

## ANTIEPILÉTICOS E SUA INTERFERÊNCIA NO METABOLISMO DA VITAMINA D E CÁLCIO

Eudes Neves dos Santos Júnior<sup>1</sup>; Letícia Lacerda Dantas<sup>2</sup>;  
Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup> Regiménia Maria Braga de Carvalho<sup>3</sup>

- 1- Centro Universitário Maurício de Nassau, eudesejota@gmail.com
- 2- Centro Universitário Maurício de Nassau, leticialdantas@gmail.com
- 3- Universidade Estadual da Paraíba, regimeniacarvalho@fiepb.org.br

### Resumo

O consumo balanceado e equilibrado de nutrientes se faz importante em todo o estágio da vida, sabe que eles são elementos chave para a manutenção e equilíbrio entre o estado de saúde e inúmeras doenças. Vários são os fatores que podem interferir na biodisponibilidade de micronutrientes, como exemplo o uso de fármacos para o tratamento de diversas doenças. O tratamento da Epilepsia é realizado através das Drogas Antiepiléticas, estando diretamente relacionados com os mecanismos de ativação da vitamina D, que é um componente essencial para a absorção e biodisponibilidade do mineral cálcio, nutrientes esses em conjunto responsáveis pela saúde e manutenção óssea. O nutricionista é o profissional capaz de através de a alimentação garantir e minimizar tais carências nutricionais relacionados ao uso das Drogas Antiepiléticas, levando o indivíduo a manutenção e recuperação da saúde, levando o indivíduo a ter uma mais qualidade de vida. O objetivo é apresentar a relação da biodisponibilidade de Vitamina D e Cálcio e sua relação fármaco-nutriente na administração de antiepiléticos.

**Palavras-chave:** Biodisponibilidade, Fármaco-Nutriente, Interação.

### Introdução

A epilepsia é uma condição crônica caracterizada pela ocorrência de eventos clínicos recorrentes denominados de crises epiléticas, que ocorrem na ausência de uma doença tóxico-metabólica ou febril (ENGEL, 1989). Os conjuntos de alterações causadas pelas excessivas e desordenadas descargas paroxísticas sobre os neurônios são as característica dessa doença crônica ocasionando as crises. As crises epiléticas são classificadas em crises parciais, as quais envolvem uma pequena parte do cérebro, e generalizadas, as quais acometem os dois hemisférios cerebrais.

As drogas antiepiléticas começaram a ser usadas no tratamento dos quadros de epilepsia por volta de 1857. Hoje, já existem inúmeros fármacos presentes no mercado para o tratamento dos mais diversos eventos epiléticos. Os DAE têm seus mecanismos de ação como: bloqueadores de canais de sódio, cálcio ou canais de potássio, inibição mediada por GABA, e bloqueador de glutamato (BARTOLIN, 2009). Os principais fármacos para o tratamento da epilepsia são: Fenitoína, Carbamazepina, Fenobarbital, Lamotrigina, Oxcarbazepina, Topiramato, entre outros.

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

[www.conbracis.com.br](http://www.conbracis.com.br)

Pacientes epiléticos crônicos geralmente passam o resto da vida dependente das drogas antiepiléticas (DAE), tratamento com duração de 20, 30 anos ou mais. O tratamento crônico com DAE pode afetar o metabolismo mineral ósseo. O fármaco também pode atuar sobre o metabolismo da vitamina D, interferindo na sua hidroxilação para forma ativa, gerando um composto inativo (CHRISTLANSEN et al., 1973; HAHN et al., 1975; WEINSTEIN et al., 1984; GOUGH et al., 1986; FARHAT et al., 2002; SATO et al., 2001).

