

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE - GERIATRIA**

**EFEITO DAS DROGAS ANTICONVULSIVANTES NA**  
**DENSIDADE MINERAL ÓSSEA**

*Silvana Momm*

**EFEITO DAS DROGAS ANTICONVULSIVANTES NA  
DENSIDADE MINERAL ÓSSEA**

**Silvana Momm**

**Orientador; Doutor Antônio Carlos Araújo de Souza**

*Dissertação de Mestrado submetida ao Corpo Docente  
do Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências  
da Saúde –Concentração em Geriatria- da Pontifícia  
Universidade Católica do Rio Grande do Sul.*

**Porto Alegre - RS**

**2006**

M733e Momm, Silvana

Efeitos das drogas anticonvulsivantes na densidade mineral óssea/ Silvana Momm;  
orient. Antônio Carlos Araújo de Souza. Porto Alegre: PUCRS, 2006.  
73f.: graf. il. tab.

Dissertação (Mestrado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul.  
Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da  
Saúde. Área de concentração: Geriatria.

1. DENSIDADE ÓSSEA/efeito de drogas. 2. ANTICONVULSIVOS. 3. OSTEOPOROSE. 4.  
IDOSO. 5. GERIATRIA. 6. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Souza, Antônio Carlos Araújo de. II.  
Título.

C.D.D. 616.395

C.D.U. 616.71-007.234:615.213(043.3)

N.L.M. WE 225

*Ao meu querido **Marcelo**, que sempre esteve ao meu lado me apoiando e me incentivando com palavras e gestos de muito carinho.*

*Ao meu amado **Pedro**, que veio para trazer ainda mais amor e felicidade às nossas vidas.*

## **AGRADECIMENTOS**

Ao meu orientador, **Doutor Antônio Carlos Araújo de Souza**, pela incansável dedicação, atenção, criatividade e paciência. Demonstrou-se objetivo e sábio com suas observações inteligentes que enriqueceram esse trabalho.

Aos **Professores da Pós-Graduação em Medicina da PUCRS** pelas aulas ministradas, que foram extremamente importantes para o meu aprimoramento intelectual. Também à **Sônia** e ao **Maurício**, pela disposição em informar e ajudar em todos os momentos.

Ao **Professor Carlos Costa**, pela orientação eficiente na análise estatística.

Ao **Dr. Paulo Sérgio Crusius**, ao **Dr. Adroaldo Mallmann**, à **Dr.<sup>a</sup> Mauren Gonzalez** e às secretárias **Tere** e **Natasha**, que tornaram possível a realização desta pesquisa.

Muito obrigada aos **meus pais**, fonte inesgotável de amor e compreensão, pelo carinho e pela confiança.

## SUMÁRIO

<b>Lista de abreviaturas</b> .....	viii
<b>RESUMO</b> .....	ix
<b>ABSTRACT</b> .....	x
<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>1.1 Anticonvulsivantes e densidade mineral óssea</b> .....	11
<b>1.2 Osteoporose</b> .....	12
<b>1.3 Fraturas</b> .....	14
<b>1.4 Mecanismos associados entre anticonvulsivantes e a saúde óssea</b> .....	17
<i>1.4.1 Vitamina D</i> .....	18
<i>1.4.2 Cálcio</i> .....	20
<i>1.4.3 Absorção e formação óssea</i> .....	21
<i>1.4.4 Inibição da resposta celular ao PTH</i> .....	23
<i>1.4.5 Hiperparatireoidismo</i> .....	23
<i>1.4.6 Carência de vitamina K</i> .....	23
<i>1.4.7 Deficiência de calcitonina</i> .....	24
<b>1.5 Métodos diagnósticos utilizados para a aferição da massa óssea</b> .....	25
<b>2. DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA</b> .....	28
<b>2.1 Questão de pesquisa</b> .....	28
<b>2.2 Objetivo</b> .....	28
<b>2.3 Relevância do estudo</b> .....	28
<b>3. PACIENTES E MÉTODOS</b> .....	30
<b>3.1 Análises Estatísticas</b> .....	35

<b>4. RESULTADOS</b> .....	36
<b>4.1 Análise da idade dos indivíduos participantes do estudo</b> .....	36
<b>4.2 Análise dos valores de T-Score para os grupos medicamento e controle</b> .....	37
<b>4.3 Análise dos valores de Z-Score para os grupos medicamento e controle</b> .....	42
<b>4.4 Comparação entre a densidade mineral óssea do colo do fêmur e da coluna lombar dos grupos de pacientes e controle</b> .....	46
4.4.1 <i>Densidade mineral óssea do colo do fêmur</i> .....	46
4.4.2 <i>Densidade mineral óssea da coluna lombar (L1 a L4)</i> .....	47
<b>4.5 Relação entre os principais fatores de risco para uma baixa densidade mineral óssea entre os grupos de pacientes e controles</b> .....	49
4.5.1 <i>Atividade física</i> .....	49
4.5.2 <i>Consumo diário de cálcio na dieta</i> .....	51
4.5.3 <i>Tempo de exposição ao sol em minutos por semana</i> .....	52
4.5.4 <i>Índice de massa corporal</i> .....	52
<b>4.6 Outras características da amostra</b> .....	55
<b>5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS</b> .....	57
<b>6. CONCLUSÃO</b> .....	61
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	62
<b>ANEXO 1 - Consentimento Livre e Informado</b> .....	66
<b>ANEXO 2 - Questionário para avaliação clínica</b> .....	69
<b>ANEXO 3 - Questionário para avaliação da ingestão de cálcio</b> .....	70
<b>ANEXO 4 - Avaliação do nível de atividade física (IPAQ)</b> .....	73

## Lista de abreviaturas

CBZ	Carbamazepina
DAC	Drogas anticonvulsivantes
DMO	Densidade mineral óssea
DXA	Dual-energy x-ray absorptiometry
FBT	Fenobarbital
FDA	Food and Drug Administration
FNT	Fenitoína
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	International Physical Activity Questionare
NS	Não significativo
OMS	Organização Mundial da Saúde
PTH	Hormônio da paratireóide
TC	Tomografia computadorizada
VPT	Valproato de sódio

# **EFEITO DAS DROGAS ANTICONVULSIVANTES NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA**

**RESUMO** - A terapia prolongada com drogas anticonvulsivantes (DAC) está relacionada com a diminuição da densidade mineral óssea e o aumento do risco de fraturas por osteoporose. **Objetivo:** Investigar a massa óssea de pacientes de quarenta anos ou mais que estejam fazendo uso de DAC há pelo menos cinco anos. **Pacientes e Métodos:** Sessenta pacientes ambulatoriais, 33 homens e 27 mulheres, adultos, usuários de DAC há pelo menos cinco anos foram comparados a um grupo de controle de 65 indivíduos adultos, 16 homens e 49 mulheres, que nunca haviam usado DAC. Foram realizados exames de densitometria óssea, assim como foi avaliado o tempo de exposição solar, a quantidade de cálcio ingerida e a atividade física de todos os indivíduos. **Resultados:** Avaliou-se a densidade mineral óssea ( $\text{g/cm}^2$ ) do colo do fêmur e da coluna lombar (L1 a L4) dos usuários de DAC e do grupo de controle, separadamente, para homens e mulheres. No colo do fêmur a densidade mineral óssea (DMO) dos homens usuários de DAC e dos controles foi, respectivamente 0,902 ( $\pm 0,139$ ) e 0,934 ( $\pm 0,098$ )  $p=\text{NS}$ ; e das mulheres, 0,855 ( $\pm 0,126$ ) e 0,894 ( $\pm 0,099$ )  $p= \text{NS}$ . Na coluna lombar a DMO dos homens usuários de DAC e dos controles foi, respectivamente, 1,079 ( $\pm 0,191$ ) e 1,255 ( $\pm 0,199$ )  $p<0,05$ ; e das mulheres, 1,024 ( $\pm 0,151$ ) e 1,110 ( $\pm 0,113$ )  $p<0,05$ . **Conclusão:** O estudo concluiu que a DMO de uma amostra de pacientes adultos usuários de DAC por cinco anos ou mais, comparada com a DMO de um grupo de controle foi significativamente menor na coluna lombar, porém no fêmur não foi observada diferença significativa.

**PALAVRAS-CHAVE:** densidade mineral óssea, anticonvulsivantes, osteoporose.

## **ANTIEPILEPTIC DRUGS EFFECT ON MINERAL BONE DENSITY**

**ABSTRACT** - Long term therapy with antiepileptic drugs (AED) is related to decreased mineral bone density and increased risk of osteoporotic fractures. **Objective:** To investigate bone mass in patients with 40 years old or more, who have been using AED for at least 5 years. **Patients and Methods:** Sixty outpatients, 33 males and 27 females, adults, who have been using AED for at least 5 years were compared to a control group composed of 65 health adults, 16 males and 49 females who have never used AED. Bone density was measured by using dual-energy x-ray absorptiometry, such as sunlight exposure, calcium intake and physical activity with all those patients. **Results:** BMD ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), of the femoral neck and lumbar spine (L1-L4) of the AED users and the control group were evaluated separately for male and female. In the femoral neck, the difference between AED male users and control group was respectively 0,902 ( $\pm 0,139$ ) and 0,934 ( $\pm 0,098$ )  $p = \text{NS}$ ; for females was 0,855 ( $\pm 0,126$ ) and 0,894 ( $\pm 0,099$ )  $p = \text{NS}$ . In lumbar spine, the difference between AED male users and control group was 1,079 ( $\pm 0,191$ ) and 1,255 ( $\pm 0,199$ )  $p < 0,05$ ; for females was 1,024 ( $\pm 0,151$ ) and 1,110 ( $\pm 0,113$ )  $p < 0,05$ . **Conclusion:** The study concluded that BMD in an adult group of patients, users of AED for five years or more, compared to the control group was significantly lower in lumbar spine but in femoral neck no significant difference was shown.

**KEYWORDS:** mineral bone density, antiepileptic drugs, osteoporosis.

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1 Anticonvulsivantes e Densidade Mineral Óssea

Drogas anticonvulsivantes são utilizadas para prevenir crises convulsivas causadas por epilepsia. As drogas mais comumente indicadas são: carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ácido valpróico, primidona, lamotrigina e benzodiazepínicos. Epilepsia é uma condição crônica e recorrente caracterizada por eventos clínicos ou crises convulsivas (no mínimo duas crises) que ocorrem na ausência de doenças metabólicas tóxicas ou febre. Dados epidemiológicos mostram que a incidência de epilepsia no mundo é de 11 a 131/100 000 indivíduos por ano.<sup>1</sup>

O efeito deletério das drogas anticonvulsivantes na estrutura óssea já é conhecido há mais de trinta anos.<sup>2,3,4</sup> As principais drogas envolvidas com a diminuição da densidade mineral óssea são fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, primidona e valproato de sódio.<sup>5</sup> Os anticonvulsivantes de segunda geração, como, por exemplo, a gabapentina, lamotrigina, topiramato e tiagabina, parecem exercer um menor efeito de diminuição da massa óssea, porém comumente os pacientes idosos com epilepsia são tratados com uma das drogas antigas, particularmente a fenitoína.<sup>6</sup>

Entre esses efeitos dos anticonvulsivantes nos ossos incluem-se raquitismo, osteomalácia, osteoporose e fraturas. Estudos ambulatoriais envolvendo pacientes adultos e crianças em uso de drogas anticonvulsivantes mostram que estes apresentam anormalidades no metabolismo e na densidade ósseas. Além disso, estes pacientes têm risco aumentado para fraturas.<sup>7,8</sup> Estudos de prevalência mostraram que em torno de 50%

dos pacientes que usam anticonvulsivantes por um período longo, mais de cinco anos, por exemplo, terão osteoporose.<sup>4,9</sup>

Kubota F. e colaboradores (1999) descreveram a presença de lesões ósseas atróficas em pacientes que fizeram uso de drogas anticonvulsivantes durante sete anos, mostrando o importante impacto dessa medicação na estrutura óssea.<sup>10</sup> Estima-se que a terapia anticonvulsivante combinada entre duas ou mais drogas exerça um efeito ainda maior na diminuição da densidade mineral óssea.<sup>9</sup>

Algumas teorias têm sido propostas para explicar por que os anticonvulsivantes interferem no osso, mas nenhuma conseguiu elucidar todos os efeitos reportados. Existem estudos mostrando que as drogas que induzem o sistema da enzima Citocromo P450 (fenobarbital, fenitoína e carbamazepina) são mais comumente associadas com anormalidades ósseas.<sup>5,8</sup>

A manutenção tanto da densidade quanto da saúde óssea é um processo dinâmico. A massa óssea é determinada por um equilíbrio entre a reabsorção e a formação óssea. Em crianças e adolescentes, entretanto, o índice de reabsorção é maior, portanto a formação óssea também é maior. Depois de atingir o pico de massa óssea, na terceira década de vida, a reabsorção óssea torna-se maior que a formação, resultando em perda de massa óssea.<sup>8</sup>

## **1.2 Osteoporose**

A osteoporose é uma doença esquelética sistêmica, caracterizada por uma deficiência na quantidade de cálcio no osso (Figura 1.2.1). A doença é definida como uma redução da massa óssea, o que leva a um aumento do risco de fraturas, e ocorre quando

existe uma maior reabsorção óssea ou uma inadequada formação de osso. A intensidade dos sintomas clínicos depende dos múltiplos fatores de risco para o desenvolvimento de osteoporose (Figura 1.2.2).<sup>8,11,12</sup> O diagnóstico geralmente ocorre com a aferição da densidade mineral óssea.

Dois tipos de osteoporose são descritos na literatura: primária e secundária. Osteoporose primária é aquela na qual a redução da massa óssea e a ocorrência de fraturas aparecem na mulher em fase menopausal ou em homens e mulheres idosos, ao passo que a secundária ocorre por um mecanismo patogênico específico. As drogas anticonvulsivas são um fator conhecido de osteoporose secundária. Uma série de estudos tem usado o método DXA para medir a densidade mineral óssea de adultos que recebem essas drogas, encontrando significativa redução da massa óssea em sítios como quadril, coluna, colo do fêmur e costelas.<sup>8</sup>

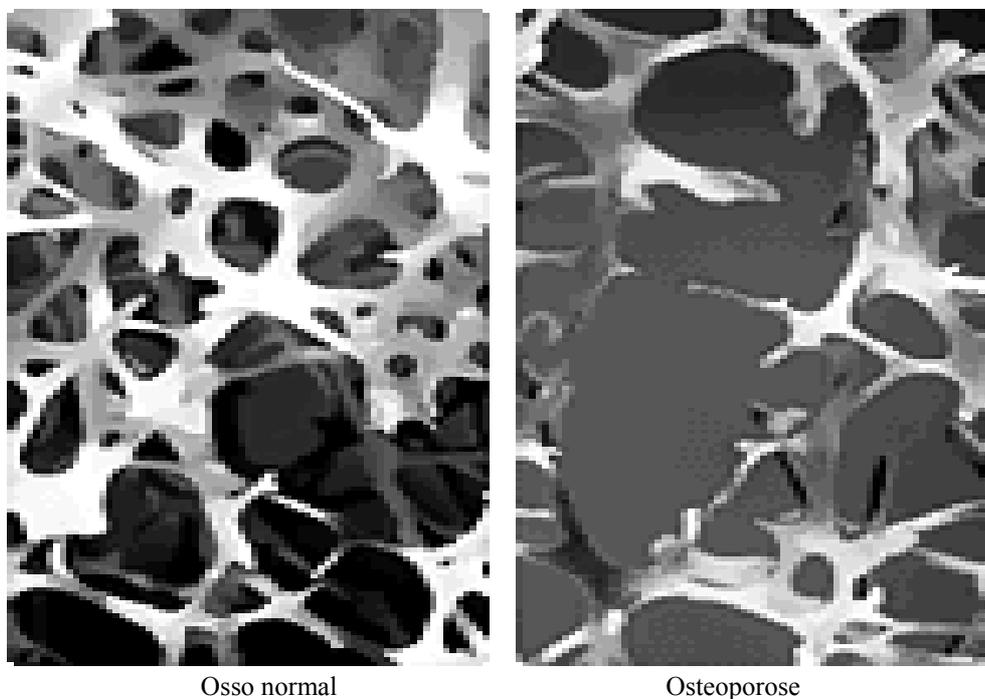


Fig.1.2.1 Diferença na quantidade de trabéculas ósseas encontradas no osso normal comparada com o osso com perda de densidade mineral, caracterizando a osteoporose.

