



**FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO**

**Artigo de Revisão Bibliográfica**  
Mestrado Integrado em Medicina Dentária

**EFEITO DOS ANTIEPILÉTICOS NO METABOLISMO ÓSSEO**

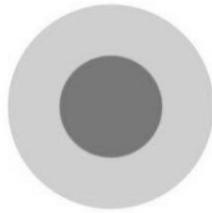
Joana Patrícia Martins Ramalho

ORIENTADOR: **Professor Doutor João Miguel Silva e Costa Rodrigues**

COORIENTADOR: **Professora Doutora Maria Helena Raposo Fernandes**

Porto, 2014





**FACULDADE DE  
MEDICINA DENTÁRIA  
UNIVERSIDADE DO PORTO**

**Artigo de Revisão Bibliográfica**  
**Mestrado Integrado em Medicina Dentária**

**EFEITO DOS ANTIEPILÉTICOS NO METABOLISMO ÓSSEO**

Joana Patrícia Martins Ramalho

ORIENTADOR: **Professor Doutor João Miguel Silva e Costa Rodrigues**

COORIENTADOR: **Professora Doutora Maria Helena Raposo Fernandes**

Porto, 2014

**Autora:**

Joana Patrícia Martins Ramalho

Aluna do Mestrado Integrado em Medicina Dentária na Faculdade de Medicina Dentária da  
Universidade do Porto

Rua do Reguengo, nº334  
4750-625 Perelhal – Barcelos

joana\_p\_ramalho@sapo.pt  
mimd09141@fmd.up.pt

**Orientador:**

Professor Doutor João Miguel Silva e Costa Rodrigues  
Professor Auxiliar Convidado  
Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

**Coorientador:**

Professora Doutora Maria Helena Raposo Fernandes  
Professora Catedrática  
Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Professor Doutor João Miguel Silva e Costa Rodrigues que amavelmente aceitou a orientação deste artigo de revisão, tendo mostrado sempre prontidão e sapiência. Foi um grande incentivo para a concretização deste trabalho.

À Professora Doutora Maria Helena Raposo Fernandes pela coorientação e pelo conhecimento que me transmitiu durante este percurso académico.

A todos os docentes, colaboradores e funcionários desta Faculdade que diariamente contribuíram para a minha construção enquanto Médica Dentista.

À Mariana Oliveira pelas largas horas de companheirismo enquanto binómia, amiga incondicional e colega. Pela tua paciência em horas mais atribuladas e pelos sorrisos nas horas de lazer.

À Eunice Costa pelo apoio mútuo em todas as horas. Em ti sei que posso encontrar sempre incentivo e amizade.

À Mafalda Pedroso, à Sandra Guerra e à Anita Novais pelos momentos de convívio e diversão que fizeram a diferença.

Ao Hugo Seabra por ser o meu norte e o melhor namorado que alguém pode desejar.

Aos praxistas desta casa pelo espírito e conhecimento que me transmitiram do que é a união e a luta por um ideal comum.

Acima de tudo, aos meus pais e à minha irmã pelo suporte, bons conselhos e tudo demais que me ajudou a crescer enquanto pessoa.

## ÍNDICE

<b>RESUMO</b> .....	1
<b>INTRODUÇÃO</b> .....	3
<b>MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	6
<b>DESENVOLVIMENTO</b> .....	7
<i>Como atuam estes fármacos</i> .....	7
Fármacos antiepiléticos que atuam nos canais iônicos.....	7
Fármacos antiepiléticos que atuam na potenciação de GABA.....	7
Drogas antiepiléticas com múltiplos mecanismos de ação.....	8
Drogas antiepiléticas com mecanismos de ação desconhecidos ou não comprovados .....	9
<i>Como se processa o metabolismo ósseo</i> .....	10
<i>De que forma os antiepiléticos alteram o metabolismo ósseo</i> .....	14
<i>Influência dos antiepiléticos nas propriedades ósseas</i> .....	16
<i>Relação com a doença periodontal</i> .....	19
<i>Relação com a utilização de implantes dentários</i> .....	20
<i>Relação com fraturas e cirurgia maxilofacial</i> .....	21
<i>Conselhos e cuidados para pacientes sujeitos a terapêutica antiepilética</i> .....	22
<b>CONCLUSÃO</b> .....	23
<b>BIBLIOGRAFIA</b> .....	24
<b>ANEXOS</b> .....	30

## **ABREVIATURAS**

- GABA** - ácido gamma aminobutírico
- NKCC1** - Na-K-Cl cotransportador 1
- KCC2** - K-Cl cotransportador 2
- SNC** - sistema nervoso central
- GABA-T** - GABA transaminase
- GAD** - descarboxilase do ácido glutâmico
- NMDA** - N-metil-D-aspartato
- AMPA** - alfa-amino-3-hidroxi-metil-5-4-isoxazolpropiónico
- MPA** - ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolepropiónico
- HVA** - ativado por alta voltagem
- PTH** - hormona paratiróide
- GH** - hormona do crescimento
- PTHrP** - péptido relacionado com a hormona paratiróide
- IGF** - fator de crescimento associado à insulina
- IGF-1** - fator de crescimento associado à insulina1
- TGF-β** - fator de crescimento transformante beta
- MCP-1** - proteína quimiotática de monócitos 1
- RANKL** - recetor do ativador do fator nuclear kappa B-ligando
- RANK** - ativador do recetor do fator nuclear kappa-B
- MCSF-1** - fator estimulante de colónias de macrófagos 1
- OPG** - osteoprotegerina
- SHBG** - globulina ligante de hormonas sexuais

## **RESUMO**

**Introdução:** As drogas antiepiléticas estão entre os fármacos mais comumente prescritos a atuarem no sistema nervoso central. São amplamente utilizados para tratar outras condições para além da epilepsia, incluindo a enxaqueca, dor neuropática, distúrbio bipolar e ansiedade. O objetivo principal da sua utilização passa pela prevenção das convulsões de forma a proporcionar uma dinâmica de vida normal para o paciente e diminuir os riscos de lesão cerebral após um episódio agudo de epilepsia.

**Objetivos:** Com esta revisão bibliográfica pretende-se reunir as informações existentes na literatura sobre a influência dos antiepiléticos no tecido ósseo, uma vez que estes parecem ter a capacidade de alterar o seu metabolismo normal e, conseqüentemente, as suas propriedades.

**Materiais e Métodos:** Foi utilizada informação disponível na biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto e na Internet. A pesquisa foi realizada em Português, Inglês e Espanhol e foram incluídos artigos de investigação, de revisão bibliográfica, casos clínicos e monografias. Foram utilizadas as palavras-chave “antiepiléticos” e a sua conjugação com “mecanismo de ação”, “metabolismo ósseo”, “renovação óssea”, “efeitos no osso”, “implantes”, “doença periodontal” e “fraturas”. Foram usados artigos e livros publicados entre 1995 e o presente ano.

**Desenvolvimento:** Vários são os estudos que indicam que pacientes que recorrem a fármacos antiepiléticos estão em risco de diminuição da densidade mineral do osso e alterações na remodelação óssea, o que compromete a sua funcionalidade.

**Conclusões:** Perante um paciente com necessidade de medicação antiepilética, deve sempre ponderar-se qual o fármaco mais apropriado a administrar, não descurando os seus efeitos ósseos que afetam os pacientes a vários níveis.

**Palavras-chave:** Antiepiléticos, mecanismo de ação, metabolismo ósseo, renovação óssea, efeitos no osso, implantes, doença periodontal e fraturas.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Antiepileptic drugs are among the most commonly prescribed drugs that act on the central nervous system. They are widely used to treat conditions other than epilepsy, including migraine, neuropathic pain, bipolar disorder, and anxiety. The main purpose of its use involves the prevention of seizures in order to provide a dynamic normal life for patients and reduce the risk of brain injury after an episode of epilepsy.

**Objectives:** In this literature review it is intended to bring together existing information about the influence of antiepileptic drugs on bone metabolism because they seem to have the ability to change the normal process of remodeling and, consequently, the bone properties.

**Materials and Methods:** It was used data available in the library of the Faculty of Dental Medicine of University of Porto and on the Internet. The research was conducted in Portuguese, English and Spanish and includes investigation articles, review articles, clinical trials and monographs. The used keywords were "antiepileptic drugs" and its combination with "action mechanism", "bone metabolism", "bone turnover", "effects on bone", "implants", "periodontal disease" and "fractures". Were used articles and books published between 1995 and the present year, some of these few former articles are referenced in the recent ones.

**Development:** Several studies indicate that patients who use antiepileptic drugs have a higher risk of decreased bone mineral density and changes in bone remodeling.

**Conclusions:** When a patient needs antiepileptic medication the doctor should always consider the most appropriate drug to use, taking into account the bone effects that may affect the patients at various levels.

