

EPILEPSIA NA MULHER

ADAPTAÇÃO DE MARIA LUIZA G. DE MANREZA

Médica do Departamento de Neurologia da
Universidade de São Paulo

Este texto resulta de uma adaptação do Curso sobre Epilepsia e Mulher, de Andrew G. Herzog, com duração de duas horas, na IV Latin American Summer School on Epilepsy (LASSE, 2010). Para sua elaboração, também se utilizaram as publicações do autor listadas no final do artigo. A LASSE é uma Escola de Verão em Epilepsia do Programa Educacional da International League against Epilepsy e tem como idealizador e coordenador o Prof. Esper Abrão Cavalheiro.



*Conferência de professor Andrew G. Herzog
na LASSE, em 6 de fevereiro de 2010, no
Centro de Convenções Santa Mônica, em
Guarulhos, São Paulo*

ANDREW G. HERZOG

Diretor da Unidade de Neuroendocrinolo-
gia de Harvard
Beth Israel Deaconess Medical Center
Boston, Massachusetts, Estados Unidos

| | |
|---|-----------|
| EPILEPSIA NA MULHER | 5 |
| EPILEPSIA E OS CICLOS HORMONAIS | 5 |
| O QUE É A EPILEPSIA CATAMENIAL | 5 |
| PRINCIPAIS CAUSAS | 7 |
| <i>PROPRIEDADES NEUROATIVAS DOS ESTEROIDES</i> | 7 |
| <i>VARIAÇÕES DOS NÍVEIS DE ESTEROIDES</i> | 8 |
| <i>SENSIBILIDADE DE ÁREAS CEREBRAIS</i> | 12 |
| <i>FREQUÊNCIA</i> | 13 |
| TRATAMENTO | 14 |
| <i>DIAGNÓSTICO</i> | 14 |
| <i>TERAPIA HORMONAL COM PROGESTERONA</i> | 15 |
| <i>OUTRAS TERAPIAS HORMONAIS</i> | 20 |
| <i>TERAPIAS NÃO HORMONAIS</i> | 21 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS | 22 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 23 |
| RITMO ULTRADIANO E DISTÚRBIOS DE REPRODUÇÃO EM MULHERES COM EPILEPSIA | 25 |
| DEFINIÇÃO | 25 |
| FREQUÊNCIA | 27 |
| CLÍNICA | 28 |
| ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA | 31 |
| FATORES NEUROENDÓCRINOS | 31 |
| EFEITO DA EPILEPSIA NA SECREÇÃO HORMONAL | 35 |
| BASES PARA A ASSIMETRIA QUANTO À LATERALIDADE NA FUNÇÃO NEUROENDÓCRINA | 41 |
| EFEITO DAS DROGAS ANTIÉPILEPTICAS NOS NÍVEIS DE HORMÔNIOS REPRODUTIVOS | 43 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS | 45 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 46 |

EPILEPSIA NA MULHER

EPILEPSIA E OS CICLOS HORMONAIIS

A epilepsia catamenial é um tema interessante, mas pouco conhecido. As principais questões que devem ser respondidas são: 1) o que é a epilepsia catamenial; 2) quais suas principais causas; 3) com que frequência ocorre; 4) finalmente, como tratá-la.

O que é a epilepsia catamenial

Textos clássicos de médicos gregos já faziam referência ao agravamento das crises epiléticas no período menstrual. O próprio termo catamenial deriva do grego, *kataménion*, que significa mensal.

O comportamento das crises epiléticas na mulher determina a definição de epilepsia catamenial. Na maioria dos homens e das mulheres com epilepsia as crises não ocorrem aleatoriamente (Tauboll, 1991), mas sim em *clusters*, em mais da metade dos pacientes (Almqvist et al., 1955; Tauboll et al., 1991; Fowler et al., 2006). Tais *clusters* mostram periodicidade em 35% nas mulheres e em 29% nos homens (Almqvist, 1955). Em mulheres, as crises em *clusters* podem estar relacionadas ao ciclo menstrual o que caracteriza a epilepsia catamenial (Laidlaw, 1956; Herzog et al., 1997; 2004).