Figura 1.2.2 Fatores de risco para osteoporose

Idade Avançada (65 anos ou mais)	
Raça/etnia (brancos e asiáticos)	
História familiar de osteoporose	
Baixo Índice de Massa Corporal (IMC<19)*	
Menopausa	
Nutrição deficiente (principalmente em cálcio)	
Desordem alimentar	
Hipertireodismo	
Hiperparatireoidismo	
Doença hepática	
Hipogonadismo	
Uso prolongado de substâncias ou medicações associadas com perda de massa óssea:	
- anticonvulsivantes	- anticoagulantes
- análogos do hormônio de crescimento (GnRH)	- lítio
- imunossupressores	- alguns anti-retrovirais
- doses supressivas de hormônios tireoidianos	- tabagismo**
- alcoolismo**	- cafeína**

\*IMC (índice de massa corporal): calculado dividindo-se o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros.\*\*Essas substâncias parecem não apresentar dados definitivos sobre a influência na perda de massa óssea, além disso, tal efeito depende muito das doses diárias utilizadas.<sup>12</sup>

### 1.3 Fraturas

Segundo a Fundação Internacional de Osteoporose (IOF)<sup>13</sup>, 40% das mulheres do mundo correm o risco de ter uma fratura em razão da osteoporose; entre os

homens, a porcentagem é de 13%. Dez milhões de brasileiros sofrem de osteoporose e ocorrem 100.000 fraturas de quadril por ano no Brasil.<sup>13</sup>

De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)<sup>14</sup>, o grupo de pessoas que se encontra entre 30 a 59 anos na população brasileira subiu de 25% (em 1940) para 32,9% (em 1998) e deverá chegar a 40,2% em 2020. Por sua vez, os idosos acima de sessenta anos somavam 12,4 milhões de pessoas em 1998 e podem chegar a 25 milhões nos próximos vinte anos.

Pessoas idosas usando anticonvulsivantes por 10 a 15 anos não são incomuns. Terapia anticonvulsivante por longo tempo é um fator de risco conhecido para perda de massa óssea e fraturas associadas a anormalidades do metabolismo do cálcio, indução de hipocalcemia, elevação dos níveis séricos de fosfatase alcalina e do hormônio da paratireóide (PTH) e redução dos níveis séricos dos metabólitos ativos da vitamina D. Pacientes com mais de cinquenta anos e tratados há cinco anos ou mais com drogas anticonvulsivantes apresentam o dobro do risco de fraturas por osteoporose que pacientes que nunca as usaram.<sup>15,16,17,18</sup>

As fraturas por osteoporose causam deformidades e incapacidade aos pacientes, como a de deambular, que significa um impacto devastador na qualidade de vida do indivíduo e tem um custo social muito alto. Mais de 30% dos pacientes idosos que apresentam uma fratura por osteoporose morrem dentro de um ano após o evento.<sup>7</sup> As fraturas por osteoporose são complicações debilitantes e significam um problema de saúde pública. As fraturas de quadril geralmente exigem hospitalização e intervenção cirúrgica, evoluindo para trombose venosa profunda e embolia pulmonar em 20% a 50% dos casos, com uma taxa de mortalidade de 5% a 20% nos primeiros meses após a cirurgia.<sup>11</sup> Portanto, o diagnóstico precoce deve ser feito e o tratamento adequado deve ser iniciado o mais breve possível.

Os pacientes idosos normalmente apresentam baixa massa óssea ou osteoporose em razão do envelhecimento; portanto, os efeitos desmineralizantes das drogas anticonvulsivas serão mais marcantes nesses pacientes. Idosos sofrem uma perda gradual de massa óssea e têm maiores chances de apresentar fraturas patológicas, principalmente na coluna lombar, no quadril e no colo do fêmur.<sup>3,19</sup>

As drogas anticonvulsivantes são medicamentos amplamente utilizados no tratamento de pacientes com mais de sessenta anos que têm epilepsia, já que a incidência da doença nessa faixa etária é tão alta quanto nas outras, como, por exemplo, em crianças. Uma das mais importantes causas de convulsões recentes em idosos são as doenças cerebrovasculares, ocorrendo em 40 a 50% dos casos. Idosos também usam anticonvulsivantes para o tratamento de convulsões causadas por tumores cerebrais, trauma craniano e Alzheimer<sup>6</sup>; igualmente, utilizam-nas para o tratamento da dor neuropática e após cirurgias neurológicas visando ao controle de crises convulsivas.<sup>3,19</sup>

Entretanto, mesmo existindo evidências claras do efeito dessas drogas na estrutura óssea, não se observa uma preocupação dos profissionais da saúde em identificar a perda óssea nos pacientes usuários de drogas anticonvulsivantes.<sup>7</sup>

Um estudo avaliou 1315 médicos neurologistas membros da American Academy of Neurology, selecionados randomicamente, que tratavam de pacientes adultos e prescreviam drogas anticonvulsivantes aos seus pacientes. Somente 174 (28%) declararam que realizavam triagem para doenças ósseas durante o tratamento dos pacientes e apenas 46 (7%) relataram que prescreviam profilaticamente cálcio e vitamina D.<sup>4</sup>

## 1.4 Mecanismos associados com os danos causados pelos anticonvulsivantes à saúde óssea

Muitos estudos têm demonstrado uma associação direta entre o uso prolongado das drogas anticonvulsivantes e alterações de cálcio, de vitamina D e do metabolismo ósseo. As alterações no metabolismo do cálcio são geralmente muito discretas e subclínicas, mas casos de hipocalcemia podem ser observados nos indivíduos usuários de drogas anticonvulsivantes em geral.

Teorias têm sido propostas para explicar a relação entre drogas anticonvulsivantes e doenças ósseas (Figura 1.4.1)<sup>2</sup>, porém nenhuma teoria isolada consegue elucidar essa questão, além de que a relação entre os dois fatores pode ter múltiplos mecanismos associados.

Anormalidades bioquímicas em adultos que usam drogas anticonvulsivantes incluem hipocalcemia, hipofosfatemia, redução dos níveis dos metabólitos ativos da vitamina D, elevação dos níveis do PTH, elevação dos marcadores de reabsorção e de formação óssea.<sup>3,8</sup>

Figura 1.4.1 Mecanismos propostos para explicar a relação entre doença óssea e o uso de drogas anticonvulsivantes

Redução dos níveis dos metabólitos da vitamina D secundário à indução do sistema da enzima citocromo P450
Redução da absorção de cálcio
Deterioração da resposta do hormônio da paratireóide (PTH)
Hiperparatireoidismo
Deterioração da formação e da reabsorção óssea
Deficiência de vitamina K
Deficiência de calcitonina

### 1.4.1 Vitamina D

Ocorre um aumento na degradação da vitamina D ativa. Esse processo resulta da indução hepática do sistema da enzima microsomal hepática (citocromo P450), que é o principal mecanismo reportado para a explicação dos efeitos das drogas anticonvulsivantes na perda de densidade mineral óssea.

Fenobarbital, fenitoína e carbamazepina são drogas que estimulam a atividade da enzima citocromo P450, que é uma família de hemoproteínas localizadas na membrana do retículo endoplasmático dos hepatócitos e de outras células do organismo. Até o momento são conhecidas 11 famílias do citocromo P450, que incluem enzimas ou citocromos diferentes, entre as quais a  $\alpha$ -hidroxilase e a  $21\alpha$ -hidroxilase.

Níveis dos metabólitos ativos da vitamina D podem estar reduzidos em pessoas que recebem anticonvulsivantes indutores da enzima. O citocromo P450 é responsável pela hidroxilação da vitamina D com 25-hidroxicolecalciferol (25-OHD<sub>3</sub>) e 1,25-di-hidroxicolecalciferol (1,25-[OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>) em produtos inativos, levando a uma redução das reservas de vitamina D.<sup>3,9,11,15,16</sup>

O metabólito da vitamina D mais importante que se relaciona com a saúde do osso é o 1,25- [OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub>, o qual aumenta o transporte de cálcio a partir do intestino dentro da corrente sanguínea e também ajuda na mobilização do cálcio no osso. Este metabólito pode ser obtido através de dieta ou da conversão da provitamina D<sub>3</sub> pela exposição à luz ultravioleta diretamente na pele. A vitamina D<sub>3</sub> é convertida em 25-OHD<sub>3</sub> pela enzima  $21\alpha$ -hidroxilase localizada nos microsomas hepáticos. O metabólito 25-OHD<sub>3</sub> transformado é convertido em 1,25- [OH]<sub>2</sub>D<sub>3</sub> nos microsomas hepáticos e no rim pela enzima  $\alpha$ -hidroxilase. O caminho da hidroxilação enzimática feito pelo citocromo P450

nos microsomas hepáticos é, provavelmente, o alvo da indução enzimática realizada pelas drogas anticonvulsivantes.<sup>20</sup>

Logo, os anticonvulsivantes que induzem a enzima citocromo P450 podem causar aumento da conversão da vitamina D para um metabólito inativo no microsoma hepático, reduzindo os níveis da bioatividade de vitamina D. Redução dos níveis biologicamente ativos da vitamina D levam à diminuição da absorção de cálcio no intestino, resultando em hipocalcemia e num aumento da circulação de PTH ou hipoparatiroidismo secundário.<sup>8,16,20</sup> O PTH facilita a liberação de cálcio pelos ossos, diminui a depuração renal de cálcio e tende a aumentar o cálcio sérico.<sup>9</sup> Esse mecanismo determina um aumento da reabsorção óssea em relação à formação, levando à osteoporose. O resultado da deficiência de vitamina D impõe um risco aumentado de fratura pela perda da massa óssea cortical ou redução da mineralização óssea.<sup>3,7</sup>

Autores atribuíram as alterações na homeostasia do cálcio e da vitamina D ao efeito das drogas anticonvulsivantes. O estudo mostrou que ocorreu uma diminuição significativa da densidade mineral óssea na coluna lombar (L2, L3 e L4) dos pacientes que usaram drogas anticonvulsivantes se comparados com um grupo de controle ( $p < 0,0004$ ). A densidade mineral óssea do fêmur foi menor também nos pacientes com tratamento anticonvulsivante, porém a diferença não apresentou significância estatística. O estudo mostrou diminuição da proliferação das células ósseas podendo ser associada com nova formação óssea.<sup>21</sup>

Um estudo recente investigando a densidade mineral óssea de pacientes ambulatoriais com longo tempo de terapia anticonvulsivante encontrou correlação positiva entre a vitamina D e a duração da terapia em adultos. Os níveis de vitamina D foram mais baixos em pacientes com terapia múltipla em relação aos que usavam monoterapia; também estavam mais baixos naqueles pacientes que usavam anticonvulsivantes indutores

da enzima citocromo P450, comparando com os não indutores da enzima, todavia essas diferenças não foram consideradas significativas.<sup>9</sup>

Entretanto, a teoria da indução da enzima citocromo P450 não explica as alterações ósseas encontradas em pacientes que recebem outras drogas, como por exemplo, o valproato de sódio, que é um inibidor do sistema da enzima citocromo P450. O que ocorre a partir do uso dessa droga é o aumento da concentração sérica de cálcio, diminuição dos níveis dos metabólitos ativos da vitamina D, aumento dos marcadores de reabsorção e formação óssea e, com isso, diminuição da densidade mineral óssea.<sup>8</sup> Também não explica as evidências recentes de aumento do *turnover* ósseo independentemente da deficiência de vitamina D, como mostrou um estudo que avaliou a densidade mineral óssea de um grupo de 81 pacientes masculinos com idades entre 25 e 54 anos que recebiam terapia anticonvulsiva, o qual demonstrou que não houve uma associação significativa entre a deficiência de vitamina D, assim como do tabagismo, hipogonadismo e etilismo, com a diminuição da densidade mineral óssea. Contudo, o mesmo estudo mostrou um declínio significativo da densidade mineral óssea do colo do fêmur (diminuição de 1,8% por ano; intervalo de confiança de 95%;  $p < 0,003$ ) dos pacientes que haviam recebido terapia anticonvulsiva, especialmente fenitoína e carbamazepina por longo tempo (média de 19 meses). Este estudo refere que os anticonvulsivantes, provavelmente, exercem um efeito direto no *turnover* ósseo, levando à osteoporose.<sup>22</sup>

#### 1.4.2 Cálcio

Deterioração da absorção de cálcio é outro mecanismo postulado, todavia ainda não foi bem elucidado. Alguns autores descrevem que ocorre ação direta dessas

drogas, principalmente da fenitoína, no intestino delgado inibindo a absorção de cálcio, independentemente dos seus efeitos na vitamina D.<sup>8,9</sup> As alterações no metabolismo do cálcio geralmente são muito discretas e subclínicas, porém casos de hipocalcemia podem ser vistos nos pacientes usuários de anticonvulsivantes. A hipocalcemia ocorre por causa da absorção prejudicada de cálcio e, por conseguinte, tem-se uma hipersecreção de PTH (*feedback*) para compensar a falta de cálcio no sangue. Logo, o PTH busca no osso esse cálcio necessário para normalizar a calcemia e, com isso, provoca desmineralização óssea.

#### 1.4.3 Absorção e formação óssea

Deteriorações de absorção e formação óssea (*turnover*) são mecanismos que podem contribuir para a doença óssea associada ao uso de drogas anticonvulsivantes.

Marcadores de *turnover* ósseo (Figura 1.4.3.1) podem estar aumentados nos casos de osteoporose e também nos pacientes que usam anticonvulsivantes. Esse processo é determinado pela formação óssea e pela reabsorção, e ambos podem ser afetados na osteoporose. A doença ocorre geralmente por um aumento na absorção seguido por uma diminuição da formação óssea. Marcadores de reabsorção são marcadores de degradação óssea e refletem na atividade dos osteoclastos, que são as células responsáveis pela "quebra" do osso. Esses marcadores são medidos em amostras de sangue ou urina, e com essa medida pode-se mensurar a atividade dos osteoblastos, que são as células formadoras de osso.<sup>8,23</sup>

Um estudo que avaliou a massa óssea de adolescentes usando carbamazepina em monoterapia, antes e depois de dois anos de tratamento, verificou um aumento significativo no nível sérico de marcadores de colágeno e *turnover* ósseo. A

excreção urinária de N-telopeptídeos do colágeno tipo I, um marcador da atividade osteoclástica, estava aumentada em dez vezes. Os efeitos foram encontrados mesmo com a ingestão adequada de cálcio, concentrações normais de vitamina D e paratormônio inalterado. Esses achados sugerem que o aumento do *turnover* ósseo ocorreu apesar dos níveis normais de vitamina D.<sup>15,23</sup>

Figura 1.4.3.1 Marcadores de *turnover* ósseo

<b>Marcadores de formação óssea:</b>
Fosfatase alcalina específica do osso
Osteocalcina
Propeptídeo carboxi-terminal do pró-colágeno tipo I
Propeptídeo amino-terminal do pró-colágeno tipo III
<b>Marcadores de reabsorção óssea:</b>
Hidroxiprolina
N-telopeptídeo urinário do colágeno tipo I <i>cross-links</i>
<i>Cross-linked</i> C-telopeptídeo do colágeno tipo I

Significante reabsorção foi encontrada em ratos neonatos tratados com fenitoína e um dos seus metabólitos (5-[4-hidroxifenil]-5-fenilhidantoína), os quais apresentaram maior reabsorção óssea que os animais do grupo de controle.<sup>24</sup>

Proliferação de osteoblastos-like humanos foi inibida com o tratamento com fenitoína e carbamazepina em concentrações equivalentes às doses terapêuticas para o tratamento de epilepsia. Esses resultados sugerem que tanto a formação quanto a absorção óssea são afetadas pelo uso de anticonvulsivantes.<sup>8</sup>

#### *1.4.4 Inibição da resposta celular ao PTH*

Fetos de ratos tratados com fenitoína ou fenobarbital demonstraram um prejuízo na resposta ao PTH. A inibição da resposta da absorção óssea poderia levar à hipocalcemia, uma alteração encontrada freqüentemente em pacientes que usam anticonvulsivantes.<sup>8</sup>

#### *1.4.5 Hiperparatireoidismo*

Demonstrou-se em estudos clínicos que tanto os pacientes com níveis normais de vitamina D quanto os que necessitavam receber complementos desta vitamina, apresentaram evidências de hiperparatireoidismo. Hiperparatireoidismo pode, primariamente, ativar a absorção óssea, pelo fenômeno de compensação e, secundariamente, ativar a formação óssea, aumentando o *turnover* ósseo.<sup>8</sup>