Quando ingeridos, o cálcio e a vitamina D passam por diversos mecanismos que interagem durante o processo de absorção. Existe essa relação entre a deficiência da absorção destes nutrientes e a saúde óssea, o que desperta a importância de se entender a ação das drogas antiepiléticas sobre a biodisponibilidade desses nutrientes para o ser humano. Assim, o presente estudo teve como principal objetivo descrever os principais fatores associados ao uso de Antiepiléticos a interação entre as Drogas Antiepiléticas e a biodisponibilidade da Vitamina D e Cálcio.

## **Metodologia**

O presente estudo teve por finalidade investigar e compilar as possíveis interações entre medicamentos versus nutrientes, em especial Vitamina D e Cálcio e as drogas antiepiléticas. Para isto, realizou-se um estudo exploratório a partir das bases de dados Scielo, Medline, e Pubmed, além do direcionador Google Academic. No período de dezembro de 2017 a maio de 2018. Utilizados os termos para a seleção da bibliografia do estudo foram: medicamentos, biodisponibilidade, efeitos colaterais e reações adversas relacionadas a medicamentos, interferência, metabolismo ósseo, Vitamina D.

## **Resultados e Discussão**

### **Epilepsia**

Segundo Texeira (2015) a epilepsia é uma doença que é relatada desde a antiguidade, e ao longo do tempo suas definições foram sofrendo inúmeras modificações. Atualmente a epilepsia é tida como uma doença relacionada ao sistema neurológico, caracterizada por episódios recorrentes de ataques convulsionantes, ocasionadas por descargas elétricas anormais e excessivas de diversos neurônios.

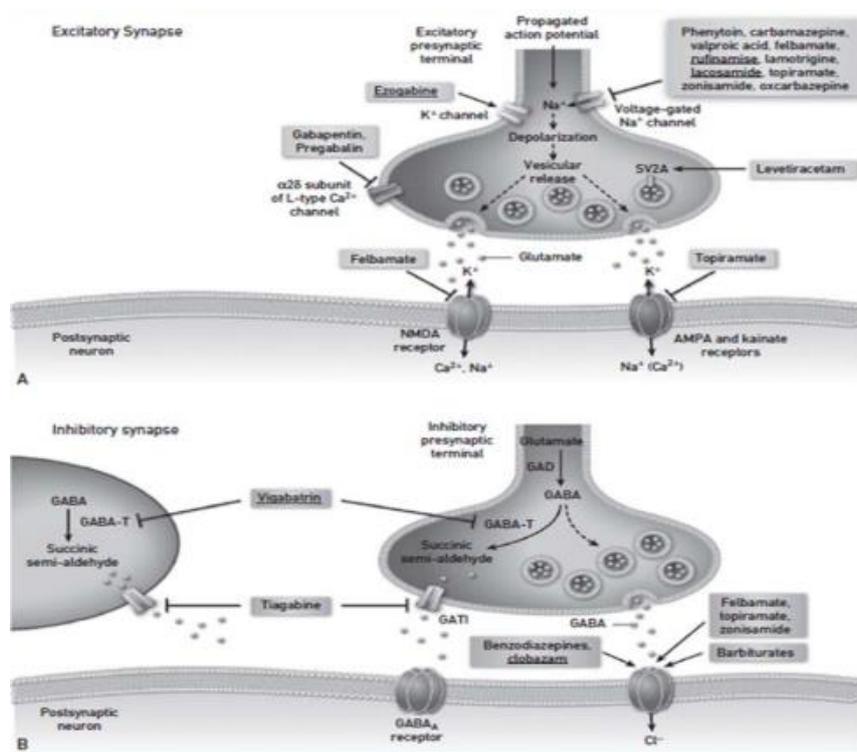
A epilepsia é uma grande questão de saúde pública em todo mundo, estudos mostram que cerca de 1% da população mundial é diagnosticada com essa patologia, sendo 30% dessa população total apresentando crises epiléticas recorrentes mesmo com o tratamento medicamentoso (BRASIL, 2015).

