoso das epilepsias é feito com DAE, visando primariamente o controle das crises epiléticas. Os pacientes com epilepsia freqüentemente usam uma grande quantidade e variedade de medicamentos no decorrer da vida, sendo comum que o tratamento dure 20, 30 ou mais anos. Sendo assim, a abordagem terapêutica apropriada das epilepsias implica em um conhecimento profundo da farmacocinética e farmacodinâmica das DAE, bem como dos efeitos colaterais ocasionados pelo uso crônico das mesmas.

Entre os inúmeros efeitos adversos potencialmente resultantes do uso crônico das DAE, incluem-se as alterações no metabolismo ósseo, as quais têm sido caracteristicamente denominadas de osteomalácia ou doença óssea anticonvulsivante.

3.2 DROGAS ANTIEPILEPTICAS E METABOLISMO DO CÁLCIO

Possivelmente, a primeira evidência de um efeito das DAE no metabolismo ósseo foi relatada por KRUSE *et al.* (1968), conforme citação por HAHN *et al.* (1972).

Eles demonstraram que 15% das crianças epiléticas residentes na Alemanha e tratadas com DAE exibiam hipocalcemia e evidências radiológicas de raquitismo. Posteriormente, no início da década de 70, estes achados foram confirmados por vários autores e a literatura médica passou a divulgar com maior ênfase a associação entre as DAE e as alterações do metabolismo mineral ósseo (DENT *et al.*, 1970; RICHENS & ROWE, 1970; HUNTER *et al.*, 1971; HAHN *et al.*, 1972; CHRISTIANSEN *et al.*, 1972).

Acredita-se que as DAE afetam o esqueleto através de dois mecanismos principais, os quais também podem ocorrer simultaneamente. O primeiro é através de uma ação hepática das DAE sobre o metabolismo da vitamina D, levando a uma insuficiência da mesma, podendo evoluir para osteomalácia ou raquitismo. O outro mecanismo mais recentemente observado, através de uma ação direta sobre as células ósseas, afetando a remodelação do esqueleto, o qual pode acarretar uma perda da massa óssea e evoluir para osteopenia ou osteoporose (MULDER *et al.*, 1999).

3.3 METABOLISMO ÓSSEO

3.3.1 REMODELAÇÃO ÓSSEA E OSTEOPOROSE

O tecido ósseo apresenta funções mecânicas, protetoras e metabólicas. As principais células deste tecido são os osteoblastos e os osteoclastos. O osso não é uma estrutura estática, o tecido ósseo está constantemente se renovando. Em 12 meses, 30% do esqueleto é renovado, sendo a regeneração completa a cada 10 anos, com o objetivo de reparar o dano ósseo decorrente da fadiga e evitar o envelhecimento dos ossos. Esta renovação ocorre através de um processo fisiológico chamado de remodelação óssea, a qual acontece nas unidades multicelulares básicas (UMB) existentes em todo o esqueleto. As UMB são formadas pelos osteoclastos, células que

inicialmente reabsorvem o osso velho, e pelos osteoblastos, que formam osso para preencher os espaços deixados pela reabsorção. O osso novo formado é depois mineralizado, recebendo depósitos de minerais, principalmente o cálcio e o fósforo. Ao final do ciclo de remodelação, os osteoblastos remanescentes ficam embebidos na matriz mineralizada, onde passam a serem denominados de osteócitos. Estas células, por sua vez, parecem funcionar como sensores locais, alertando sobre a necessidade de um novo ciclo de remodelação (MANOLAGAS, 2000).

Fisiologicamente, ocorre um predomínio da formação sobre a reabsorção óssea até a terceira década de vida. Nesta fase, ocorre o estabelecimento do pico de massa óssea, o qual é definido como a maior quantidade de osso adquirida pelo esqueleto durante a vida (BURCKARDT & MICHEL, 1989).

A remodelação óssea é um processo altamente regulado, sendo que um desequilíbrio em que ocorra uma diminuição da formação ou um aumento da reabsorção, ocorre perda da massa óssea, e conseqüentemente, o desenvolvimento de osteopenia e osteoporose (SEEMAN, 2002). A Organização Mundial de Saúde (OMS) define osteoporose como a doença na qual ocorre diminuição da massa óssea e alteração da microarquitetura do tecido ósseo. Estas alterações aumentam a fragilidade óssea, levando a uma maior susceptibilidade a fraturas. A osteoporose é considerada um problema de saúde pública pela sua grande incidência e pelos gastos exorbitantes que acarreta, relacionados principalmente ao tratamento das fraturas osteoporóticas (RAY, 1997). A osteoporose primária é classificada como tipo I, correspondendo à osteoporose pós-menopausa causada pela queda dos níveis de estrogênio, e como tipo II, correspondendo à osteoporose senil, que ocorre em homens e mulheres acima de 65 anos. Em mulheres idosas, uma associação do tipo I e tipo II é comum. Nas mulheres em idade fértil e homens na idade adulta, a osteoporose primária é uma situação incomum, e quando ocorre, é geralmente classificada como idiopática (KULAK *et al.*, 2000). Nestes grupos, o tipo mais comum de osteoporose é a secundária, causada por

doenças ou medicações que interferem direta ou indiretamente no metabolismo ósseo. Independente da etiologia há fatores de riscos bem determinados que podem contribuir para o desenvolvimento da osteoporose (KULAK & BILEZIKIAN, 1998). O mais importante deles é o fator genético, pois cerca de 50 a 75% do pico de massa óssea é determinado geneticamente (SMITH *et al.*, 1973). Idade avançada, raça caucasiana, baixo índice de massa corporal (IMC), sedentarismo, diminuição da ingestão de cálcio, tabagismo e etilismo, são outros fatores de riscos conhecidos. Ainda não existe um consenso na literatura sobre o consumo excessivo da cafeína e sua influência negativa sobre a massa óssea (BARRET-CONNOR *et al.*, 1994; HEANEY, 2002).

O diagnóstico da osteoporose é realizado através do exame de densitometria óssea. Os resultados da densitometria óssea são expressos em g/cm^2 , como também através de escores em relação a valores obtidos em indivíduos jovens (T escore) e aqueles obtidos em pessoas da mesma faixa etária (Z escore). As diretrizes da OMS determinam que o diagnóstico da osteoporose seja estabelecido nos casos em que os valores de T escore sejam iguais ou inferiores a -2.5 DP. Por sua vez, o diagnóstico de osteopenia é definido por valores de T escore entre -1.0 e -2.4 DP, caracterizando uma situação intermediária entre a massa óssea normal e a osteoporótica (KANIS *et al.*, 1994) Tais valores foram definidos para mulheres caucasianas na pós-menopausa, entretanto estes valores referenciais também têm sido empregados em indivíduos da raça negra, homens e para mulheres no período pré-menopausa.

A grande importância da densitometria óssea, além do diagnóstico da osteoporose, é a sua correlação com o risco de fraturas, onde a DMO é o melhor preditor individual. Como regra geral, para cada desvio padrão (DP) abaixo da média da DMO, o risco de fraturas dobra (CUMMINGS *et al.*, 1993; MARSHALL *et al.*, 1996). Cerca de 70% do risco de fraturas osteoporóticas pode ser estimado pela DMO. Ressalte-se, entretanto, que alterações na arquitetura e no tamanho ósseo, bem como fatores extra-esqueléticos, também contribuem para o risco de fratura, justificando que algumas

medicações usadas no tratamento da osteoporose reduzem o risco de fraturas sem provocar aumento significativo na DMO (ETTINGER *et al.*, 1999; NIH Consensus on Osteoporose, 2001; AHLBORG *et al.*, 2003).

3.3.2 VITAMINA D

A vitamina D é um importante regulador do metabolismo do cálcio. Ela é considerada um pró-hormônio esteróide disponível em duas formas moleculares: vitamina D₃ (coleciferol) e vitamina D₂ (ergocalciferol). São poucos os alimentos que contêm vitamina D, sendo sua maior fonte a luz solar. Caracteristicamente, há uma variação cíclica anual na disponibilidade desta vitamina, com um pico no final do verão e um decréscimo no final do inverno (BARGER-LUX *et al.*, 2002). Estas alterações são mais evidentes nas regiões onde a latitude (norte ou sul) é maior do que 40 graus (WEBB *et al.*, 1988). Outros fatores como a idade avançada, o uso de filtro solar e o excesso de melanina também podem diminuir a produção cutânea da vitamina D (HOLICK, 1994). Quando a pele é exposta à luz solar, a irradiação ultravioleta penetra na epiderme e estimula a transformação do 7-deidrocolesterol (precursor imediato do colesterol) em vitamina D₃. Esta, por sua vez, é transportada ao fígado pela enzima alfa-1 globulina específica. No tecido hepático ocorre a primeira etapa da bioativação da vitamina D, que é a hidroxilação do carbono 25. Uma fração variável de vitamina D é hidroxilada por uma oxidase função mista do citocromo P-450 microsomal hepático em 25OHD ou calciferol. O restante é estocado no tecido gorduroso e muscular, ou transformado em metabólitos inativos pelo sistema microsomal hepático que são excretados pela bile ou urina (Figura 1). A 25OHD é posteriormente transportada ao rim onde sofre sua segunda hidroxilação (C1), formando a 1,25(OH)₂ vitamina D (1,25OHD) ou calcitriol, que é a forma ativa da vitamina D (HORST & REINHARDT, 1997). A enzima responsável pela conversão

do calciferol em calcitriol é a 1-alfa hidroxilase renal, a qual é estimulada por vários hormônios, especialmente pelo PTH (HENRY, 1997). O calcitriol tem como funções principais a mineralização óssea, que é o depósito de minerais na matriz do tecido ósseo, e a manutenção da calcemia. Para exercer esta última função, a vitamina D age nos seus receptores intestinais, promovendo a absorção de cálcio e fósforo, e nos receptores renais, aumentando a reabsorção destes minerais. Além disto, a 1,25OHD apresenta um papel importante na remodelação óssea.

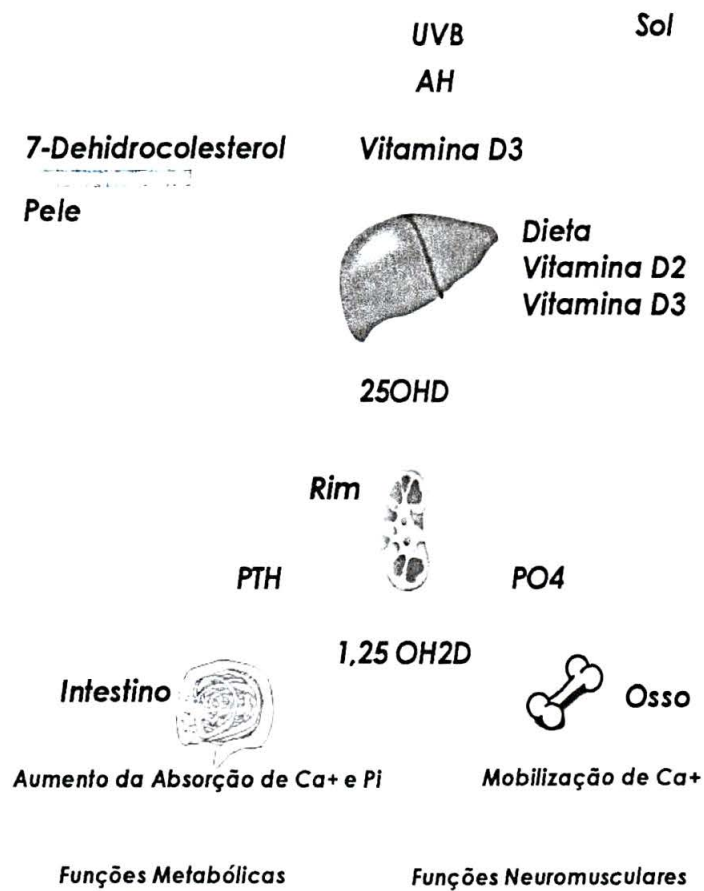


FIGURA 1 – FISILOGIA DA VITAMINA D

O nível circulante de 25OHD é um indicador da biodisponibilidade da vitamina D no organismo. Os níveis plasmáticos normais variam entre 10-80 ng/ml. As concentrações da 1,25OHD são 1000 vezes inferiores, com os valores normais na faixa de 20 a 60 pg/ml. A insuficiência de vitamina D é definida como uma diminuição dos níveis circulantes de 25OHD a valores variando entre 10 e 20 ng/ml. Quando os níveis séricos de 25OHD se encontram abaixo de 10 ng/ml, considera-se que o indivíduo tem deficiência de vitamina D, que clinicamente é denominada de osteomalácia (McKENNA *et al.*, 1998).

Classicamente, a osteomalácia se manifesta com fraqueza muscular e dor óssea intensa, sintomas que podem levar a alteração funcional dos membros. O diagnóstico é confirmado pela biópsia óssea através da avaliação histomorfométrica. O raquitismo é uma forma característica de osteomalácia que ocorre em crianças, na placa cartilaginosa de crescimento, levando a um defeito de mineralização e maturação das cartilagens epifisárias. Clinicamente é caracterizado por deformidades ósseas e baixa estatura.

Em todas as situações clínicas de hipovitaminose D, a absorção sub ótima de cálcio estimula fisiologicamente o aumento da secreção do PTH, na tentativa de aumentar os níveis séricos de cálcio. Nestes casos, o hiperparatireoidismo secundário estimula a remodelação óssea, principalmente no osso cortical, podendo levar a perda óssea e fraturas (MALABANAN *et al.*, 1998).

3.3.3 DROGAS ANTIEPILÉPTICAS E VITAMINA D

Algumas DAE interferem no metabolismo hepático da vitamina D. A CBZ, FNB e FNT agem sobre a atividade enzimática do sistema microssomal P450, aumentando a catabolização da vitamina D3 em produtos inativos e, conseqüentemente, diminuindo a disponibilidade desta vitamina no nosso organismo.

Por estas ações, a CBZ, FNB e FNT são denominadas “drogas indutoras hepáticas”, e a diminuição de vitamina D é um efeito colateral bem estabelecido do uso crônico destas medicações, especialmente em indivíduos institucionalizados (TJELLESEN & CHRISTIANSEN, 1982; GOUGH *et al.*, 1986). Em vários estudos, a diminuição da vitamina D foi considerada fator causal das alterações encontradas na densitometria óssea, provavelmente pela ação do PTH estimulando a reabsorção e levando a uma perda da massa óssea.

Em adição ao aumento do metabolismo da vitamina D, a FNT também pode acarretar uma resistência dos órgãos alvos aos efeitos biológicos da 1,25OHD (THOMAS & DEMAY, 2000).

3.3.4 OUTRAS AÇÕES DAS DROGAS ANTIEPILÉPTICAS NO METABOLISMO ÓSSEO

As DAE apresentam efeitos diversos sobre o metabolismo ósseo, independente da vitamina D. De fato, alguns estudos não demonstraram uma correlação entre os níveis diminuídos de 25OHD e a diminuição da DMO, sugerindo que outros fatores devem estar envolvidos na fisiopatologia da doença óssea anticonvulsivante (VALIMAKI *et al.* 1994; FARHAT *et al.*, 2002).

Tanto a FNT como a CBZ agem diretamente sobre os osteoblastos inibindo a formação óssea (FELDKAMP *et al.*, 2000; HAWKINS & BREWER, 1993). Entretanto, estudos experimentais realizados em ratos e em culturas de células ósseas humanas, demonstraram que a FNT apresenta efeitos anabólicos sobre o esqueleto. As evidências laboratoriais que levantaram a hipótese de uma ação osteogênica da FNT foram o aumento da síntese de colágeno e dos marcadores de formação óssea como osteocalcina, fosfatase alcalina e ICTP (OHTA *et al.*, 1995; WILLIAM LAU *et al.*, 1995).

Nas células intestinais, a FNT impede o transporte e inibe a absorção local de cálcio mediada pela vitamina D, este último efeito também observado com o FNB (HARRISON & HARRISON, 1976; FOSS *et al.*, 1979). Além disto, a PRI e a FNT agem sobre os canais de cálcio das células C da tireóide, inibindo a liberação de calcitonina, que é um dos hormônios reguladores da reabsorção óssea (COOPER *et al.*, 1988; KRUSE *et al.*, 1987).

VAL, CLN e LMT são DAE denominadas “não indutoras hepáticas”, pelo fato das mesmas não agirem sobre a enzima P450 citocromo oxidase. O uso crônico do VAL também foi relacionado com alterações no metabolismo mineral ósseo (HAWKINS & BREWER, 1993; PAVLAKIS *et al.*, 1998; KAFALI *et al.*, 1999; GUO *et al.*, 2001; SATO *et al.*, 2001). Os mecanismos fisiopatológicos destas alterações ainda não foram identificados, porém alguns autores sugerem que esta medicação possa induzir a uma toxicidade renal levando a uma perda urinária de cálcio (HAWKINS *et al.*, 1993).

3.3.5 DROGAS ANTIEPILÉPTICAS E DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

A literatura mais antiga referente à prevalência de alterações de DMO nos pacientes em uso de DAE não apresentava dados homogêneos, provavelmente pelo uso de diferentes técnicas onde a acurácia é variável na medição da DMO (CHRISTIANSEN *et al.*, 1973). Com o advento da densitometria óssea por absorciometria por dupla emissão de raios-X (DEXA), dados mais consistentes têm demonstrado diminuição da DMO nos usuários crônicos de DAE, tanto na população pediátrica como adulta. FARHAT e colaboradores (2002) avaliaram a DMO de 71 pacientes (42 adultos e 29 crianças) usuários crônicos de DAE e encontraram massa óssea diminuída na coluna e no fêmur proximal em 59% dos adultos, que se correlacionava negativamente com o tempo de uso das DAE. Recentemente, num

estudo com 153 pacientes em uso de DAE por um tempo médio de 25 anos, foi encontrada uma diminuição significativa da DMO no fêmur proximal e na coluna lombar. Entre os pacientes com idade inferior a 50 anos, 32% apresentavam escore T entre -1.0 e -2.4, e 13,7% apresentavam um escore T inferior a -2.5 (PACK *et al.*, 2003).