#### *1.4.6 Carência de vitamina K*

A carência desta vitamina pode ser um fator de risco independente para mulheres pós-menopáusicas desenvolverem osteoporose, como mostram algumas evidências. A vitamina K é um co-fator na carboxilação de uma série de proteínas ósseas, principalmente da osteocalcina, que é um marcador de formação óssea. Em pesquisas, ratos tratados com fenitoína apresentaram uma maior perda de massa óssea em cinco semanas que ratos tratados com fenitoína e vitamina K<sub>2</sub> (menatetrenone).<sup>25</sup> Outro estudo,

dos mesmos pesquisadores, que investigou também os efeitos da fenitoína e da vitamina K<sub>2</sub> na densidade mineral óssea de ratos machos em crescimento, encontrou valores de densidade mineral óssea diminuídos significativamente em todas as partes mensuradas do fêmur - diáfise e metáfise - no grupo tratado com fenitoína. Os ratos com baixo nível sérico e ósseo de menatetrenone apresentaram maior perda óssea. Assim, conclui-se que a exposição por longo tempo à fenitoína, concomitantemente à insuficiência de vitamina K, pode inibir a formação óssea e, pelo menos em parte, contribuir para perda de massa óssea em ratos.<sup>8,26</sup>

#### 1.4.7 Deficiência de Calcitonina

Este mecanismo tem sido associado ao tratamento com anticonvulsivantes tanto em experiências *in vitro* quanto *in vivo*. A calcitonina é um hormônio produzido pela glândula tireóide que inibe os mediadores dos osteoclastos na reabsorção óssea. A deficiência de calcitonina pode acelerar o *turnover* ósseo.<sup>8</sup>

Os estudos que mostram a interferência da terapia anticonvulsiva no metabolismo ósseo ainda são poucos e apresentam muitos vieses, porém é de grande importância a conscientização dos médicos e dos próprios pacientes a respeito desse assunto. Existem vários estudos com resultados conflitantes, que, em geral, não têm controle para variáveis de confusão como idade, gênero, índice de massa corporal, número ou tipo de anticonvulsivante usado e duração do tratamento. Outra observação a respeito dos resultados conflitantes dos estudos é que a mensuração da densidade mineral óssea num sítio do esqueleto envolvido pode não ter sido adequadamente avaliada. Por exemplo, os pacientes com hipoparatiroidismo secundário que apresentam uma deficiência sutil de

vitamina D têm uma perda maior do osso cortical do que do osso trabecular. Assim, uma densidade mineral óssea normal na coluna lombar, um sítio rico em osso trabecular, não pode excluir perda de massa óssea cortical.<sup>3</sup>

### **1.5 Métodos diagnósticos utilizados para a aferição da massa óssea**

Várias técnicas não-invasivas estão disponíveis no momento para estimar a massa ou densidade esquelética, incluindo absorciometria de raios X com energia dupla (DXA) e com energia única (SXA), tomografia computadorizada quantitativa (TC) e ultrassonografia.<sup>27</sup> Todas essas técnicas para a medição da densidade mineral óssea foram aprovadas pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) com base na sua capacidade de prever o risco de fratura.

O critério para a obtenção da densidade mineral óssea é a medida pelo dual-energy x-ray absorptiometry (DXA). Os sítios mais frequentemente estudados incluem coluna lombar, fêmur proximal e rádio. Os resultados do exame dão a densidade mineral óssea absoluta, T-Score (desvio-padrão depois da comparação com o pico de massa óssea de uma população de mesmo gênero e raça), e o Z-Score (desvio-padrão depois da comparação com uma população de gênero, raça e idade equivalentes). Na prática clínica baixa massa óssea e osteoporose definem o risco de ocorrer uma fratura.<sup>8</sup>

A DXA é uma técnica de raios X de alta precisão que se tornou o padrão para a medição da densidade mineral óssea. Embora possa ser utilizada para medições em qualquer local do esqueleto, as determinações clínicas costumam ser realizadas na coluna lombar e no quadril. Na técnica do DXA, duas energias de raios X são empregadas para estimar a área de tecido mineralizado, e o conteúdo mineral é dividido pela área, que

corrige parcialmente o tamanho corporal. Entretanto, essa correção é apenas parcial, pois o DXA é uma técnica de imagem bidimensional e não pode avaliar a profundidade ou o comprimento ântero-posterior do osso. Como o equipamento da DXA é fornecido por fabricantes diferentes, os resultados variam em termos absolutos. Por conseguinte, tornou-se uma prática padronizada relacionar os resultados a valores "normais" usando o T-Score, que compara os resultados individuais àqueles de uma população jovem de raça e gênero equivalentes. Como alternativa, o Z-Score compara resultados individuais com aqueles de uma população de idade equivalente que também é compatível em raça e gênero.<sup>28</sup>

A densidade mineral óssea é ajustada de acordo com os valores do T-Score e do Z-Score para cada indivíduo conforme as suas características. Esse banco de dados refere-se aos dados do estudo americano NHANES (*The National Health and Nutrition Examination Survey*)<sup>29</sup> que é um grande estudo multicêntrico envolvendo a investigação da massa óssea de milhares de pessoas. Os mesmos dados podem ser aplicados ao Brasil, pois não há, até este momento, estudos mostrando que a população brasileira apresenta densidade óssea significativamente diferente da americana.

Atualmente, a densitometria óssea por DXA é considerada o método "padrão-ouro" para o diagnóstico de osteoporose, para a avaliação do risco de fraturas e para o acompanhamento da doença.<sup>18</sup> De acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS) definidos em novembro de 1994 e utilizados no Brasil após a recomendação da Sociedade Brasileira de Densitometria Óssea em sua sétima reunião de consenso, durante o I Congresso de Densitometria Óssea em junho de 1998, a densitometria óssea caracteriza-se por alta sensibilidade e precisão, sendo capaz de detectar alterações de massa óssea da ordem de 1%. A OMS declarou que a osteoporose é uma "epidemia inaceitável" e reconheceu a doença como o segundo maior problema de saúde pública, depois das cardiopatias, e o que mais limita a qualidade de vida das mulheres.

Ainda, segundo a OMS a osteoporose é uma doença negligenciada, que afeta aproximadamente duzentos milhões de mulheres no mundo.<sup>27</sup>

A aceitação mundial dos critérios da OMS, ainda que estes estejam distantes do ideal, além de possibilitar efetivamente o diagnóstico de perda de massa óssea, permitiu a necessária padronização dos critérios densitométricos, clínicos e terapêuticos. Logo, a OMS determina que seja utilizado o T-Score (a média da densidade mineral óssea de adultos jovens normais menos a densidade mineral óssea do paciente, dividido pelo desvio-padrão da média dos adultos jovens normais) para o diagnóstico de osteoporose (Figura 1.5.1). Cada desvio-padrão do T-Score abaixo da média aumenta de 1,5 a 3,0 vezes o risco de fratura, dependendo do sítio analisado (coluna, fêmur proximal ou rádio distal).<sup>27</sup> Quanto ao Z-Score para avaliação da densidade mineral óssea, um valor igual ou abaixo de -2,0 desvios-padrão é definido como "abaixo da faixa esperada para a idade", e um Z-Score acima de -2,0 deve ser classificado como "dentro dos limites esperados para a idade".

Figura 1.5.1 Classificação diagnóstica da Organização Mundial de Saúde para densidade mineral óssea, utilizando o T-Score em desvios-padrão (SD)

Até -1 SD	Normal
-1SD até -2,5 SD	Baixa massa óssea
Abaixo de -2,5 SD	Osteoporose
Abaixo de -2,5 SD associado á fratura óssea	Osteoporose estabelecida

Fonte: Consenso Brasileiro de Densitometria Óssea 2003; T-Score: média da densidade mineral óssea de adultos jovens normais menos a densidade mineral óssea do paciente, dividido pelo desvio-padrão da média dos adultos jovens normais.

## **2. DESENVOLVIMENTO DA PESQUISA**

### **2.1 Questão de Pesquisa**

Os pacientes que usam drogas anticonvulsivantes por um período mínimo de cinco anos apresentam uma densidade mineral óssea média no colo do fêmur e na coluna lombar menor que pacientes da mesma faixa etária, mesmo gênero e mesma raça, mas que nunca usaram drogas anticonvulsivantes?

### **2.2 Objetivo**

Mensurar a densidade mineral óssea em uma amostra de pacientes fazendo uso de drogas anticonvulsivantes há pelo menos cinco anos e compará-los a indivíduos de gênero e idades semelhantes que nunca usaram drogas anticonvulsivantes.

### **2.3 Relevância do Estudo**

Estudos epidemiológicos mostram que as drogas anticonvulsivantes proporcionam uma diminuição significativa da densidade mineral óssea.<sup>4,7,8,9,10</sup>

Pacientes idosos apresentam maior chance de desenvolver baixa massa óssea e osteoporose, portanto, têm maior incidência de fraturas de coluna lombar, bacia e colo do fêmur. Essas fraturas são debilitantes e refletem negativamente na qualidade de

vida dessas pessoas, além de significarem um aumento da mortalidade. É preciso, por isso, confirmar se as drogas anticonvulsivantes são responsáveis por uma diminuição da densidade mineral óssea para que se realize tratamento preventivo para os pacientes usuários dessas drogas por longo tempo.

### 3. PACIENTES E MÉTODOS

Realizou-se um estudo observacional transversal para comparar a densidade mineral óssea média do colo do fêmur e da coluna lombar de sessenta pacientes, homens e mulheres (33/27), brancos, com idades entre 40 e 81 anos, com 65 homens e mulheres (16/49) brancos, saudáveis, com idades entre 44 e 82 anos que nunca haviam usado drogas anticonvulsivantes.

Todos os participantes do estudo residem na cidade de Passo Fundo; os usuários de drogas anticonvulsivantes são pacientes atendidos no ambulatório do Instituto de Neurologia e Neurocirurgia do Hospital São Vicente de Paulo. Durante os meses de agosto a dezembro de 2004, foram selecionados sessenta pacientes, homens e mulheres, de maneira aleatória simples, enumerando-se os prontuários médicos e selecionando-se aleatoriamente um subconjunto através de sorteio. Esse subconjunto deveria estar usando alguma das drogas anticonvulsivantes estudadas (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, valproato de sódio) em monoterapia ou terapia múltipla (Tabela 3.1) durante cinco anos ou mais (Tabela 3.2) e respeitar os demais critérios para inclusão no estudo. O número de pacientes e controles foi estimado de modo que se pudesse detectar uma diferença entre os grupos "exposto" e "não exposto" aos efeitos das drogas anticonvulsivantes (GRUPO MEDICAMENTO x GRUPO DE CONTROLE) equivalente a um tamanho de efeito de magnitude moderada ( $e/s=1$ ), admitindo-se um erro  $\alpha = 0,05$  e poder de 90%. Para obter-se o grupo de controle foram convidadas pessoas da comunidade que satisfizessem aos critérios de inclusão do estudo; todas foram contatadas por meio de ligações telefônicas e convidadas a fazer parte do estudo. Para reduzir o número de indivíduos sorteados que não pudessem ser contatados, foi delineada uma série sistemática de tentativas repetidas de contato e utilizados métodos alternativos, como serviço de correios e visita domiciliar.

Aqueles que aceitaram o convite compareceram ao ambulatório do Hospital São Vicente de Paulo para receber esclarecimentos a respeito do estudo, fornecidos pelos pesquisadores, e para assinar o Termo de Consentimento Livre e Informado (ANEXO 1).

Foram excluídos do estudo, tanto do grupo de casos quanto do grupo de controle, os pacientes que estivessem usando medicamentos como glicocorticóides ou reposição de cálcio, vitamina D, bisfosfonados, calcitonina, terapia de reposição hormonal (estrógenos conjugados e/ou acetato de medroxiprogesterona), diuréticos, anticoagulantes, lítio, hormônios tireoidianos, álcool e tabaco. Também foram excluídos aqueles pacientes que haviam tido paralisia cerebral, doenças hepática ou renal crônicas, por representarem fatores de risco independentes. Ainda, pacientes institucionalizados ou acamados não puderam fazer parte do estudo, visto que é muito difícil obter-se uma visão clara da influência dos anticonvulsivantes na perda óssea, por existirem fatores de confusão que podem comprometer a saúde óssea desses pacientes, como inadequada exposição à luz solar, nutrição deficiente e imobilidade. E, por final, foram excluídos do estudo aqueles que já haviam sofrido fratura ou realizado cirurgias de colo de fêmur ou de coluna lombar, já que são fatores que confundem a mensuração da massa óssea no local, podendo dar uma medida maior do que a real por impactação óssea ou por sobreposição de imagens.

Todos os pacientes dos grupos medicamento e de controle foram submetidos a um exame de densitometria óssea da coluna lombar e do colo do fêmur através do aparelho LUNAR® DPX-L, com dupla emissão de raios-X. De todos os participantes foi exigido que fizessem o exame no mesmo aparelho, pois as equações de densidade mineral óssea apresentam um erro de precisão inerente de aproximadamente 5%. Assim, variações maiores de densidade mineral óssea podem ocorrer se forem usados aparelhos diferentes e poderiam ser consideradas estatisticamente significativas.<sup>12</sup> A técnica utilizada denomina-se duo-energética e permite a diferenciação das densidades das

estruturas ósseas do tecido adjacente. Com a relação desses dados e com a ajuda do computador, calculam-se a densidade mineral óssea, a relação dessa densidade com a densidade óssea de um adulto jovem (T-Score) e de um indivíduo da mesma idade, etnia, gênero (Z-Score) do colo do fêmur (*neck, wards e trochanter*) e coluna lombar (L1, L2, L3 e L4). Segundo a DATTA (Diagnostic and Therapeutic Technology Assessment), realizada pela American Medical Association em 1991, o método DXA é seguro, acurado e preciso para a análise da densidade mineral óssea.<sup>12</sup> Além disso, é um exame simples e rápido, que detecta a massa óssea do paciente, sendo capaz de quantificar a perda óssea e o risco de fratura. O exame é fácil, indolor, seguro, não requer nenhum preparo especial nem estar em jejum. Durante o exame o paciente permanece deitado respirando normalmente durante cerca de 15 min. Por ser um exame de imagem, a própria densitometria óssea mostra se existe fratura no sítio ósseo observado. O aparelho de densitometria óssea utilizado (LUNAR®) tem o poder de ajustar os resultados em relação à idade, ao gênero, à etnia e ao peso de uma população, tornando-os equivalentes.<sup>12</sup> O T e o Z -Scores são medidas confiáveis de avaliação para a comparação da densidade mineral óssea entre os indivíduos estudados e a média da densidade mineral óssea de indivíduos jovens e indivíduos caracteristicamente iguais, já que seguem os critérios da OMS supracitados.

Com todos os participantes do estudo realizou-se uma avaliação clínica para mensuração do índice de massa corporal (IMC), pressão arterial, avaliação da história clínica atual e pregressa e da atividade ocupacional, com ênfase nos fatores de risco para osteoporose (ANEXO 2). Os integrantes do estudo responderam a um questionário sobre a ingestão diária de cálcio e os hábitos alimentares, previamente aplicado na pesquisa "Avaliação da ingestão de cálcio em adolescentes", realizada na Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (ANEXO 3). O questionário também possibilitou calcular-se a quantidade de cafeína ingerida diariamente por todos os

participantes do estudo (usuários de drogas anticonvulsivantes e grupo de controle) e classificar o consumo como baixo (<200mg/dia), moderado (200 a 400mg/dia) e alto (>400mg/dia), considerando que a quantidade de 250mL de café, chá e de refrigerante de cola contêm respectivamente, 100mg, 47mg, 40mg de cafeína.<sup>1</sup> A quantidade diária de chimarrão ingerida também foi avaliada no questionário, porém a concentração de cafeína depende da localização geográfica da lavoura onde se planta a erva e da forma do seu processamento. Portanto, optou-se por considerar que o chimarrão tem a mesma concentração de cafeína que o chá. A ingestão diária de cálcio foi calculada em miligramas com o auxílio da "Tabela brasileira de composição de alimentos- TACO Versão 2 - 2006", elaborada pelo Núcleo de Estudos e Pesquisas em Alimentação (NEPA) - da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).<sup>33</sup> Foi aplicado também um questionário aos participantes do estudo que classifica os indivíduos conforme o seu nível de atividade física: *International Physical Activity Questionnaire* - IPAQ, validado no Brasil pelo Centro Coordenador do IPAQ no Brasil -CELAFISCS (ANEXO 4). O IPAQ gradua a atividade física do indivíduo de 1 a 7, classificando-o em sedentário, insuficientemente ativo, ativo e muito ativo.