O diagnóstico é feito através de exames clínicos e complementares, onde o profissional através da triagem do histórico das crises, hereditariedade, traumas e demais complicações neurológicas e com o auxílio do exame complementar de eletroencefalografia (EEG), ressonâncias e tomografia do encéfalo e crânio levando a um diagnóstico mais preciso (BRASIL,2015).

O tratamento é feito a partir do uso de drogas antiepiléticas que tem como objetivo proporcionar ao usuário uma melhor qualidade de vida, onde o mesmo passe a apresentar cada vez menos crises e ataques epiléticos com uma menor frequência ou até excluí-los. Os fármacos antiepiléticos atuam em diversos seguimentos do sistema nervoso central: bloqueadores dos canais de sódio ou de cálcio, inibidores da GABA, entre outros (TEXEIRA, 2015).

Os principais fármacos utilizados para o tratamento são: Carbamazepna, Clobazam, Etossuximida, Fenitoína, Fenobarbital, Gabapentina, entre outros.

**Figura 1.** Ação dos fármacos Antiepiléticos



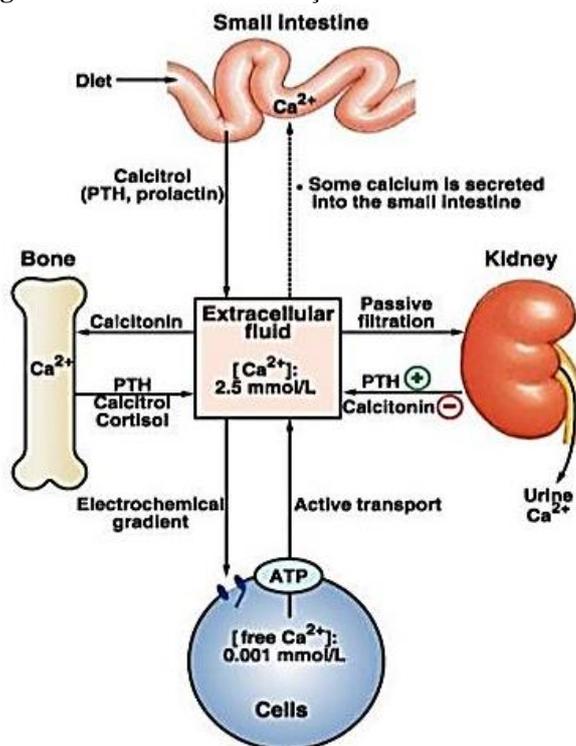
Fonte: Sirven et al., 2012, p 881

## Metabolismo do Cálcio

O cálcio é um micronutriente fundamental para o organismo, como não é produzido endogenamente é essencial manter uma dieta equilibrada com relação a esse mineral. São ricas as fontes de cálcio, principalmente leite e derivados, mas grande parte da população não atinge através da dieta as recomendações de ingestão diária, não só na alimentação, mas não é só a alimentação que influencia nos níveis normais de cálcio, existem diversos fatores que interferem a sua biodisponibilidade, tais como: interação nutriente-nutriente e interação fármaco-nutriente, nesse segundo caso dando ênfase aos antiepiléticos (DIAS, 2009).

A absorção do cálcio envolve vários fatores: vitamina D, ATP, fosfatase, proteína, solubilidade, entre outros (figura 2). E sua absorção se dar em três principais etapas: intraluminal, intracelular e a plasmática. A absorção de cálcio tem relação com a quantidade de ingesta, níveis plasmáticos do nutriente e saturação. Se a ingesta é baixa, a absorção é alta, quando ingerido em altas quantidades a absorção é menor, pois depende de um mecanismo de saturação. O mais recomendado é que sejam ingeridas durante o dia em cada refeição várias porções de fontes que contenha cálcio, de preferencia no mínimo 3 porções/dia (COSTA; MARTINO, 2013).

Figura 2. Mecanismo de absorção do cálcio.