Pelas dosagens sanguíneas de marcadores ósseos de formação e reabsorção, tem sido demonstrado que usuários crônicos de DAE apresentam um aumento da remodelação óssea, podendo justificar os achados de osteopenia nos exames de densitometria naqueles indivíduos que apresentam níveis normais de 25OHD (VALIMAKI *et al.*, 1994; SATO *et al.*, 2001; VERROTTI *et al.*, 2002). Recentemente, 60 crianças e adolescentes entre 6,5 e 19 anos foram avaliados antes e após tratamento com CBZ. Este estudo mostrou um aumento dos marcadores tanto de formação quanto de reabsorção óssea após 2 anos de uso da CBZ, independente do estágio puberal e dos níveis de vitamina D (VERROTTI *et al.*, 2002). Dois bons estudos histomorfométricos corroboram com esta apresentação mais recente da doença óssea anticonvulsivante. Usuários crônicos de DAE, divididos em 2 grupos de 20 (10 e 18 anos de uso, respectivamente), foram submetidos à biópsia óssea da crista ilíaca. Análise da histomorfometria óssea revelou osso trabecular normal e osso cortical fino e com aspecto poroso. O volume e a superfície osteóide estavam aumentados, mas a taxa de mineralização estava normal ou pouco aumentada nos dois grupos. Os achados dos estudos foram concordantes, com padrão de tecido ósseo com alta remodelação e sem grandes anormalidades da mineralização óssea (WEINSTEIN *et al.*, 1984; MOSEKILDE *et al.*, 1980).

É conhecido que os pacientes epiléticos apresentam uma incidência elevada de fraturas, principalmente durante as crises epiléticas (TOLMAN *et al.*, 1975; NILSSON *et al.*, 1986; DESAI *et al.*, 1996). DESAI e colaboradores (1996) realizaram um estudo retrospectivo com 4521 pacientes portadores de epilepsia, para

calcular a incidência de 5 tipos comuns de fraturas. Os autores observaram um aumento de 4,3 vezes na incidência total de fraturas, quando comparados com uma população normal emparelhada por sexo e idade. Outro estudo realizado com 155 pacientes institucionalizados observou que 10% dos indivíduos sofreram algum tipo de fratura num período de 1 ano. Uma investigação do metabolismo mineral ósseo destes pacientes demonstrou que eles apresentavam cálcio sérico e urinário abaixo da média e FA e PTH elevados. A biópsia óssea revelou aumento significativo dos osteóides, caracterizando uma alteração da mineralização do tecido ósseo, volume reduzido do osso trabecular, sugerindo diminuição da massa óssea, e elevação da atividade osteoclástica, justificada pelo aumento do PTH. Estes achados histomorfométricos demonstram que pode ocorrer uma combinação de distúrbios do metabolismo ósseo em usuários crônicos de DAE, tais como osteomalácia, osteoporose e hiperparatireoidismo (NILSSON *et al.*, 1986).

Vários estudos sugerem que a doença óssea anticonvulsivante ocorre mais freqüentemente nos pacientes que usam doses maiores de DAE e que fazem associações de duas ou mais drogas, sugerindo um efeito aditivo das mesmas. Acredita-se que quanto mais prolongado o tempo de uso das DAE, maiores são os efeitos sobre o metabolismo ósseo (MULDER *et al.*, 1999). Entretanto, não há estudos demonstrando qual o tempo mínimo necessário para o aparecimento destas alterações. Além disso, a literatura ainda é controversa quanto à necessidade de suplementação profilática de vitamina D e ao emprego de medidas preventivas para a manutenção da massa óssea neste grupo específico de pacientes (CHRISTIANSEN *et al.*, 1973; HUNT *et al.*, 1986; COLLINS *et al.*, 1991; PEDRERA *et al.*, 2000).

4 PACIENTES E MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal, comparativo, no qual foram entrevistados 90 pacientes portadores de epilepsia em acompanhamento no ambulatório do Serviço de Neurologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no período de maio de 2001 a janeiro de 2003. Dos 90 pacientes, 14 não realizaram o exame de densitometria óssea e 18 não foram localizados para a coleta de sangue para a dosagem de vitamina D que foi realizada no final do estudo. Portanto, a amostra final estudada consistiu de 58 pacientes, que foram comparados a um grupo de 29 indivíduos hígidos, residentes em Curitiba ou região metropolitana, emparelhados por sexo, idade e IMC, que constituíram a população controle do estudo.

Este projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas da UFPR (Anexo 1). O desenho do estudo foi detalhadamente explicado aos pacientes, os quais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 2).

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Residir em Curitiba ou na região metropolitana da cidade;
- Ter idade igual ou maior do que 25 anos;
- Apresentar ciclos menstruais regulares, no caso de pacientes femininas;
- Estar em uso de DAE, em regime de mono ou politerapia, por um período mínimo de 1 ano;
- Aceitar participar voluntariamente do estudo.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Pacientes com retardo mental, deformidades ósseas e com dificuldade de locomoção;
- Pacientes usuários ou com antecedentes de uso das seguintes medicações: corticóide em doses suprafisiológicas, anticoagulantes, quimioterápicos ou análogos do GnRH por mais de 3 meses;
- Pacientes portadores de uma das doenças relacionadas abaixo, as quais são consideradas causa de osteoporose secundária: doenças gastrointestinais (doenças inflamatórias do intestino, cirrose biliar primária, doença celíaca e doenças hepáticas), doenças osteometabólicas (hiperparatireoidismo, hipoparatireoidismo e osteogênese imperfeita), doenças hematológicas (mieloma múltiplo, mastocitose, desordens proliferativas), hipertireoidismo não tratado, doenças reumáticas (artrite reumatóide e lúpus eritematoso sistêmico) e hipogonadismo de diferentes etiologias.

4.4 PROTOCOLO DO ESTUDO

Todos os pacientes responderam a um questionário padronizado que incluía questões sobre o tempo de diagnóstico e tratamento, tipo e frequência das crises, informações sobre a dose e o tipo de DAE usados e antecedentes de fraturas durante as crises (Anexo 3). Somente as fraturas ocorridas durante a crise epiléptica e as traumáticas (sem trauma ou na vigência de trauma mínimo) foram consideradas. As fraturas decorrentes de acidentes ou de grandes quedas foram excluídas. Além disto, os pacientes e os controles foram interrogados quanto à presença de fatores de risco para osteoporose, como história familiar da doença, tabagismo, etilismo, baixa ingestão de cálcio, excesso de cafeína e sedentarismo. As mulheres informaram o número de

gestações e o tempo de amamentação. História clínica e exame físico foram realizados em todos os pacientes, especialmente para afastar causas secundárias de osteoporose. O IMC foi calculado dividindo-se o peso (em Kg) pela estatura ao quadrado (m^2).

A ingestão média diária de cálcio foi baseada nas informações dos participantes quanto ao consumo de leite e derivados. Nenhum paciente referiu uso regular de cálcio e/ou vitamina D em forma de suplemento. Ingestão baixa foi definida pelo consumo diário de 0 a 1 fonte de cálcio (equivalente a < 400 mg/dia), ingestão média pelo consumo diário de 2-3 fontes de cálcio (equivalente a 400 a 800 mg/dia), e ingestão adequada pelo consumo superior a 4 fontes de cálcio (maior do que 800 mg/dia) (KULAK *et al.*, 2000). Pela dificuldade em quantificar a quantidade de cafeína existente em bebidas torradas, adotamos os valores da literatura americana, onde 100 ml de café e 350 ml de refrigerante “tipo cola” contém 100 e 45 mg de cafeína, respectivamente (LLOYD *et al.*, 1997). A ingestão média diária de cafeína foi classificada em baixa, quando inferior a 200 mg, moderada quando entre 200 a 400 mg e elevada quando a ingestão foi superior a 400 mg (KULAK *et al.*, 2000). A atividade física foi considerada como regular, quando realizada em tempo igual ou superior a 3 horas por semana.

No mesmo dia da entrevista ou num intervalo máximo de uma semana, a massa óssea dos pacientes e dos indivíduos do grupo controle foi avaliada através de densitometria óssea e foram coletadas amostras de sangue para dosagem de cálcio, fósforo, albumina, magnésio, creatinina, FA, transaminases e gama GT. Estes exames foram realizados na mesma data da coleta pelo laboratório de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, conforme a rotina padronizada por este laboratório. Os valores de referência normais adotados foram: albumina: 3,5 a 5,0 g/dl; cálcio total: 9 a 10,8 mg/dl; fósforo: 2,5 a 4,8 mg/dl; creatinina: 0,6 a 1,1 mg/dl (mulheres) e 0,7 a 1,2 mg/dl (homens); magnésio: 1,7 a 2,5 mg/dl (mulheres) e 1,8 a 2,5 mg/dl (homens); fosfatase alcalina: 64 a 300 U/l

(mulheres) e 80 a 300 U/l (homens); gama GT: 7 a 32 U/l (mulheres) e 11 a 50 U/l (homens); transaminase oxalacética: 10 a 30 U/l (mulheres) e 10 a 35 U/l (homens) e transaminase pirúvica: 10 a 40 U/l.

A coleta de sangue para as dosagens de 25OHD, PTH *intact* e testosterona total nos pacientes do sexo masculino, foram realizadas em todos os participantes no período de 14 de fevereiro a 28 de abril de 2003, evitando assim a possível interferência das estações do ano nos níveis de vitamina D circulante. Para a dosagem do PTH, o sangue foi coletado em uma seringa gelada, sendo centrifugado logo após a coleta em uma centrifuga refrigerada a 0° C, com subsequente armazenamento das amostras de soro em freezer a - 20° C até a data da realização das dosagens.

4.5 DOSAGENS LABORATORIAIS

O PTH *intact* (molécula intacta) foi dosado em duplicata através do método de quimiluminescência (DPC, Los Angeles, EUA) no Instituto de Patologia Clínica H. Pardini (Belo Horizonte, Minas Gerais). O limite de detecção do ensaio foi de 1 pg/ml. O coeficiente de variação intra-ensaio, de acordo com especificações do fabricante, é menor do que 5,7% para faixas de concentração entre 72-662 pg/ml. Os valores de normalidade do PTH *intact* referenciados pelo laboratório variam de 7-53 pg/ml.

A dosagem da 25OHD foi realizada em duplicata através de radioimunoensaio (RIA; DiaSorin, Minnesota, EUA) no laboratório CRIESP (São Paulo). O limite de detecção do ensaio foi de 5 ng/ml. O coeficiente de variação intra-ensaio, de acordo com especificações do fabricante, é menor do que 12,5% para faixas de concentração entre 8,6-49 ng/ml. Os valores de normalidade da 25OHD referenciados pelo laboratório variam de 9,0 a 37,6 ng/ml. No entanto, no protocolo deste estudo considerou-se deficiência de vitamina D quando os níveis de 25OHD foram inferiores a 10 ng/ml e insuficiência de vitamina D quando os valores estavam

entre 10 e 20 ng/ml (McKENNA *et al.*, 1998).

A testosterona total plasmática foi dosada em duplicata através do método de eletroquimioluminescência (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemanha) no laboratório CRIESP (São Paulo). O limite de detecção do ensaio foi de 0,02 ng/ml (0,069 nmol/l). O coeficiente de variação intra-ensaio, de acordo com especificações do fabricante, é menor do que 4,6% para faixas de concentração entre 0,24-3,45 ng/ml. Os valores de referência para homens adultos variam de 280 a 880 ng/ml.

4.6 DENSITOMETRIA ÓSSEA

A densitometria óssea foi avaliada pela DEXA com equipamento Hologic QDRW 1000 (Hologic, Inc., Waltham, MA) no Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (SEMPR).

As regiões analisadas foram coluna lombar, fêmur e antebraço. O valor da DMO da coluna lombar se obtém pela média das densidades obtidas nas vértebras L1, L2, L3 e L4. No fêmur proximal foram analisados duas regiões distintas, o colo e o fêmur total. No antebraço foi avaliada a região ultradistal, onde predomina osso trabecular, a região do rádio 33%, composta principalmente de osso cortical, e o valor de antebraço total. Os resultados da DMO foram expressos em valores absolutos (g/cm^2) e em DP em relação a uma população normal de adulto jovem (escore T) e uma população emparelhada por sexo, raça, peso e altura (escore Z). Utilizamos os critérios da OMS para diagnóstico de osteopenia e osteoporose, os quais foram estabelecidos para mulheres na pós-menopausa, visto que não há dados semelhantes para outros grupos, como mulheres na pré-menopausa e os homens. A aquisição de todos os exames de densitometria óssea foi realizada pela mesma pessoa, e a análise dos resultados foi feita pelo mesmo médico, com habilitação em densitometria óssea pela Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica. O coeficiente de variação do

aparelho igual a 0,46 para a coluna lombar e 0,57 para o fêmur proximal.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

De acordo com as características da pesquisa, objetivos estabelecidos, referências da literatura e prévios conhecimentos científicos, estimamos o tamanho da amostra considerando um erro de tipo I máximo de 5% (alfa) e erro do tipo II máximo de 10%, com um poder de teste estimado mínimo de 80%.

Dispondo da lista de pacientes pertencentes ao grupo epilepsia e suas características em relação ao sexo e valores de IMC e idade, foram realizadas a análise e determinação do grupo controle através de emparelhamento 2:1, buscando assim 1 paciente controle com características semelhantes (sexo, idade e IMC) para cada dois pacientes do grupo epilepsia também semelhantes. Passamos, então, a etapa de identificação e coleta de dados dos pacientes controles voluntários. Todos os dados coletados, digitados em planilha eletrônica (Microsoft Excel®) foram conferidos e exportados para o programa Statistica®.

As variáveis selecionadas para análise estatística foram inicialmente submetidas à avaliação de sua distribuição através de Testes de Normalidade, Coeficiente de Variação e Análise de Histogramas. Os dados de distribuição normal são apresentados através de médias e desvio padrão, enquanto os de distribuição assimétrica são apresentados sob valores de mediana, valores mínimo e máximo encontrados.

Os testes estatísticos aplicados foram selecionados de acordo com a distribuição das variáveis e seu caráter dependente, nas análises realizadas com o objetivo de comparar os dois grupos: epilepsia e controle; e independente, quando foram estudadas apenas as características do grupo epilepsia. Nas análises univariadas, para variáveis contínuas de distribuição normal, foram aplicados os testes paramétricos

– teste t de Student e ANOVA (Análise da Variância) – para medidas repetidas (extensão do teste t de Student para amostra dependente, considerando o emparelhamento 2:1), enquanto que para as variáveis de distribuição assimétrica, foram aplicados os testes não-paramétricos – teste de Wilcoxon, teste de Fisher e teste de McNemar – com o cálculo do Odds Ratio ou Razão de Chance. O teste de Qui-Quadrado para tendências lineares foi utilizado para análise de variáveis ordinais, como nas avaliações de ingestão de cálcio e de cafeína, estabelecidos em gradações. Para avaliar o grau de associação entre duas variáveis contínuas foi aplicado o teste de correlação de Pearson e na análise multivariada foram aplicados os modelos de Regressão Logística, Regressão Múltipla e Análise Discriminante.

Para todos foram utilizados os testes bicaudais, considerando que as diferenças poderiam estar distribuídas para ambos os lados da curva, com nível de significância mínimo de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS DOS GRUPOS DE ESTUDO

5.1.1 GRUPO EPILEPSIA

Um total de 58 pacientes, 40 (69%) mulheres e 18 homens (31,%), com idade entre 25 e 47 anos ($34,4 \pm 6,0$ anos), foram incluídos no estudo (Tabela 1). Entre os pacientes avaliados, 43 (74,1%) eram caucasianos, 10 (17,2%) eram mulatos e 4 (6,9%), eram negros. Com relação à ocupação, 27 (46,5%) pacientes estavam empregados ou desenvolvendo alguma forma de trabalho, enquanto que 31 (53,4%) encontravam-se sem uma ocupação profissional regular no momento do estudo.

O tempo total de tratamento com as DAE variou de 2 a 38 anos, com uma mediana de 18,5 anos. No momento do estudo, 20 pacientes (34,4%) estavam em monoterapia e 38 (66,6%) em politerapia. A CBZ foi a DAE usada com mais frequência para o tratamento da epilepsia. Quarenta e oito pacientes (82,7%) relataram exposição a esta DAE em algum momento do tratamento, em uma dose média diária de 925 mg (400-1500 mg), em um período de tempo variando entre 1 e 23 anos (mediana: 7 anos). O uso do FNB foi relatado por 30 (51,7%) pacientes, em uma dose média diária de 160 mg (50-400 mg), em um período de 1 a 20 anos (mediana: 4 anos). Vinte e três pacientes (39,6%) referiram uso da FNT em uma dose média diária de 280 mg (50-400 mg) e igual número de pacientes fez uso de VAL em uma dose média diária de 1300 mg (375-2250 mg), por um período de 1 a 14 anos (mediana: 4 anos) e de 1 a 14 anos (mediana: 5 anos), respectivamente. O uso do CLB foi referido por 19 (32,7%) pacientes, numa dose média diária de 20 mg, durante um período de tempo de 1 a 5 anos (mediana: 3 anos). Nove (15,5%) pacientes relataram uso de LMT

em uma dose média de 235 mg (50-750 mg), por um tempo de 1 a 5 anos (mediana: 1,5 ano) e 5 (8,6%) relataram uso de CLN, em uma dose média diária de 1,8 mg (1-2 mg), por um período de 1 a 4 anos (mediana: 4 anos). Quanto à classificação da epilepsia, 36 pacientes (62,1%) apresentavam epilepsia sintomática, 12 (20,7%) epilepsia idiopática e 10, (17,2%) epilepsia criptogénica. Trinta (51,8%) pacientes apresentavam crises generalizadas ou com generalizações e 28 (48,2%) crises parciais simples ou complexas. A frequência das crises nos últimos 6 meses, variou entre 0 e 60 crises ao mês (mediana: 4 crises/mês).