Todos os participantes do estudo tiveram acesso aos resultados dos seus exames; aqueles que apresentaram o diagnóstico de baixa massa óssea ou osteoporose foram chamados para uma consulta clínica com o intuito de esclarecê-los e encaminhá-los para a realização do tratamento.

Tabela 3.1 Número de pacientes usuários crônicos de drogas anticonvulsivantes e o tipo de terapia adotada

Tipo de Terapia	Número de Pacientes	Percentagem %
Monoterapia	44	73,3
Terapia múltipla	16	26,7
CBZ	14	23,3
FBT	20	33,3
FNT	10	16,7
FNT + FBT	6	10
FNT + CBZ	5	8,3
FNT + CBZ + FBT	2	3,3
CBZ + VPT	2	3,3
FNT + CBZ + VPT	1	1,7

CBZ= carbamazepina ; FBT= fenobarbital; FNT= fenitoína; VPT= valproato de sódio.

Tabela 3.2 Dose, tempo de exposição e tempo médio de uso das drogas anticonvulsivantes no grupo medicamento

DAC	Dose média (mg/dia)	Exposição (anos)	Tempo m (anos)	n
Carbamazepina	820	5 a 40	17	24
Fenobarbital	108	5 a 49	18,2	28
Fenitoína	304	5 a 30	15	24
Valproato de sódio	1333	20 a 30	25	3

DAC: drogas anticonvulsivantes; o tempo de exposição aos efeitos das DAC foi demonstrado em anos, assim como o tempo médio (m) de uso das DAC pelos indivíduos do grupo medicamento.

### 3.1 Análises Estatísticas

O tamanho da amostra foi calculado tomando-se como base quatro aspectos relevantes para a pesquisa, quais sejam, exposição diária ao sol, ingestão diária de cálcio, atividade física regular e Índice de massa corporal. Foi utilizada a análise de regressão linear múltipla para minimizar possíveis fatores de confusão. A análise exploratória de dados foi efetuada por meio de medidas descritivas e gráficos. Para as variáveis de interesse no estudo foi executado o teste D'Agostino-Pearson para normalidade dos dados. O teste T de Student, para amostras independentes, foi utilizado para comparar a densidade mineral óssea, os Scores T e Z do exame de densitometria óssea, assim como o tempo de exposição ao sol, a ingestão de cálcio, o Índice de massa corporal e a atividade física entre os grupos medicamento e de controle. Para todas as análises utilizou-se os programas SPSS (Statistical Package for the Social Science), versão 11 e CoPlot/CoStat, versão 6.204 (CoHort Software, 2003)<sup>34</sup>. O nível de significância ( $\alpha$ ) adotado para todas as análises foi de 5%.

## 4. RESULTADOS

### 4.1 Análise da idade dos indivíduos participantes do estudo

A média de idade dos pacientes do gênero masculino do grupo medicamento (n = 33) foi 54,4 ( $\pm$  11,3) anos e, do feminino (n = 27), 49,6 ( $\pm$  8,2) anos. A média de idade dos indivíduos do gênero masculino do grupo de controle (n = 16) foi 61,4 ( $\pm$  12,2) anos e os do feminino do grupo de controle (n = 49), 54,6 ( $\pm$  6,1) anos. A comparação entre as idades dos pacientes do gênero masculino do grupo medicamento e as dos do grupo de controle não foi significativa ( $p > 0,05$ ), ao passo que a comparação entre as idades das pacientes do gênero feminino do grupo medicamento e as do gênero feminino do grupo de controle foi significativa ( $p < 0,05$ ).

Vinte e cinco por cento dos pacientes do sexo masculino do grupo medicamento tinham até 46 anos de idade e 50%, até 53 anos; as idades variaram de 40 a 81 anos. No grupo de controle, 25% dos indivíduos do sexo masculino tinham até 52 anos de idade e 50%, 59 anos; as idades variaram de 44 a 82 anos. Analisando os pacientes do sexo feminino do grupo medicamento, percebe-se que 25% deles tinham até 42 anos de idade e 50%, até 49 anos; as idades variaram de 40 a 67 anos. Por sua vez, os indivíduos do sexo feminino do grupo controle tinham idade superior: 25% deles tinham até 49 anos e 50%, até 54 anos de idade; as idades variaram de 44 a 76 anos (Figura 4.1.1).

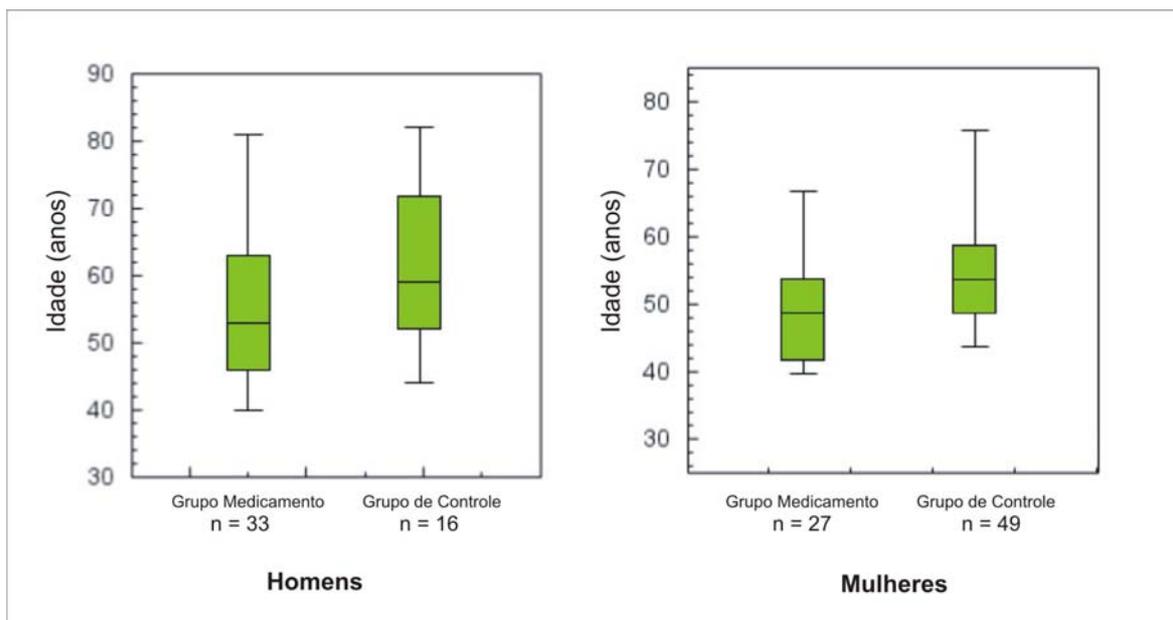


Fig. 4.1.1 - Gráfico de *boxplot*, comparando as idades dos indivíduos dos gêneros masculino e feminino dos grupos medicamento e de controle.

#### 4.2 Análise dos valores de T-Score para os grupos medicamento e de controle

Ao serem aplicados os critérios da OMS para o diagnóstico de baixa massa óssea (T-Score  $-1,00$  a  $-2,5$  SD) em, pelo menos, um sítio ósseo estudado, foi observado que 52 pacientes do grupo medicamento (86,7%) apresentaram critérios densitométricos para baixa massa óssea. Entre os homens do grupo medicamento, em 15 (45,4%) constatou-se baixa massa óssea no colo do fêmur e em 10 (30,3%), na coluna lombar. Entre as mulheres do grupo medicamento, 16 (59,2%) apresentaram baixa massa óssea no colo do fêmur e 11 (40,7%), na coluna lombar. Osteoporose (T-Score  $< -2,5$  SD) foi diagnosticada em 18 (30%) pacientes usuários de DAC. Entre os homens do grupo medicamento, 4 (12,1%) apresentaram osteoporose no colo do fêmur e 7 (21,2%), na coluna lombar. Entre as mulheres do grupo medicamento, 2 (7,4%) apresentaram osteoporose no colo do fêmur e 5 (18,5%), na coluna lombar.

Quarenta e oito indivíduos do grupo de controle (73,8%) apresentaram critérios densitométricos para baixa massa óssea num dos sítios estudados, porém, nenhum apresentou diagnóstico de osteoporose. Entre os homens do grupo de controle, 8 (12,3%) apresentaram baixa massa óssea no colo do fêmur e 2 (3%), na coluna lombar. Entre as mulheres do grupo de controle, 20 (30,8%) apresentaram baixa massa óssea no colo do fêmur e 18 (27,7%), na coluna lombar (Tabela 4.2.1).

Tabela 4.2.1 Grupos medicamento e de controle - número de indivíduos com baixa massa óssea e osteoporose conforme os critérios da Organização Mundial de Saúde utilizando o T-Score para diagnóstico

Sítio ósseo	Grupo Medicamento		Grupo de Controle		
	Baixa DMO	Osteoporose		Baixa DMO	Osteoporose
<b>Colo do fêmur</b>					
H n = 33	15 (45,4%)	4 (12,1%)	H n = 16	8 ( 12,3%)	0
M n = 27	16 (59,2%)	2 (7,4%)	M n = 49	20 (30,8%)	0
<b>Coluna lombar</b>					
H n = 33	10 (30,3%)	7 (21,2%)	H n = 16	2 (3%)	0
M n = 27	11 (40,7%)	5 (18,5%)	M n = 49	18 (27,7%)	0

DMO: densidade mineral óssea; H=homens; M=mulheres.

No colo do fêmur, 25% dos homens do grupo medicamento apresentaram T-Score até -2,0 e 5%, T-Score até -2,72; o valor do T-Score variou de -3,1 a 1,2. Vinte e cinco por cento dos homens do grupo de controle apresentaram T-Score até -1,2 e 5%, T-Score até -1,7 no colo do fêmur; o valor do T-Score variou de -1,9 a 1,1.

Entre as mulheres do grupo medicamento, 25% apresentaram T-Score até -1,7 e 5%, T-Score até -2,5 no colo do fêmur; o T-Score variou de -3,2 a 1,9. Vinte e cinco por cento das mulheres do grupo de controle apresentaram T-Score até -1,2 e 5%, T-Score até -1,9 no colo do fêmur; o T-Score variou de -2,4 a 1,9.

Na coluna lombar, 25% dos homens do grupo medicamento apresentaram T-Score até -2,4 e 5%, T-Score até -3,1; o T-Score variou de -4,5 a 2,0. Vinte e cinco por cento dos homens do grupo de controle apresentaram T-Score até -0,5 e 5%, T-Score até -1,4 na coluna lombar; o T-Score variou de -1,7 a 3,5.

Entre as mulheres do grupo medicamento, 25% apresentaram T-Score até -2,0 e 5%, T-Score até -3,4 na coluna lombar; o T-Score variou de -3,5 a 0,5. Vinte e cinco por cento das mulheres do grupo de controle apresentaram T-Score até -1,3 e 5%, T-Score até -2,0 na coluna lombar; o T-Score variou de -2,1 a 1,5 (Tabela 4.2.2).

Tabela 4.2.2 Valores de T-Score para os grupos medicamento e de controle

Sítio ósseo	Grupo Medicamento			Grupo de Controle		
	máximo	mediana	mínimo	máximo	mediana	mínimo
<b>Colo do fêmur</b>						
Homens	1,2	-1,4	-3,1	1,1	-0,9	-1,9
Mulheres	1,9	-1,3	-3,2	1,9	-0,6	-2,4
<b>Coluna lombar</b>						
Homens	2	-1,1	-4,5	3,5	0	-1,7
Mulheres	0,5	-1,3	-3,5	1,5	-0,5	-2,1

Grupo medicamento: n = 60 (33 homens e 27 mulheres); grupo de controle: n = 65 (16 homens e 49 mulheres); T-Score: média da densidade mineral óssea de adultos jovens normais menos a densidade mineral óssea do paciente, dividido pelo desvio-padrão da média dos adultos jovens normais.

Ao serem comparadas as variações de T-Score no colo do fêmur dos homens e das mulheres dos grupos medicamento e de controle observa-se que a maioria dos indivíduos dos gêneros masculino e feminino do grupo medicamento apresenta valores de T-Score abaixo de -1 desvio-padrão, caracterizando baixa densidade mineral óssea e osteoporose nesse sítio, porém, isso não se observa nos indivíduos dos gêneros masculino e feminino do grupo de controle (Figura 4.2.1).

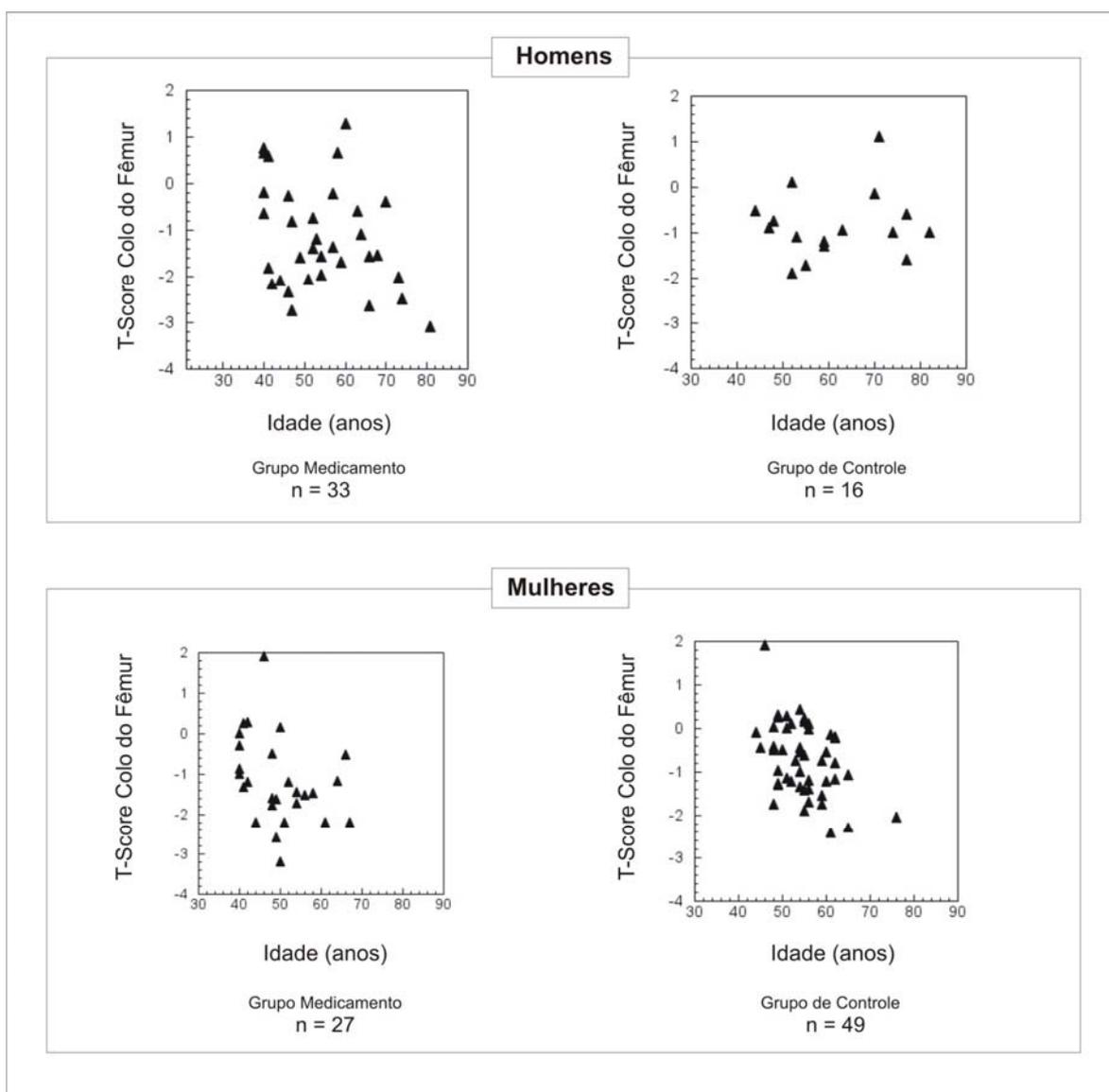


Fig. 4.2.1 - Gráfico de dispersão representando os valores de T-Score em desvios-padrão, no colo do fêmur dos indivíduos dos grupos medicamento e de controle, em relação à idade desses pacientes.