**Keywords:** Antiepileptic, action mechanism, bone metabolism, bone turnover, effects on bone, implants, periodontal disease and fractures.

## **INTRODUÇÃO**

As drogas antiepiléticas estão entre os fármacos mais comumente prescritos a atuarem no sistema nervoso central. Isto também se deve ao facto de serem ainda amplamente utilizados para tratar outras condições para além da epilepsia, incluindo enxaquecas, dor neuropática, distúrbio bipolar e ansiedade (1). No entanto, o objetivo principal da sua utilização passa pela prevenção das convulsões de forma a proporcionar uma dinâmica de vida normal para o paciente e diminuir os riscos de lesão cerebral após algum episódio agudo de epilepsia (2). Estes episódios são reflexos transitórios de hiperatividade anormal e sincronizada de uma população de neurónios no cérebro (3). Atualmente existem dois grandes grupos de fármacos antiepiléticos mais importantes e mais utilizados: os clássicos e os novos, que, como o próprio nome indica, surgiram mais recentemente. O primeiro grupo inclui a fenitoína, a carbamazepina, a etossuximida, o fenobarbital, as benzodiazepinas e o valproato de sódio. O segundo grupo inclui a lamotrigina, a oxycarbamazepina, o zonisamida, a vigabatrina, a tiagabina, a gabapentina, o felbamato, o topiramato e o levetiracetam (4, 5).

Ao contrário de outros fármacos, os antiepiléticos não são normalmente classificados em categorias de acordo com o seu modo de atuação, por várias razões. Os seus efeitos a nível molecular não se encontram esclarecidos na totalidade e o conhecimento atual indica que a sua maioria apresenta mais do que um mecanismo de ação. Apesar das limitações, um número de mecanismos importantes foram claramente identificados (1). No entanto, estão descritas algumas variações nos mecanismos de ação secundários identificados para alguns fármacos. Kwan et al. agruparam-nos de acordo com o seu principal mecanismo de ação conhecido.

Os fármacos antiepiléticos podem atuar em três locais diferentes:

1. Canais iónicos

a. Canais de  $\text{Na}^+$

O sistema nervoso contém uma série de canais iónicos que controlam o fluxo de iões através das membranas celulares. Os canais de  $\text{Na}^+$  dependentes de voltagem são responsáveis pelo movimento do impulso nervoso devido à alteração do potencial de ação. Estes canais podem percorrer os seus estados funcionais em milissegundos de forma a conseguir sustentar as rápidas alterações de potenciais de ação necessárias para algumas funções normais do cérebro e que ocorrem com ainda maior frequência durante uma convulsão (3-5).

b. Canais de  $\text{Ca}^{2+}$

Estes canais são estruturalmente semelhantes aos anteriores. No entanto, podem ser classificados em canais de baixo ou alto limiar, de acordo com o potencial de membrana capaz de

os ativar, e em tipo T, G, N, I, P e Q de acordo com as propriedades farmacológicas (3, 4).

### c. Canais de $K^+$

A nível neuronal, os canais de  $K^+$  estão relacionados com a excitabilidade. Eles são responsáveis pela repolarização da membrana plasmática, no rescaldo da ativação dos canais de  $Na^+$ . A ativação direta dos canais de  $K^+$  provoca a hiperpolarização da membrana neuronal, o que limita o potencial de ação e impede a propagação do impulso nervoso que origina uma convulsão (3, 4).

## 2. Inibição mediada pelo GABA

O GABA é um neurotransmissor maioritariamente inibitório neurosináptico que se liga a recetores específicos, promovendo a entrada de  $Cl^-$  ou a saída de  $K^+$ , tornando a célula hiperpolarizada, conforme ilustrado na figura 1. Esta situação dificulta a despolarização e diminui a condutividade neuronal, provocando a inibição do sistema nervoso central (2). A ação do GABA pode ser excitatória ou inibitória, sendo esta ação influenciada pela concentração de cloreto no neurónio. Quando esta concentração está elevada, o GABA atua como um neurotransmissor inibitório. Quando a concentração de cloreto neuronal diminui, o GABA atua como neurotransmissor excitatório. A concentração de cloreto neuronal é aumentada pelos cotransportadores NKCC1 e diminuída pelos KCC2 (6, 7). O GABA é sintetizado a partir do glutamato, exclusivamente nos neurónios GABAérgicos, pela ação da enzima descarboxilase do ácido glutâmico. Após ser sintetizado, é libertado na fenda sináptica e atua nos seus recetores específicos, ativando-os. O GABA é removido da fenda sináptica em terminais nervosos localizados nas células (3, 4). Os neurónios que utilizam GABA como neurotransmissor são apenas uma pequena fração do total de neurónios do SNC. Os fármacos envolvidos neste sistema podem atuar diretamente sobre os recetores GABA ou indiretamente em enzimas e transportadores envolvidos na ação do GABA (5).

## 3. Excitação mediada por glutamato

O glutamato, ou ácido glutâmico, é o principal aminoácido neurotransmissor excitatório no SNC (3). O glutamato é sintetizado a partir de glutamina por ação da enzima glutaminase em neurónios glutamatérgicos. Depois de ser libertado na fenda sináptica, como se encontra ilustrado na figura 2, o glutamato atua em vários recetores, classificados como ionotrópicos e metabotrópicos. O glutamato é removido da fenda sináptica a partir das terminações nervosas das células da glia, à semelhança do GABA. As células da glia convertem o glutamato em

glutamina pela ação da enzima glutamina sintetase, que é novamente transportada para os neurónios. Os fármacos antiepiléticos reduzem a libertação de glutamato (4).

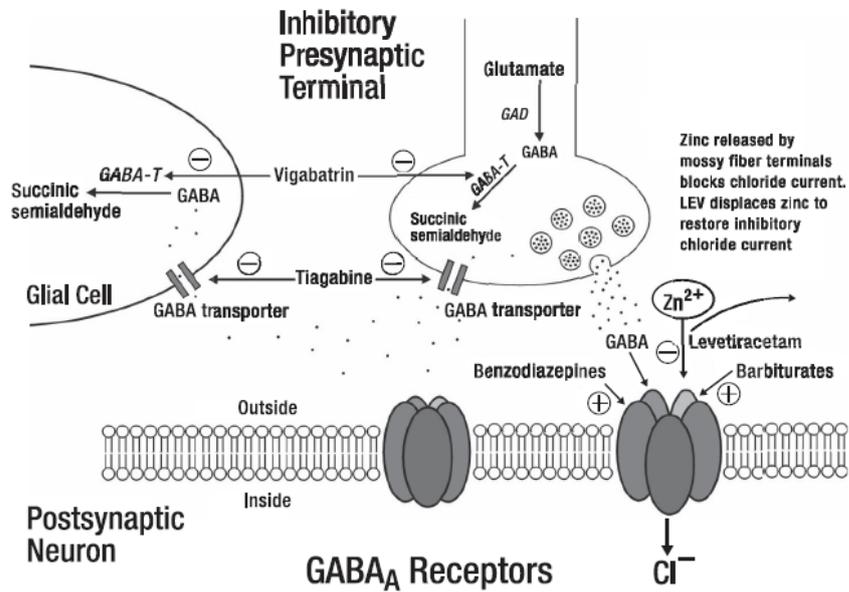


Figura 1: Mecanismo de ação do sistema GABA (8).

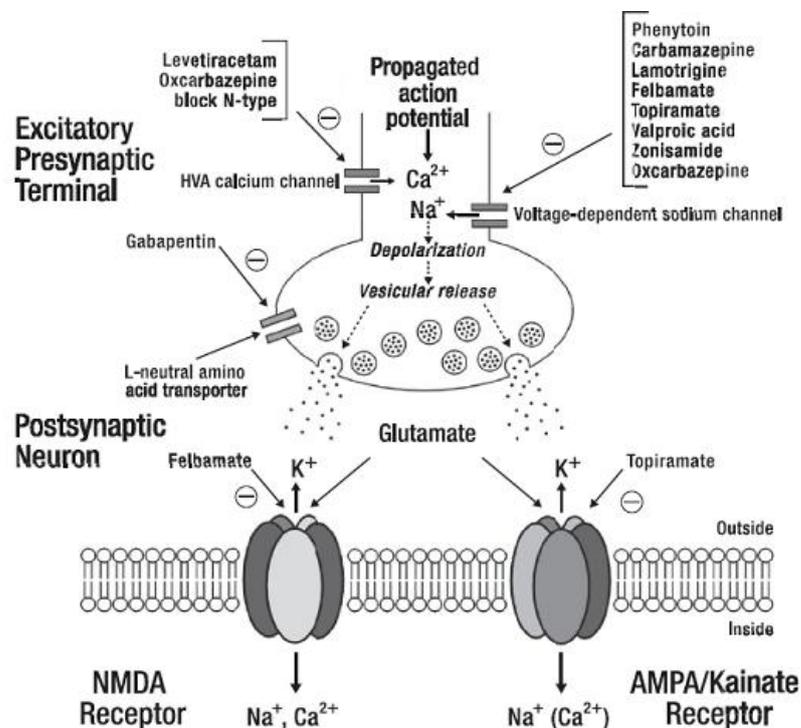


Figura 2: Mecanismo de ação do glutamato (8).