5.1.2 GRUPO CONTROLE

Um total de 29 indivíduos saudáveis (20 mulheres e 9 homens), idade média de $34,2 \pm 5,9$ anos (25-45 anos), emparelhados com os pacientes do grupo epilepsia (emparelhamento 2:1) de acordo com idade, sexo e IMC, foi incluído no estudo (tabela 1). No grupo controle, todos os participantes eram caucasianos e 100% estavam empregados ou desenvolvendo alguma forma de trabalho.

5.1.3 FATORES DE RISCO PARA OSTEOPOROSE

Entre os fatores de risco para osteoporose investigados no presente estudo, apenas com relação ao tabagismo houve diferença significativa entre os grupos de estudo, com maior incidência nos pacientes do grupo epilepsia (OR = 0,18; IC = 0,03-0,65; $p = 0,0059$). A ingestão média diária de cálcio foi considerada baixa em 60 % dos pacientes e em 40 % dos indivíduos do grupo controle (tabela 1).

TABELA 1 - CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E FATORES DE RISCO PARA OSTEOPOROSE EM PACIENTES E CONTROLES

	Pacientes n = 58	Controles n = 29	Valor de p
Idade (anos)	34,6 ± 6,1	34,2 ± 5,9	NS
Sexo (F/M)	40/18	20/9	NS
IMC (kg/m ²)	24,3 ± 3,7	24,3 ± 4,0	NS
Desemprego (%)	53,4	0	p <0,01
Tabagismo (%)	29,3	6,8	p <0,01
Etilismo (%)	1,7	0	NS
Atividade física (%)	25,8	44,8	NS
Ingestão baixa de cálcio (<400mg/dia) (%)	60	38	NS
Ingestão de alta de cafeína (>400mg/dia) (%)	8,6	6,8	NS
História familiar de osteoporose (%)	24,1	31	NS

5.2 DOSAGENS LABORATORIAIS

Os resultados das dosagens laboratoriais dos grupos de estudo se encontram na tabela 3. As dosagens de cálcio, fósforo, albumina, transaminases, creatinina e PTH foram normais nos dois grupos, não havendo diferença estatística entre eles. Entre os homens, não houve diferença entre os valores médios de testosterona total, porém 8 (44,4%) pacientes do grupo epilepsia e 2 (6,8%) do grupo controle apresentaram valores inferiores a 280 mg/dl. Houve diferença significativa entre os dois grupos em relação aos valores de gama GT, FA e 25OHD. Os níveis de FA foram maiores nos pacientes em comparação aos controles ($144,7 \pm 49,3$ U/l vs $111,4 \pm 32,7$ U/l; $p = 0,01$), assim como os níveis de gama GT ($46,5 \pm 37,2$ U/l vs $19,0 \pm 10,6$; $p = 0,001$). Por outro lado, os níveis de 25OHD foram menores nos pacientes do que

os valores do grupo controle ($28,2 \pm 10,3$ ng/ml vs $34,4 \pm 12,7$ ng/ml; $p = 0,02$) (Figura 2). Vinte (34,4%) pacientes e 2 (6,8%) controles apresentaram valores de 25OHD entre 10 e 20 ng/dl, indicando uma incidência significativamente maior de insuficiência de vitamina D no grupo epilepsia em comparação ao grupo controle ($p = 0,01$). Não houve nenhum paciente ou controle que apresentasse deficiência de vitamina D caracterizada neste estudo por concentrações séricas de 25OHD inferior a 10 ng/dl. Entre os pacientes, houve uma correlação entre os níveis mais baixos de 25OHD e ausência de atividade profissional ($p = 0,04$).

TABELA 2 - DOSAGENS LABORATORIAIS DOS PACIENTES E CONTROLES

	Pacientes n=58	Controles n=29	Valor de p
Cálcio (mg/dl)	$8,91 \pm 0,38$	$9,09 \pm 0,34$	NS
Fósforo (mg/dl)	$3,67 \pm 0,59$	$3,82 \pm 0,64$	NS
Magnésio (mg/dl)	$1,91 \pm 0,24$	$2,01 \pm 0,21$	NS
Creatinina (mg/dl)	$0,74 \pm 0,1$	$0,81 \pm 0,1$	NS
Fosfatase alcalina (U/l)	$144,72 \pm 49,3$	$111,48 \pm 32,78$	< 0,01
Transaminase oxalacética (U/l)	$29,91 \pm 7,42$	$18,40 \pm 7,89$	NS
Transaminase pirúvica (U/l)	$20,29 \pm 8,33$	$19,34 \pm 3,91$	NS
Gama GT U/l (*)	56,79 (9-180)	19 (6-51)	< 0,01
PTH (pg/ml)	$39,87 \pm 17,88$	$32,58 \pm 11,67$	NS
Vitamina D ng/ml	$28,25 \pm 10,34$	$34,44 \pm 12,76$	< 0,02
Testosterona total (ng/dl)	$373,05 \pm 163,70$	$450,66 \pm 179,46$	NS

Valores são média \pm DP

* Valor dado em mediana, mínimo e máximo.

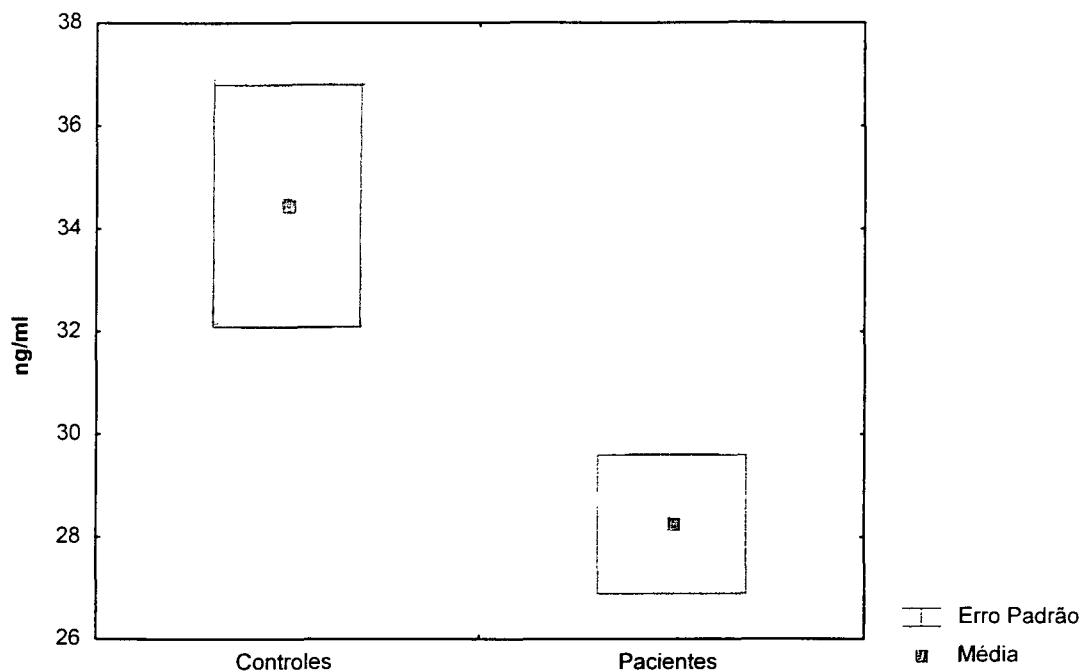


FIGURA 2 - NÍVEIS SÉRICOS DE 25OHD DOS CONTROLES E PACIENTES

O valor médio do PTH entre os pacientes foi 39 pg/ml, com variação entre 18 e 88 pg/ml. No grupo total de pacientes, os níveis de PTH não se correlacionaram com os níveis de vitamina D, cálcio e com os valores de DMO. Quando dividimos os pacientes em três subgrupos, 1 (n = 10): PTH > 60, subgrupo 2 (n = 26): PTH entre 30 e 60 e sub grupo 3 (n = 22): PTH < 30 pg/ml, observamos que no subgrupo 1, os valores do cálcio eram significativamente mais baixos quando comparado com os outros subgrupos ($p < 0,03$) (Figura 3). Estes mesmos pacientes com PTH > 60 pg/ml apresentavam DMO do colo do fêmur e do fêmur total significativamente inferior aos demais com PTH normal ($p < 0,02$, $p < 0,03$; respectivamente; Figura 4).

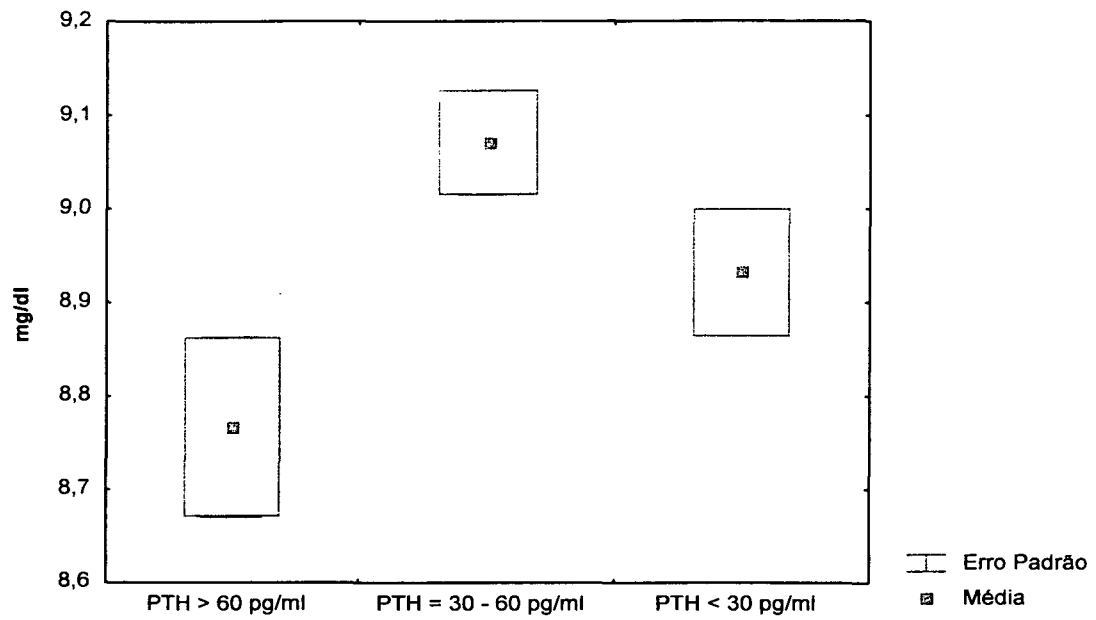


FIGURA 3 - CÁLCIO SÉRICO NOS TRÊS SUBGRUPOS DE PACIENTES DIVIDIDOS DE ACORDO COM OS VALORES DE PTH

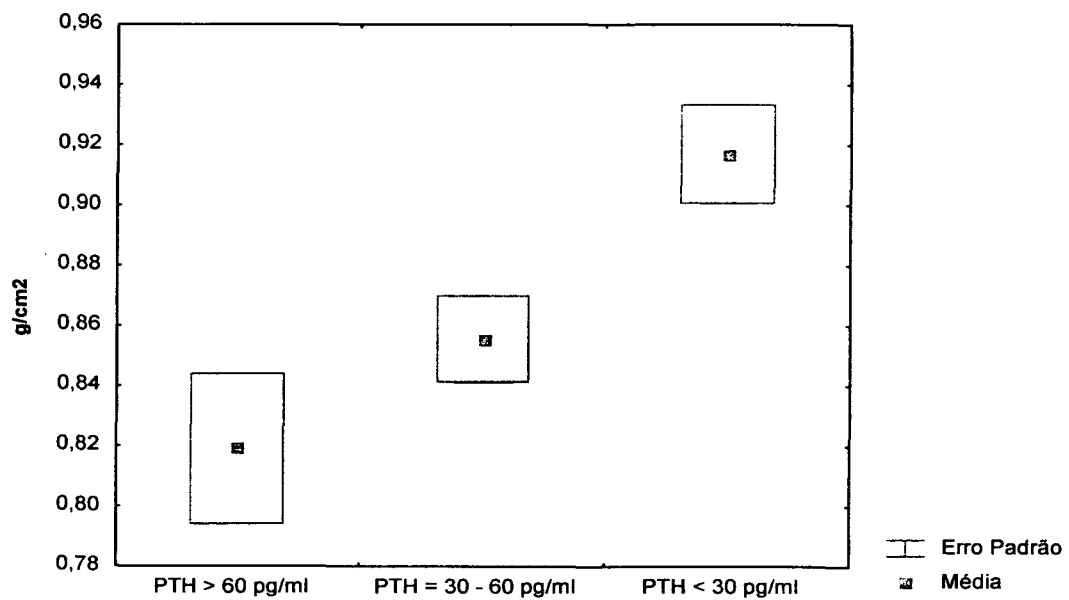


FIGURA 4 - DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DE FEMUR EM PACIENTES DIVIDIDOS EM SUBGRUPOS DE ACORDO COM OS VALORES DE PTH

5.3 DENSIDADE MINERAL ÓSSEA

Não houve correlação entre os valores da DMO nos diferentes sítios avaliados e o tempo de uso das DAE. Não houve correlação entre a DMO e a vitamina D na maioria dos sítios avaliados, com exceção de uma fraca correlação com o colo do fêmur (RR: 0,53). Os valores absolutos da DMO de todos os sítios avaliados encontram-se na tabela 3. De uma forma geral, a presença de osteopenia ocorreu em 31 pacientes (53,4%) e em 7 (24,1%) indivíduos do grupo controle, enquanto que a osteoporose foi diagnosticada em 7 pacientes (10,3%) (Figura 5a). Não houve nenhum caso de osteoporose entre os indivíduos do grupo controle. No grupo epilepsia foi encontrado um total de 63,5% de pacientes com alteração da DMO, enquanto que entre os controles, esta incidência foi de 24,1%. O risco relativo de osteopenia e osteoporose foi de 0.20 (IC = 0.06 – 0.53) para os indivíduos que utilizam DAE. Este resultado indica que a incidência de alteração da DMO em quem usa DAE é de 17,8 %.

A DMO da coluna lombar dos pacientes usuários crônicos de DAE foi significativamente inferior a dos indivíduos do grupo controle ($0,975 \pm 0,13 \text{ g/cm}^2$ vs $1058 \pm 0,1 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,03$). Osteopenia lombar foi encontrada em 21 pacientes (36,2%) e em 2 controles (6,9), enquanto osteoporose foi encontrada em 5 pacientes (8,6%) (Figura 5b).

No fêmur total, a DMO dos pacientes foi significativamente inferior ao do grupo controle ($0,930 \pm 0,1 \text{ g/cm}^2$ vs $0,988 \pm 0,12 \text{ g/cm}^2$; $p = 0,02$). Osteopenia de fêmur total foi encontrada em 12 pacientes (17,2%) e em 2 controles (6,9%), enquanto osteoporose foi encontrada em 1 paciente (1,7%) (Figura 5c).

No colo de fêmur, a DMO foi similar nos pacientes e nos controles ($0,867 \pm 0,1 \text{ g/cm}^2$ vs $0,889 \pm 0,12 \text{ g/cm}^2$; $p > 0,05$). Osteopenia de colo de fêmur foi

encontrada em 7 pacientes (12%) e em 2 controles (6,9%), enquanto que nenhum paciente apresentava osteoporose este sítio específico.

Nos três sítios do antebraço avaliados, não houve diferença estatisticamente significativa na DMO entre os grupos. Osteopenia de antebraço total foi encontrada em 11 pacientes (18,9%) e em 2 controles (6,9%), enquanto osteoporose nesta região não foi encontrada em nenhum indivíduo. No rádio ultradistal, 4 pacientes (6,89%) apresentavam osteopenia, e nenhum caso no grupo controle. Na região 33% do rádio, 20 pacientes (34,4%) e 8 controles (27,5%) apresentavam osteopenia, enquanto que 1 paciente (1,7%) apresentava osteoporose.