Questiona-se se o termo epilepsia catamenial deveria aplicar-se apenas às crises epiléticas que ocorrem predominantemente próximas ao período menstrual ou àquelas que ocorrem imediatamente antes ou ao longo da menstruação (Miziara, 2005). Herzog et al. (1997) acreditam que a epilepsia catamenial deve ser entendida como a exacerbação das crises epiléticas, em duas ou mais vezes o período basal, durante fases particulares do ciclo menstrual.

Na literatura, vários trabalhos confirmam a epilepsia catamenial. Fowler et al. (2005), ao avaliarem 75 mulheres com epilepsia, observaram que na maioria delas (53,3%) as crises ocorriam em *clusters* (Gráfico 1).

Fowler et al. (2006) avaliaram 100 mulheres com epilepsia focal durante três ciclos menstruais (292 ciclos) e puderam verificar que a distribuição da frequência das crises e dos dias com crises variou amplamente durante o ciclo, e os índices mais altos ocorreram no período perimenstrual (dia 1) e os mais baixos, nos períodos lúteo médio e folicular médio (dias 7 e 8) (Tabela 1).

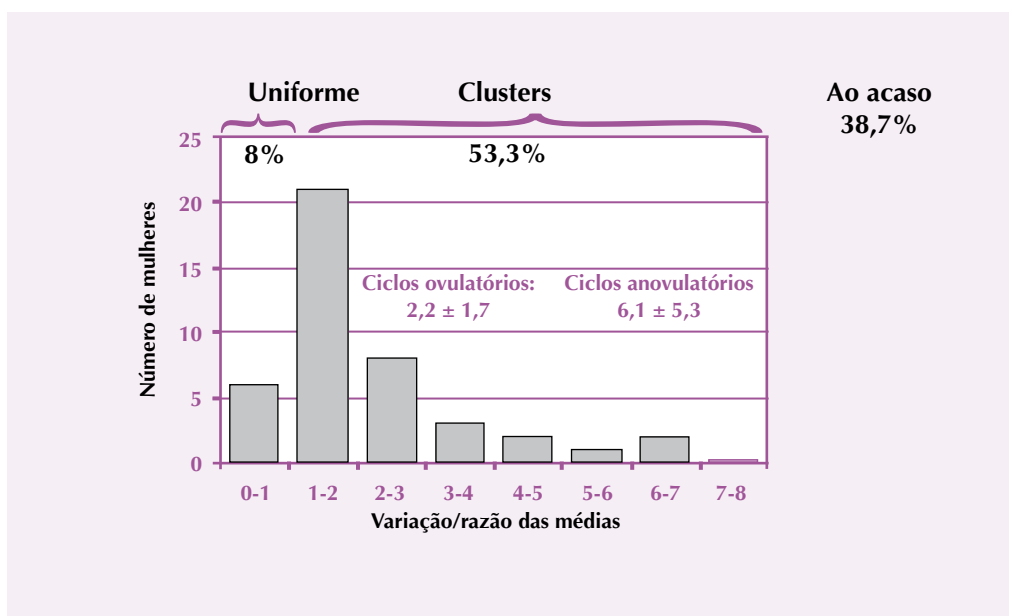


Gráfico 1. Distribuição das crises em 75 mulheres com epilepsia.

Tabela 1. Distribuição das crises durante o ciclo menstrual em 292 ciclos de 100 mulheres

| | Média diária da frequência de crises | Proporção de ciclos com crises |
|--------|--------------------------------------|--------------------------------|
| Dia 1 | ,68 | ,33 |
| Dia -8 | ,30 | ,17 |

Principais causas

A epilepsia catamenial deve-se a: a) propriedades neuroativas dos esteroides reprodutivos; b) variação dos níveis desses esteroides durante o ciclo menstrual; c) sensibilidade de áreas cerebrais a esses esteroides.