## **MATERIAIS E MÉTODOS**

Durante a pesquisa para a execução desta monografia foi utilizada informação disponível na biblioteca da Faculdade de Medicina Dentária da Universidade do Porto e ainda foi executada uma pesquisa na Internet utilizando a base de dados Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), o Google Scholar (<http://scholar.google.pt/>) e a Biblioteca Virtual da Universidade do Porto ([biblioteca.up.pt](http://biblioteca.up.pt)).

A pesquisa foi realizada em Português, Inglês e Espanhol e foram incluídos artigos de investigação, de revisão bibliográfica, casos clínicos e monografias.

Para realizar esta pesquisa foram utilizadas as palavras-chave “antiepiléticos” como palavra principal e a sua conjugação com “mecanismo de ação”, “metabolismo ósseo”, “renovação óssea”, “efeitos no osso”, “implantes”, “doença periodontal” e “fraturas”.

Foram usados artigos e livros publicados entre 1995 e o presente ano, sendo que alguns destes poucos artigos de anos anteriores são referenciados em artigos mais recentes.

## **DESENVOLVIMENTO**

### Como atuam estes fármacos

Fármacos antiepiléticos que atuam nos canais iónicos

#### 1. Fenitoína

Exerce o seu efeito ao atuar nos canais de  $\text{Na}^+$  dependentes de voltagem, aos quais se liga, impedindo a despolarização neuronal (4, 9).

#### 2. Carbamazepina

É usada principalmente para estabilizar a forma inativa do canal  $\text{Na}^+$  (4, 9, 10).

#### 3. Lamotrigina

Provoca um aumento do estado inativo do canal de  $\text{Na}^+$ . No entanto, tudo indica que apresenta outros mecanismos adicionais como a redução da entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  para as células neuronais (2, 4, 5, 9).

#### 4. Oxcarbazepina

Exerce os seus efeitos farmacológicos ao bloquear os canais de  $\text{Na}^+$  dependentes de voltagem, da mesma forma que a fenitoína e a carbamazepina. Também reduz a libertação pré-sináptica de glutamato, aumenta a condutividade do canal  $\text{K}^+$  e diminui a dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  (2, 4, 10).

#### 5. Etossuximida

Reduz a atividade dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo T, bloqueando-os e impedindo a propagação continuada do estímulo (4).

#### 6. Zonisamida

A sua ação farmacológica principal passa pela modulação de canais iónicos dependentes de voltagem. Tal como a lamotrigina, o zonisamida promove a inativação lenta do canal de  $\text{Na}^+$ , impedindo a despolarização repetitiva. Também bloqueia os canais de  $\text{Ca}^{2+}$  tipo T de baixo limiar (2, 4, 9).

Fármacos antiepiléticos que atuam na potenciação de GABA

#### 1. Fenobarbital

É um barbitúrico que exerce os seus efeitos farmacológicos pela ativação alostérica do recetor GABAA, que provoca um aumento da duração da abertura do canal de  $\text{Cl}^-$ . Esta ativação do canal de cloreto ocorre com o subsequente influxo deste anião para o neurónio, resultando na sua hiperpolarização (2). Os barbitúricos conseguem ainda provocar uma ativação direta do

recetor na ausência de GABA. Alguns mecanismos de ação adicionais foram descritos, como o bloqueio dos canais de  $\text{Ca}^{2+}$  de alta tensão e o efeito inibitório sobre os recetores de glutamato do subtipo AMPA e cainato (4, 5).

## 2. Benzodiazepinas

Os mais frequentemente utilizados e que apresentam propriedades antiepiléticas são o diazepam, lorazepam, clobazam e clonazepam. Estes fármacos ligam-se, no cérebro, à subunidade do recetor de GABAA, o que provoca a sua ativação alostérica, aumentando a frequência de abertura do canal  $\text{Cl}^-$ . Ao contrário dos barbitúricos, as benzodiazepinas são incapazes de ativar diretamente o recetor GABAA na ausência de GABA (2, 4, 5, 9).

## 3. Vigabatrina

Este fármaco inibe a enzima responsável pelo catabolismo do GABA, a GABA transaminase. Assim sendo, ocorre uma elevação dos níveis de GABA, potenciando a neurotransmissão inibitória por todo o cérebro (2, 4, 9).

## 4. Tiagabina

Inibe a absorção de GABA pelos neurónios e células gliais, o que prolonga temporariamente a presença do neurotransmissor na fenda sináptica (2, 4, 9).

### Drogas antiepiléticas com múltiplos mecanismos de ação

## 1. Valproato de sódio

Este fármaco bloqueia os canais de  $\text{Na}^+$  dependentes de voltagem e os canais de  $\text{Ca}^{2+}$  do tipo T. Existem evidências sugestivas de que também eleva os níveis de GABA no cérebro através do aumento da atividade da GAD (enzima que catalisa a descarboxilação de glutamato em GABA e  $\text{CO}_2$ ), através da inibição da degradação do GABA e ainda através do aumento da sua libertação na fenda sináptica (2, 4, 9, 11).

## 2. Gabapentina

Aumenta a síntese e a libertação de GABA e pode impedir o seu metabolismo. Algumas investigações sugerem que, em caso de exposição prolongada, interagem com os canais de  $\text{Na}^+$  e reduzem a frequência de alteração dos potenciais de ação, controlando assim a transmissão do impulso nervoso durante uma convulsão (2, 4, 5, 9, 12).

## 3. Felbamato

Este fármaco modula o recetor de GABAA e reduz a atividade dos canais de  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  (4). Atua diretamente sobre o recetor de glutamato de subtipo NMDA e inibe a ligação dos ligandos. Inibe também a neurotransmissão glutamatérgica via recetores AMPA e cainato (2, 5, 9).

#### 4. Topiramato

Provoca inibição de correntes de  $\text{Na}^+$  e de  $\text{Ca}^{2+}$ . Revela-se ainda capaz de potenciar os efeitos de GABA no recetor GABAA (4). Além disto, bloqueia o recetor AMPA e cainato e favorece as correntes de potássio (2, 5, 9, 12).

Drogas antiepiléticas com mecanismos de ação desconhecidos ou não comprovados

##### 1. Levetiracetam

Alguns estudos sugerem que este fármaco se liga aos transportadores de  $\text{Ca}^{2+}$ , inibindo o influxo deste ião para as células pré-sinápticas, e aos recetores GABAA, o que favorece o fluxo de  $\text{Cl}^-$  para a célula pós-sináptica (2, 4).

### Como se processa o metabolismo ósseo

O metabolismo ósseo é fruto de um complexo sistema regulado por diversas comunicações celulares. O osso é o maior reservatório de cálcio do corpo humano e é um tecido conjuntivo especializado que endurece por mineralização do fosfato de cálcio na forma de hidroxiapatite  $[\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2]_3\text{Ca}(\text{OH})_2$  (13, 14).

O seu desenvolvimento e manutenção são levados a cabo por ações equilibradas e coordenadas de três tipos de células principais: osteoblastos, osteócitos e osteoclastos, assim como outras células mediadoras importantes como macrófagos, monócitos, células endoteliais e linfócitos, que libertam citocinas e outros mediadores necessários à correta remodelação óssea (15). Na figura 3 podem-se observar os mecanismos celulares e bioquímicos de remodelação óssea.

Os osteoblastos derivam de células estaminais mesenquimatosas. Eles produzem e libertam os componentes estruturais da matriz óssea, assim como os minerais que contribuem para a formação óssea. Histologicamente estas células são distinguidas pela forma do seu citoesqueleto de fosfatase alcalina. Os osteoblastos maduros ativos, que sintetizam matriz óssea, têm um grande núcleo, um ampliado aparelho de Golgi e um extenso retículo endoplasmático (16, 17).

Os osteócitos são osteoblastos terminalmente diferenciados que ficam envolvidos pela matriz óssea que eles próprios sintetizaram, formando uma lacuna. Estes comunicam por prolongamentos citoplasmáticos, formando uma vasta e complexa rede de canalículos. Estas células mantêm uma ligação metabólica e elétrica através de junções compostas principalmente de conexina. Os osteócitos funcionam como mecanoreceptores, sendo que, a variação do fluxo de fluido canalicular em resposta a forças externas induz uma variedade de respostas nestas células (16, 18).