TABELA 3 - VALORES ABSOLUTOS DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA DOS SÍTIOS AVALIADOS EM PACIENTES E CONTROLES

Sítios da DMO (g/cm ³)	Pacientes n=58	Controles n=29	Valor do p
Coluna lombar	0,975 ± 0,13	1058 ± 0,10	<0,03
Fêmur total	0,930 ± 0,10	0,988 ± 0,12	<0,02
Colo do fêmur	0,867 ± 0,09	0,889 ± 0,12	NS
Antebraço total	0,609 ± 0,07	0,624 ± 0,09	NS
Rádio ultradistal	0,512 ± 0,06	0,537 ± 0,06	NS
Rádio 33%	0,684 ± 0,08	0,690 ± 0,05	NS

Figura 5A: Todos os sítios

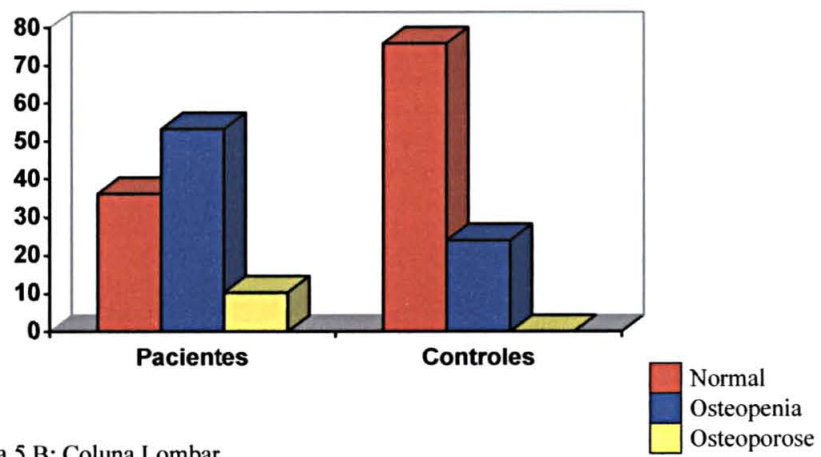


Figura 5 B: Coluna Lombar

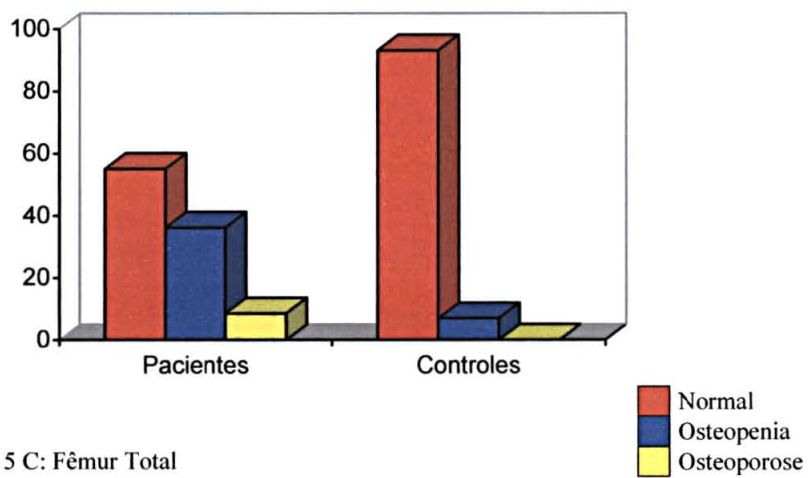


Figura 5 C: Fêmur Total

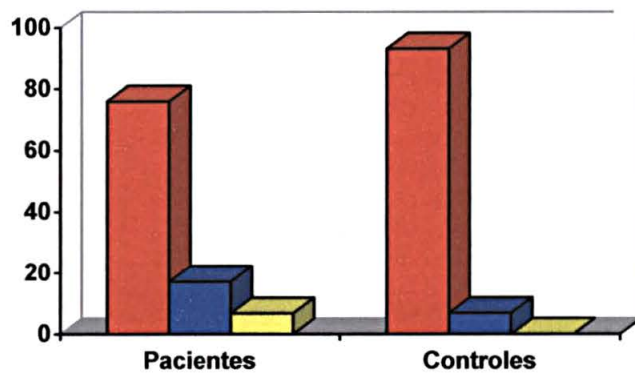


FIGURA 5 - PORCENTAGEM DE PACIENTES E CONTROLES COM DENSIDADE MINERAL ÓSSEA, NORMAL COM OSTEOPIENIA E OSTEOPOROSE

5.4 GRUPO DE PACIENTES COM FRATURAS

Quinze pacientes (25,8%) do grupo epilepsia relataram antecedentes de fraturas. Destes, 5 (33,3%) eram homens e 10 (66,7%) mulheres, com idade variando de 26 a 47 anos (média 36,3 anos) e IMC média de 23,5 kg/m².

Todas as fraturas relatadas ocorreram na vigência de uma crise epiléptica, sendo que três pacientes referiram mais de um episódio de fratura. Os locais do esqueleto mais comumente fraturados foram: antebraço (11), pé (2), costelas (2), perna (2), metacarpo (1), tornozelo (1). Não houve associação entre o tipo de epilepsia e tipo de crise com a presença de fraturas. Da mesma maneira, não houve associação entre os fatores de riscos para osteoporose, como o tabagismo, etilismo, excesso de cafeína, baixa ingestão de cálcio, história familiar de osteoporose e a ocorrência das fraturas nestes indivíduos.

Neste grupo específico de pacientes, 14 (93,3%), usavam mais de uma DAE para o controle das crises epiléticas. Observou-se uma maior frequência de fraturas entre os pacientes que utilizavam FNT, sendo o risco relativo igual a 2,38 (1,31-4,34). Não houve diferença estatisticamente significativa entre a DMO da coluna lombar entre os pacientes que fraturaram em relação aos que não tiveram fraturas. Onze pacientes (73,3%) com história de fraturas apresentaram um escore T inferior a - 1.0, na coluna lombar.

Ainda comparando pacientes com e sem antecedentes de fratura, houve uma tendência dos valores de 25OHD serem menores nos pacientes com fraturas prévias ($24,41 \pm 7,7$ vs $29,60 \pm 10,86$ ng/ml; $p = 0,08$) (Figura 6). Cinco pacientes (33,3%) com história de fraturas e 15 pacientes (23,2%) do grupo sem fraturas apresentavam laboratorialmente insuficiência de vitamina D.

Nos modelos de regressão múltipla, o uso de FNT foi a principal variável identificada para explicar a variabilidade dos níveis de vitamina D na amostra, com

coeficiente de determinação de 50% ($R = 0,50$). Este coeficiente elevou -se ainda mais quando a esta variável, foi associada os níveis de FA ($R = 0,66$). Este resultado indica que 66% da variabilidade dos níveis de vitamina D na amostra, pode ser explicada pelo uso de FNT e pelos níveis de FA.

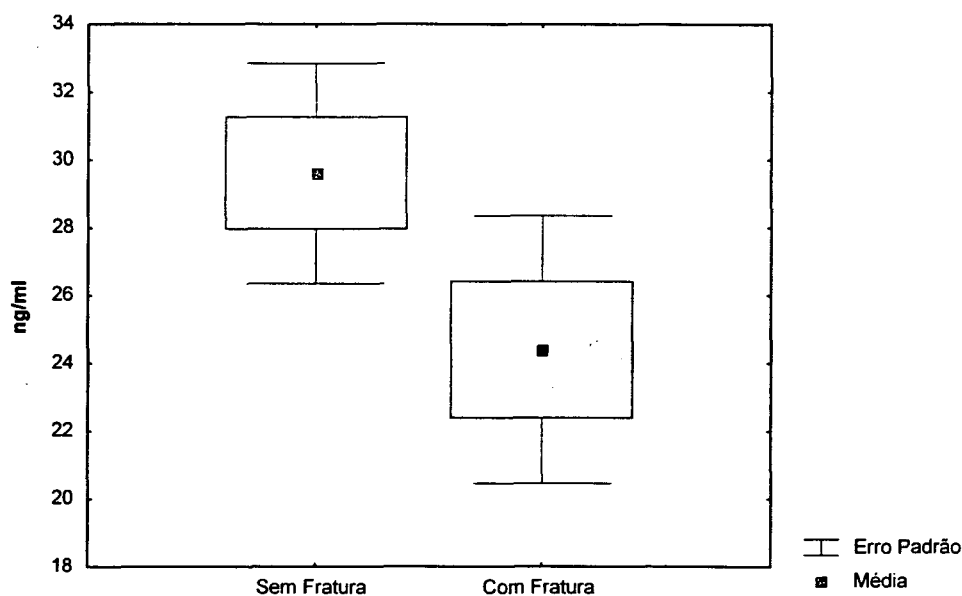


FIGURA 6: NÍVEIS DE VITAMINA D EM PACIENTES SEM E COM FRATURAS

5.5 DROGAS ANTIÉPILEPTICAS E ALTERAÇÕES DO METABOLISMO ÓSSEO

Os níveis de PTH dos pacientes que usaram FNT e dos que usaram FNB foram significativamente maiores do que aqueles em pacientes que não fizeram uso destas medicações ($47,47 \pm 18,56$ pg/ml vs $36,17 \pm 16,54$ pg/ml, $p = 0,02$). Os níveis de FA foram maiores nos pacientes usuários de FNT em comparação com usuários de outras DAE ($150,46 \pm 56,21$ U/l vs $124,62 \pm 37,84$ U/l; $p = 0,01$). Os pacientes que usaram FNT apresentavam redução significativa da DMO no antebraço total e no rádio 33% ($p = 0,03$ e $p = 0,04$; respectivamente). Houve uma diminuição significativa da

DMO do fêmur total dos pacientes que usaram FNB, em relação aos que não usaram ($p = 0,03$). Não houve diferença significativa em relação às dosagens laboratoriais e DMO dos pacientes que utilizaram a CBZ e o VAL.

6 DISCUSSÃO

Nosso estudo avaliou 58 adultos jovens, portadores de epilepsia e em uso crônico de DAE e demonstrou alterações significativas do metabolismo mineral ósseo, caracterizadas por um aumento da FA, redução das concentrações séricas de 25OHD e diminuição da DMO. Estes achados foram previamente descritos e relacionados com o uso crônico das DAE (HAHN *et al.*, 1975; GOUGH *et al.*, 1986; PEDRERA *et al.*, 2000; FARHAT *et al.*, 2002). Níveis normais de cálcio e PTH não foram diferentes do controle. A hipocalcemia e hiperparatireoidismo secundário, alterações que foram inicialmente descritas como parte do quadro da osteomalácia anticonvulsivante (RICHENS *et al.*, 1970; DENT *et al.*, 1970; HAHN *et al.*, 1972; CHRISTIANSEN *et al.*, 1972; BOUILLON *et al.*, 1975), não foram encontradas em nossa casuística. Entretanto, ao separarmos os pacientes em subgrupos de acordo com os valores de PTH, observamos que aqueles com níveis de PTH mais elevados eram os que tinham valores mais baixos de cálcio e de DMO de fêmur. Estes dados demonstram a existência de graus variáveis de comprometimento osteometabólico em usuários crônicos de DAE, com um subgrupo específico que apresenta anormalidades mais intensas, caracterizadas por um quadro de hiperparatireoidismo secundário com comprometimento principal de osso cortical. Por outro lado, a maioria dos pacientes com hipovitaminose D apresentava níveis normais de PTH, o qual pode ser explicado, ou por uma elevada ingestão de cálcio por alguns indivíduos, ou uma possível falha na sinalização da glândula paratireóide causada pelas DAE.

O aumento da FA total nos pacientes em relação ao grupo controle pode ter duas origens específicas, uma sendo decorrente da ação hepática das DAE, onde o aumento é da fração enzimática do fígado, e a outra, decorrente da fração óssea da FA, que é um marcador de formação que pode estar relacionado com as alterações ósseas encontradas. HAHN e colaboradores (1975) demonstraram um predomínio da fração

hepática na FA em crianças em uso de FNT e FNB. Em contraste, VALIMAKI e colaboradores (1994) evidenciaram um aumento importante da fração óssea da FA somente em pacientes do sexo masculino que também apresentavam outros marcadores elevados.

Um achado muito relevante no presente estudo foi que a DMO na coluna lombar e no fêmur total foi significativamente inferior nos pacientes em comparação com o grupo controle. De acordo com os critérios diagnósticos da OMS, observamos que 63,5% dos nossos pacientes apresentavam osteopenia/osteoporose em pelo menos um dos sítios avaliados. Esta incidência é superior a encontrada em outros estudos clínicos não controlados com pacientes adultos, que demonstraram valores na faixa de 47 a 59% (ANDRESS *et al.* 2002; FARHAT *et al.*, 2002; PACK *et al.*, 2003). Pela característica transversal do nosso estudo, não foi possível determinar se os pacientes apresentam perda óssea progressiva com o uso de DAE, nem saber se o pico de massa óssea é comprometido pelo uso crônico destas medicações na infância e juventude. ANDRESS e colaboradores (2002) avaliaram longitudinalmente homens adultos portadores de epilepsia e observaram que nos pacientes mais jovens houve uma diminuição anual significativa de 1,8% na DMO.

A grande importância clínica da diminuição da DMO é a sua relação direta com o risco de fraturas. MARSHALL e colaboradores (1996) realizaram um trabalho de meta-análise onde foram avaliados 90.000 pacientes / ano, e observadas mais de 2000 fraturas. Estes autores concluíram que o risco relativo de fratura vertebral, para cada diminuição de 1 DP da DMO da coluna, é de 2,33, e para fratura de fêmur proximal, para cada diminuição de 1 DP da DMO do fêmur, é de 2,6, achados confirmados em outros estudos clássicos (MELTON *et al.*, 1993; CUMMINGS *et al.*, 1993). A literatura tem demonstrado um aumento da incidência de fraturas nos pacientes portadores de epilepsia, relacionadas ou não ao trauma ocasionado pelas crises epiléticas (NILSSON *et al.*, 1986; DESAI *et al.*, 1996, VESTERGAARD *et*

al., 1999). Em nosso estudo, 25,8% dos pacientes relataram história de fraturas na vigência de crises epilépticas não correlacionadas a DMO, sugerindo a interferência de outros fatores neste evento. Entretanto, a redução da DMO observada nestes pacientes pode ter repercussão em longo prazo, possibilitando a ocorrência maior de fraturas osteoporóticas neste grupo de pacientes.

Uma das ações conhecidas das DAE indutoras hepáticas (FNT, FNB e CBZ) na massa óssea ocorre por intermédio de uma diminuição da vitamina D e conseqüente hiperparatireoidismo secundário. Nossos resultados demonstraram níveis mais baixos de 25OHD nos usuários crônicos de DAE comparados ao grupo controle, e uma incidência de 34,4% de insuficiência de vitamina D nos pacientes contra 6,8% no grupo controle. Na insuficiência de vitamina D existe um aumento da produção da 1,25OHD, e esta por sua vez, promove a maturação dos osteoclastos por intermédio do ligante do ativador do receptor de NF- κ B (RANKL), estimulando também a reabsorção óssea (YASUDA *et al.*, 1998). Como o hiperparatireoidismo secundário foi identificado em apenas 17,2% dos nossos pacientes, talvez este mecanismo mediado pela 1,25OHD, o qual aumenta reabsorção óssea, possa também estar contribuindo em parte para as alterações de DMO dos nossos pacientes, as quais ocorreram na vigência de diminuição da 25OHD e níveis normais de PTH.

Além da interferência das DAE, fatores geográficos como as estações do ano e a latitude das regiões, também são importantes para diminuição da vitamina D. HOLICK (1994) demonstrou que na cidade de Boston, a eficiência da conversão da 7 dehidrocolesterol, à pré-vitamina D na pele, sofre um declínio no outono, sendo praticamente nula durante os meses de inverno. Isto pode explicar porque pacientes em uso prolongado de DAE, porém residentes em regiões ensolaradas de baixa latitude, não desenvolvem alteração do metabolismo ósseo (WILLIAMS *et al.*, 1984; FILLARDIS *et al.*, 2000). Um exemplo foi um estudo brasileiro realizado em pacientes do sexo masculino em uso de DAE, onde 44 eram habitantes de Campinas

(latitude 20-24 graus sul) e os demais provenientes de outras regiões também ensolaradas. Neste estudo não se observou diferença significativa da DMO, 25OHD e 1,25OHD, em relação ao grupo controle, que por sua vez não era emparelhado por idade e IMC (FILLARDIS *et al.*, 2000). A relação entre a disponibilidade de sol e níveis normais de vitamina D não é sempre verdadeira, visto que, a hipovitaminose D foi diagnosticada em 30% em um grupo de mulheres entre 50 e 59 anos, residentes na cidade de Recife (latitude 12 graus sul), indicando que a exposição solar é fundamental para obtenção de níveis adequados de 25OHD (BANDEIRA *et al.*, 2003). Um outro exemplo, é o estudo de FARHAT (2002), onde 50% dos pacientes estudados, adultos e pediátricos, habitantes do Líbano, apresentavam insuficiência de vitamina D. Estes resultados contraditórios indicam que além do efeito das DAE e da influência geográfica sobre a disponibilidade da vitamina D, outros fatores relacionados às características próprias dos pacientes com epilepsia, também podem contribuir para a diminuição da 25OHD. É o que acontece com os nossos pacientes, onde 34% apresentavam hipovitaminose D, mesmo residindo em Curitiba e proximidades (latitude: 24-26 graus sul), e tendo o sangue colhido no final do verão e início do outono, período de maior concentração de 25OHD (BARGER-LUX *et al.*, 2002). Na literatura, vários estudos demonstraram uma diminuição dos níveis séricos da 25OHD, tanto nos adultos, como em crianças em uso de DAE (HAHN *et al.*, 1975; VALIMAKI *et al.*, 1994; PEDRERA *et al.*, 2000; FARHAT, *et al.*; 2002). Como ocorreu no nosso estudo, alguns autores também não demonstraram correlação entre os baixos níveis de 25OHD e diminuição da DMO (FARHAT *et al.*, 2002). Acreditamos que isto se deva ao fato de que a osteoporose é uma doença multifatorial e que outras causas relacionadas à diminuição da DMO, independentes da vitamina D, estejam envolvidas. Em nosso estudo, especificamente, o tabagismo e a alta incidência de desemprego, o qual está provavelmente associado a uma redução da atividade física não programada.