Fonte: Google Imagens

O transporte celular de cálcio ocorre principalmente no duodeno e jejuno proximal, sendo em menor quantidade no cólon proximal, pouco ocorrendo no jejuno distal e no íleo, pela ausência de sistemas carreadores específicos dependentes de vitamina D3 e pH adequado nestes segmentos (Colston KW, 1994).

No plasma sua concentração é regulada pelo sistema vitamina D e paratormônio – PTH, quando os níveis de concentração estão baixos a paratireoide é estimulada a secretar PTH que estimula a hidroxilação nos rins da vitamina D, para sua forma ativa, a qual tem a função de aumentar a absorção intestinal de cálcio, aumenta a mobilização óssea de cálcio e a reabsorção renal (COSTA; MARTINO, 2013). Quando os níveis plasmáticos estão elevados, a tireoide secreta a calcitonina, diminuindo a absorção de cálcio, inibindo a ativação da vitamina D, e aumenta a excreção renal do mineral.

### **Metabolismo da Vitamina D**

O Calciferol - Vitamina D é um hormônio esteroide, diretamente ligado à saúde óssea, pois é um fator importante na absorção e reabsorção do cálcio. Pertencente ao grupo das vitaminas lipossolúveis, encontrada nas formas de Vitamina D2 (ergocalciferol) e Vitamina D3 (colecalfiferol). Podem ser obtidas de fontes exógenas através da alimentação (D2), e também de forma endógena, sintetizada na pele quando exposto aos raios ultravioletas - UVB (D3), fatores que bloqueiam essa exposição aos raios UVB D3: como sombra, roupas, protetor solar interverem no metabolismo da vitamina para a sua forma ativa (MOREIRA; SANT'ANA, 2013).

Quando obtida através da exposição à luz solar e ingerida na dieta, a vitamina D na sua forma inativa se liga a proteína transportadora de vitamina D – VTD, transportada até o fígado onde sofre sua primeira hidroxilação para a forma 25- hidroxicolecalciferol, forma essa que é armazenada no fígado quando os níveis plasmáticos de vitamina D estão normais. Após essa primeira hidroxilação a vitamina D é transportada para os rins, e pela ação da enzima 1-alfa-hidroxilase a vitamina sofre mais uma hidroxilação, dando origem a sua forma ativa, o calcitriol – 1,25(OH)<sub>2</sub>, a partir daí o calcitriol podem exercer suas diversas funções endócrinas (CHAGAS; MARTINI, 2013).

### **Antiepiléticos e Vitamina D e Cálcio**

A vitamina D é um fator importante para a saúde óssea, ela é responsável por regular a concentração de cálcio no organismo, para isso é necessário que ela esteja em sua forma ativa para exercer as funções de manutenção da calcemia, mineralização e remodelação óssea, ela aumenta a absorção do cálcio intestinal e a nível glomerular e reabsorção de cálcio através da retirada do mineral da matriz óssea (COSTA; MARTINO, 2013).

As DAE como: fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, agem no metabolismo da Vitamina D. São drogas hepáticas que induz a enzima CP450 responsável pela conversão de produtos lipossolúveis em hidrossolúveis aumentando a excreção renal desses compostos. Droga essa a qual interverem na hidroxilação hepática do calciferol, catabolizando e dando origem a um produto inativo, o qual é eliminado. Efeito este que está diretamente ligado ao aproveitamento do cálcio, aumentando sua excreção (BORGE, 2018).

A diminuição da biodisponibilidade da vitaminam D e cálcio gera o quadro de hipocalcemia, levando a paratireoide estimular a produção e liberação do paratormônio na tentativa de normalizar os níveis séricos de cálcio ocasionando a reabsorção e levando a perda de massa óssea (KULAK, 2003).

Logo, mesmo em pessoas que na ingesta consiga atingir quantidades adequadas desses nutrientes, os antiepiléticos levam a diminuição da absorção de calciferol e cálcio. Os usos crônicos das DAE podem causar em crianças raquitismo, nos adultos, doenças como: osteomalácia caracterizada pela baixa biodisponibilidade de cálcio, causando o amolecimento do tecido ósseo para que haja a reabsorção do cálcio, além de osteoporose, osteopenia (RIZZUTTI et al., 2006).