Os osteoclastos derivam da linhagem mielóide e são as únicas células capazes de provocar reabsorção óssea. Estas células são gigantes multinucleadas e surgem da fusão de vários monócitos. Encontra-se geralmente em contato com uma superfície de osso calcificado e dentro de uma lacuna que resultou do seu próprio processo de absorção. Os osteoclastos têm um grande complexo de Golgi, mitocôndrias e um eficaz transporte de vesículas carregadas de enzimas lisossomais (13, 19).

Alguns fatores mecânicos locais ou sistémicos e algumas substâncias tais como a 1,25-dihidroxitamina D (calcitriol), a PTH, a GH, calcitonina, citocinas, prostaglandinas,

estrogénios o PTHrP e o IGF-1 apresentam um potencial de regulação na atividade deste tipo de células (13, 17, 20).

Apesar da sua estrutura rígida, o osso é um tecido extremamente dinâmico, estando em constante remodelação. Esse processo tem início na deteção de sinais que podem ser biomoléculas, tais como hormonas (estrogénios e PTH) ou mediadores inflamatórios, sendo que estes fatores são detetados pelos diferentes tipos de células ósseas. No entanto, estando o osso sujeito constantemente a stress mecânico, este tipo de estímulo é também um fator muito importante no contexto do metabolismo ósseo. Estas variações mecânicas são detetadas pelos osteócitos que as transformam em sinais biológicos e iniciam uma resposta metabólica do osso adequada ao estímulo iniciador (21).

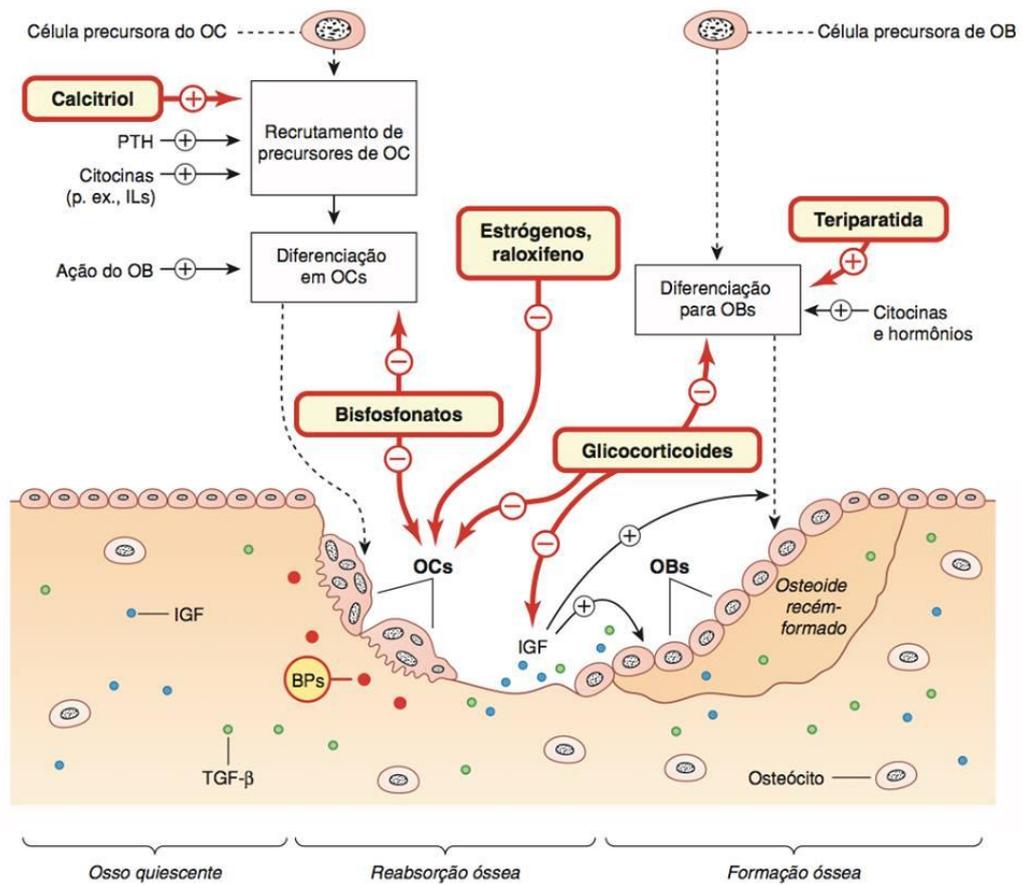
Os osteoblastos, além de terem como função a síntese de novo tecido ósseo, são também células osteoclastogénicas importantes, devido à produção de vários moduladores do processo de diferenciação e ativação dos osteoclastos. Entre eles o MCP-1 que se liga ao recetor correspondente na célula pré-osteoclástica estimulando o seu desenvolvimento (22). Além disso, os osteoblastos produzem também o fator de crescimento RANKL na sua membrana plasmática, que se liga ao seu recetor RANK, expresso à superfície dos precursores dos osteoclastos, promovendo a sua maturação. Também ocorre produção de MCSF-1 que promove a proliferação e sobrevivência dos precursores osteoclásticos e a expressão de RANK (13, 14). Adicionalmente, existem também moléculas inibidoras da osteoclastogénese que são produzidas pelos osteoblastos. A mais importante é a OPG que regula a reabsorção óssea usando a sua capacidade de impedir a maturação final dos osteoclastos e induzir a sua apoptose. O seu mecanismo de ação prende-se com o facto de esta proteína funcionar como um recetor solúvel para o RANKL, bloqueando a interação RANKL/RANK, que é o mecanismo osteoclastogénico mais significativo. A conjugação da ação de todas estas moléculas regula o recrutamento de precursores dos osteoclastos, bem como toda a sua diferenciação, ativação e ação, controlando assim a reabsorção óssea (21). Os osteoblastos também libertam metaloproteínases, que degradam o osteoíde não mineralizado que o rodeia. Posteriormente estabelece-se uma ligação entre os recetores de integrina na superfície dos osteoclastos e os péptidos da matriz degradada (17). Depois desta ligação, os osteoclastos libertam iões hidrogénio e enzimas proteolíticas que irão dissolver e digerir a matriz óssea mineralizada envolvente. Vários estudos indicam que para terminar o processo de destruição óssea e iniciar o de deposição é necessária a interação de vários mecanismos, entre eles a libertação de TGF- $\beta$  e IGF que estavam contidos na matriz óssea mineralizada e que são libertados com a sua degradação (19, 22). Com os sinais de reversão vindos da matriz degradada, dos osteoclastos maduros e dos osteócitos, cessa a libertação de

esclerostina (proteína que inibe a ação dos osteoblastos), a digestão de osso termina e inicia-se a deposição de uma nova matriz óssea (15). Quando a síntese de novo osso termina, a libertação de esclerostina é retomada, o que inibe a ação dos osteoblastos (16). O novo tecido ósseo que vai sendo formado compreende o osteóide, que é constituído principalmente por fibras de colagénio tipo I, sendo que também apresenta proteoglicanos, osteocalcina, osteonectina, osteopontina, trombospondina e variadas fosfoproteínas. Posteriormente ocorrerá mineralização com formação e deposição de cristais de hidroxiapatite (14, 17, 23).

A vitamina K é relevante em todo este processo por ser um cofator fundamental na carboxilação de várias proteínas do osso, especialmente da osteocalcina (24).

Este mecanismo de destruição e formação óssea é regulado por diversas moléculas, como se referido anteriormente, sendo que a vitamina D e a PTH se revelam como as mais importantes para o âmbito desta revisão (25). A vitamina D é biologicamente inerte e requer uma primeira hidroxilação no fígado, originando a forma 25-hidroxivitamina D que é parcialmente hidrossolúvel e circula acoplada a proteínas de ligação. Posteriormente ocorre mais uma hidroxilação a nível renal, onde se origina a 1,25-dihidroxivitamina D, a forma metabólica e biologicamente ativa da vitamina D. Esta forma ativa coordena a concentração de cálcio corporal por aumentar a eficiência da sua absorção intestinal e da sua reabsorção do filtrado glomerular. Além disso, a vitamina D tem a capacidade de recrutar células da medula óssea para se tornarem osteoclastos maduros (26-28). A PTH também se revela de extrema importância na regulação do cálcio. Em resposta a uma redução da concentração deste catião, a secreção de PTH aumenta, promovendo a sua maior absorção nos túbulos renais distais e no intestino. Além disso, promove a reabsorção óssea, mobilizando dessa forma as reservas de cálcio que se encontram no osso através do aumento do número de osteoclastos e da sua atividade. Em condições normais a PTH e a vitamina D apresentam um equilíbrio dinâmico em que concentrações baixas desta vitamina estimulam a libertação de PTH (25).