Não existe um consenso sobre os valores normais inferiores da 25OHD. Na maioria dos kits comerciais, valores acima de 9 ou 10 ng/ml, são considerados normais. MALABANAM e colaboradores (1998) demonstraram que um valor de 20 ng/ml seria um valor mínimo normal para 25OHD. Estes autores avaliaram 35 indivíduos com níveis de vitamina D entre 11 e 25 ng/ml (valor limite pelo método era 10 ng/ml), após administrar 50.000 UI de vitamina D/ dia durante 8 semanas, e observaram que somente aqueles que apresentavam níveis basais de 25OHD superior a 20 ng/ml, não apresentaram alteração significativa nas concentrações séricas do PTH, após tratamento com vitamina D. Outros estudos têm sugerido um valor limite para 25OHD próximo a 30 ng/ml (HEANEY, 2003). Estes dados em conjunto demonstram que o valor de 10 ng/ml, normalmente considerado como limite inferior normal nos kits, é inadequado para satisfazer as necessidades de vitamina D do organismo.

Um outro achado do presente estudo que pode ter contribuído para uma diminuição da DMO nos pacientes do sexo masculino foi a presença de níveis baixos de testosterona total em 44% deles, embora nenhum apresentasse evidência clínica de hipogonadismo. Uma das ações conhecidas das DAE sobre os hormônios sexuais é o aumento da globulina ligadora dos hormônios sexuais (SHBG), diminuindo assim a fração livre da testosterona. Em nosso estudo, nenhuma correlação entre os níveis de testosterona e a DMO foi encontrada, mas como o hipogonadismo é reconhecidamente uma das causas secundárias de osteoporose em homens, este achado laboratorial merece ser considerado como possível fator agravante.

Este estudo demonstrou claramente uma associação do uso de DAE com alteração da DMO. A principal implicação destes achados é chamar a atenção dos médicos que trabalham com estes pacientes para a necessidade de investigar a presença de doença osteometabólica em usuários crônicos de DAE. Orientações de medidas não medicamentosas profiláticas devem ser consideradas para os pacientes que forem iniciar tratamento com DAE, especialmente as crianças e adolescentes,

onde uma adequada disponibilidade de cálcio e vitamina D é fundamental para aquisição do pico de massa óssea. Estas orientações devem incluir uma maior ingestão de cálcio, exposição solar adequada, atividade física regular e combate ao tabagismo. O uso de suplementações de cálcio e vitamina D, principalmente nos pacientes em uso de DAE indutoras hepáticas, deve ser considerado. E para aqueles com valores de 25OHD inferior a 20 ng/ml, tratamento com doses mais elevadas de vitamina D deve ser indicado. Mais estudos avaliando marcadores bioquímicos do metabolismo ósseo são necessários para confirmar o aumento da reabsorção óssea ocasionados pela DAE, e posterior uso de uma medicação anti-reabsortiva, quando a diminuição da DMO for considerável.

7 CONCLUSÕES

Este estudo transversal em usuários crônicos de DAE, residentes em Curitiba ou região metropolitana, levou-nos a concluir que:

1- Estes pacientes apresentam uma diminuição da DMO nos sítios da coluna lombar e fêmur total.

2- Os níveis de 25OHD encontram-se diminuídos neste grupo de paciente, sendo que 34% apresentaram insuficiência de vitamina D.

8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHLBORG, H.G.; JOHNELL, O.; TURNER, C.H.T.; RANNEVIK, G.; KARLSSON, M.K. Bone loss and size after menopause. **N. Engl. J. Med.**; v. 349, p. 327-334, 2003.

ANDRESS, D.L.; OZUNA, J.; TIRSCHWELL, D.; GRANDE, L.; MESHELL, J.; JACOBSON, A.F.; SPAIN, W. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. **Archives of Neurology**, v. 59 (5), p. 781-786, 2002.

BAER, T.M.; KOZLOWSKI, B.W.; BLYLER, E.M.; TRAHMS, C.M.; TAYLOR, M.L.; HOGAN, M.P. Vitamin D, calcium, and bone status in children with developmental delay in relation to anticonvulsant use and ambulatory status. **Am. J. Clin. Nutr.**; v. 65, p. 1042-1051, 1997.

BANDEIRA, F.A.; BANDEIRA, C.H.; FREESE, E.C. Occult vitamin D deficiency, and its relationship with bone mineral density, among post menopausal women in Recife, Brazil. **J. Bone Miner. Res.**; v. 18, suppl. 2, p. S407, 2003.

BARDEN, H.S.; MAZESSR.B., ROSE, P.G.; MCSWEENEY. Bone mineral status measured by direct absorptiometry in institutionalized adults receiving long-term anticonvulsant therapy and multivitamin supplementation. **Calcif. Tissue Int.**; v. 31, p. 117-121, 1980.

BARGER-LUX, M.J. & HEANEY, R.P. Effects of above average summer sun exposure on serum 25-hydroxyvitamin D and calcium absorption. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**; v. 87, p. 4952-56, 2002.

BARRETT-CONNOR, E.; CHANG, J.C.; EDELSTEIN, S.L. Coffee-associated osteoporosis offset by daily milk consumption. The ranch Bernardo Study. **JAMA**, v. 271 p. 280-283, 1994.

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.**; v. 41, p. 1130-1135, 1975.

BROWNE, T.R. & HOLMES, G.L. Epilepsy. **N. Engl. J. Med.**; v. 344, p. 1145-51, 2001.

BURCKARDT, P. & MICHEL, C. The peak bone mass concept. **Clin. Rheumatol.**; v. 8, p. 16-21, 1989.

CENDES, F.; MIN, L.L. Epilepsia lesional e patologia dupla: aspectos gerais e estratégia cirúrgica. In: Guerreiro, CAM, Guerreiro, MM, Cendes, F, Lopes- Cendes, I, editores. **Epilepsia**, 3^o ed. Lemos: São Paulo, p. 283-296, 2000.

CHRISTIANSEN, C; KRISTENSEN, M.; RODBRO, P. Latent osteomalacia in epileptic patients on anticonvulsants. **Br. Med. J.**; v. 3, p. 738-739, 1972.

CHRISTIANSEN, C.; RODBRO, P; LUND, M. Incidence of anticonvulsant osteomalacea and effect of vitamin D; controlled therapeutic trial. **Br. Med. J.**; v. 4, p. 695-701, 1973.

COLLINS, N., MAHER, J., COLE, M., BAKER, M., CALLAGHAN, N. A prospective study to evaluate the dose of vitamin D required to correct low 25-hydroxyvitamin D levels, calcium, and alkaline phosphatase in patients at risk of developing antiepileptic drug-induced osteomalacea. **Q. J. Med.**; v. 78, p. 113-122, 1991.

COOPER, C.W., YI, S.J.; SEITZ, P.K. Inhibition by phenytoin of in vitro secretion of calcitonin from rat thyroid glands and cultured rat C cells. **J. Bone Miner. Res.**; v. 3, p. 219-223, 1988.

CUMMINGS, S.R.; BLACK, D.M.; NEVITT, M.C.; BROWNER, W. CAULEY, J.; ENSRUD, K.; GENANT, H.K.; PALERMO, L.; SCOTT, J.; VOGT, T.M. Bone density at various sites for prediction of hip fractures. **Lancet**, v. 341, p. 72-75, 1993.

DESAI, K.B.; RIBBANS, W.J.; TAYLOR, G.J. Incidence of five common fracture types in an institutional epileptic population. **Injury**, v. 27, p. 97-100, 1996.

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.**; v. 4, p. 69-72, 1970.

ENGEL, J.J. Epileptic syndromes. In: **Seizures and Epilepsy**, Davis Company: Philadelphia, p. 195-201, 1989.

ETTINGER, B.; BLACK, D.M.; MITLAK, B.H.; KNICKERBOCKER, R.; NICKELSON, T.; GENANT, H.; CHRISTIANSE, C.; ZANCHETTA, J.; STAKKESTAD, J.; GLUER, C.; KRUEGER, K.; COHEN, F.; ECKERT, S.; ENSRUD, K.; AVIOLI, L.; LIPS, P.; CUMMINGS, S. Reduction of vertebral fracture risk in post menopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. **JAMA**, v. 282, p. 637-645, 1999.

FELDKAMP, J.; BECKER, A.; WITTE, O.W.; SCHARFF, D.; SCHERBAUM, W.A. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density -evidence for direct effects of phenytoin and carbamazpine on human osteoblast-like cells. **Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes**, v. 108, p. 37-43, 2000.

FRAME, B. Hypocalcemia and osteomalacia associated with anticonvulsant therapy. **Ann. Inter. Med.**; v. 74, p. 294-295, 1971. (letter)

FERNANDES, J.G.; SCHIMIDT, M.I.; MONTE, T.L.; TOZZIS; SANDER, J.W.^{AS}. Prevalence of Epilepsy: the Porto Alegre study. **Epilepsia**, 33 (suppl 3): 132, 1992.

FARHAT, G.; YAMOUT, B.; MIKATI, M.A.; DEMIRJIAN, S.; SAWAYA, R.; EL-HAJJ FULEIHAN, G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. **Neurology**, v. 58, p. 1348-53, 2002.

FILARDI, S.; GUERREIRO, C.A.M.; MAGNA, L.A.; MARQUES NETO, J.F. Bone mineral density, vitamin D and anticonvulsant therapy. **Arq. Neuropsiquiatr.**; v. 58, p. 616-20, 2000.

FOSS, M.C.; MENEGHELLI, U.C.; TABOSA VERISSIMO, J.M. The effect of the anticonvulsants phenobarbital and diphenylhydantoin on intestinal absorption of calcium. **Acta Physiol. Lat. Am.**; v. 29, p. 223-228, 1979.

GUO, C-Y; RONEN, G.M.; ATKINSON, S.A. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. **Epilepsia**, v. 42, p. 1141-1147, 2001.

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 vitamina D and calcium metabolism in out- patients with epilepsy. **Quartely Journal of Medicine**, v. 230, p. 569-577, 1986.

GUERREIRO, C.A.M. Aspectos Gerais. In: Guerreiro C.A.M & Guerreiro MM (ed.) **Epilepsia**, 2^o ed. Lemos: São Paulo, p.1-11, 1996.

GUERREIRO, C.A.M.; GUERREIRO, M.M.; CENDES, F.; LOPES-CENDES, I. Considerações Gerais. In: Guerreiro, CAM, Guerreiro, MM, Cendes, F, Lopes-Cendes, I, editores. **Epilepsia**, 3^o ed. Lemos: São Paulo, p. 1-10, 2000.

HAHN, T.J.; HENDIN, B.A., SCHARP, C.R.; HADDAD, J.G.; Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol level in adults. **N. Engl. J.**

Med., v. 287, p. 900-904, 1972.

HAHN, T.J.; HENDIN, B.A.; SCHARP, C.R.; BOISSEAU, V.C.; HADDAD, J.G. Serum 25-hydroxycalciferol levels and bone mass in children on chronic anticonvulsant therapy. **N. Engl. J. Med.**; v. 292, p. 550-554, 1975.

HARRISON, H.C. & HARRISON, H.E. Inhibition of vitamin D stimulated active transport of calcium of rat intestine by diphenylhydantoinphenobarbital treatment. **Proc. Soc. Exp. Biol. Med.**, v. 153, p. 220-224, 1976.

HAWKINS, E. & BREWER, E. Renal toxicity induced by valproic acid (Depakene). **Pediatric Pathology**, v. 13, p. 863-868, 1993.

HEANEY, R.P. Effects of caffeine on bone and calcium economy. **Food Chem Toxicol.**, v. 40, p. 1263-70, 2002.

HEANEY, R.P. Sensitivity of parathyroid hormone response to calcium intake. **Am J Clinical Nutrition**. v. 78, p. 493, 2003.

HELLER, H.J. Anticonvulsant-induced bone disease. **Arch. Neurol.**, v. 58, p. 1352-1353, 2001.

HENRY, H.L. The 25-hydroxyvitamin D 1 α - hydroxylase. In: Feldman, D.; Glorieux, F.H.; Pike, J.W. (ed.), **Vitamin D**. Academic Press, p. 57-68, 1997.

HOLICK M.F.: Vitamin D: new horizons for the 21st century. **Am J Clin Nutr.**, v. 60, p. 619-630, 1994.

HORST, R.L. & REINHARDT, T.A. Vitamin D metabolism, In: Feldman, D.; Glorieux, F.H.; Pike, J.W. (eds.), **Vitamin D**. Academic Press, p. 13-31, 1997.

HUNT, P.A.; WU-CHEN, M.L.; HANDAL, N.J. Bone disease induced by

anticonvulsant therapy and treatment with calcitriol (1,25-dihydroxyvitaminD3). **Am. J. Dis. Child.**; v. 140, p. 715-718, 1986.

HUNTER, J.; MAXWELL, J.D.; STEWART, D.A.; PARSONS, V.; WILLIAMS, R. Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsants. **Br. Med. J.**, v. 4, p. 202-204, 1971.

KAFALI, G.; ERSELCAN, T.; TANZER, F. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. **Clin. Pediatric.**; v. 38, p. 93-98, 1999.

KANIS, J.A.; MELTON, L.J. III; CHRISTIANSEN, C.; JOHNSTON, C.C.; KHALTAEV, N. The diagnosis of osteoporosis. **J. Bone Miner. Res.**; v. 9, p. 1137-1141, 1994.

KRUSE, K.; SUSS, A.; BUSSE M.; SCHNEIDER, P. Monomeric serum calcitonin and bone turnover during anticonvulsant treatment and in congenital hypothyroidism. **J. Pediatr.**; v. 111, p. 57-63, 1987.

KULAK, C.A.M. & BILEZIKIAN, J.P. Osteoporosis; Preventive strategies. **Int. J. Fertil.**; v. 43, p. 56-64, 1998.

KULAK, C.A.M; SCHUSSHEIM, D.H.; McMAHON, D.J.; KURLAND, E.; SILVERBERG, S.J.; SIRIS, E.S.; BILEZIKIAN, J.P.; SHANE, E. Osteoporosis and low bone mass in premenopausal and perimenopausal women. **Endocr. Pract.**; v. 6, p. 296-304, 2000.

LLOYD, T.; ROLLINGS, N.; EGGLI, D.F.; KIESELHORST, K.; CHINCHILLI, V.M. Dietary caffeine intake and bone status of postmenopausal women. **Am. J. Clin. Nutr.**; v. 65, p. 1826-1830, 1997.

MALABANAN, A.; VERONIKIS, I.E., HOLICK, M.F. Redefining vitamin D insufficiency. **Lancet**, v. 351, p. 805-806, 1998.

MANOLAGAS, S.C. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. **Endocr Rev.** v. 21, p. 115-137, 2000.

MARCUS, R. Secondary forms of osteoporosis. In: Coe F.L. & Favus M.J. (eds.). **Disorders of Bone and Mineral Metabolism**. Raven Press, New York, p. 902-903, 1992.

MARINO, J.R., CUKIERT, A., PINHO, E. Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo. Um estudo da prevalência. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**; 44 (3), p 243-254, 1986.

MARSHALL, D.; JOHNELL.; O.; WEDEL, H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. **Br. Med. J.**; v. 312, p. 1254-1259, 1996.

McKENNA, M.J.& FREANEY, R. Secondary hyperparathyroidism in the elderly; means to defining hypovitaminosis D. **Osteoporosis Int.**; v. 8, S3-S6, 1998.

MELTON, L.J.; ATKINSON, E.J.; O' FALLON, W.M. Long term fracture prediction by bone mineral assessed at different skeletal sites. **J. Bone Min. Res.**; v. 8, p. 1227-33, 1993.

MOSEKILDE, L. & MELSEN, F. Dynamic differences in trabecular bone remodeling between patients after jejunum ileal bypass for obesity and epileptic patient receiving anticonvulsant therapy. **Metab. Bone Dis. Relat. Res.**; v. 2, p. 77-82, 1980.

MULDER, J.E.; KULAK, C.A.M.; SHANE, E. Secondary osteoporosis. In: SEIBEL,

M.J.; ROBINS, S.P.; BILEZIKIAN, J.P. **Dinamics of Bone and Cartilage Metabolism**. Academic Press, p. 527-545, 1999.

NIH. Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, diagnosis, and Therapy. **JAMA**, v. 285 (6), p. 785-795, 2001.

NILSSON, O.S.; LINDHOLM, T.S.; ELMESTEDT, E.; LINDBACK, A.; LINDHOLM, T.C. Fracture incidence and bone disease in epileptics receiving long-term anticonvulsant drug treatment. **Arch. Orthop. Trauma Surg.**; v. 105, p. 146-149, 1986.

OHTA, T.; WERGEDAL, J.E.; GRUBER, H.E., BAYLINK, D.J.; WILLIAM LAU, K.H. Low dose phenytoin is an osteogenic agent in the rat. **Calcif. Tissue Int.**; v. 56, 42-48, 1995.

PACK, AM.; OLARTE, L.S.; MORRELL, M.M.; FLASHER, E.; STANLEY, R.R.; SHANE, E. Bone mineral density in an outpatient population receiving enzyme-inducing antiepileptic drugs. **Epilepsy & Behavior**, v. 4, p. 169-174, 2003.

PAVLAKIS, S.G., CHUSID, R.L., ROYE, D.P.; NORDLI, D.R. Valproate therapy; predisposition to bone fracture. **Pediatr. Neurol.**; v. 19, p. 143-144, 1998.