A comparação das variações de T-Score na coluna lombar dos homens e das mulheres dos grupos medicamento e de controle evidencia que os valores de T-Score da maioria dos indivíduos de ambos os gêneros, do grupo medicamento, apresentam-se abaixo de -1 desvio-padrão, caracterizando baixa densidade mineral óssea e osteoporose na coluna lombar, e os valores de T-Score da maioria dos indivíduos de ambos os gêneros do grupo de controle apresentam-se acima de -1 desvio-padrão (Figura 4.2.2).

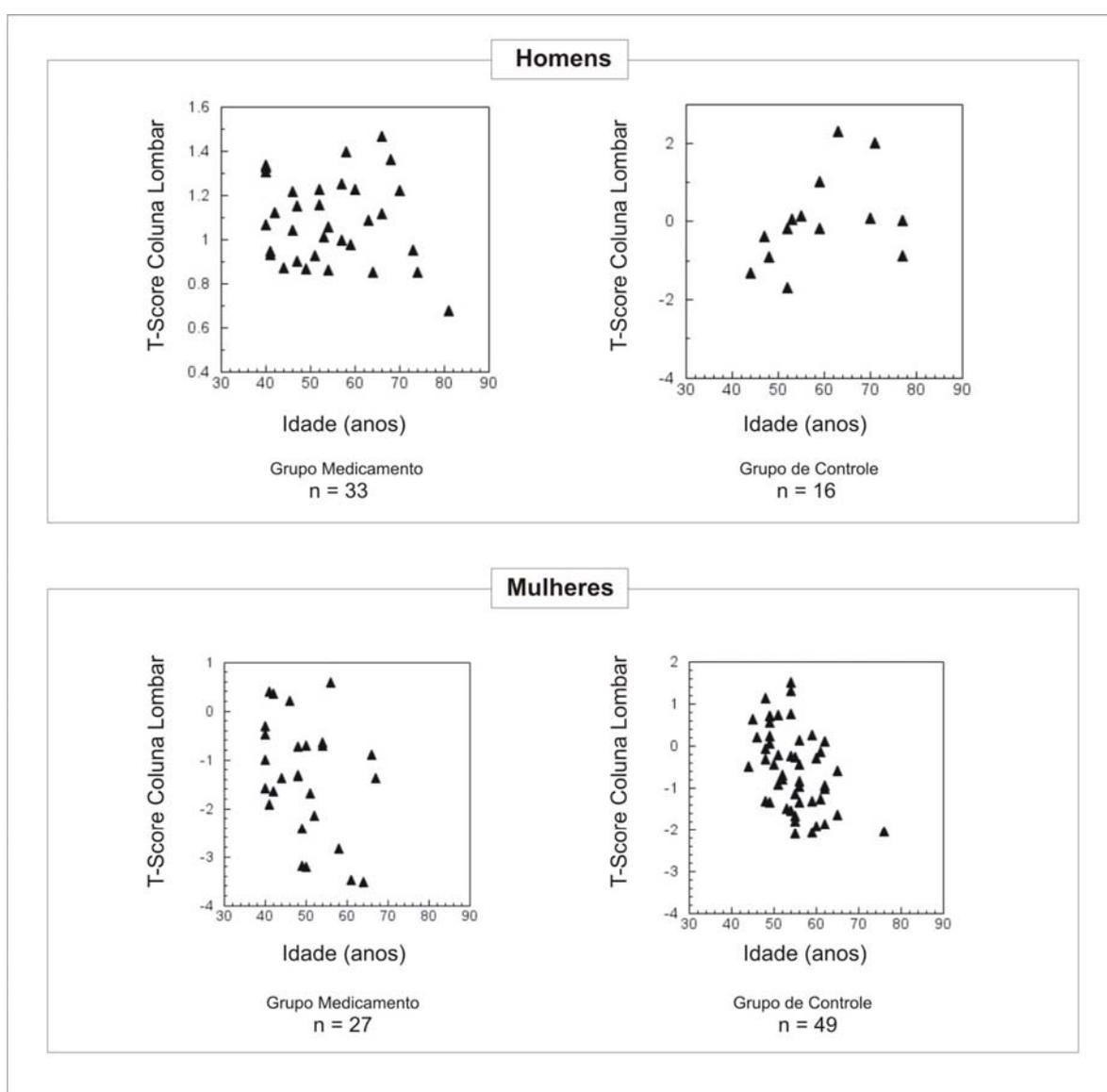


Fig. 4.2.2 - Gráfico de dispersão, representando os valores de T-Score em desvio-padrão, na coluna lombar dos indivíduos dos grupos medicamento e de controle, em relação à idade desses pacientes.

### 4.3 Análise dos valores de Z-Score para os grupos medicamento e de controle

Segundo a Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica, o valor do Z-Score é considerado baixo quando for igual ou inferior a -2,0 desvios-padrão, ou seja, o valor está abaixo do valor esperado para a idade do indivíduo. Se o valor do Z-Score for acima de -2,0 desvios-padrão, será classificado como dentro dos limites para a idade do indivíduo.

O presente estudo apresentou, entre os sujeitos do gênero masculino, 1 indivíduo no grupo medicamento e nenhum do grupo de controle com  $Z\text{-Score} \leq -2,0$  no colo do fêmur; 9 indivíduos do grupo medicamento e nenhum indivíduo do grupo de controle teve  $Z\text{-Score} \leq -2,0$  na coluna lombar. Entre os sujeitos do gênero feminino de ambos os grupos, nenhum apresentou  $Z\text{-Score} \leq -2,0$  no colo do fêmur. Na coluna lombar, 3 indivíduos do gênero feminino do grupo medicamento apresentaram  $Z\text{-Score} \leq -2,0$ , mas nenhum do grupo de controle (Tabela 4.3.1).

Valores de Z-Score abaixo de zero no colo do fêmur foram encontrados em 44 pacientes do grupo medicamento (73,3%) e em 25 indivíduos do grupo de controle (41,7%). E valores de Z-Score abaixo de zero na coluna lombar foram encontrados em 44 pacientes do grupo medicamento (73,3%) e em 27 indivíduos do grupo de controle (41,5%).

No colo do fêmur, 25% dos homens do grupo medicamento apresentaram Z-Score até -1,0 e 5%, Z-Score até -1,8; o valor do Z-Score variou de -2,0 a 1,9. Vinte e cinco por cento dos indivíduos masculinos do grupo de controle apresentaram Z-Score até -0,4 e 5%, Z-Score até -1,0; o valor do Z-Score variou de -1,2 a 2,3.

Entre as mulheres do grupo medicamento, 25% apresentaram Z-Score até -0,9 e 5%, Z-Score até -1,7 no colo do fêmur; o Z-Score variou de -1,9 a 1,3. Vinte e cinco

por cento das mulheres do grupo de controle apresentaram Z-Score até -0,4 e 5%, Z-Score até -1,1 no colo do fêmur; o Z-Score variou de -1,2 a 1,3.

Na coluna lombar, 25% dos homens do grupo medicamento apresentaram Z-Score até -2,0 e 5%, Z-Score até -2,7; o Z-Score variou de -3,0 a 2,4. Vinte e cinco por cento dos homens do grupo de controle apresentaram Z-Score até -0,2 e 5%, Z-Score até -1,3 na coluna lombar; o Z-Score variou de -1,4 a 3,8.

Entre as mulheres do grupo medicamento, 25% apresentaram Z-Score até -1,6 e 5%, Z-Score até -2,2 na coluna lombar; o Z-Score variou de -2,5 a 1,6. Vinte e cinco por cento das mulheres do grupo de controle apresentaram Z-Score até -0,4 e 5%, Z-Score até -0,9 na coluna lombar; o Z-Score variou de -1,3 a 1,9 (Tabela 4.3.1).

Tabela 4.3.1 Valores do Z-Score para os grupos medicamento e de controle

Sítio ósseo	Grupo Medicamento Z-Score			Grupo de Controle Z-Score		
	máximo	mediana	mínimo	máximo	mediana	mínimo
<b>Colo do fêmur</b>						
Homens	1,9	-0,6	-2	2,3	-0,1	-1,2
Mulheres	1,3	-0,5	-1,9	1,3	0	-1,2
<b>Coluna lombar</b>						
Homens	2,4	-1,1	-3	3,8	0,4	-1,4
Mulheres	1,6	-0,9	-2,5	1,9	0,2	-1,3

Z-Score: desvio-padrão que compara resultados individuais com aqueles de uma população de idade equivalente, que também é compatível em raça e gênero.<sup>27</sup>

A comparação dos valores de Z-Score no colo do fêmur dos homens e das mulheres dos grupos medicamento e de controle deixa claro que a maioria dos indivíduos de ambos os gêneros, dos dois grupos, apresenta valores de Z-Score acima de -2 desvios-

padrão, caracterizando valores dentro dos limites para a idade dos indivíduos estudados (Figura 4.3.1).

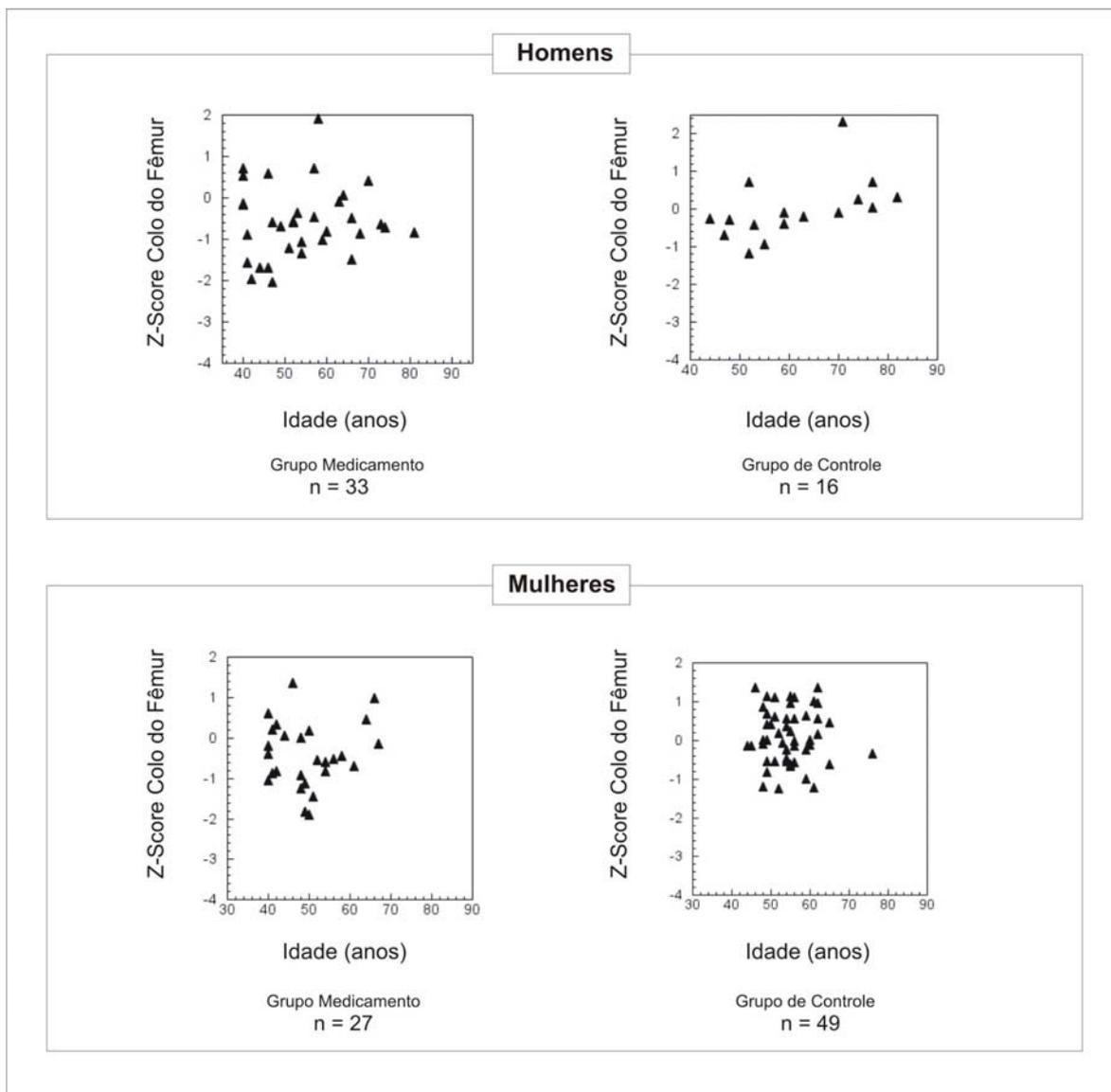


Fig. 4.3.1 - Gráfico de dispersão, representando os valores de Z-Score em desvios-padrão, no colo do fêmur dos indivíduos dos grupos medicamento e de controle, em relação à idade desses pacientes.

Observando-se os valores de Z-Score na coluna lombar dos homens e das mulheres dos grupos medicamento e de controle, percebe-se que, tanto os homens, quanto as mulheres do grupo medicamento, apresentam alguns valores de Z-Scores abaixo de -2

desvios-padrão, caracterizando valores abaixo dos esperados para a idade dos indivíduos estudados, mas isso não é percebido no grupo controle, em ambos os gêneros (Figura 4.3.2).

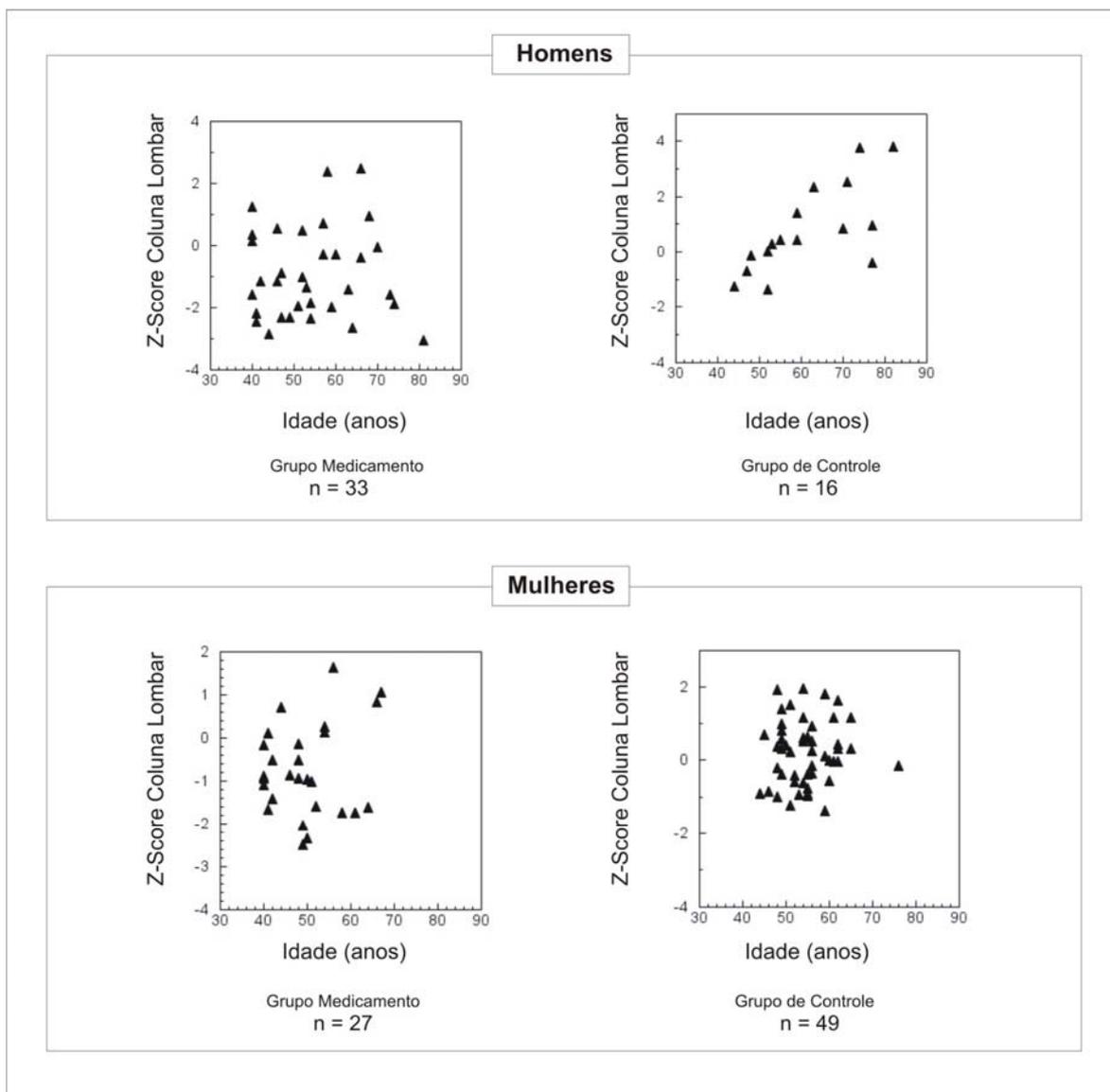


Fig. 4.3.2 - Gráfico de dispersão, representando os valores de Z-Score em desvios-padrão, na coluna lombar dos indivíduos dos grupos medicamento e de controle, em relação à idade desses pacientes.