Durante todo este processo de remodelação existem certas substâncias que são consideradas como marcadores bioquímicos de formação óssea, como é o caso da fosfatase alcalina, PTH, 1,25-dihidroxivitamina D, osteocalcina, calcitonina, rácio da creatinina sérica com o cálcio urinário e rácio da creatinina sérica com o fósforo urinário, sendo que os três primeiros são os mais frequentemente examinados (29, 30). Por outro lado, os marcadores de reabsorção óssea são a fosfatase ácida resistente ao tartarato, o propéptido N-terminal de pró-colagénio tipo III, o telopéptido C-terminal do colagénio tipo I e o péptido reticulado N-terminal do colagénio I.



**Figura 3:** Mediadores envolvidos na interação celular que visa o metabolismo ósseo (15).

## De que forma os antiepiléticos alteram o metabolismo ósseo

Os fármacos antiepiléticos parecem atuar no metabolismo ósseo de variadas formas:

1. *Indução hepática de enzimas do citocromo P450* (conjunto de enzimas que estão diretamente envolvidas na conversão de compostos insolúveis em substâncias hidrossolúveis, facilitando assim a sua excreção), que conduz a uma metabolização incorreta da vitamina D e sua excreção renal (16). Assim sendo, os seus metabolitos (25-hidroxitamina D e 1,25-dihidroxitamina D) não se formam corretamente, o que acaba por reduzir a concentração de cálcio no organismo (hipocalcemia). Subsequentemente ocorre um fenómeno de hiperparatiroidismo secundário, onde se verifica um aumento da concentração de PTH. Consequentemente, gera-se uma estimulação da reabsorção óssea com vista a aumentar a concentração de cálcio. A fenitoína, fenobarbital, oxycarbamazepina e carbamazepina são drogas indutoras hepáticas e parecem provocar estas alterações (18, 26, 29, 31-33). Este é o principal mecanismo descrito para os potenciais efeitos dos antiepiléticos no tecido ósseo (24). Além disso, também diminuem os níveis de osteocalcina através da diminuição acentuada da concentração de 25-hidroxitamina D, uma vez que esta substância é fundamental na regulação da síntese desta proteína e sua deposição na matriz orgânica do osso (29, 34).
2. *Ação direta nos osteoblastos* da carbamazepina e da fenitoína, inativando-os e afetando a formação óssea (18, 35).
3. *Estimulação da atividade osteoclástica* pelo valproato de sódio (16).
4. *Absorção intestinal de cálcio diminuída*, que resulta em hipocalcemia. Estes níveis baixos de cálcio estimulam a libertação de PTH e, conseqüentemente, a reabsorção óssea. A fenitoína e o fenobarbital atuam deste modo, sendo que nem todos os estudos são coerentes quanto ao segundo fármaco (31, 35).
5. *Aumento da perda de cálcio e fósforo* através dos túbulos renais. O valproato de sódio é um antiepilético metabolizado no rim. Passado algum tempo da sua administração constante, desencadeia-se um fenómeno de toxicidade renal que acaba por conduzir à perda de cálcio e fósforo na urina. Sendo estes dois iões de extrema importância na composição e metabolismo do osso, este acaba por ser afetado (18, 36-38).
6. *Inibição da resposta celular à PTH* verifica-se em pacientes tratados com fenitoína e fenobarbital. Dada a ineficácia da ação desta hormona os níveis de cálcio diminuem significativamente (31, 39).

7. *Redução de hormonas sexuais* e consequente hipogonadismo pode surgir com a administração de fenitoína, fenobarbital e carbamazepina. Estas drogas indutoras hepáticas aumentam os níveis de SHBG, o que reduz os níveis de estrogénio e testosterona livre. Adicionalmente, inibem a biossíntese de testosterona pelas células de *Leydig* e aumentam a sua *clearance*. Estas substâncias são de extrema importância no crescimento e remodelação óssea, principalmente em idades mais jovens, dado que estimulam a função osteoblástica (16, 18, 35).
8. *Inibição da secreção de osteocalcina* pelos osteoblastos é também causada pela fenitoína. A osteocalcina é uma proteína da matriz extracelular óssea, cuja função se pensa que passa pela fixação do cálcio e da hidroxiapatite. Assim sendo, esta alteração irá comprometer o processo de mineralização do osso (16).
9. *Alterações da estrutura da vitamina K* são descritas em alguns estudos como uma consequência da administração de fenitoína. Essas alterações terão como implicação principal a formação de osso não competente por alteração das proteínas da matriz óssea (16, 31). Além disso, as alterações estruturais da vitamina K impedem que esta molécula execute corretamente o seu papel na carboxilação da osteocalcina (40). Neste contexto, alguns autores referem que a administração simultânea de vitamina K em ratos medicados com fenitoína diminui bastante a fragilidade óssea comparativamente a ratos sem suplementação de vitamina K (26).
10. *Alterações na concentração de calcitonina* podem conduzir a uma diminuição da ação dos osteoclastos e consequente decréscimo de reabsorção óssea, dado que esta hormona produzida na tiróide impede o aumento dos níveis séricos de cálcio. A sua deficiência no organismo pode então acelerar o metabolismo ósseo (24, 31).
11. *Possível modulação da atividade da aromatase*, que é necessária para a correta atividade dos osteoblastos (41).

### *Influência dos antiepiléticos nas propriedades ósseas*

Os efeitos negativos das drogas antiepiléticas na saúde óssea foram abordados primeiramente há cerca de 40 anos. A partir daí, vários são os estudos que indicam que pacientes que recorrem a este tipo de fármacos estão em risco de diminuição da densidade mineral do osso e mudanças na sua remodelação, o que acarreta uma série de outros problemas (39). Na figura 4 encontram-se sistematizados os antiepiléticos mais usados e respetivas alterações que causam a nível ósseo.

A infância e a adolescência são períodos críticos para a correta mineralização óssea. Os valores de densidade mineral medidos no osso atingem um pico aos 3 anos de vida e continuam a aumentar até à puberdade, atingindo um segundo pico aos 20 anos. Depois disso, os valores mantêm-se constantes até que, depois dos 40 anos, se observa um declínio persistente e gradual (42). Andress et al. analisaram a densidade mineral óssea no colo do fémur em pacientes em terapia crónica com antiepiléticos e verificaram que ocorria uma alteração mais marcada no grupo mais jovem em comparação com faixas etárias mais avançadas (16, 18).

O osso patológico pode apresentar três condições diferentes: osteomalácia, osteopenia e osteoporose. A osteomalácia ocorre quando o processo de mineralização do osso é afetado (43). A osteopenia é caracterizada por uma redução da densidade mineral do osso entre 10 a 25% (44). A osteoporose é diagnosticada quando um paciente apresenta uma redução da densidade mineral no osso bastante exuberante (superior a 25%), o que resulta em degradação da sua qualidade (44). Esta característica é normalmente avaliada através da densitometria (33).

Num estudo alargado em mulheres caucasianas com mais de 65 anos, o uso continuado de antiepiléticos foi relacionado com perdas de densidade óssea quase duas vezes maiores que o normal para a idade, nomeadamente no osso do quadril e calcâneo (16).

Os sinais de osteomalácia induzida por drogas antiepiléticas são hipocalcemia, fosfatase alcalina sérica elevada e conteúdo mineral do osso mais baixo do que o normal (42).

Num estudo levado a cabo por Cansu et al. foram investigados longitudinalmente marcadores de densidade óssea e aspetos bioquímicos em crianças, antes da puberdade e na puberdade, que apresentavam estes parâmetros normais e que começaram a receber monoterapia de oxycarbamazepina. Foram encontrados níveis de osteocalcina aumentados e níveis de 25-hidroxivitamina D diminuídos, sendo que a densidade óssea se manteve normal durante os 1,5 anos de duração do estudo. A hipovitaminose D leva à diminuição da absorção de cálcio no intestino, o que prejudica o metabolismo mineral do osso (33, 41). Em alguns estudos recentes constatou-se que tanto a oxycarbamazepina, como a carbamazepina, a fenitoína e o fenobarbital

conduzem a valores de fósforo e de cálcio bastante diferentes antes e após a sua toma (hipocalcemia e hipofosfatemia). Está demonstrado que todos estes fármacos apresentam também uma correlação negativa entre o seu uso e a densidade óssea (39, 45, 46), assim como valores bastantes aumentados de fosfatase alcalina no organismo, especialmente com o uso de fenitoína (47, 48). Relativamente à carbamazepina os resultados diferem bastante entre estudos. Todos estes fármacos apresentados de seguida são descritos como os mais associados a patologia óssea (24). Estes parâmetros alterados são mais notórios quanto mais prolongada for a terapia e variam consoante o tipo de fármaco administrado (39).

Um estudo de Culaque et al. avaliou 58 adultos jovens com epilepsia em terapia crónica com benzodiazepinas. Foram confirmadas alterações significativas no metabolismo do osso, redução marcada na sua densidade, diminuição da 25-hidroxivitamina D e fosfatase alcalina aumentada (39).