Desta forma, torna-se indispensável o acompanhamento nutricional, visto que o nutricionista é o profissional responsável por garantir, prevenir, manter e recuperar o estado nutricional do individuo. No entanto, com relação aos pacientes que fazem o tratamento com DAE, deve-se ser dada maior atenção a esses dois micronutrientes, para tentar manter o equilíbrio entre o metabolismo do cálcio e Vitamina D e a prevenção das complicações de suas carências.

Estudos já mostra a relação da eficácia da prescrição de Dietas Cetogênicas como opção não medicamentosa para controle da epilepsia refratária. As dietas Cetogênicas são constituídas por quase 90% de lipídio, e os demais macronutrientes em proteínas e carboidratos, ela tem como função induzir a formação dos corpos cetônicos ocasionada pela mínima oferta de carboidratos. Uma das justificativas da Dieta Cetogênica ser eficaz para a

Epilepsia, é a alteração do pH cerebral por conta da restrição de carboidratos, alteração de neurotransmissores, entre outros (VASCONCELOS, 2016).

## Conclusão

Notou-se relevante o conhecimento a respeito da interação fármaco nutriente, principalmente nos prejuízos a saúde quando se é necessário fazer o uso da droga por um longo período de tempo. Viu-se que as DAEs estão diretamente relacionadas com o metabolismo da Vitamina D, e a absorção de Cálcio e sua relação com a saúde óssea dos pacientes que fazem o uso crônico dos antiepiléticos. Vale sempre analisar qual o tratamento farmacológico seja mais adequado a esse paciente portador da enfermidade, visando contribuir para o seu tratamento e também tentando manter em equilíbrio os diversos fatores que estão sujeitos a interagir com o seu estado de saúde. E o primordial, o nutricionista em âmbito de seus conhecimentos, é aliado para combater e controlar as perdas e as carências nutricionais ocasionadas pelas Drogas Antiepiléticas.

## Referências

BARTOLINI, Luiz Gustavo C.; KULAK, Carolina A. M.; BORBA, Victoria Z. C.. Efeitos endócrinos e metabólicos das drogas antiepiléticas. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, Curitiba, v. 7, n. 53, p.795-803, out. 2009.

BOGER, Beatriz et al. MEDICAMENTOS SUJEITOS A CONTROLE ESPECIAL MAIS UTILIZADOS EM CENTROS DE ATENÇÃO PSICOSSOCIAL EM UMA CIDADE DO PARANÁ. **Visão Acadêmica**, v. 18, n. 4, 2018.

Bourdeau JE, Attie MF: **Calcium metabolism. In Maxwell & Kleman's: Clinical disorders fluids and eletrolites metabolism**, 5th ed, McGraw Hill, 1994, p. 243-306.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Epilepsia: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas**. 2015. Disponível em: <http://portalarquivos2.saude.gov.br/images/pdf/2015/dezembro/01/PT-SAS-N---1319-Epilepsia-RETIFICADA.pdf>. Acesso em: 20/04/2018.

CHAGAS, Carlos Eduardo Andrade; MARTINI, Lígia Araújo. Vitamina D. In: COZZOLINO, Silvia M. Franciscato; COMINETTI, Cristiane. **Bases**

**Bioquímicas** e **Fisiológicas** da  
**Nutrição:** Nas diferentes fases da vida, na saúde e na doença. Barueri: Manole, 2013. Cap. 19. p. 413-426.

Colston KW, Mackay AG, Finlayson C, Wu JCY, Maxwell JD: **Localisation of vitamin D receptor in normal human duodenum and in patients with coeliac disease.** Gut 35: 1219-1225, 1994.