#### **4.4 Comparação entre a densidade mineral óssea do colo do fêmur e da coluna lombar dos grupos medicamento e de controle**

##### *4.4.1 Densidade mineral óssea do colo do fêmur*

A DMO do colo do fêmur dos pacientes do gênero masculino do grupo medicamento, se comparada com a DMO dos indivíduos do gênero masculino do grupo de controle, foi  $0,902 (\pm 0,139) \text{ g/cm}^2$  e  $0,934 (\pm 0,098) \text{ g/cm}^2$ ;  $p = 0,4$ . Cinquenta por cento dos pacientes do gênero masculino do grupo medicamento apresentaram DMO no colo do fêmur de até  $0,869 \text{ g/cm}^2$  e os resultados variaram de  $0,666$  a  $1,166 \text{ g/cm}^2$ . Cinquenta por cento dos indivíduos do gênero masculino do grupo de controle apresentaram DMO no colo do fêmur de até  $0,920$ , com os resultados variando de  $0,812$  a  $1,209 \text{ g/cm}^2$ .

Para os pacientes do gênero feminino do grupo medicamento a DMO do colo do fêmur, se comparada com a DMO no mesmo sítio ósseo dos indivíduos do gênero feminino do grupo de controle foi,  $0,855 (\pm 0,126) \text{ g/cm}^2$  e  $0,894 (\pm 0,099) \text{ g/cm}^2$ ;  $p = 0,1$ . Cinquenta por cento dos pacientes do gênero feminino do grupo medicamento apresentaram DMO no colo do fêmur de até  $0,836 \text{ g/cm}^2$ , com os resultados variando de  $0,658$  a  $1,208 \text{ g/cm}^2$ . Cinquenta por cento dos indivíduos do gênero feminino do grupo de controle apresentaram DMO no colo do fêmur de até  $0,904 \text{ g/cm}^2$ , e os resultados variaram de  $0,689$  a  $1,208 \text{ g/cm}^2$  (Figura 4.4.1.1).

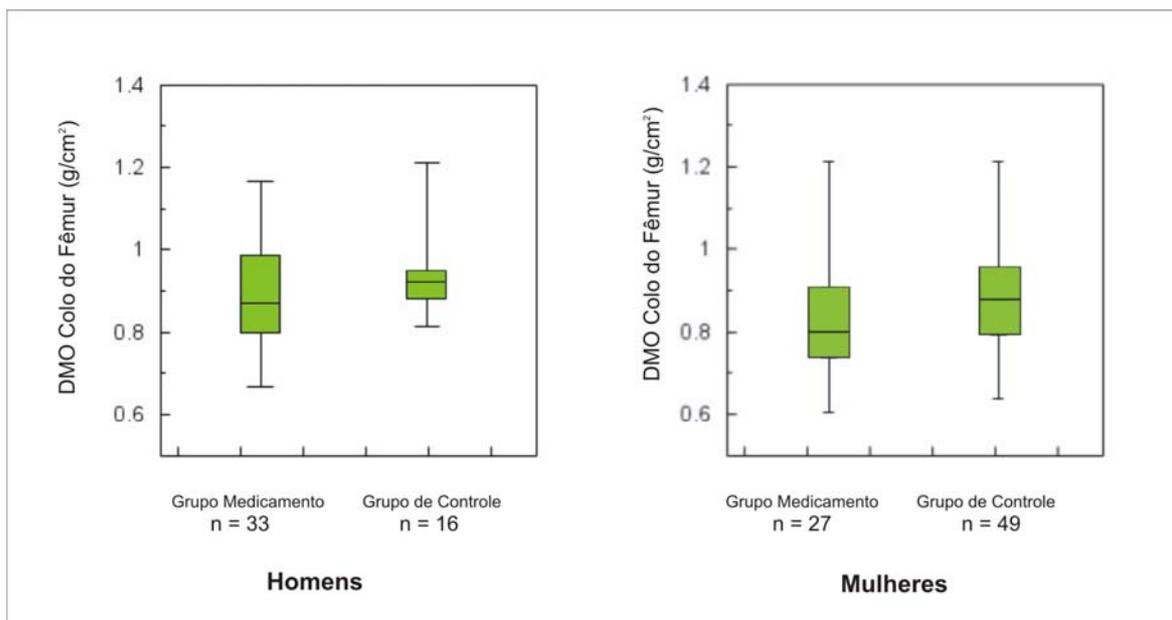


Fig. 4.4.1.1 - Gráfico de *boxplot*, comparando a densidade mineral óssea (DMO) no colo do fêmur de homens e mulheres dos grupos medicamento e de controle.

Esses resultados mostram que não foi estatisticamente significativa a diferença entre as DMO do colo do fêmur tanto para homens quanto para mulheres do grupo medicamento em relação ao grupo de controle ( $p > 0,05$ ) - (Tabela 4.4.1.1).

#### 4.4.2 Densidade mineral óssea da coluna lombar (L1 a L4)

A relação da DMO da coluna lombar (L1 a L4) dos pacientes do gênero masculino do grupo medicamento e dos indivíduos do gênero masculino do grupo de controle foi  $1,079 (\pm 0,191) \text{ g/cm}^2$  e  $1,225 (\pm 0,199) \text{ g/cm}^2$ ;  $p = 0,004$ . Cinquenta por cento dos pacientes do gênero masculino do grupo medicamento apresentaram DMO na coluna lombar de até  $1,061 \text{ g/cm}^2$ , e os resultados variaram de  $0,675$  a  $1,461 \text{ g/cm}^2$ . Cinquenta por

cento dos indivíduos do gênero masculino do grupo de controle apresentaram DMO na coluna lombar de até 1,208 g/cm<sup>2</sup>, com os resultados variando de 1,019 a 1,642 g/cm<sup>2</sup>.

Entre os pacientes do gênero feminino do grupo medicamento e do grupo de controle a diferença entre a DMO na coluna lombar foi 1,024 (± 0,151) g/cm<sup>2</sup> e 1,110 (± 0,113) g/cm<sup>2</sup>; p = 0,006. Cinquenta por cento dos pacientes do gênero feminino do grupo medicamento apresentaram DMO na coluna lombar de até 1,023 g/cm<sup>2</sup>, e os resultados variaram de 0,758 a 1,328 g/cm<sup>2</sup>. Cinquenta por cento dos indivíduos do gênero feminino do grupo de controle apresentaram DMO na coluna lombar de até 1,120 g/cm<sup>2</sup>, com os resultados variando de 0,929 a 1,362 g/cm<sup>2</sup> (Figura 4.4.2.1).

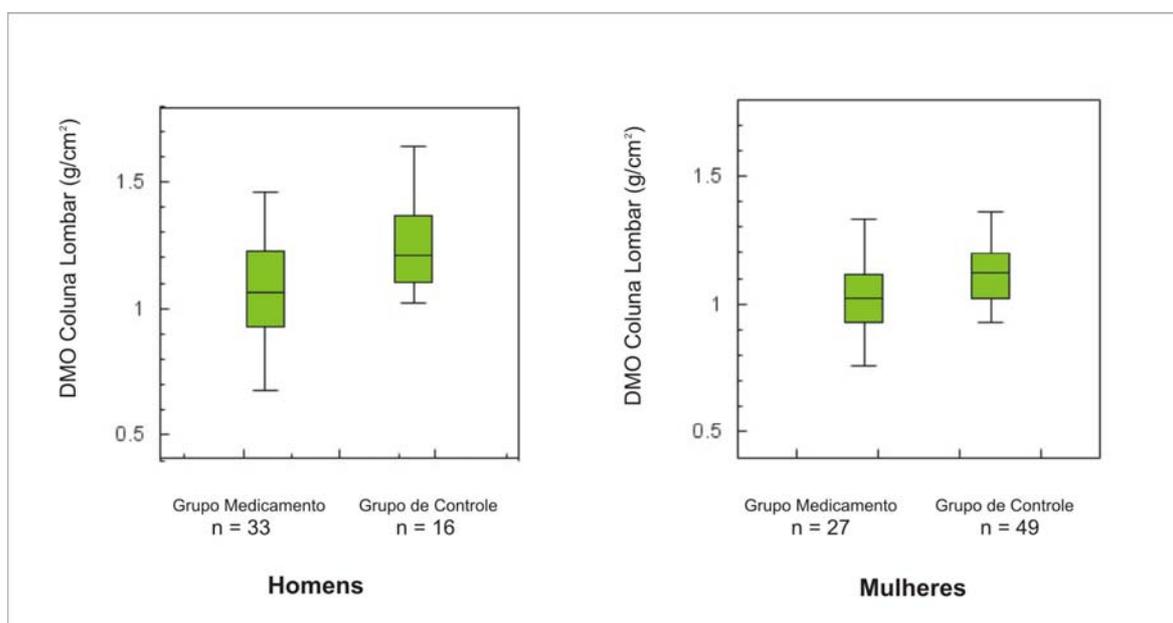


Fig. 4.4.2.1- Gráfico de *boxplot*, comparando a densidade mineral óssea (DMO) na coluna lombar de homens e mulheres dos grupos medicamento e de controle.

Com esses resultados pode-se perceber que a DMO na coluna lombar é significativamente menor para o grupo medicamento, tanto para o gênero masculino quanto para o feminino em relação aos indivíduos saudáveis dos gêneros feminino e masculino que compuseram o grupo de controle (Tabela 4.4.1.1).

Tabela 4.4.1.1 Características da densidade mineral óssea do colo do fêmur e da coluna lombar dos pacientes do grupo medicamento comparada com a densidade mineral óssea nos mesmos sítios dos indivíduos do grupo de controle, apresentado intervalo de confiança de 95% e significância estatística

Sítio ósseo	Grupo Medicamento			Grupo de Controle			p*
	DMO	máximo	mínimo	DMO	máximo	mínimo	
<b>Colo do fêmur</b>							
Homens	0,902±0,139	1,166	0,666	0,934±0,098	1,209	0,812	0,4
Mulheres	0,855 ±0,126	1,208	0,658	0,894±0,099	1,208	0,689	0,1
<b>Coluna lombar</b>							
Homens	1,079±0,191	1,461	0,675	1,225±0,199	1,642	1,019	0,004
Mulheres	1,024±0,151	1,328	0,758	1,110±0,113	1,362	0,929	0,006

Grupo medicamento: n = 60 (33 homens e 27 mulheres); grupo de controle: n = 65 (16 homens e 49 mulheres) DMO: densidade mineral óssea (os dados estão descritos como média ± desvio-padrão) g/cm<sup>2</sup>; \*Teste-t de Student para amostras independentes.

## 4.5 Relação entre os principais fatores de risco para uma baixa densidade mineral óssea entre os grupos medicamento e de controle

### 4.5.1 Atividade Física

O *International Physical Activity Questionnaire* - IPAQ (ANEXO 5) classifica o nível de atividade física de acordo com a frequência e a duração da atividade da seguinte maneira:

- 1 - Sedentário
- 2 - Insuficientemente Ativo A
- 3 - Insuficientemente Ativo B
- 4 - Ativo
- 5 - Ativo
- 6 - Muito Ativo
- 7 - Muito Ativo

O cálculo realizado para a avaliação da atividade física, que utilizou como instrumento o IPAQ demonstrou que a média para os homens do grupo medicamento foi 4,8 ( $\pm 1,8$ ) e, para os homens do grupo de controle, 5,0 ( $\pm 1,2$ );  $p = 0,6$ . As mulheres do grupo medicamento obtiveram IPAQ de 4,6 ( $\pm 1,4$ ) e as do grupo de controle, 5,0 ( $\pm 1,2$ );  $p = 0,1$ . Na classificação do nível de atividade física, os sujeitos dos grupos medicamento e de controle, dos gêneros masculino e feminino, são considerados, em média, ativos e não houve diferença significativa entre eles ( $p > 0,05$ ). Apenas 5% dos homens do grupo medicamento apresentaram IPAQ de 1,0 e 5% dos homens do grupo de controle, 3,0. Os demais participantes do gênero masculino do estudo apresentaram IPAQ entre 4,0 e 7,0. Entre as mulheres do grupo medicamento, 5% apresentaram IPAQ de 3,0 e, entre as do grupo de controle, também 5% apresentaram IPAQ de 3,0. Vinte por cento dos pacientes de ambos os sexos do grupo medicamento e 20% dos indivíduos de ambos os sexos do grupo de controle apresentaram IPAQ de 4,0. O restante dos participantes do estudo, de ambos os grupos, apresentaram IPAQ entre 4,0 e 7,0.

#### 4.5.2 Consumo diário de cálcio na dieta

O consumo diário de cálcio pelos homens do grupo medicamento foi, em média, 403,6 ( $\pm$  118,4)mg e, pelos homens do grupo de controle, 391,8 ( $\pm$  125,9)mg;  $p = 0,7$ . O consumo de cálcio dietético por dia observado nas mulheres do grupo medicamento foi 408 ( $\pm$  99,9)mg, e nas do grupo de controle, 371,6 ( $\pm$  118,9)mg;  $p = 0,2$ . Esses resultados não mostraram diferenças significativas no consumo diário de cálcio dietético dos grupos de pacientes usuários de DAC e grupo de controle, tanto para homens quanto para mulheres.

Vinte e cinco por cento dos homens do grupo medicamento revelaram consumir, no máximo, 300 mg/dia de cálcio na dieta, ao passo que 25% dos indivíduos do grupo de controle declararam consumir, no máximo 337,5 mg/dia de cálcio na dieta. Cinquenta por cento dos homens do grupo medicamento consumiam até 400 mg/dia de cálcio e, do grupo de controle, 375 mg/dia. O consumo máximo de cálcio dos participantes do gênero masculino do grupo medicamento foi 564 mg/dia e, do grupo de controle, 540 mg/dia. Entre os participantes do gênero feminino, 50% das do grupo medicamento relataram consumir, no máximo, 350 mg/dia de cálcio dietético e 25% das do grupo de controle, no máximo, 300 mg/dia de cálcio. Cinquenta por cento dos indivíduos do gênero feminino do grupo de controle consumiam até 350 mg/dia. O consumo máximo de cálcio pelas pacientes foi 540 mg/dia tanto para o grupo medicamento como para o grupo de controle.

#### 4.5.3 Tempo de exposição ao sol em minutos por semana (min/sem)

A exposição ao sol dos pacientes do gênero masculino do grupo medicamento foi, em média, 380 ( $\pm$  267) min/sem e, dos indivíduos do gênero masculino do grupo de controle, 411 ( $\pm$  269) min/sem;  $p = 0,7$ . Cinquenta por cento dos homens do grupo medicamento apresentaram exposição solar de até 300 min/sem, sendo a variação de exposição solar deste grupo de 76 a 840 min/sem, ao passo que 50% dos homens do grupo de controle apresentaram exposição solar de 420 min/sem com a variação de exposição solar de 92 a 800 min/sem.

Os pacientes do gênero feminino do grupo medicamento apresentaram exposição ao sol, em média, 225 ( $\pm$  176) min/sem e os indivíduos do gênero feminino do grupo de controle, 319 ( $\pm$  213) min/sem;  $p = 0,06$ . Cinquenta por cento das mulheres do grupo medicamento referiram exposição solar de até 210 min/sem, variando os resultados da exposição solar deste grupo de 20 a 420 min/sem. Por sua vez, 50% das mulheres do grupo de controle relataram também exposição solar de até 210 min/sem, contudo o tempo deste grupo variou de 100 a 780 min/sem.