Propriedades neuroativas dos esteroides

Os esteroides neuroativos são capazes de modificar a atividade neuronal. Os neuroesteroides, sintetizados em órgãos periféricos ou no cérebro, onde são formados a partir de precursores principalmente da glia, ligam-se e modulam os receptores de membrana que regulam os canais iônicos, bem como os receptores intracelulares que regulam a expressão gênica (Figura 1).

O estradiol inibe o ácido gama-aminobutírico (GABA) e potencializa a transmissão glutamatérgica (Smith, 1989), o que eleva o metabolismo neuronal e a frequência das descargas epiléticas. Ainda, promove o efeito de abrasamento em animais, bem como a ocorrência de crises clínicas (Tabela 2). Por outro lado, metabólitos da progesterona, como a alopregnanolona, atuam como moduladores alostéricos positivos no receptor $GABA_A$, facilitando a abertura dos canais de cloro e prolongando a ação inibitória do GABA sobre os neurônios (Figura 2). A progesterona reduz o metabolismo hormonal e a frequência das descargas e, em estudos experimentais suprime o efeito do abrasamento, as descargas epileptiformes, bem como as crises clínicas (Tabela 2). Estudos em animais mostram que o uso crônico da progesterona reduz os espinhos dendríticos dos neurônios da região CA1 do hipocampo e as sinapses excitatórias.

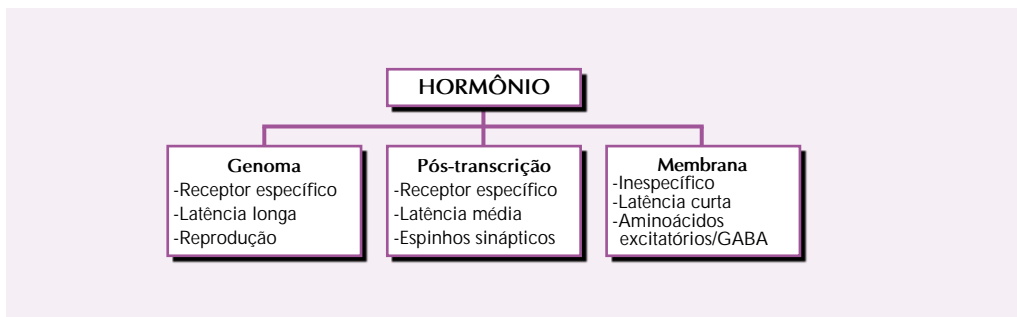


Figura 1. Mecanismos de ação dos hormônios.

Tabela 2. Efeitos dos esteroides reprodutivos em epilepsia

| ❖ <u>Estrógeno:</u> | ❖ <u>Progesterona:</u> |
|----------------------|------------------------|
| ↓GABA | ↑GABA |
| ↑Glutamato | ↓Glutamato |
| ↑Metabolismo | ↓Metabolismo |
| ↑Deflagração celular | ↓Deflagração celular |
| ↑Abrasamento | ↓Abrasamento |
| ↑Crises | ↓Crises |