PEDRERA, J.D.; CANAL, M.L.; CARVAJAL, J.; POSTIGO, S.; VILLA, L.F.; HERNANDEZ, E.R.; RICO, H. Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy. **Eur. J. Clin. Invest.**; v. 30 (10), p. 895-899, 2000.

RAY, N.F.; CHAN, J.K.; THAMER, M.; MELTON, L.J. Medical expenditures for the treatment of osteoporosis fractures in the United States in 1995: report from the National Osteoporosis Foundation. **J Bone Miner Res.** v. 12, p. 24-35, 1997.

RICHENS, A. & ROWE, D.J.F. Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. **Br. Med. J.**, v. 4, p. 73-76, 1970.

SATO, Y.; KONDO, I.; ISHIDA, S.; MOTOOKA, H.; TAKAYAMA, K.; TOMITA, Y.; MAEDA, H.; SATOH, K. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. **Neurology.**, v. 57, p. 445-449, 2001.

SEEMAN, E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. **Lancet**, v. 359, p. 1841-1850, 2002.

SHETH, R.D.; WESOLOWSKI, C.A.; JACOB, J.C.; PENNEY, S.; HOBBS, G.R.; RIGGS, J.E.; BODENSTEINER, J.B. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. **J. Pediatr.**, v. 127, p. 256-262, 1995.

SMITH, D.M.; NANCE, W.E.; KANG, K.W. Genetic factors in determining bone mass. **J. Clin. Invest.**; v. 52, p. 2800-2808, 1973.

STEPHEN, L.J.; McLELLAN, A.R.; HARRISON, J.H. Bone density and antiepileptic drugs: a case controlled study. **Seizure**, v. 8, p. 339-342, 1999.

TJELLESEN, L.; HUMMER, L.; CHRISTIANSEN, C.; RODBRO, P. Different metabolism of vitamin D₂; D₃ in epileptic patients treated with phenobarbitone; phenytoin. **Bone**, v.7, p. 337-342, 1986.

THOMAS, M.K. & DEMAY, M.B. Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism. In: **Endocrinology and Metabolism Clinics of North America**, v. 29 (3), p. 611-625, 2000.

THOME, J.F.; COSMAN, F.; LINDSAY, R. Osteoporosis. In: Becker K.L. (ed). **Principles and Practice of Endocrinology and Metabology**, second edition. JB. Lippincott Company: Philadelphia, p. 567-585, 1995.

TOLMAN, K.G.; JUBIZ, W.; SANNELLA, J.J. Osteomalacia associated with anticonvulsant drug therapy in mentally retarded children. **Pediatrics**, v. 56, p. 45-51, 1975.

VALMADRI, C.; VOORHEES, C.; LITT, B.; SCHNEYER, C. Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. **Arch of Neurology**, v. 58, p.1369-1374, 2001.

VALIMAKI, M.J.; TIIHONEN, M.; LAITINEN, K.; TAHTELA, R.; KARKKAINEN, M.; LAMBERG-ALLARDT, C.; MAKELA, P.; TUNNINEN, R. Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on antiepileptic drugs. **J. Bone and Miner. Res.**; v. 9, p., 631-637, 1994.

VERROTTI, A.; GRECO, R.; LATINI, G.; MORGESE, G.; CHIARELLI, F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients receiving carbamazepine. **Epilepsia**, v. 43 (12), p. 1488-1492, 2002.

VESTERGAARD, P.; TIGARAN, S.; REJNMARK, L. Fracture risk is increased in epilepsy. **Acta Neurol Scand.**, v. 99, p. 269-275, 1999.

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 D3 synthesis in human skin. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**; v. 67: 373-378, 1988.

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.**; v. 58, p. 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.**, v. 77, p. 834-842, 1984.

WILLIAM, LAU, K. H.; NAKADE, O.; BARR, B.; TAYLOR, A.K.; HOUCHIN, K.; BAYLINK, D.J. Phenytoin increases markers of osteogenesis for the human species in vitro and in vivo. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**; v. 80, p. 2347-2353, 1995.

WOJCIECH, P. & NOWAKOWSKA, J. Bone status after long-term anticonvulsant therapy in epileptic patients. Evaluation using quantitative ultrasound of calcaneus and phalanges. **Ultrasound in Med. & Biol.**, v. 23, p. 553-558, 1997.

YASUDA H., SHIMA N., NAKAGAWA N. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. **Proc Natl Acad Sci.**, v. 95, p. 3597-3602, 1998.

ANEXO 1 – CARTA DA COMISSÃO DE ÉTICA

ANEXO 2 – DECLARAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO

DECLARAÇÃO DO TERMO DE CONSENTIMENTO

TERMO DE CONSENTIMENTO

a) Você tem tipo de doença denominado de epilepsia e está sendo convidado a participar de um estudo intitulado: Avaliação da densidade mineral óssea e vitamina D em pacientes em uso crônico de droga antiepiléptica. É através das pesquisas clínicas que ocorrem os avanços na medicina, e sua participação é de fundamental importância.

b) O objetivo desta pesquisa é avaliar se as drogas antiepilépticas afetam o metabolismo ósseo, diminuem os níveis sanguíneos de vitamina D e alteram densidade mineral óssea.

c) Caso você participe da pesquisa, será necessário fazer exames de sangue, densitometria mineral óssea e uma única consulta médica.

d) Para tanto você deverá comparecer no Hospital de Clínicas 1 vez para consulta médica, 2 vezes para coleta de sangue e 1 vez para realização da densitometria mineral óssea. Contudo os benefícios esperados são: comprovar a alteração mineral óssea causada por estas drogas, para que medidas curativas e ou preventivas de uma doença óssea secundária ao uso dos antiepilépticos possam ser devidamente tomadas.

e) Os médicos Carolina Aguiar Moreira Kulak 9104-4595 3601800 r 6607 e Cesar L. Boguszewski 360-1800 6607 poderão ser contatados no Serviço de Endocrinologia e Metabologia do Hospital de Clínicas de Segunda a Sexta das 8 às 12 horas, são os responsáveis pela sua avaliação acompanhamento se necessário conforme consta no padrão Ético e Vigente no Brasil.

f) Está garantido todas as informações que você queira, antes durante e

depois do estudo.

g) A sua participação neste estudo é voluntária. Você tem a liberdade de recusar participar do estudo, ou se aceitar a participar, retirar seu consentimento a qualquer momento. Este fato não implicará na interrupção de seu atendimento, que está assegurado.

h) As informações relacionadas ao estudo poderão ser inspecionadas pelos médicos que executam a pesquisa e pelas autoridades legais, no entanto, se qualquer informação for divulgada em relatório ou publicação, isto será feito sob forma codificada, para que a confidencialidade seja mantida.

i) Todas as despesas necessárias para a realização da pesquisa (exames, medicamentos, etc) não são da responsabilidade do paciente.

j) Você terá a garantia de que qualquer problema decorrente do estudo será tratado no H.C.

l) Quando os resultados forem publicados, não aparecerá meu nome, e sim um código.

Eu, _____ li o texto acima e compreendi a natureza e objetivo do estudo do qual fui convidado a participar. A explicação que recebi menciona os riscos e benefícios do estudo e os tratamentos alternativos. Eu entendi que sou livre para interromper minha participação no estudo a qualquer momento sem justificar minha decisão e sem que esta decisão afete meu tratamento com o meu médico.

Eu concordo voluntariamente em participar deste estudo.

Data - ___/___/___ Assinatura do paciente _____

Data - ___/___/___ Pesquisador _____

ANEXO 3 - QUESTIONÁRIO

QUESTIONÁRIO

Nome: _____ RG: _____ Data: _____
Endereço: _____ Cidade: _____ CEP: _____
Telefone: _____ Profissão: _____

Características do Paciente:

Sexo – Feminino Masculino Idade: _____ DN: _____

Estado Civil - Solteira Casada Divorciada Viúva

Raça - Branco () Preto () Asiático () Hispânico () Mulato () Outros _____

Tipo de epilepsia:

Tipo de crise:

Tempo de diagnóstico da epilepsia:

Tempo de tratamento da epilepsia:

Regime de tratamento atual: droga isolada drogas combinadas

Medicação:

Freqüência das crises convulsivas:

Outras doenças que requeiram cuidados médicos ou medicação no momento:

História da fraturas conhecidas:

	sim	não	quando	traumática	não-traumática	Dificuldade curar ?
Punho						
Vértebra						
Quadril						
Outros						

História Familiar:

Osteoporose - Sim () Não ()

Se sim, assinale os positivos: () mãe () pai () avós

Somente homens:

- a. Número filhos: _____
b. História de disfunção gonadal: Não () Sim ()

Somente mulheres:

- a. Idade menarca: _____
b. Gesta _____ Para _____ Cesareanas _____ Abortos _____
c. Idade na primeira gestação _____
d. Número de crianças amamentadas _____ Duração _____
e. Uso de anticoncepcional Não () Sim ()

Nome e dose - _____

Condições de hábitos de vida _____

História de tabagismo: _____

Etilismo: _____

Atividade física regular (3x/semana): _____

Questionário da ingestão de Cálcio:

Porção _____ Número _____ Frequência _____ mg _____

Iogurte natural - 1 copo () Iogurte frutas - 1 copo ()

Leite - 1 copo () Queijo - 1 fatia ()

Brócolis - 1 xícara () Espinafre - 1 xícara ()

Questionário da ingestão de cafeína:

Café - _____ xícaras/dia

Refrigerante - _____ copos/dia

ANEXO 4 – DADOS INDIVIDUAIS

GRUPO CONTROLE

NOME	SEXO	IDADE	PROF.	RAÇA	FRATURA	IIXFAM.	MENARCA	GESTIA	AMAMENT.	A. FISICA	TABAG.	TEMPO	CIGARRO/D	ETILISMO	CAFÉ	CALCIO	OSTEOPENIA	OSTEOPOR.	MASSA ÓSSEA	IMC
CAM	F	33	1	B	não	sim	11	2	8	sim	não			não	B	A	N	2	2	20
EM	M	31	1	B	não	não				sim	não			não	B	M	N	2	2	22
EKC	F	38	1	B	não	sim	14	3	6	não	não			não	B	A	N	2	2	19
VZB	F	41	1	B	não	sim	11	2	12	sim	não			não	B	M	N	2	2	23
PCM	M	39	1	B	não	não				sim	sim	7	40	não	B	M	N	2	2	25
MP	F	39	1	B	não	não	12	1	4	não	não			não	M	M	N	2	2	22.5
MGF	F	41	1	B	não	sim	13	3		não	não			não	B	B	N	2	2	22.9
VLD	F	36	1	B	não	não	11	3	12	sim	não			não	M	B	N	2	2	28.5
VL	F	28	1	B	não	sim	15			não	não			não	B	M	N	2	2	27
JK	F	29	1	B	não	não	15			sim	não			não	B	A	N	2	2	18.9
VP	F	31	1	B	não	não				não	não			não	B	B	N	2	2	23
MS	M	38	1	B	não	não				não	não			não	A	B	N	2	2	29.1
MC	F	33	1	B	não	não				sim	não			não	B	B	N	2	2	27.5
MVG	F	25	1	B	não	sim	12			não	não			não	B	B	N	2	2	18.7
C	F	31	1	B	não	não	12			não	não			não	B	B	N	2	2	21.2
MK	M	42	1	B	não	não				não	não			não	B	M	N	2	2	31.7
IC	F	35	1	B	não	sim	14	3	12	não	não			não	M	B	N	2	2	23.3
MCS	F	30	1	B	não	não	12	2		não	não			não	B	M	N	2	2	32.2
VA	F	35	1	B	não	não	14	3	19	não	não			não	M	B	N	2	2	30.5
CM	F	25	1	B	não	não	11			sim	não			não	B	A	N	2	2	23.6
SR	F	25	1	B	não	não	12	3	14	não	não			não	B	A	S	2	1	28.8
FM	F	26	1	B	não	sim	13			não	não			não	M	M	S	2	1	24.2
DMV	F	42	1	B	não	não	12	1		não	não			não	B	M	S	2	1	24.5
MK	M	32	1	B	não	não				não	não			não	M	M	S	2	1	16.8
DC	M	45	1	B	não	não				sim	não			não	M	B	S	2	1	22.8
LH	M	31	1	B	não	não				sim	sim	9	20	não	A	M	S	2	1	30.5
DZ	F	30	1	B	não	não	14			sim	não			não	B	A	N	2	2	22.2
JKJ	M	37	1	B	não	não				sim	não			não	M	B	N	2	2	23.5
MS	M	44	1	B	não	sim				sim	não			não	B	M	S	2	1	24.3

DMO LOMB.	TSC	%T	ZSC	%Z	DMO COLO FEMUR	TCS	%T	ZSC	%Z	DMO FEMUR TOTAL	TSC	%T	ZSC	%Z	DMO RÁDIO	TSC	%T	ZSC	%Z	DMO ANTEBRAÇO	TSC
1,016	-0,28	97	-0,25	97	0,765	-0,76	90	-0,62	92	0,904	-0,31	96	-0,26	97	0,6	0,38	104	0,55	105	0,687	-0,11
1,147	0,51	105	0,51	105	1,011	1,26	118	1,46	122	1,228	1,29	119	1,37	128	0,696	-0,02	100	0,07	101	0,785	-0,98
1,178	1,19	113	1,34	114	0,958	0,98	113	1,22	116	1,01	0,56	107	0,69	109	0,591	0,04	100	0,31	103	0,652	-0,69
1,021	-0,23	92	-0,54	100	0,827	-0,21	97	-0,02	100	0,916	-0,21	97	-0,02	100	0,549	-0,56	95	-0,22	98	0,638	-0,93
1,053	-0,34	97	-0,26	97	0,983	0,39	106	0,84	113	1,063	0,2	103	0,38	106	0,691	0,07	101	0,27	102	0,777	-0,75
0,964	-0,75	92	-0,54	94	1,002	1,38	118	1,67	123	1,068	1,04	113	1,2	116	0,588	0,16	101	0,47	105	0,702	0,13
1,033	-0,13	99	0,17	102	0,947	0,88	112	1,22	117	1,144	1,65	121	1,86	125	0,635	1,03	110	1,41	114	0,707	0,22
1,111	0,58	106	0,68	107	0,854	0,05	101	0,25	103	0,982	0,33	104	0,43	106	0,588	0,17	102	0,41	104	0,682	-0,2
0,99	-0,4	96	-0,37	96	0,78	-0,62	92	-0,57	92	0,854	-0,72	91	-0,71	91	0,572	-0,13	99	-0,05	100	0,665	-0,49
1,047	0,01	100	0,04	100	0,844	-0,05	99	-0,01	100	0,979	0,3	104	0,3	104	0,566	-0,24	98	-0,16	98	0,672	-0,37
1,09	0,39	104	0,41	104	0,937	0,8	110	0,91	112	0,957	0,13	102	0,17	102	0,598	0,36	103	0,5	105	0,684	-0,16
1,246	1,41	114	1,48	115	0,952	0,16	102	0,59	109	1,116	0,55	108	0,72	111	0,752	1,25	109	1,43	111	0,829	0,22
1,089	0,38	104	0,42	104	0,905	0,51	107	0,64	104	1,07	1,05	114	1,1	114	0,536	-0,79	93	-0,62	94	0,619	-1,2
0,954	-0,85	91	-0,78	92	0,793	-0,5	93	-0,5	93	0,827	-0,94	88	-0,94	88	0,555	-0,45	96	-0,41	96	0,63	-0,98
1,046	0,16	102	0,17	102	0,969	1,08	114	1,18	116	1,011	0,56	107	0,59	108	1,011	0,56	107	0,59	108	0,716	0,37
0,972	-0,98	90	-0,9	92	0,796	-0,84	87	-0,6	90	0,663	-0,47	96	-0,22	98	0,663	-0,47	96	-0,22	98	0,734	-1,09
1,053	0,05	101	0,22	102	0,778	-0,71	91	-0,46	94	0,892	-0,41	95	-0,27	96	0,556	1,94	125	2,15	129	0,72	0,43
0,96	-0,79	92	-0,78	92	0,812	-0,34	96	-0,25	97	1,008	0,54	107	0,57	107	0,557	-0,01	100	0,1	101	0,656	-0,63
0,94	-0,95	90	-0,97	90	0,783	-0,6	92	-0,42	94	0,908	-0,28	96	-0,2	97	0,556	-0,42	96	-0,2	98	0,639	-0,91
1,115	0,98	110	1,04	111	0,962	1,01	113	1,02	113	1,053	0,91	112	0,91	112	0,666	1,61	115	1,65	115	0,741	0,78
1,026	-0,19	98	-0,11	99	1,031	1,64	121	1,64	121	1,123	1,48	119	1,48	119	0,574	-0,1	99	-0,07	99	0,597	-1,61
1,034	-0,11	99	-0,07	99	0,892	-0,41	95	-0,4	95	0,892	-0,41	95	-0,4	95	0,544	-0,64	94	-0,58	95	0,595	-1,65
1,212	1,5	116	1,81	120	1,061	1,91	125	2,25	131	1,111	1,38	118	1,6	121	0,576	-0,05	99	0,33	103	0,601	-1,54
0,916	-1,59	84	-1,59	84	0,702	-1,68	75	-1,43	78	0,892	-1,36	80	-1,27	81	0,673	-1,24	91	-1,13	91	0,723	-1,77
0,961	-1,18	88	-0,95	90	0,912	-0,13	98	0,5	108	0,979	-0,36	95	-0,1	99	0,674	-0,25	98	0,07	101	0,721	-1,81
0,985	-0,97	90	-0,97	90	0,882	-0,35	95	-0,13	98	0,942	-0,6	91	-0,52	92	0,682	-0,1	99	-0,01	100	0,711	-1,32
1,137	0,82	109	0,83	109	0,988	1,25	116	1,32	117	0,989	0,38	105	0,4	105	0,559	-0,37	97	-0,28	97	0,643	-0,85
1,385	2,67	127	2,67	127	0,963	0,24	104	0,56	109	1,24	1,37	120	1,5	122	0,684	-0,05	100	0,08	101	0,787	-0,57
1,002	-0,92	91	-0,74	93	0,717	-1,57	77	-0,96	85	0,855	-1,18	83	-0,94	86	0,604	-1,6	88	-1,3	90	0,718	-1,84