Conforme esses resultados, observa-se que não houve diferença significativa entre homens e mulheres dos grupos de pacientes expostos aos efeitos das DAC e grupo de controle.

#### 4.5.4 Índice de massa corporal (IMC)

O IMC é calculado por meio da seguinte fórmula, sendo o resultado fornecido em  $\text{Kg/m}^2$ :

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso}}{\text{Altura} \times \text{Altura}}$$

Os resultados classificam o peso dos indivíduos da seguinte forma<sup>35</sup>:

<u>Índice de massa corporal</u>	<u>Classificação do peso</u>
< 18,5 _____	Baixo peso
18,5 - 24,9 _____	Peso normal
25,0 - 29,9 _____	Sobrepeso
30,0 - 34,9 _____	Obesidade grau I
35,0 - 39,9 _____	Obesidade grau II
≥ 40,0 _____	Obesidade grau III

No presente estudo, o IMC dos pacientes do gênero masculino do grupo medicamento foi 27,3 (± 2,9) e dos indivíduos do gênero masculino do grupo de controle, 26,2 (± 4,9). O IMC dos pacientes do gênero feminino do grupo medicamento foi 25,4 (± 4,5) e dos indivíduos do gênero feminino do grupo controle, 26,8 (± 4,8) p = 0,2. Os resultados não mostraram diferenças significativas quando os grupos medicamento e de controle foram comparados entre si, tanto para homens quanto para mulheres (Tabela 4.5.1).

Cinquenta por cento dos homens do grupo medicamento (n = 33) apresentaram IMC até 26,3, o qual variou de 19,8 a 38,6. Treze homens do grupo medicamento (39,4%) apresentaram peso dentro da normalidade e 20 (60,6%), peso acima do normal: 12, sobrepeso; 6, obesidade grau I, e 2, obesidade grau II. Cinquenta por cento

dos homens do grupo de controle (n = 16) apresentaram IMC até 25,3, o qual variou de 23 a 34,6. Seis homens do grupo de controle (37,5%) apresentaram peso normal, e 10 (62,5%), peso acima do normal: 8, sobrepeso e 2, obesidade grau I.

Cinquenta por cento das mulheres do grupo medicamento (n = 27) apresentaram IMC até 24,3, o qual variou de 18,2 a 36,4. Quatorze mulheres do grupo medicamento (51,8%) apresentaram peso normal e 11 (40,7%), peso acima do normal: 5, sobrepeso; 4, obesidade grau I e 2, obesidade grau II. Apenas 2 mulheres do grupo medicamento apresentaram peso abaixo do normal. Cinquenta por cento das mulheres do grupo de controle (n = 49) apresentaram IMC até 26,1, o qual variou de 20,6 a 41. Vinte e uma mulheres do grupo de controle (42,8%) apresentaram peso normal e 28 (57,2%), peso acima do normal: 17, sobrepeso; 7, obesidade grau I; 2, obesidade grau II, e 2, obesidade grau III.

Tabela 4.5.1 Relação dos principais fatores de risco para uma baixa densidade mineral óssea analisados no presente estudo (idade, atividade física, ingestão de cálcio, tempo de exposição solar e Índice de Massa Corporal) nos grupos medicamento e de controle, apresentado intervalo de confiança de 95% e significância estatística

Fatores de risco	Grupo Medicamento			Grupo de Controle			p*
	média(±SD)	máximo	mínimo	média(±SD)	máximo	mínimo	
Idade (anos)							
Homens	54,4±11,3	81	40	61,4±12,2	82	44	NS
Mulheres	49,6±8,2	67	40	54,6±6,1	76	44	0,003
IPAQ							
Homens	4,8±1,8	7	3	5,0±1,2	7	3	NS
Mulheres	4,6±1,4	7	2	5,0±1,2	7	2	NS
Ingestão de cálcio (mg/dia)							
Homens	403,6±118,4	600	150	391,8±125,9	540	200	NS
Mulheres	408,1±99,9	540	170	371,6±118,9	540	390	NS
Exposição solar (min/sem)							
Homens	380±267	840	60	411±269	800	70	NS
Mulheres	225±176	840	20	319±213	840	60	NS
IMC							
Homens	27,3±2,9	38,6	19,9	26,2±4,9	34,6	23	NS
Mulheres	25,4±4,5	36,4	18,2	26,8±4,8	41	20,6	NS

Os dados estão representados como média ± desvio-padrão; grupo medicamento (33 homens e 27 mulheres) e de controle (16 homens e 49 mulheres); IPAQ: nível de atividade física; quantidade de cálcio dietético ingerido em miligramas por dia; tempo de exposição solar em minutos por semana; IMC: índice de massa corporal calculado dividindo-se o peso em quilogramas pelo quadrado da altura em metros; NS = Não Significativo; \*Teste-t de Student para amostras independentes.

#### 4.6. Outras características da amostra

Entre as mulheres do grupo medicamento (n = 27) observou-se que 11 (40,7%) estavam na fase pós-menopausa, ao passo que entre as do grupo de controle (n =

49), 32 (65,3%) encontravam-se nessa fase da vida. O tempo de menopausa das mulheres do grupo medicamento e do grupo de controle foi, respectivamente, 7,6 ( $\pm$  5,6) anos e 7,5 ( $\pm$  4,7) anos.

Entre os homens do grupo medicamento (n = 33) observou-se que 20 (60,6%) tinham 50 anos ou mais, e no grupo de controle (n = 16), 13 (81,2%) estavam nessa faixa etária.

Quanto às profissões dos participantes do estudo, o grupo medicamento era composto por: 18 agricultores, 18 "do lar", 11 aposentados, 3 empresários, 2 advogados, 1 secretária, 1 *office-boy*, 1 terapeuta ocupacional, 1 catador de papel, 1 professor, 1 motorista, 1 comerciante e 1 estudante. Por sua vez, o grupo de controle era composto por: 24 "do lar", 13 agricultores, 7 aposentados, 4 professores, 2 advogados, 2 secretárias, 2 comerciantes, 2 bancários, 1 dentista, 1 motorista, 1 vigilante, 1 psicóloga, 1 enfermeira, 1 faxineira, 1 administrador de empresa, 1 farmacêutica e 1 delegado.

Apenas três pacientes (5%) relataram terem sofrido fraturas desde que haviam iniciado a terapia anticonvulsivante, porém isso não interferiu nos resultados da pesquisa; quanto ao grupo de controle, nenhum dos indivíduos sofrera fratura na idade adulta.

No momento do exame físico, três pacientes do grupo medicamento apresentaram pressão arterial sistólica de 160mmHg e diastólica de 80mmHg no máximo; os demais pacientes e os indivíduos do grupo de controle apresentaram pressão arterial sistêmica dentro da normalidade. Na avaliação da quantidade de café e chimarrão ingerida diariamente, observou-se que 75% dos pacientes do grupo medicamento e 75% dos do grupo de controle ingeriam até 250ml de café (100mg de cafeína) por dia e até 500mL de chimarrão (94mg de cafeína) por dia, quantidades consideradas baixas para o consumo diário de cafeína.

## 5. DISCUSSÃO DOS RESULTADOS

Vários medicamentos anticonvulsivantes, entre os quais fenitoína, fenobarbital e carbamazepina, são potentes indutores da enzima microsomal hepática (Citocromo P450).<sup>31</sup> Essa enzima é responsável pela hidroxilação da vitamina D, transformando-a de 25-hidroxicalciferol e 1,25-diidroxicalciferol em produtos inativos, o que provoca a redução das reservas de vitamina D. O valproato de sódio também está associado com a diminuição da densidade mineral óssea, mas não por meio desse mecanismo, pois não induz o sistema da enzima citocromo P450.<sup>8</sup>

A osteoporose é uma doença de grande importância na vida adulta, podendo levar a fraturas que comprometem a qualidade de vida do indivíduo. As fraturas mais comuns associadas com a osteoporose são as que ocorrem no quadril, na coluna e no punho. A incidência dessas fraturas, particularmente de quadril e coluna, aumenta com a idade, tanto para homens quanto para mulheres. Fraturas vertebrais podem resultar em sérias conseqüências, incluindo perda de altura, intensa dor nas costas e deformidades. Uma fratura de quadril freqüentemente requer tratamento cirúrgico e pode resultar em perda da independência do indivíduo para exercer as atividades de vida diária.<sup>13</sup>

Este estudo avaliou a DMO do colo do fêmur e da coluna lombar de 60 pacientes (denominado grupo medicamento), 33 homens e 27 mulheres, com epilepsia que fazem uso de DAC por, no mínimo, cinco anos e comparou-a com a de 65 indivíduos considerados saudáveis (denominado grupo de controle), 16 homens e 49 mulheres.

As DAC usadas pelo grupo medicamento foram fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e valproato de sódio, em monoterapia ou terapia múltipla. A maioria dos pacientes do grupo medicamento realizava programa de monoterapia (44 pacientes =

73,3%). A monoterapia é responsável por menor dano na densidade mineral óssea em relação à terapia múltipla.<sup>32</sup>

Na Figura 1.2.1, foi relatado que raça caucasiana ou asiática, idade superior a 65 anos, sedentarismo, ingestão deficiente de cálcio na dieta, exposição insuficiente ao sol e IMC<19 são alguns dos fatores de risco para uma baixa massa óssea. Este estudo avaliou tais fatores de risco através da avaliação da frequência e duração da atividade física realizada, da quantidade de cálcio ingerido por dia, do tempo de exposição solar por semana e pelo cálculo do IMC. Assim, constatou-se que essas variáveis podem ser consideradas equivalentes nos grupos medicamento e de controle tanto para homens quanto para mulheres, pois não mostraram diferenças significativas quando comparadas entre si através do teste-t de Student. Os demais fatores de risco foram controlados através dos critérios de exclusão do estudo.

Quanto à atividade física, os pacientes dos gêneros masculino e feminino do grupo medicamento e do grupo de controle foram considerados ativos e não houve diferença significativa entre os grupos ( $p = \text{NS}$ ). O consumo de cálcio dietético por dia tanto para os pacientes dos gêneros masculino e feminino do grupo medicamento quanto para os indivíduos dos gêneros masculino e feminino do grupo de controle não mostrou diferença significativa ( $p = \text{NS}$ ).

O tempo de exposição solar dos homens e mulheres do grupo medicamento comparado com o tempo de exposição solar dos homens e mulheres do grupo de controle não se mostrou estatisticamente significativo ( $p = \text{NS}$ ). O IMC calculado para homens e mulheres do grupo medicamento, se comparado com o IMC calculado para homens e mulheres do grupo de controle também não mostrou diferença significativa ( $p = \text{NS}$ ); a maioria dos homens, tanto do grupo medicamento (60,6%) quanto do grupo de controle (65,2%), apresentou peso acima do normal. Por sua vez, a maioria das mulheres do grupo

medicamento (51,8%) apresentou peso dentro da normalidade, o que não se verificou para as mulheres do grupo de controle, as quais apresentaram, em sua maioria (57,2%), peso acima do normal. Apenas 2 mulheres do grupo medicamento apresentaram  $IMC < 19$  entre todos os participantes do estudo, porém este dado não se mostrou estatisticamente significativo.

Todos os participantes do estudo eram brancos, de descendência alemã ou italiana. A diferença de idade entre os indivíduos do gênero masculino do grupo medicamento e do grupo de controle não foi estatisticamente significativa ( $p > 0,05$ ). Entretanto, a diferença de idade entre os indivíduos do gênero feminino do grupo medicamento e do grupo de controle foi significativa ( $p = 0,003$ ). As mulheres do grupo de controle tinham idade significativamente superior à daquelas do grupo medicamento. Isso conduz a pensar que a DMO do grupo de mulheres expostas aos efeitos das DAC poderia ser ainda menor se as idades dos indivíduos dos dois grupos fossem pareadas.

A partir dos valores de T-Score, 31 pacientes do grupo medicamento ( $n = 60$ ), 15 homens (45,4%) e 16 mulheres (59,2%), e 28 indivíduos do grupo de controle ( $n = 65$ ), 8 homens (12,3%) e 20 mulheres (30,8%), apresentaram critérios para baixa massa óssea no exame de densitometria óssea do colo do fêmur. Osteoporose no colo do fêmur foi diagnosticada em 6 pacientes do grupo medicamento, 4 homens (12,1%) e 2 mulheres (7,4%), e em nenhum dos indivíduos do grupo de controle. Vinte e um pacientes do grupo medicamento, 10 homens (30,3%) e 11 mulheres (40,7%), e 20 sujeitos do grupo de controle, 2 homens (3%) e 18 mulheres (27,7%), apresentaram baixa massa óssea na coluna lombar, enquanto 12 pacientes do grupo medicamento, 7 homens (21,2%) e 5 mulheres (18,5%), apresentaram osteoporose nesse sítio. Não foram encontrados critérios para o diagnóstico de osteoporose na coluna lombar de nenhum dos indivíduos do grupo de controle. Os valores de T-Score para os pacientes do grupo medicamento foram menores

que para os do grupo de controle tanto no colo do fêmur quanto na coluna lombar de homens e mulheres.

Os valores de Z-Score também foram mais baixos para homens e mulheres do grupo medicamento tanto no colo do fêmur, quanto na coluna lombar, em relação ao grupo de controle.

Apesar de a DMO do colo do fêmur das mulheres e dos homens do grupo medicamento ser, em média, menor que a do colo do fêmur dos indivíduos do grupo de controle, a diferença da DMO em g/cm<sup>2</sup> do colo do fêmur entre os grupos medicamento e de controle não se mostrou estatisticamente significativa, tanto para homens quanto para mulheres.

A diferença entre a DMO do colo do fêmur dos indivíduos do grupo medicamento e a DMO do colo do fêmur dos indivíduos do grupo de controle pode não ter sido significativa neste estudo porque as mulheres do grupo de controle tinham idade superior à das do grupo medicamento; ainda, no grupo de controle podem-se encontrar mais mulheres em fase pós-menopausa (65,3% no grupo de controle vs 40,7% no grupo medicamento) e homens com mais de 50 anos (81,2% no grupo de controle vs 60,6% no grupo medicamento). A fase pós-menopausa para as mulheres e a faixa etária dos 50 anos para os homens são fases da vida em que ocorre uma perda maior de DMO.<sup>12</sup>

Entretanto, uma significativa diminuição na DMO foi observada na coluna lombar dos pacientes do grupo medicamento, de ambos os gêneros, em comparação com os do grupo de controle.

## 6. CONCLUSÃO

Concluiu-se neste estudo que a DMO de uma amostra de 60 pacientes dos gêneros masculino e feminino, com média de idade de 54,4 ( $\pm$  11,3) anos para os homens e 49,6 ( $\pm$  8,2) anos para as mulheres, usuários por mais de cinco anos de DAC, foi significativamente menor na coluna lombar, porém não foi observada diferença significativa no colo do fêmur, quando comparada com a DMO de um grupo de controle composto por 65 indivíduos considerados saudáveis, dos gêneros masculino e feminino, com média de idade de 61,4 ( $\pm$  12,2) anos para os homens e 54,6 ( $\pm$  6,1) anos para as mulheres.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kulak CA, Borba VZ, Bilezikion JP, Silvado CE, Paola L, Boguszeuski CL. Bone mineral density and serum levels of 25-OH-vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr* 2004 Dec; 62(4). p. 940-8.
2. Pack AM, Morrel MJ. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001; v.15(8), p. 633-42.
3. Howard H, Khashayar S. Anticonvulsant-induced bone disease: A plea for monitoring and treatment. *Archives of Neurology* 2001 Sep; v.58(9), p. 1352-3.
4. Valmadrid C, Voorhees C, Litt B, Schneyer CR. Practice patterns or neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. *Archives of Neurology* 2001 Sep v.58(9), p. 1369-1374.
5. Ensrud KE, Walczak TS, Backwell T, Ensrud ER, Bowan PJ, Stone KL. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology* 2004 June; v. 62(11), p. 2051-7.
6. Rowan AJ, et al. Epilepsy in later life.managing the unique problems of seizures in the elderly. *Geriatrics* 2005 May; (special suppl).
7. Mattson RH, Gidal BE. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior* 2004 Feb; v. 5, supl. 2, p. 36-40.
8. Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med* 2004; 71 (suppl 2): S42-S48.
9. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002 May; v.58(9), p. 1348-1353.