Relativamente ao valproato de sódio, e à semelhança de quase todos os fármacos antiepiléticos, há alguns estudos que não referem correlação entre a sua administração e alterações ósseas. No entanto, existem outros que mostram exatamente o oposto (49). Pacientes sujeitos a monoterapia de valproato de sódio durante mais de 6 meses demonstram forte osteopenia em ambos os sexos, sem alteração de outros parâmetros, como os níveis de fosfatase alcalina, hormona paratiróide, fósforo ou cálcio (39, 44).

A lamotrigina segundo os estudos de Sheth e Hermann não é uma droga que altere de forma notória a dinâmica do osso. Os níveis de cálcio e os restantes parâmetros permanecem iguais com a sua administração (39, 47).

O zonisamida pode causar potencial redução da densidade óssea que resulta do seu uso continuado (39). Um estudo de 5 semanas mostrou que este fármaco causou uma redução significativa da densidade mineral óssea na tíbia, sem diminuir os níveis séricos de cálcio (50).

Globalmente, verifica-se que os resultados variam de estudo para estudo e parâmetros como os marcadores de formação / destruição óssea encontram-se frequentemente referenciado de diferentes formas para o mesmo fármaco. No entanto, denota-se um consenso relativamente à presença de alterações ósseas marcadas.

Drug	BMD	25(OH)D <sub>3</sub>	Ca/P	PTH	Bone turnover marker
<b>Classic antiepileptics</b>					
Benzodiazepine	↓	↓	↔	↔	↑bALP, ↑OC, ↑ICTP, ↑NTX
Carbamazepine	↓	↓	↔	↑	↑bALP, ↑OC, ↑ICTP, ↑NTX
Phenytoin	↓	↓	↓	↑	↑bALP, ↑NTX
Phenobarbital	↓	↓	↔	↔	↑bALP, ↑ICTP
Valproic acid	↓	↔	↔	↔	↑ALP, ↑OC
<b>Newer antiepileptics</b>					
Gabapentin	↓				
Lamotrigine	↔	↔	↔	?	
Levetiracetam	↔	↔	↔		?
Oxcarbazepine	↓	↓	↔	↑	↑bALP

Bone formation markers:  
 BMD, bone mineral density; 25(OH)D<sub>3</sub>, 25-hydroxycholecalciferol, PTH, parathyroid hormone.  
 ALP, alkaline phosphatase; bALP, bone-specific alkaline phosphatase; OC, osteocalcin.  
 Bone resorption markers:  
 ICTP, C-terminal cross-linked type I collagen telopeptide; NTX, N-terminal cross-linked type I collagen telopeptide.

**Figura 4:** Influência dos antiepiléticos no osso humano (28).

### Relação com a doença periodontal

Alguns estudos demonstraram uma relação estatisticamente significativa entre a redução de massa óssea e a doença periodontal. Assim, os doentes sujeitos a tratamento com antiepiléticos devem ser considerados como de risco agravado para ocorrência de periodontite (51, 52). Crianças epiléticas em terapia com valproato de sódio têm risco aumentado de problemas periodontais e de hiperplasia gengival, embora em menor grau que o comprovado para a fenitoína (53). Estudos referem que a administração de fenitoína pode provocar condições de hiperplasia gengival entre 30 a 50% dos pacientes (53, 54). O crescimento gengival começa na região da papila interdentária dos incisivos mandibulares, que se apresenta firme e pálida devido à presença de fibroblastos em maior quantidade que o normal (55).

Já vários estudos relataram associações positivas entre osteoporose ou baixa densidade óssea, e perda de osso alveolar e de peças dentárias, o que indica que a diminuição da qualidade óssea pode ser um fator de risco para a doença periodontal, sendo esse risco independente dos valores de índice de placa (56). Vários estudos demonstram que em pacientes com baixa densidade óssea, tenha sido ela provocada pela administração crónica de antiepiléticos ou não, o risco de progressão da doença periodontal, com perdas de aderência cada vez maiores e perda dentária consequente, aumenta. No entanto, nem sempre chega a níveis estatisticamente significativos (56-60). O metabolito ativo da 25-hidroxivitamina D (1,25-di-hidroxivitamina D) inibe a produção de algumas citocinas. Como vimos anteriormente, com a administração de alguns fármacos antiepiléticos ocorre uma descida no nível desta vitamina. Essa descida permitirá a produção de citocinas, que têm o potencial de estimular a reabsorção inflamatória do osso, especialmente em casos de osso com baixa densidade. Este facto contribui grandemente para a progressão da doença periodontal (57).

A fenitoína é o fármaco antiepilético mais frequentemente descrito como capaz de estimular os fatores de crescimento tecidual e assim induzir hiperplasia gengival. Este crescimento gengival pode afetar todos os dentes ou apenas alguns setores, sendo mais evidentes nas faces vestibulares e interproximais. Em casos mais graves é frequente observar mobilidade. Normalmente esta condição aparece associada com má higiene oral e elevado índice de placa pelo que é necessário um controlo periodontal adequado nestes pacientes. Pode ainda ser necessário suspensão do fármaco e execução de gengivectomia para a exérese do tecido gengival excedente (55, 61, 62).

### *Relação com a utilização de implantes dentários*

Há dois fatores importantes para a boa osteointegração de um implante: a quantidade e a qualidade do osso envolvente. A quantidade de osso é relativamente fácil de avaliar, quer por radiografia ou observação direta. Já a qualidade óssea revela-se um conceito mais subjetivo. Em certa medida pode tentar-se avalia-lo pela sensação que o cirurgião tem durante a perfuração, pelo aspeto do trabeculado ósseo numa radiografia convencional ou digital, por ultrassom, por tomografia computadorizada e por cone-beam (63). Este aspeto qualitativo do osso pode variar do ponto de vista fisiológico e estrutural. Variáveis como a taxa de metabolismo ósseo, a renovação celular, a maturação, a matriz extracelular e a vascularização podem influenciar (64).

Variados estudos abordam a dificuldade na obtenção de uma implantação estável e duradoura em osso com baixa densidade mineral (63-69). No entanto, e apesar do seu risco de rejeição aumentar sensivelmente, não se revela uma contraindicação absoluta (67).

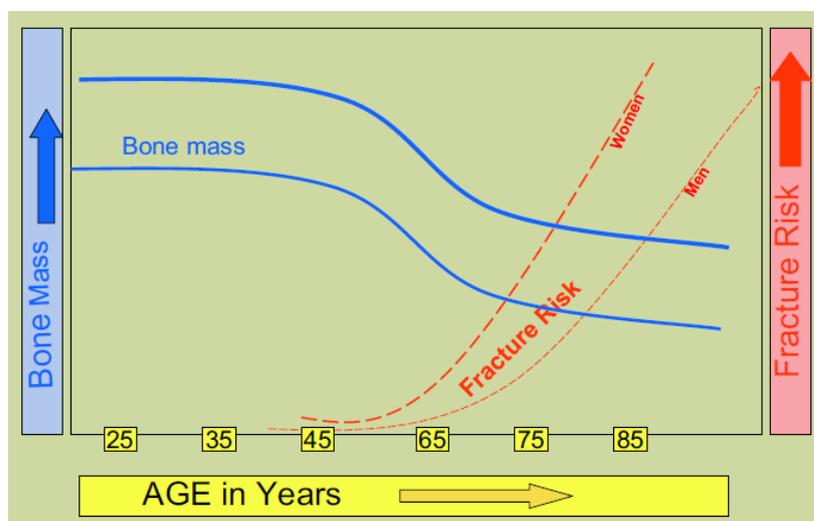
Assim sendo, dadas as alterações ósseas que as drogas antiepiléticas provocam, é necessário um cuidado especial em pacientes nesta situação de forma a avaliar a possibilidade da sua reabilitação com implantes e programá-la da melhor maneira.

### Relação com fraturas e cirurgia maxilofacial

Os pacientes com epilepsia frequentemente sofrem lesões traumáticas resultantes de quedas, sendo que a perda da densidade mineral óssea é a causa principal deste risco aumentado de fratura (32, 70-73), sendo 2 a 6 vezes superior comparativamente com a população em geral (28, 31). Estas quedas podem ocorrer durante as convulsões mas também advêm frequentemente de distúrbios visuais, tonturas e vertigens causadas pela própria patologia ou pelos fármacos antiepiléticos (25, 70, 71, 73).

Alguns estudos têm associado o uso específico de fenitoína com o aumento deste risco (36, 71, 72). Em certos estudos, o topiramato, o zonisamida, o valproato de sódio, a carbamazepina, a oxycarbamazepina e o fenobarbital também foram associados a um aumento doa episódios de fraturas (70-72, 74).