% T	ZSC	% Z	DMO ULTRA DISTAL	TSC	%T	ZSC	% Z	CÁLCIO	FÓSFORO	ALBUMINA	MAGNESIO	CREAT.	TGO	TGP	FA	GAMA GT	PTH	VIT. D	TEST
99	0,07	101	0,457	0,24	103	0,35	105	8,8	3,2	4,6	2	0,6	21	22	82	9	29	47	
97	-0,86	101	0,618	1,16	113	1,32	115	9	4,8	4,6	2,1	0,8	7	20	100	30	48	18,4	504
94	-0,4	96	0,516	1,25	116	1,45	120	8,5	3,1	4,6	2	0,8	21	22	124	15	37	25,4	
92	-0,55	95	0,439	-0,06	99	0,2	103	9,2	4,31	4,3	2,1	1	15,8	20	87	25	50	48,6	
95	-0,55	96	0,586	0,63	107	0,95	111	9,3	3,6	4,5	2,1	0,8	20	25	171	36	46	27,7	240
101	0,47	104	0,482	0,68	109	0,92	112	8,6	4,4	3,6	1,9	0,8	19	18	89	13	23	28	
102	0,64	106	0,635	1,03	110	1,41	114	8,6	3,8	4,2	2,1	0,8	36	22	114	19	30	34,6	
98	0,06	101	0,588	0,17	102	0,41	104	9	4	3,7	2,2	0,7	10	13	97	11	43	31,5	
96	-0,4	96	0,488	0,71	109	0,75	110	9,5	2,8	3,7	2,4	0,7	20	17	69	11	18	34,7	
97	-0,29	97	0,496	-0,63	92	-0,59	92	9	3,5	4,6	2	0,8	22	28	92	19	33	29,3	
99	-0,01	100	0,492	0,84	111	0,93	112	9	4,5	3,6	1,9	0,8	16	15	65	19	24	41,6	
101	0,4	103	0,668	2,01	122	2,31	126	9,3	5,4	4,8	1,8	1,2	21	16	81	22	31	32,6	322
90	-1,09	91	0,45	0,13	102	0,24	103	8,8	3,5	4,9	2,1	0,8	17	18	128	44	24	45,8	
91	-0,96	92	0,476	0,56	107	0,58	108	9	4,8	4,5	1,7	0,8	4	16	150	9	27	35,1	
103	0,51	104	0,585	2,45	132	2,53	133	9,3	3,7	5	2,2	0,8	9	14	99	10	14	31,7	
93	-0,9	95	0,575	0,45	105	0,84	110	9,3	3,5	5	1,3	0,9	24	20	133	15	36	31	378
104	0,75	107	0,556	1,94	125	2,15	129	9,4	3,7	4,5	1,9	1	12	19	97	14	38	38,8	
95	-0,51	96	0,482	0,66	109	0,74	110	9,4	3,5	4,6	2,2	0,7	12	14	158	14	24	37,3	
92	-0,6	94	0,461	0,31	104	0,46	106	9,4	3,3	4,5	2,2	0,8	17	22	154	22	63	30	
107	0,83	107	0,563	2,06	127	2,08	127	8,8	3,9	3,9	1,8	0,6	14	18	94	7	35	36	
86	-1,56	86	0,527	1,45	119	1,47	119	9,1	3,8	4,2	2	0,6	22	20	128	23	26	28,1	
86	-1,57	86	0,483	0,69	109	0,72	110	9,3	3,6	4,6	2	0,5	15	17	138	10	26	28,1	
87	-1,21	90	0,538	1,64	121	1,93	126	8,7	3,4	4,6	1,9	0,6	19	18	116	19	19	27,5	
89	-1,67	89	0,509	-0,65	93	-0,47	95	9	2,8	4,3	2	0,7	14	15	142	6	49	23,2	581
88	-1,47	90	0,627	1,31	114	1,79	121	8,7	2,9	4,2	2	0,7	24	19	190	19	19	25,3	256
90	-1,32	90	0,599	0,84	109	1,01	111	10,1	3,8	4,7	2	0,9	35	26	62	51	44	18,4	417
93	-0,75	93	0,642	0,33	104	0,39	105	9,2	4,4	3,9	2	0,9	7	17	93	21	19	35,4	
96	-0,44	97	0,578	0,51	106	0,73	108	9	3,9	4,7	2,5	1,3	30	26	82	31	38	88	560
87	-1,56	89	0,484	-1,07	88	-0,62	93	9,4	4,9	3,2	2,1	1,2	30	24	98	22	32	39,7	798

GRUPO EPILEPSIA (1º PAR)

NOME	SEXO	IDADE	PROF.	RAÇA	TEMPO TTO	TEMPO TTO DOC.	TIPO EPILEPSIA	TIPOCRSE	TIPOTT	DROGAA	DROGAA TEMPO	DROGAB	DROGAB TEMPO	DROGA C	DROGA C TEMPO	DROGA I
NC	F	35	1	B	10	4	LI	PC	Isol			150	3			
MG	M	31	1	B	17	11	LS	PC	Comb	1100	11			350	1	1500
EG	F	36	1	B	30	13	LC	PSC	Isol	1200	13					
ES	F	41	2	B	27	11	LI	PC	Comb	900	8	100-200	11	300	1	
LD	M	39	1	M	11	11	LS	PC	Comb	900	4	150	5	300-400	2	
AB	F	39	1	B	36	6	LC	CTCG	Comb	1100	6					
MEC	F	40	2	B	22	10	LS	PC	Comb	1200	12	100-200	3			
CCh	F	39	2	M	10	5	LI	PC	Comb	600	4			300	1	2250
LB	F	26	2	B	5	5	LC	PC	Comb	800	1					1500
DS	F	25	2	B	24	12	LS	CTCG	Comb	1000	12	100-200	12			750
IV	F	31	2	M	8	6	LS	CTCG	Isol	1400	6					
AS	M	37	1	B	14	2	LC	CTCG	isol	900	2			300	1	
AMP	F	35	2	B	16	12	LS	PC	Isol	800	12					
VM	F	26	2	B	14	4	LI	CTCG	Comb			100-200	1	200	1	500
SB	F	31	1	B	8	5	LS	CTCG	Comb	900	5					
RO	M	44	1	B	12	12	LS	PC	Isol	400	2			400	9	
LoM	F	38	2	M	20	2	LS	PC	Isol			100-200	2			
RS	F	34	1	B	2	2	LS	PC	Isol	800	2					
MdS	F	36	2	B	5	3	LC	CTCG	Comb			100-200	1			1500
LAI	F	29	1	B	6	5	LS	CTCG	Isol	1000	5	100-200	5			
MLe	F	25	1	B	16	10	LS	PC	Comb	800	10					2000
RRi	F	28	2	M	11	8	LI	PC	comb	800	4	100-200	4			1375
JPa	F	47	1	B	33	4	LS	CTCG	Comb	800	4					1750
FD	M	32	2	M	30	20	LS	PC	comb	1400	10	50	10	300	10	
AT	M	47	1	B	31	3	LS	PC	Comb					300	2	1000
CRo	M	30	2	B	28	21	LC	CTCG	Comb	1500	10	150	10	400	13	1750
SMM	F	30	1	M	23	17	LS	CTCG	Comb	700	17	100-200	5	200	1	
AGI	M	39	1	B	14	14	LS	PSC	Isol					300	14	
JVa	M	44	39,7	B	24	4	LI	CTCG	Comb	800	2	100-200	4	400	3	

DROGA D TEMPO	DROGA E	DROGA E TEMPO	DROGA F	DROGA F TEMPO	DROGA G	DROGA G TEMPO	CRISE/M	FRATURA	LOCAL	HX FAM.	MENARCA	GESTA	AMAMENT.	A FISICA	TABAGISMO
10	20	1	750	1			60	não		não	13	3	32	não	não
	10	2					12	não		não				não	não
							1	sim	1	sim	12	1	10	sim	não
							1	sim	1	não	14	2	12	não	não
	20	1			2	4	8	sim	2	não	9	4	9	sim	sim
4	10	1						não		não	13	4	60	não	sim
5	30	3	50	1			1	sim	1	não	12	1		não	sim
1	20	4		2.25			8	não		não	14	1	8	não	não
							2	não		não	12			não	não
	20	1					2	não		não	13	2	12	não	não
							4	não		sim	15			não	não
3								sim	1	não	12			não	não
					2	4	3	não		sim	16	1	36	não	não
	10	1.5						não		não				não	não
								sim	1	não	12	10	60	não	não
								não		não	13	4	48	sim	sim
3	20	1					4	não		não	13	2		sim	não
								não		não	12	2	40	sim	não
2							30	não		não	15			não	não
3							9	não		sim	11			não	não
4					1	4	12	sim	1	não	11	2	12	não	não
	20	3					2	sim	1	não				não	sim
3	20	3	100-150	2			12	não		sim				não	sim
8			125	4			2	não		não				não	não
							30	não		não	11	2	14	não	não
								não		não				não	não
							2	não		não				sim	sim

TABAG.	TEMPO	CIG/DIA	ETILISMO	CAFEINA	CALCIO	IMC	DMO LOMBAR	TSC	% T	ZSC	% Z	DMO COLO FEMUR	TSC	% T	ZSC	% Z	DMO FEMUR TOTAL	TSC	% T	ZSC	% Z
			não	M	B	21,7	0,848	-1,81	81	-1,76	81	0,754	-0,86	89	-0,69	91	0,713	-1,87	76	-1,8	76
			não	M	B	22	1,079	-0,11	99	-0,11	99	1,001	0,52	108	0,73	111	1,001	0,52	108	0,73	111
			não	B	B	22,5	1,14	0,85	109	0,95	110	1,021	1,55	120	1,75	124	1,107	1,36	118	1,46	119
			não	B	A	23,3	0,788	-2,36	75	-2,09	77	0,749	-0,9	88	-0,58	92	0,776	-1,36	82	-1,17	85
12		10	não	M	B	22,1	0,813	-2,18	77	-2,18	77	0,844	-0,64	91	-0,18	97	0,944	-0,59	91	-0,41	94
2		30	não	B	M	25,2	1,107	0,55	106	0,75	108	0,879	0,27	104	0,55	107	0,935	-0,06	99	0,1	101
20		25	não	B	B	24,6	0,708	-2,82	70	-2,61	71	0,695	-1,39	82	-1,09	85	0,637	-2,5	68	-2,33	69
20		20	não	B	A	27,1	1,31	2,39	125	2,57	128	1,036	1,68	122	1,95	126	1,102	1,31	117	1,46	119
			não	A	M	29,2	1,092	0,41	104	0,46	105	1,085	2,13	128	2,14	128	1,075	1,09	114	1,09	114
			não	B	B	18,6	0,943	-0,95	90	-0,88	91	0,762	-0,79	90	-0,78	90	0,783	-0,79	90	-0,78	90
			não	B	M	23,4	0,902	-1,32	86	-1,3	86	0,882	0,3	104	0,4	105	0,903	-0,32	96	-0,28	96
			não	B	M	27,5	0,967	-1,12	89	-1,06	89	0,906	-0,18	97	0,24	104	1,086	0,23	103	0,4	106
			não	B	A	29,1	1,23	1,67	118	1,73	118	0,97	1,09	114	1,26	117	1,117	1,43	119	1,51	120
			não	B	B	22,7	0,868	-1,63	83	-1,58	83	0,908	0,53	107	0,56	107	0,912	-0,25	97	-0,24	97
			não	B	B	21,3	1,065	0,16	102	0,18	102	0,803	-0,41	95	-0,31	96	0,853	-0,73	91	-0,69	91
			não	B	M	31	0,973	-1,07	89	-0,88	91	0,775	-1,14	83	-0,54	91	0,939	-0,63	91	-0,38	94
			não	M	B	23,2	1,022	-1,85	83	-1,66	85	0,873	-0,55	92	-0,31	95	0,987	-0,28	96	-0,17	97
15		8	não	B	B	33,4	1,14	0,84	109	0,88	109	1,14	0,84	109	0,88	109	0,957	0,98	113	1,12	115
			não	B	A	28	0,994	-0,48	95	-0,39	96	0,725	-1,12	85	-0,93	88	0,91	-0,26	97	-0,17	98
			não	B	B	24	1,081	0,31	103	0,32	103	0,915	0,6	108	0,67	109	0,907	-0,29	96	-0,26	97
			não	B	M	23,2	0,998	-0,45	95	-0,38	96	0,916	0,6	108	0,6	108	1,081	1,14	115	1,14	115
			não	A	B	25	0,904	-1,3	86	-1,28	87	0,897	0,43	106	0,49	106	0,939	-0,03	%	-0,01	100
8		3	não	B	B	26,3	0,889	-1,56	88	-0,47	95	0,876	0,24	103	0,95	114	1,029	0,71	109	1,15	116
			não	A	B	16,6	0,79	-2,74	72	-2,74	72	0,892	-0,28	96	-0,04	99	0,847	-1,23	82	-1,14	83
30		20	sim	B	A	22,6	0,999	-0,64	93	-0,38	96	0,874	-0,41	94	0,27	104	0,99	-0,28	96	0	100
			não	B	B	30,2	0,788	-2,75	72	-2,75	72	0,804	-0,93	86	-0,74	89	0,916	-0,78	89	-0,71	90
			não	B	A	20,3	0,823	-2,03	79	-2,03	79	0,899	0,45	106	0,54	107	0,893	-0,4	95	-0,38	95
			não	B	B	24,6	1,067	-0,22	98	-0,13	99	0,915	-0,11	98	0,34	105	1,039	0,04	101	0,22	103
12		15	não	M	B	24,6	1,152	0,52	106	0,75	108	0,815	-0,85	88	-0,25	96	0,977	-0,37	95	-0,13	98

DMO RADIO	TSC	% T	ZSC	% Z	% Z	DMO ULTRADISTAL	TSC	% T	ZSC	% Z	CALCIO	FOSFORO	ALBUMINA	MAGNESIO	CREAT.	FA	GAMA GT	PTH	VITAM. D	TESTOST.
0,477	-1,89	82	-1,68	84	82	0,389	-0,94	88	-0,8	89	9	3,8	4,8	2,2	0,7	166	37	31	19	
0,753	1,3	110	1,39	111	103	0,607	0,99	111	1,15	113	8,7	4,2	4,6	2	0,9	95	36	34	26,2	303
0,539	-0,75	93	-0,51	95	87	0,469	0,44	106	0,61	108	8,5	3,1	4,2	1,6	0,5	101	36	24	49,8	
0,566	-0,23	98	0,12	101	98	0,482	-0,08	99	0,19	103	9,5	3,9	4,6	2,1	0,7	124	34	46	10,1	
0,597	-1,73	87	-1,53	88	86	0,485	-1,05	88	-0,74	92	9,4	3,7	4,7	2,1	0,8	145	69	30	32,1	214
0,588	0,17	102	0,48	105	105	0,485	0,72	109	0,96	113	9,4	2	4,9	2,2	0,8	108	44	38	27,1	
0,511	-1,26	88	-0,94	91	85	0,415	-0,48	94	-0,23	97	8,9	4,4	3,8	1,8	0,8	88	39	32	36	
0,636	1,05	110	1,35	113	100	0,568	2,15	128	2,37	132	9,3	4	4,6	1,8	0,8	114	62	20	26,9	
0,555	-0,44	96	-0,38	96	92	0,464	0,36	105	0,39	105	9,2	3,3	4,4	2	0,8	98	41	27	35,5	
0,482	-1,8	83	-1,76	84	81	0,386	-0,98	87	-0,96	87	9,1	4	3,8	1,6	0,7	112	54	22	19,3	
0,572	-0,13	99	0,01	100	97	0,447	0,08	101	0,16	102	8,8	3,8	4,1	1,9	0,5	144	72	35	36	
0,76	1,4	111	1,58	112	102	0,655	1,78	119	2,07	123	9,1	4	4,7	2,1	0,8	163	69	26	22,3	270
0,578	-0,03	%	0,22	102	93	0,526	1,44	119	1,62	122	8,8	3,1	4	1,9	0,7	113	45	27	31,4	
0,525	-1,01	91	-0,95	91	89	0,43	-0,22	97	-0,19	98	8,9	4,3	3,5	2,1	0,7	130	9	51	17,4	
0,608	0,53	105	0,67	106	102	0,508	1,11	115	1,2	116	8,5	2,6	3,4	1,1	0,7	94	25	46	20	
0,623	-1,23	91	-0,94	93	95	0,454	-1,57	83	-1,12	87	8,4	2,7	4,2	2,2	0,9	187	78	70	31,3	266
0,634	1,02	109	1,38	112	110	0,489	0,79	110	1	114	8,7	4,4	3,1	2,4	0,9	137	18	68	18	
0,505	-1,36	87	-1,18	89	87	0,433	-0,17	98	-0,05	99	9,1	3,8	4,4	1,9	0,8	104	54	22	50,3	
0,582	0,05	%	0,27	103	97	0,469	0,45	106	0,61	108	9	3,3	4,7	1,9	0,7	142	9	70	31,5	
0,6	0,39	104	0,5	105	94	0,574	2,2	129	2,31	131	8,1	3,1	4,6	1,9	0,6	206	12	25	19,9	
0,534	-0,83	92	-0,8	93	88	0,467	0,41	105	0,43	106	9,6	2,7	4,5	1,9	0,6	126	30	18	36,1	
0,61	0,58	105	0,67	106	93	0,559	2	126	2,05	127	8,9	2,5	4,5	2,2	0,7	184	42	64	41,4	
0,613	0,63	106	1,3	113	105	0,523	1,39	118	1,89	126	9,1	3,9	4,2	1,8	0,7	110	63	37	17,4	
0,669	-0,35	97	-0,24	98	96	0,55	0,04	%	0,22	102	9	4,2	3,8	2	0,7	154	67	40	32,5	446
0,834	2,83	121	3,23	125	122	0,666	1,96	121	2,53	130	9,1	3	4,1	1,9	0,9	157	60	58	49,3	498
0,736	0,94	107	1,02	108	102	0,591	0,72	108	0,87	110	8,2	3,9	4,3	1,7	1	156	72	33	28,7	169
0,607	0,52	105	0,63	106	103	0,473	0,52	107	0,59	108	8,9	4,2	3,7	2,1	0,7	289	29	70	36,5	
0,737	0,96	107	1,16	109	104	0,597	0,81	109	1,13	113	9,6	3,6	5	2,4	0,8	125	180	48	39,1	228
0,678	-0,18	99	0,11	101	101	0,564	0,27	103	0,71	108	9,2	3,8	4,8	1,9	0,6	111	48	26	19	326