10. Kubota F, et al. Bone mineral density of epileptic patients on long-term antiepileptic drug therapy: a quantitative digital radiography study. *Epilepsy Res* 1999 Feb; v. 33(2-3), p. 93-97.
11. Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis In: Braunward, E. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15ed. New York. Mc Graw Hill, 2001. Cap.342, p. 2367-78.
12. Lima TA, et al. Diagnóstico. In: *Consenso Brasileiro em Densitometria*. Sociedade Brasileira de Densitometria Clínica – SBDens, 2003. Cap. 3, p. 17-21.
13. IOF. International Osteoporosis Foundation. Disponível em:  
< <http://www.osteofound.org/index.php> > Acesso em: 19 set. 2005.
14. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em:  
< <http://www.ibge.gov.br> > Acesso em: 30 nov. 2006.
15. Sheth RD. Bone health in epilepsy. Invited editorial commentary *Epilepsia* 2002 Dec, v.43(12), p. 1453-1454.
16. Pack AM. The association between antiepileptic drugs and bone disease. *Epilepsy Corrents* 2003 May/June; v.3(3), p. 91-5.
17. Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocr Pract* 2006 July-Aug; 12(4). p. 436-45.
18. Beerhorst K, Huvers FC, Renier WO. Severy early onset osteopenia and osteoporosis caused by antiepileptic drugs. *Neth J Med*. 2005 June;63(6). p.222-6.
19. Tomoyuki K, et al. Factors influencing bone fractures in severely disabled persons. *Physical Medicine & Rehabilitat* 2002 June; v. 8d1(6), p. 424-8.
20. Harden CL. Menopause and bone density issues for women with epilepsy. *Neurology* 2003; 61/suppl. 2. p. 816-22.

21. Feldkamp J, Becker A, Witte OW, Scharf D, Scherbaum WA. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density-evidence for direct drugs effects phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; v. 108(1), p. 37-43.
22. Andress DL, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arquivos Neurology* 2002 May; v. 59(5), p. 781-786,.
23. Verroti A, Greco R, Latini G, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in prepubertal, pubertal, and postpubertal patients peceiving carbamazepine. *Epilepsia* 2002 Dec; 43(12), p. 1488-92.
24. Takahashi A, Onodera K, Shinoda H, Mayanagi H. Phenytoin and its metabolite, 5-(4hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin, show bone resorption in cultured neonatal mouse calvaria. *Jpn J Pharmacol* 2000; v. 82, p. 82-4.
25. Onodera K, Takahashi A, Sakurada S, Okano Y. Effects of phenytoin and/or vitamin K2 (menatetrenone) on bone mineral density in the tibiae of growing rats. *Life Sci* 2002; v. 70, p. 1533-1542.
26. Onodera K, Takahashi A, Wakabayashi H, Kamel J, Sakurada S. Effects of menatetrenone on the bone and screen levels of vitamin K (menatetrenone derivatives) in osteopenia induced by phenytoin in growing rats. *Nutrition* 2003 May; v. 19 Issue 519(5), p. 446-50.
27. Disponível em: <<http://www.casacuratonido.et/news/densitometria.asp>> Acesso em: 16 maio 2004.
28. Lindsay R, Cosman F. Osteoporosis In: BRAUNWARD, E. et al. *Harrison's principles of internal medicine*. 15ed New York. Mc Graw Hill, 2001. Cap. 342, p. 2370.

29. CDC. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em: < <http://www.cdc.gov/nhs/nhanes.htm>> Acesso em: 19 nov. 2006.
30. USDA. United States Department of Agriculture. National Agricultural Library. Disponível em: <<http://www.nal.usda.gov/fnic/>> Acesso em: 20 nov. 2006.
31. Reyes ML, Hernández MI, Palisson F, Talesnik E. Vitamin D deficiency in children with chronic diseases evaluated for osteopenia. Rev Méd Chile 2002; v. 130, p.645-65.
32. Filardi S, Guerreiro CA, Magna LA, Marquez Neto JF. Bone Mineral Density, Vitamin D and Anticonvulsant Therapy . Arq. Neuro-Psiquiatr 2000 Sep; São Paulo. v. 58(3).
33. Tabela Brasileira de Composição dos Alimentos – TACO Versão 2 – 2006. Disponível em: < [www.unicamp.br/nepa/taco](http://www.unicamp.br/nepa/taco) > Acesso em: 13 nov. 2006.
34. CoHort Software, 2003. CoStat. [www.cohort.com](http://www.cohort.com). Monterey, California.
35. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Disponível em: < [www.abeso.org.br](http://www.abeso.org.br) > Acesso em: 20 nov. 2006.

## ANEXO 1

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E INFORMADO PARA A PARTICIPAÇÃO DA SEGUINTE PESQUISA:

#### **“EFEITO DAS DROGAS ANTICONVULSIVANTES NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA”**

Investigadores: Dra. Silvana Momm e Dr. Antônio Carlos Araújo de Souza.

Instituto de Geriatria e Gerontologia da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), Porto Alegre.

Há mais de 30 anos sabe-se que os medicamentos anticonvulsivantes exercem efeitos sobre os ossos podendo levar ao surgimento de osteopenia e osteoporose.

A osteoporose é uma doença que se caracteriza pela diminuição da quantidade de cálcio nos ossos deixando-os fracos e aumentando o risco de fraturas. Essas fraturas ocorrem principalmente na coluna lombar e no quadril. São fraturas graves e muitas vezes o paciente necessita realizar cirurgias para resolver o problema.

Você está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa pois faz parte do grupo de pacientes que usa essas medicações há 5 anos ou mais e possui pelo menos 40 anos de idade. O objetivo deste trabalho é detectar uma menor massa óssea em pessoas que usam medicações anticonvulsivantes.

Os participantes desse estudo serão submetidos a questionários para obtenção de informações como identificação, hábito alimentar, prática de exercício físico, atividade ocupacional, saúde, doenças e uso de medicações em geral. Além disso, será realizado um exame de Densitometria Óssea. Esse procedimento não é doloroso, não envolve o uso de agulhas e não é perigoso. O exame de Densitometria Óssea mostrará a sua massa óssea e detectará se você tem osteopenia ou osteoporose.

Todos os resultados obtidos serão confidenciais e ficarão sob a tutela e total responsabilidade dos pesquisadores, podendo a qualquer momento serem consultados e/ou eliminados da pesquisa caso você desista da sua participação como voluntário. Você tem a liberdade de abandonar a pesquisa em qualquer fase sem que isso leve a penalização alguma ou qualquer prejuízo posterior a você ou à sua família. Os pesquisadores garantem

a você a realização de qualquer pergunta para esclarecimento dos procedimentos realizados e/ou interpretação dos resultados, a qualquer momento, pessoalmente ou através dos telefones fornecidos abaixo.

Você receberá um programa de prevenção da osteoporose e encaminhamento para a realização do tratamento se por ventura seu exame detectar osteopenia ou osteoporose.

A sua participação será isenta de remuneração ou ônus. Qualquer gasto adicional deverá ser absorvido pelo orçamento da pesquisa.

Caso você se sinta prejudicado por qualquer motivo referente à pesquisa ou queira realizar perguntas a respeito dos seus direitos como participante deste estudo poderá entrar em contato com o Coordenador do Comitê de Ética da PUCRS, Dr. Délio José Kipper pelo telefone 51- 3320 3345.

Após ter recebido todas as informações relacionadas ao estudo eu, \_\_\_\_\_ portador da CI \_\_\_\_\_ certifico que estou claro sobre a minha condição no estudo e tenho pleno conhecimento a respeito do conteúdo da pesquisa. Aceito participar voluntariamente pois reconheço que:

1. Foi-me fornecida uma cópia das informações, a qual li e compreendi por completo.
2. Fui informado(a) dos objetivos científicos e da justificativa desta pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações sobre cada procedimento no qual estarei envolvido(a), dos riscos ou desconforto previstos, tanto quanto os benefícios esperados.
3. Está entendido que eu posso retirar-me do estudo a qualquer momento, e isto não afetará meus cuidados médicos ou de parentes meus no presente e no futuro.
4. Entendi que ao participar do estudo responderei a questionários adicionais, serei examinado(a) clinicamente e através do Exame de Densitometria Óssea.
5. Todas as informações a meu respeito serão confidenciais.
6. Fui informado(a) que caso exista uma detecção de osteopenia ou osteoporose terei o direito de receber encaminhamento para atendimento médico.
7. Fui informado(a) que caso existirem gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

8. Poderei, caso me sinta prejudicado(a) por qualquer motivo referente a pesquisa contatar o Coordenador do Comitê de Ética da PUCRS.

9. Caso eu tenha mais perguntas poderei contatar os pesquisadores responsáveis através dos telefones fornecidos.

**Telefones para contato:**

Dra. Silvana Momm – (54) 3117011 ou (54) 99753649

Dr. Antônio C. A. Souza – (51) 33887184 ou (51) 91140271

\_\_\_\_\_

Assinatura do paciente

\_\_\_\_\_

Nome

\_\_\_\_\_

Data

\_\_\_\_\_

Assinatura do pesquisador

\_\_\_\_\_

Nome

\_\_\_\_\_

Data

Este formulário foi lido para \_\_\_\_\_ em  
\_\_\_\_\_ pela Dra Silvana Momm enquanto eu estava presente.

\_\_\_\_\_

Assinatura da testemunha

\_\_\_\_\_

Nome

\_\_\_\_\_

Data

## ANEXO 2

QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO CLÍNICA Nº \_\_\_\_\_

**PROJETO DE MESTRADO: "EFEITO DAS DROGAS ANTICONVULSIVANTES NA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA".**

ALUNA: Dr.<sup>a</sup> SILVANA MOMM

ORIENTADOR: Dr. ANTÔNIO CARLOS ARAÚJO DE SOUZA, MD, PhD.

INSTITUTO DE GERIATRIA E GERONTOLOGIA DA PUCRS

LABORATÓRIO DE METABOLISMO ÓSSEO E OSTEOPOROSE

Nome: \_\_\_\_\_

Gênero ( )M ( )F Idade: \_\_\_\_\_ anos Etnia: \_\_\_\_\_ Estado civil: \_\_\_\_\_

Naturalidade: \_\_\_\_\_ Procedência: \_\_\_\_\_

Escolaridade: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Kg Altura: \_\_\_\_\_ m Pressão Arterial: \_\_\_\_\_

Medicamentos em uso:

	Tempo de uso: _____
	-
	-
	-
	-
	-

Exercício Físico ( ) sim ( ) não

Frequência: \_\_\_\_\_ vezes por semana \_\_\_\_\_ min. a cada dia. Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Tipo de atividade ocupacional: \_\_\_\_\_ Há quanto tempo? \_\_\_\_\_

Exposição ao sol ( ) sim ( ) não

Frequência de exposição ao sol: \_\_\_\_\_ vezes por semana \_\_\_\_\_ min. a cada dia.

Consumo de bebida alcoólica: ( ) sim ( ) não

Qual bebida? \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ ml por dia

Consumo de outras bebidas:

Cafê ( ) sim ( ) não \_\_\_\_\_ ml/dia Chimarrão ( ) sim ( ) não \_\_\_\_\_ ml/dia

### ANEXO 3

#### QUESTIONÁRIO PARA AVALIAÇÃO DA INGESTÃO DE CÁLCIO NA DIETA

Nº \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Data Nascimento: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Profissão: \_\_\_\_\_

Renda Familiar : ( ) até 1 salário mínimo ( ) de 1 à 3 salários mínimos

( ) de 3 à 5 salários mínimos ( ) de 5 à 8 salários mínimos

( ) de 8 à 11 salários mínimos ( ) de 11 à 14 salários mínimos

( ) de 14 à 17 salários ( ) acima de 17 salários mínimos

Patologias: ( ) Sim ( ) Não

1) Quantas refeições realiza por dia ? \_\_\_\_\_

2) Quais as refeições ? \_\_\_\_\_

3) Consome leite ? \_\_\_\_\_

4) Qual é o tipo de leite que consome ? \_\_\_\_\_

5) Número de xícaras de leite puro por dia: \_\_\_\_\_

6) Número de xícaras/dia de leite com 3/4 de café : \_\_\_\_\_

7) Número de xícaras/dia de leite com 2/4 de café: \_\_\_\_\_

8) Número de xícaras/dia de leite com 1/4 de café: \_\_\_\_\_

9) Utiliza derivados do leite ?

( ) Sim ( ) Não

10) Se sim, quais a freqüência de consumo atualmente ?

( ) queijo : \_\_\_\_\_ vezes / semana

( ) nata : \_\_\_\_\_ vezes / semana

( ) iogurte : \_\_\_\_\_ vezes / semana

( ) requeijão : \_\_\_\_\_ vezes / semana

( ) coalhada : \_\_\_\_\_ vezes / semana

( ) ricota : \_\_\_\_\_ vezes / semana

11) Já sofreu fratura óssea ?

( ) Sim ( ) Não

12) Caso sim, quantas vezes e qual o tipo ?

( ) 1 x ( ) quadril ( ) dedo mão

( ) 2 x ( ) perna ( ) coluna

( ) 3 x ( ) braço

( ) 4 x ( ) dedo pé

13) Alguma vez fez dieta para emagrecer ?

( ) Sim ( ) Não

14) Caso sim, quais os alimentos o que retirava da sua alimentação ?

( ) açúcar e doces ( ) frituras e gorduras

( ) cereais ( ) leite e derivados

15) Atualmente está fazendo esta dieta ?  
 Sim  Não

16) Caso sim quais alimentos que não está ingerindo?  
 açúcar e doces  frituras e gorduras  
 cereais  leite e derivados

17) Inquérito Alimentar:

	RECORDATÓRIO ALIMENTAR (24 H)		ALIMENTAÇÃO HABITUAL	
	Alimento (comida e líquidos)	Medida Caseira	Alimento (comida e líquidos)	Medida Caseira
Refeições				
Desjejum				
Colação				
Almoço				
Lanche				
Jantar				
Ceia				
Este hábito alimentar relatado é diário (habitual)? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não → fazer recordatório alimentação habitual.				



## ANEXO 4



## CLASSIFICAÇÃO DO NÍVEL DE ATIVIDADE FÍSICA IPAQ

**SEDENTÁRIO:**

Não realizou nenhuma atividade física por pelo menos 10 minutos contínuos durante a semana.

**INSUFICIENTEMENTE ATIVO:**

Realiza atividade física por pelo menos 10 minutos por semana, porém insuficiente para ser classificado como ativo. Pode ser dividido em dois grupos:

- A) Atinge pelo menos um dos critérios da recomendação
- a) Frequência: 5 dias /semana OU
  - b) Duração: 150 min / semana
- B) Não atingiu nenhum dos critérios da recomendação

Obs. Para realizar essa classificação soma-se a frequência e a duração dos diferentes tipos de atividade (CAMINHADA + MODERADA + VIGOROSA)

**ATIVO:**

Cumriu as recomendações

- a) VIGOROSA:  $\geq 3$  dias/sem e  $\geq 20$  minutos por sessão
- b) MODERADA OU CAMINHADA:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 30$  minutos por sessão
- c) Qualquer atividade somada:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 150$  minutos/sem (CAMINHADA + MODERADA + VIGOROSA)

**MUITO ATIVO:**

Cumriu as recomendações e:

- a) VIGOROSA:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 30$  minutos por sessão OU
- b) VIGOROSA:  $\geq 3$  dias/sem e  $\geq 20$  minutos por sessão + MODERADA e/ou CAMINHADA:  $\geq 5$  dias/sem e  $\geq 30$  minutos por sessão

**Exemplos:**

Indivíduo s	Caminhada		Moderada		Vigorosa		Classificação
	F	D	F	D	F	D	
1	-	-	-	-	-	-	Sedentário
2	4	20	1	30	-	-	Insuficientemente Ativo A
3	3	30	-	-	-	-	Insuficientemente Ativo B
4	3	20	3	20	1	30	Ativo
5	5	45	-	-	-	-	Ativo
6	3	30	3	30	3	20	Muito Ativo
7	-	-	-	-	5	30	Muito Ativo

F = Frequência – D = Duração

**CENTRO COORDENADOR DO IPAQ NO BRASIL – CELAFISCS -  
INFORMAÇÕES ANÁLISE, CLASSIFICAÇÃO E COMPARAÇÃO DE RESULTADOS NO BRASIL**  
Tel-Fax: – 011-42298980 ou 42299643. E-mail: celafiscs@celafiscs.com.br  
Home Page: www.celafiscs.com.br IPAQ Internacional: www.ipaq.ki.se