COSTA, Neusa Maria Brunoro; MARTINO, Hércia Stampini Duarte. Biodisponibilidade de Minerais: Cálcio. In: SILVA, Sandra Maria Chemin Seabra da; MURA, Joana D'arc Pereira. **Tratado de Alimentação, Nutrição e Dietoterapia.** 2. ed. São Paulo: Roca, 2013. Cap. 5. p. 103-133.

DIAS, Marta Maria da Rocha et al. O perfil nutricional do doente com epilepsia: comparação com outras patologias neurológicas: Trabalho de Investigação: The nutritional profile of the patient with epilepsy: comparison with other neurological disorders. 2009.

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

FELDKAMP J, BECKER A, WITTE OW, SCHARFF D, SCHERBAUM WA. **Longterm anticonvulsant therapy leads to low bone mineral densityevidence for direct effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells.** Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2000; 108(1):37-43.

KARBACH U: **Neuere befunde über mechanismen und regulation des intestinalen kalziuntransport.** Z Gastroenterol 32: 500-513, 1994.

KULAK, Carolina Aguiar Moreira. **AVALIAÇÃO DA DENSIDADE MINERAL ÓSSEA E DOS NÍVEIS SÉRICOS DE 25 OH VITAMINA D EM USUÁRIOS CRÔNICOS DE DROGAS ANTIEPILÉPTICAS.** 2003. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Pós-graduação em Medicina Interna, Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2003.

MOREIRA, Ana Vlândia Bandeira; SANT'ANA, Helena Maria Pinheiro. Vitaminas: Vitaminas Lipossolúveis. In: SILVA, Sandra Maria Chemin Seabra da; MURA, Joana D'arc

(83) 3322.3222

contato@conbracis.com.br

[www.conbracis.com.br](http://www.conbracis.com.br)

Pereira. **Tratado de Alimentação, Nutrição e Dietoterapia**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2013. Cap. 4. p. 81-87.

MOURA, Mirian Ribeiro Leite; REYES, Felix Guillermo Reyes. Interação fármaco-nutriente: uma revisão. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 2, n. 15, p.223-238, maio 2002.

RAMALHO, Joana Patrícia Martins. **EFEITO DOS ANTIEPILÉTICOS NO METABOLISMO ÓSSEO**. 2014. 30 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Odontologia, Odontologia, Universidade do Porto, Parelhal, 2014.

RIZZUTTI, Sueli et al. Avaliação do perfil metabólico, nutricional e efeitos adversos de crianças com epilepsia refratária em uso da dieta cetogênica. *Revista de Nutrição*, 2006. Salvi RM, Magnus K. Interação fármaco-nutriente: desafio atual da farmacovigilância. Porto Alegre: Edipucrs; 2014. 152 p.

SILVA, Alexsandro Macedo; POLTRONIERI, Fabiana. Medicamentos e Aspectos Nutricionais: Anticonvulsivantes. In: SILVA, Sandra Maria Chemin Seabra da; MURA, Joana D'arc Pereira. **Tratado de Alimentação, Nutrição e Dietoterapia**. 2. ed. São Paulo: Roca, 2013. Cap. 29. p. 547-562.

SIRVEN, Joseph I. et al. Antiepileptic drugs 2012: recent advances and trends. In: **Mayo Clinic Proceedings**. Elsevier, 2012. p. 879-889. recente Advances and Trends. MayoClinic. 87(9).

TEXEIRA, Liliane Sofia Martins. **Contribuição do tratamento com fármacos antiepiléticos para o declínio cognitivo na epilepsia**. 2015. Dissertação (Mestrado em ciências farmacêuticas) – Universidade Lusófona Humanidades e Tecnologias, Lisboa.

Thomas MK, Demay MB. **Vitamin D deficiency and disorders of vitamin D metabolism**. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2000;29(3):611-27. 10. Address DL, Ozuna J, Tirschwell D, G.

VASCONCELOS, Carla. **Dieta Cetogénica-Abordagem Nutricional**. *Revista Nutricias*, n. 22, p. 16-19, 2014.