A maioria dos estudos relata uma evidência mais forte para um risco aumentado nas mulheres comparativamente aos homens, sendo especialmente evidente com o aumento da idade. A taxa de risco para fraturas é maior no quadril e nas vértebras mas também se encontram registados vários casos de fraturas mandibulares (24, 35, 70). A cicatrização de fraturas pode estar comprometida neste tipo de pacientes, especialmente na mandíbula, a qual, devido à proximidade com a flora da cavidade oral, é propensa a infeções com bastante frequência (51). Para além disso, podem acarretar uma série de outras complicações a nível oro-facial sendo normalmente necessário recorrer a cirurgia maxilofacial, através, por exemplo, da fixação interna rígida com placas de titânio. A zona mais frequentemente afetada é o corpo da mandíbula, seguida pelo côndilo (75).



**Figura 5:** Evolução do risco de fratura com a idade e a massa óssea (16).

### *Conselhos e cuidados para pacientes sujeitos a terapêutica antiepilética*

É de extrema importância que os pacientes sejam periodicamente controlados pelo médico assistente de forma e precaver a convulsão.

Em pacientes que não têm osteoporose, mas estão a tomar antiepiléticos há mais de 6 meses, devem ser implementadas uma série de medidas. É fundamental a prática regrada de atividade física, uma dieta equilibrada, adequada exposição à luz solar, tomar uma dose diária de cálcio e de vitamina D. Além disso, se for o caso, o paciente deve parar de fumar, de consumir álcool e cafeína (73).

A suplementação com vitamina D e cálcio deve ser praticada rotineiramente (39). Esta prática pode aumentar os seus níveis séricos e corrigir as alterações metabólicas que advêm de valores potencialmente inferiores ao normal.

Em casos mais graves de pacientes com osteoporose em tratamento crónico com antiepiléticos deve efetuar-se a determinação do cálcio sérico, fosfatase alcalina e 25-hidroxivitamina D. Se estes se encontrarem normais, deverão ser avaliados anualmente. Para certos casos pode ser recomendável a toma de vitamina D em altas doses ou de bisfosfonatos, que são conhecidos por aumentar a densidade óssea. Em mulheres que, para além desta condição, se encontrem na menopausa, pode revelar-se útil uma terapia de substituição hormonal (25, 71).

## **CONCLUSÃO**

Perante um paciente com necessidade de medicação antiepilética, deve sempre ponderar-se qual o fármaco mais apropriado a administrar. Durante esse momento de reflexão não se deverá descorar os seus efeitos a nível ósseo que, como foi desenvolvido previamente, podem afetar os pacientes a vários níveis.

Assim sendo, e tendo em conta os estudos presentes até à data, a carbamazepina, a oxycabamazepina, a fenitoína, o fenobarbital, as benzodiazepinas e o valproato de sódio estão referenciados como sendo dos mais prejudiciais a nível ósseo. Por outro lado, a lamotrigina e o levetiracetam têm mostrado efeitos negativos menos notórios, ou mesmo quase inexistentes, no que concerne ao metabolismo do osso (28, 39).

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Perucca E. An Introduction to Antiepileptic Drugs. *Epilepsia*. 2005;46:31-7.
2. Czapinski P, Blaszczyk B, Czuczwar SJ. Mechanisms of action of antiepileptic drugs. *Current topics in medicinal chemistry*. 2005;5(1):3-14.
3. Lason W, Chlebicka M, Rejdak K. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. *Pharmacological reports : PR*. 2013;65(4):787-801.
4. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ. The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacology & Therapeutics*. 2001;90(1):21-34.
5. Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS, Perrucca E. *Antiepileptic Drugs*. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2002.
6. Li K, Xu E. The role and the mechanism of gamma-aminobutyric acid during central nervous system development. *Neuroscience bulletin*. 2008;24(3):195-200.
7. Yamada J, Okabe A, Toyoda H, Kilb W, Luhmann HJ, Fukuda A. Cl<sup>-</sup> uptake promoting depolarizing GABA actions in immature rat neocortical neurones is mediated by NKCC1. *The Journal of Physiology*. 2004;557(3):829-41.
8. Sankar R, Holmes GL. Mechanisms of Action for the Commonly Used Antiepileptic Drugs: Relevance to Antiepileptic Drug-Associated Neurobehavioral Adverse Effects. *Journal of Child Neurology*. 2004;19:S6-S14.
9. Rho JM, Sankar R. The Pharmacologic Basis of Antiepileptic Drug Action. *Epilepsia*. 1999;40(11):1471-83.
10. Ambrósio A, Soares-da-Silva P, Carvalho C, Carvalho A. Mechanisms of Action of Carbamazepine and Its Derivatives, Oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. *Neurochem Res*. 2002;27(1-2):121-30.
11. Johannessen CU. Mechanisms of action of valproate: a commentary. *Neurochemistry International*. 2000;37(2-3):103-10.
12. Shank RP, Gardocki JF, Streeter AJ, Maryanoff BE. An Overview of the Preclinical Aspects of Topiramate: Pharmacology, Pharmacokinetics, and Mechanism of Action. *Epilepsia*. 2000;41:3-9.
13. Datta HK, Ng WF, Walker JA, Tuck SP, Varanasi SS. The cell biology of bone metabolism. *Journal of clinical pathology*. 2008;61(5):577-87.
14. Kroll M. Parathyroid hormone temporal effects on bone formation and resorption. *Bull Math Biol*. 2000;62(1):163-88.

15. Rang HP, Dale M. Rang and Dale's Pharmacology. 6th ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2007.
16. Valsamis H, Arora S, Labban B, McFarlane S. Antiepileptic drugs and bone metabolism. *Nutr Metab Lond.* 2006;3(1):1-11.
17. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2008;3 Suppl 3:S131-9.
18. Bortolini LG, Kulak CA, Borba VZ, Silvado CE, Boguszewski CL. Endocrine and metabolic effects of antiepileptic drugs. 2009;53(7):795-803.
19. Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone Remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2006;1092(1):385-96.
20. He L, Lee J, Jang JH, Sakchaisri K, Hwang J, Cha-Molstad HJ, et al. Osteoporosis regulation by salubrinal through eIF2alpha mediated differentiation of osteoclast and osteoblast. *Cellular signalling.* 2013;25(2):552-60.
21. Robling AG, Turner CH. Mechanical signaling for bone modeling and remodeling. *Critical reviews in eukaryotic gene expression.* 2009;19(4):319-38.
22. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *The Journal of biological chemistry.* 2010;285(33):25103-8.
23. Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Seminars in Cell & Developmental Biology.* 2008;19(5):444-51.
24. Pack AM. The Association Between Antiepileptic Drugs and Bone Disease. *Epilepsy Currents.* 2003;3(3):91-5.
25. Pack A. Bone health in people with epilepsy: Is it impaired and what are the risk factors? *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association.* 2008;17(2):181-6.
26. Fitzpatrick LA. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy & Behavior.* 2004;5, Supplement 2(0):3-15.
27. Alves M, Bastos M, Leitão F, Marques G, Ribeiro G, Carrilho F. Vitamina D—importância da avaliação laboratorial. *Revista Portuguesa de Endocrinologia, Diabetes e Metabolismo.* 2013;8(1):32-9.
28. Meier C, Kraenzlin ME. Antiepileptics and bone health. *Therapeutic advances in musculoskeletal disease.* 2011;3(5):235-43.
29. Cansu A, Yesilkaya E, Serdaroğlu A, Hırfanoğlu TL, Çamurdan O, Gülbahar Ö, et al. Evaluation of Bone Turnover in Epileptic Children Using Oxcarbazepine. *Pediatric Neurology.* 2008;39(4):266-71.

30. Tekgul H, Serdaroglu G, Huseyinov A, Gökben S. Bone Mineral Status in Pediatric Outpatients on Antiepileptic Drug Monotherapy. *Journal of Child Neurology*. 2006;21(5):411-4.
31. Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2004;71 Suppl 2:S42-8.
32. Lee RH, Lyles KW, Colon-Emeric C. A review of the effect of anticonvulsant medications on bone mineral density and fracture risk. *The American journal of geriatric pharmacotherapy*. 2010;8(1):34-46.
33. Babayigit A, Dirik E, Bober E, Cakmakçı H. Adverse Effects of Antiepileptic Drugs on Bone Mineral Density. *Pediatric Neurology*. 2006;35(3):177-81.
34. Mintzer S, Boppana P, Toguri J, DeSantis A. Vitamin D Levels and Bone Turnover in Epilepsy Patients Taking Carbamazepine or Oxcarbazepine. *Epilepsia*. 2006;47(3):510-5.
35. Petty SJ, O'Brien TJ, Wark JD. Anti-epileptic medication and bone health. *Osteoporos Int*. 2007;18(2):129-42.
36. Samaniego EA, Sheth RD. Bone Consequences of Epilepsy and Antiepileptic Medications. *Seminars in Pediatric Neurology*. 2007;14(4):196-200.
37. Drezner MK. Treatment of anticonvulsant drug-induced bone disease. *Epilepsy & Behavior*. 2004;5, Supplement 2(0):41-7.
38. Öner N, Kaya M, Karasalihoğlu S, Karaca H, Çeltik C, Tütüncüler F. Bone mineral metabolism changes in epileptic children receiving valproic acid. *Journal of Paediatrics and Child Health*. 2004;40(8):470-3.
39. Verrotti A, Coppola G, Parisi P, Mohn A, Chiarelli F. Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. *Clinical Neurology and Neurosurgery*. 2010;112(1):1-10.
40. Nettekoven S, Ströhle A, Trunz B, Wolters M, Hoffmann S, Horn R, et al. Effects of antiepileptic drug therapy on vitamin D status and biochemical markers of bone turnover in children with epilepsy. *Eur J Pediatr*. 2008;167(12):1369-77.
41. Menon B, Harinarayan CV. The effect of anti epileptic drug therapy on serum 25-hydroxyvitamin D and parameters of calcium and bone metabolism—A longitudinal study. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*. 2010;19(3):153-8.
42. Ecevit Ç, Aydoğan A, Kavaklı Tü, Altinöz S. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatric Neurology*. 2004;31(4):279-82.
43. Mechica JB. Raquitismo e osteomalacia. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 1999;43:457-66.