GRUPO EPILEPSIA (2º PAR)

NOME	SEXO	IDADE	PROF.	RAÇA	TEMPO TTO	TIPOCRISE	TIPOTTO	DROGAA	DROGAATEMPO	DROGAB	DROGABTEMPO	DROGAC	DROGACTEMPO	DROGAD	DROGADTEMPO	DROGAE
NB	F	32	1	M	22	CTCG	Isol	1100	9		0		0		0	
OL	M	35	1	B	14	CTCG	Isol	800	12		0		0		0	
JSc	F	36	2	B	29	CTCG	Comb	1100	4		0		0		0	20
VN	F	42	2	M	2	PC	Comb		0	100-200	1	200	2		0	
EV	M	39	2	B	32	CTCG	Comb	900	18	100-200	1	200	5		0	
EM	F	39	1	B	18	PC	Isol	900	7		0		0		0	20
MC	F	40	1	B	32	CTCG	Comb	900	23	200	20	300	9	750	10	20
SPD	F	25	1	M	2	PC	Isol	600	2		0		0		0	
MCa	F	33	2	B	32	CPS	Comb	900	16	100-200	16		0	1500	14	
SAP	F	29	2	B	25	PC	Comb	900	4	150	4		0		0	
MRB	F	31	2	B	7	G	isol		0		0		0	2000	7	
JG	M	31	1	B	16	PC	Comb	400	7	125	1		0	1500	2	30
CV	F	33	1	M	19	PC	Comb	1100	9		0	300	5		0	
MaP	F	25	2	B	12	CTCG	Comb	900	12		0		0	1125	6	
ASo	F	30	1	B	17	CTCG	Comb	1200	11	100-200	1		0	1000	0	
JLe	M	42	1	B	23	CTCG	Comb	1100	5		0		0		0	20
JAb	F	35	2	M	13	CTCG	Comb	1200	4	250	9	350	7		0	30
EK	F	32	2	B	7	CTCG	Comb		0		0	300	2		0	
MLA	F	36	1	M	30	CTCG	Comb	400	2	100-200	4	350	10		0	
SB	F	39	2	B	2	PC	Isol	600	0,5		0		0	750	1	
DPa	F	25	2	B	22	CTCG	Isol	600	2	400	8		0		0	
KPM	F	26	2	B	24	CTCG	Comb	1000	9	100-200	3		0	1050	7	
Swe	F	46	1	B	38	CPC	Comb	900	2	100-200	3	300-450	3		0	
AlK	M	32	2	B	30	CTCG	Comb	1100	7	150	3	200	4	375	6	
ABe	M	44	2	M	29	CTCG	Comb	1200	12		0		0	1500	7	
DLi	M	28	2	B	20	PC	Comb	1200	3		0		0	1500	2	30
ViM	F	30	2	B	25	PC	Comb	600	17	100-200	9		0	1000	7	10
RoR	M	36	1	B	32	CTCG	Comb	1100	4	100-200	4		0		0	
AID	M	43	2	B	9	CTCG	Comb	895,4545	0	200	1	300	5		0	22,22222

DROGA/TEMPO	DROGA/F	DROGA/TEMPO	DROGA/H	DROGA/HTEMPO	CRISE/M	DOR ÓSSEA	FRATURA	LOCAL	INFAMIL	MIENARCA	GESTA	ANAMENI	A FÍSICA	TABAGISMO	TABAG TEMPO	CG/DI
						não	não		não	13	3	2,6	sim	Sim	5	10
3	250	1			8	não	não		não	11			sim	Sim	16	5
					1	não	não		não	13	10	20	não	Não		
1					16	não	não		sim				não	Não		
5						não	não		não	12	2	8	não	Sim	10	8
					15	não	não		não	12			não	Não		
					2	não	não		não	14	1		sim	Não		
	200	1			1	não	não		sim	13			não	Não		
2					4	sim	não		não	13			não	Não		
					8	não	não		não	13			não	Não		
						sim	não		não				não	Sim	4	2
					1	sim	não		sim	11			sim	Não		
					2	não	não		sim	13	2	36	sim	Sim	3	10
2					60	não	não		não	14	1	1	não	Sim	1	10
5	75	5			2	não	não		não				não	Não		
4					2	sim	sim	1	não	11	3	3	não	Sim	10	20
	200	1			4	sim	sim	2	não	16	3	68	não	Sim	15	10
					60	sim	sim	1	não	10	1	1,8	sim	Não		
					2	sim	não		não	12	4	48	não	Não		
	350	2	2	3		sim	não		não	13	1		sim	Não		
					8	sim	não		sim	15			não	Não		
					1	não	não		não	13	1	4	sim	Não		
					2	sim	sim	1	não				não	Não		
					8	não	não		não				sim	Não		
3					12	não	não		sim				não	Não		
4					3	sim	sim	1	sim	14			não	Não		
3					1	não	sim	1	não				não	Sim	15	5
			2	1		não	sim	2	sim				não	Não		

ETILISMO	ETIL. TEMPO	CAFEINA	CALCIO	IMC	DMO LOMBAR	TSC	% T	ZSC	% Z	DMO COLO FEMUR	TSC	% T	ZSC	% Z	TSC	% T	ZSC	% Z	DMO FEMUR TOTAL
não		A	B	19.5	0,968	-0.72	92	-0.7	93	0,912	0.57	107	0.69	109	0,18	102	0.22	103	0,963
não		M	B	22	0,797	-2.68	73	-2.66	73	0,928	-0.02	%	0,34	105	-0.28	96	-0.14	98	0,991
não		B	B	20.2	1,106	0.54	106	0.65	107	0,807	-0.38	95	-0.17	98	-0.19	98	-0.08	99	0,919
não		B	B	24.1	1,173	0.2	102	0.63	106	0,809	-1	85	-0.81	88	-1.18	82	-1.16	82	0,846
não		B	A	25.6	1,039	-0.48	95	-0.39	96	0,827	-0.76	89	-0.3	95	-1.01	85	-0.83	88	0,88
não		M	M	22.8	0,953	-1.14	88	-0.89	91	0,787	-0.55	93	-0.24	97	-0.56	93	-0.37	101	0,874
não		B	B	22.5	1,115	0.62	106	0.84	109	0,842	-0.07	99	0.23	103	-0.35	95	-0.17	98	0,9
não		B	M	23.7	0,918	-1.17	88	-1.11	88	0,837	-0.11	99	-0.1	99	0.17	102	0.18	102	0,963
não		B	M	30.4	1,001	-0.42	96	-0.38	96	0,872	0.15	103	0.34	105	0.15	102	0.21	103	0,96
não		B	B	18	0,81	-2.15	77	-2.15	77	0,692	-1.41	82	-1.33	82	-1.39	82	-1.37	82	0,772
não		B	M	23.4	1,106	0.54	106	0.55	106	0,768	-0.73	91	-0.62	92	-0.37	95	-0.34	96	0,896
não		M	B	30	1,001	-1.03	90	1.03	90	0,921	-0.07	99	0.16	102	0.26	104	0.34	105	1,077
não		M	M	28.2	0,942	-0.95	90	-0.92	90	0,772	-0.69	91	-0.56	93	-0.6	92	-0.54	93	0,869
não		B	A	20.5	1,04	-0.07	99	0.01	%	0,833	-0.14	98	-0.14	98	-0.29	96	-0.29	96	0,907
não		B	B	22.4	1,055	0.08	101	0.09	101	0,838	-0.1	99	0.01	%	-0.25	97	-0.21	97	0,912
não		B	M	32	0,901	-1.73	83	-1.58	84	0,828	-0.75	89	-0.21	97	-1.03	85	-0.82	88	0,877
não		B	B	23.3	1,009	-0.35	96	-0.29	97	0,899	0.45	106	0.62	108	0.35	104	0.42	106	0,984
não		B	B	28.2	0,877	-1.55	84	-1.51	84	0,912	0.56	107	0.69	109	-0.79	90	-0.73	90	0,846
não		A	B	29.5	0,888	-2.39	77	-2.26	78	0,815	-0.96	86	-0.71	89	-1.28	81	-1.14	82	0,831
não		B	M	25.5	1,181	1.22	113	1.46	116	0,984	0.49	106	0.8	111	0.65	%	0.83	111	1,022
não		B	B	29.1	0,651	-1.07	89	-0.99	90	0,962	1,01	113	1,01	113	0.64	108	0.64	108	1,02
não		M	B	24.8	1,104	0.52	105	0.57	106	0,815	-0.3	96	-0.29	96	-0.44	94	-0.43	94	0,889
não		B	B	24.8	1,073	0.24	102	0.76	108	1,066	1,02	113	1,36	118	1,02	113	1,36	118	1,066
não		B	B	18.9	0,712	-3.45	65	-3.45	65	0,634	-2.18	68	-1.92	71	-2.31	66	-2.22	67	0,683
não		B	M	22.2	1,156	0.59	106	0.78	108	0,729	-1.48	78	-0.87	86	-1.14	83	-0.9	86	0,861
não		B	A	24	1,013	-0.71	93	-0.71	93	0,85	-0.59	91	-0.48	93	-0.14	98	-0.1	99	1,012
não		M	B	23	0,953	-0.85	91	-0.84	91	0,849	0.01	%	0,1	101	-0.45	94	-0.42	95	0,887
não		B	B	19.2	0,863	-2.08	79	-2.04	79	0,867	-0.46	93	-0.08	99	-0.16	98	-0.02	%	1,009
não		B	B	24.3	0,976	-1.01	90	-0.87	91	0,925	-0.03	%	0,54	109	-0.4	94	-0.17	97	0,973

DMO RADIO	TSC	% T	ZSC	% Z	DMO ANTEBR.	TSC	% T	ZSC	% Z	DMO UD	TSC	% T	ZSC	% Z	CALCIO	FOSF.	AL.B.	MAG.	CREAT.
0,552	-0,49	95	-0,34	97	0,579	-1,92	83	-1,76	85	0,483	0,69	109	0,79	110	8,5	3,6	4,9	2,2	1
0,73	0,83	106	0,98	107	0,8	-0,32	98	-0,17	99	0,624	0,83	106	0,98	107	9,3	3,1	4,8	1,9	0,7
0,604	0,45	104	0,7	107	0,714	0,34	103	0,6	105	0,488	0,77	110	0,95	113	8,9	3,7	4,1	2,1	0,9
0,592	0,24	102	0,69	107	0,717	0,38	103	0,86	108	0,43	-0,22	97	0,11	102	8,2	3,3	3,8	1,3	0,6
0,67	-0,33	98	-0,1	99	0,735	-1,55	90	-1,32	91	0,559	0,19	102	0,55	106	9,2	3,3	4,4	2	0,6
0,56	-0,35	97	-0,01	100	0,666	-0,46	96	-0,09	99	0,443	0,01	100	0,26	104	9,4	4,7	3,5	1,9	0,7
0,59	0,21	102	0,54	105	0,663	-0,52	95	-0,16	99	0,482	0,66	109	0,91	112	9,2	3,9	4,2	2	0,6
0,523	-1,03	90	-0,99	91	0,597	-1,61	86	-1,56	86	0,421	-0,38	95	-0,35	95	8,3	4,1	3,7	1,9	0,7
0,612	0,61	106	0,77	107	0,654	-0,66	94	-0,48	96	0,559	2,01	126	2,12	128	8,6	3,5	4,2	1,7	0,7
0,577	-0,03	100	0,08	101	0,618	-1,27	89	-1,15	90	0,508	1,12	115	1,19	116	9	3,5	4,6	1,8	0,7
0,6	0,4	104	0,53	105	0,659	-0,59	95	-0,45	96	0,515	1,24	116	1,33	118	9,2	4,3	4,4	1,6	0,8
0,663	-0,46	96	-0,37	97	0,731	-1,62	90	-1,52	90	0,571	0,38	104	0,55	106	8,8	4,7	3,6	2,1	0,9
0,574	-0,09	99	0,08	101	0,641	-0,88	92	-0,7	94	0,481	0,65	108	0,76	110	8,5	3,8	4,7	1,9	0,9
0,635	1,05	110	1,11	110	0,72	0,43	104	0,5	104	0,525	1,42	119	1,46	119	9,3	4,1	4,1	1,6	0,7
0,607	0,51	105	0,66	106	0,651	-0,71	94	-0,56	95	0,537	1,62	121	1,71	123	9,1	3,5	4,8	1,8	0,8
0,628	-1,13	91	-0,88	93	0,728	-1,68	89	-1,43	91	0,469	-1,32	86	-0,93	89	9,5	4,5	4,7	1,8	0,9
0,587	0,16	101	0,36	103	0,671	-0,38	97	-0,16	99	0,51	1,15	115	1,29	117	9,2	3,9	4,5	2,1	0,7
0,556	-0,43	96	-0,26	98	0,685	-0,16	99	0,02	100	0,414	-0,5	93	-0,39	95	8,9	3,7	4,2	2	0,7
0,585	0,11	101	0,35	103	0,592	-1,7	85	-1,44	87	0,554	1,91	125	2,08	128	8,8	3,6	4,7	1,8	0,6
0,548	-0,73	93	-0,39	96	0,624	-1,18	90	-0,79	93	0,469	0,46	106	0,71	110	8,5	2,8	3,8	1,8	0,6
0,566	-0,24	98	-0,21	98	0,64	-0,9	92	-0,85	93	0,474	0,54	107	0,56	107	7,9	4,6	3,6	1,6	0,6
0,651	1,33	112	1,38	113	0,671	-0,38	97	-0,32	97	0,583	2,25	129	2,28	130	8,9	3,7	4,5	1,9	0,8
0,713	0,32	103	0,9	108	0,535	1,59	121	2	128	0,713	0,32	103	0,9	108	8,9	4	4,3	1,9	0,9
0,583	-2	85	-1,89	86	0,688	-2,43	84	-2,32	85	0,481	-1,12	88	-0,93	90	8,7	3,2	4,6	1,5	0,7
0,686	-0,02	100	0,27	102	0,776	-0,78	95	-0,47	97	0,596	0,8	109	1,25	114	9,1	3,3	4,2	1,8	0,9
0,668	-0,37	97	-0,31	98	0,819	0,04	100	0,1	101	0,545	-0,06	99	0,06	101	9,2	3,6	4,9	2	0,7
0,572	-0,14	99	0,02	100	0,614	-1,33	88	-1,17	90	0,513	1,2	116	1,3	117	8,7	2,8	4,5	2,3	0,7
0,676	-0,21	98	-0,05	100	0,765	-0,98	94	-0,82	95	0,562	0,24	103	0,5	106	9,1	3,8	4,3	1,7	0,7
0,596	-1,75	87	-1,48	89	0,663	-2,91	81	-2,63	83	0,525	-0,39	96	0,04	100	8,5	4,7	3,7	2,1	0,9

TGO TGP FA GAMAGT PTH VITAMINAD TESTOST.

18	14	106	49	52	25	
25	10	209	83	40	25,1	219
17	19	92	43	39	15,2	
35	26	139	75	72	18	
16	19	140	67	55	26,1	428
18	14	103	17	44	18,2	
19	22	145	48	18	19,6	
14	19	134	28	18	30,9	
25	20	115	67	21	36,2	
20	15	95	91	39	15,6	
18	12	69	16	38	34,2	
24	34	198	93	29	10,2	185
16	19	123	22	82	20	
18	14	92	38	23	35,9	
22	15	98	35	61	37,6	
22	19	136	38	32	33,4	274
19	11	185	40	21	25,6	
21	11	218	99	24	33,7	
19	21	191	79	43	18	
14	13	118	12	28	36,4	
34	48	190	169	18	34,7	
20	28	149	65	27	16	
18	16	162	31	33	55,6	
5	13	207	90	85	15	612
16	17	163	55	33	14	530
20	25	86	158	24	18,8	522
21	22	130	33	28	27,4	
28	26	155	109	44	30,2	480
19	25	285	129	60	34,8	698