44. Boluk A, Guzelipek M, Savlı H, Temel I, Ozişik HI, Kaygusuz A. The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patients. *Pharmacological Research*. 2004;50(1):93-7.
45. Akın Rı, Okutan V, Sarıcı Ü, Altunbaş A, Gökçay E. Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. *Pediatric Neurology*. 1998;19(2):129-31.
46. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, Penney S, Hobbs GR, Riggs JE, et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *The Journal of Pediatrics*. 1995;127(2):256-62.
47. Pack AM, Morrell MJ, Marcus R, Holloway L, Flaster E, Doñe S, et al. Bone mass and turnover in women with epilepsy on antiepileptic drug monotherapy. *Annals of Neurology*. 2005;57(2):252-7.
48. Voudris K, Moustaki M, Zeis PM, Dimou S, Vagiakou E, Tsagris B, et al. Alkaline phosphatase and its isoenzyme activity for the evaluation of bone metabolism in children receiving anticonvulsant monotherapy. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*. 2002;11(6):377-80.
49. Sheth RD. Bone health in pediatric epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2004;5, Supplement 2(0):30-5.
50. Takahashi A, Onodera K, Kamei J, Sakurada S, Shinoda H, Miyazaki S, et al. Effects of chronic administration of zonisamide, an antiepileptic drug, on bone mineral density and their prevention with alfacalcidol in growing rats. *Journal of pharmacological sciences*. 2003;91(4):313-8.
51. Parara EM, Galanopoulou PB, Rallis G, Vairaktaris E, Tesseromatis CP. Mandibular bone density and calcium content affected by long-term anticonvulsant treatment in rats. *Journal of musculoskeletal & neuronal interactions*. 2009;9(1):32-7.
52. Ciancio SG. Medications: A Risk Factor for Periodontal Disease Diagnosis and Treatment. *Journal of Periodontology*. 2005;76(11-s):2061-5.
53. Marakoglu I, Gursoy UK, Cakmak H, Marakoglu K. Phenytoin-induced gingival overgrowth in un-cooperated epilepsy patients. *Yonsei medical journal*. 2004;45(2):337-40.
54. Joshipura V. Sodium valproate induced gingival enlargement with pre-existing chronic periodontitis. *Journal of Indian Society of Periodontology*. 2012;16(2):278-81.
55. Kato T, Okahashi N, Kawai S, Kato T, Inaba H, Morisaki I, et al. Impaired Degradation of Matrix Collagen in Human Gingival Fibroblasts by the Antiepileptic Drug Phenytoin. *Journal of Periodontology*. 2005;76(6):941-50.
56. Mohammad AR, Hooper DA, Vermilyea SG, Mariotti A, Preshaw PM. An investigation of the relationship between systemic bone density and clinical periodontal status in post-menopausal Asian-American women. *International Dental Journal*. 2003;53(3):121-5.

57. Dietrich T, Joshipura KJ, Dawson-Hughes B, Bischoff-Ferrari HA. Association between serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D3 and periodontal disease in the US population. *The American journal of clinical nutrition*. 2004;80(1):108-13.
58. Von Wowern N, Westergaard J, Kollerup G. Bone mineral content and bone metabolism in young adults with severe periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology*. 2001;28(6):583-8.
59. Sultan N, Rao J. Association between periodontal disease and bone mineral density in postmenopausal women: a cross sectional study. *Medicina oral, patologia oral y cirugía bucal*. 2011;16(3):e440-7.
60. Wactawski-Wende J. Periodontal Diseases and Osteoporosis: Association and Mechanisms. *Annals of Periodontology*. 2001;6(1):197-208.
61. Sharma S, Dasroy SK. Images in clinical medicine. Gingival hyperplasia induced by phenytoin. *The New England journal of medicine*. 2000;342(5):325.
62. Majola MP, McFadyen ML, Connolly C, Nair YP, Govender M, Laher MHE. Factors influencing phenytoin-induced gingival enlargement. *Journal of Clinical Periodontology*. 2000;27(7):506-12.
63. de Oliveira RCG, Leles CR, Normanha LM, Lindh C, Ribeiro-Rotta RF. Assessments of trabecular bone density at implant sites on CT images. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2008;105(2):231-8.
64. Marquezan M, Osório A, Sant'Anna E, Souza MM, Maia L. Does bone mineral density influence the primary stability of dental implants? A systematic review. *Clinical Oral Implants Research*. 2012;23(7):767-74.
65. Miyamoto I, Tsuboi Y, Wada E, Suwa H, Iizuka T. Influence of cortical bone thickness and implant length on implant stability at the time of surgery—clinical, prospective, biomechanical, and imaging study. *Bone*. 2005;37(6):776-80.
66. Turkyilmaz I, McGlumphy E. Influence of bone density on implant stability parameters and implant success: a retrospective clinical study. *BMC Oral Health*. 2008;8(1):32.
67. Amorim MAL, Takayama L, Jorgetti V, Pereira RMR. Comparative study of axial and femoral bone mineral density and parameters of mandibular bone quality in patients receiving dental implants. *Osteoporos Int*. 2007;18(5):703-9.
68. Turkyilmaz I, Tozum T, Tumer C. Bone Density Assessments of Oral Implant Sites Using Computerized Tomography. *J Oral Rehabil*. 2007;34:267 - 72.
69. Becker W, Hujoel PP, Becker BE, Willingham H. Osteoporosis and Implant Failure: An Exploratory Case-Control Study. *Journal of Periodontology*. 2000;71(4):625-31.

70. Nicholas JM, Ridsdale L, Richardson MP, Grieve AP, Gulliford MC. Fracture risk with use of liver enzyme inducing antiepileptic drugs in people with active epilepsy: Cohort study using the General Practice Research Database. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association*. 2013;22(1):37-42.
71. Mattson RH, Gidal BE. Fractures, epilepsy, and antiepileptic drugs. *Epilepsy & Behavior*. 2004;5, Supplement 2(0):36-40.
72. Tsiropoulos I, Andersen M, Nymark T, Lauritsen J, Gaist D, Hallas J. Exposure to antiepileptic drugs and the risk of hip fracture: A case-control study. *Epilepsia*. 2008;49(12):2092-9.
73. Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk – a meta-analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2005;112(5):277-86.
74. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture Risk Associated with Use of Antiepileptic Drugs. *Epilepsia*. 2004;45(11):1330-7.
75. Lamberts RJ, Blom MT, Novy J, Belluzzo M, Seldenrijk A, Penninx BW, et al. Increased prevalence of ECG markers for sudden cardiac arrest in refractory epilepsy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2014.

## **ANEXOS**

*ANEXO 1*

Declaração de autoria do trabalho apresentado

A

## DECLARAÇÃO

### Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica

Declaro que o presente trabalho, no âmbito da Monografia de Investigação/Relatório de Atividade Clínica, integrado no MIMD, da FMDUP, é da minha autoria e todas as fontes foram devidamente referenciadas.

17/04/2014

Paula Ramalho  
O / A investigador(a)

*ANEXO 2*

Parecer do Orientador para entrega definitiva do trabalho apresentado

**PARECER**  
**(Entrega do trabalho final de Monografia)**



Informo que o Trabalho de Monografia desenvolvido pelo(a)  
Estudante Leana Patrícia Martins Ramalho  
com o título: Efeito dos anti-epiléticos no metabolismo ósseo  
está de acordo com as regras estipuladas na FMDUP, foi por mim conferido e  
encontra-se em condições de ser apresentado em provas públicas.

17/07/2014

O(A) Orientador(a)

Prof. Regina