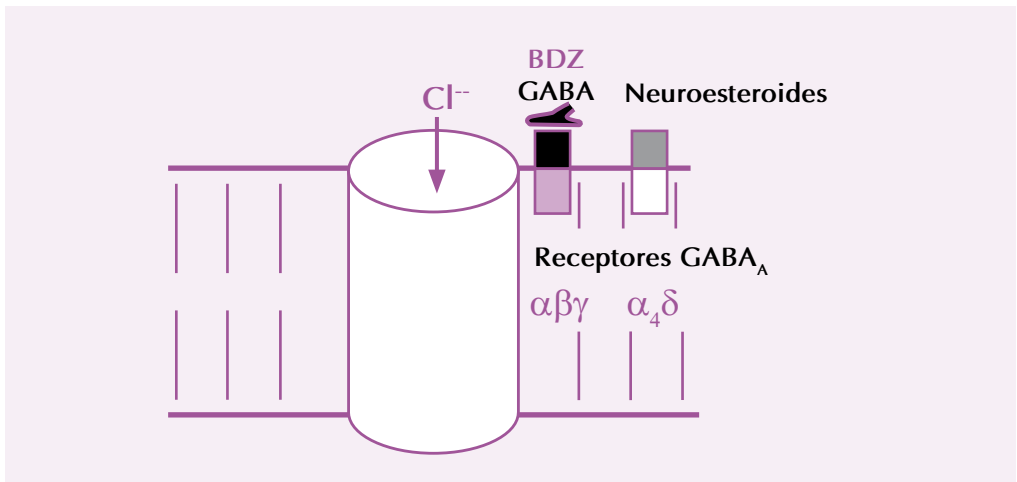


Figura 2. Mecanismo de ação dos neuroesteroides.

Variações dos níveis de esteroides

Variações fisiológicas na secreção endócrina durante o ciclo menstrual influenciam a ocorrência de crises epiléticas (Herzog et al., 1997). Nos ciclos ovulatórios, a frequência de crises mostra correlação positiva estatisticamente significativa com a relação estradiol/progesterona. Essa correlação é mais alta durante os dias que precedem a ovulação e a menstruação e diminui nos períodos inicial e médio da fase lútea.

Tem-se atribuído o aumento de crises na fase pré-menstrual à falta do efeito protetor da progesterona e de seu metabólito (3α , 5α -Tetrahydroprogesterone - THP) no hipocampo. Outro fator que parece contribuir para a exacerbação das crises epiléticas é a redução dos níveis séricos das drogas antiepiléticas (DAEs). Esteroides gonadais e algumas das DAEs (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital e topiramato) são metabolizados no fígado, no mesmo sistema microssomal. A diminuição da secreção dos esteroides gonadais no período pré-menstrual permite o aumento no metabolismo dessas DAEs e consequente diminuição dos seus níveis séricos. Exacerbações no meio do ciclo podem ser devidas ao aumento pré-ovulatório do estrógeno desacompanhado de incremento da progesterona. Por outro lado, as crises epiléticas são menos comuns durante o período médio da fase lútea, quando os níveis de progesterona são mais elevados.

Ciclos de fase lútea anormal devem-se à secreção anormalmente baixa de progesterona durante a segunda metade do ciclo, independente se a ovulação ocorre. Podem ser documentados pela falta de aumento da temperatura corporal basal, pelo nível baixo de progesterona e por biópsia que mostra o endométrio hipodesenvolvido, oito a dez dias após a ovulação. Nesse ciclo, a relação sérica estradiol/progesterona aumenta e a frequência das crises tende a ser maior do que a dos ciclos ovulatórios normais.

Com base nas propriedades neuroativas dos esteroides gonadais, na variação cíclica natural das concentrações séricas de estradiol e de progesterona e na observação clínica, Herzog et al. (1997) propuseram a existência de três padrões de exacerbação de crises devido a variações hormonais: durante ciclos ovulatórios normais, o perimenstrual (padrão catamenial 1, C1) e o periovulatório (padrão catamenial 2, C2); durante ciclos de fase lútea inadequada, o lúteo, ou seja, toda a segunda metade do ciclo (padrão catamenial 3, C3) (Figura 3). No padrão perimenstrual (C1) o aumento de crises deve-se à queda dos níveis de progesterona com predomínio do estrógeno; no periovulatório(C2), ao pico de estrógenos; e, no lúteo (C3), aos níveis de estrógeno que se mantêm elevados durante toda a segunda metade do ciclo.

Herzog et al. (1997) avaliaram os padrões de epilepsia catamenial por eles propostos em 184 mulheres, de 18 a 45 anos, com epilepsia focal refratária. Nessas

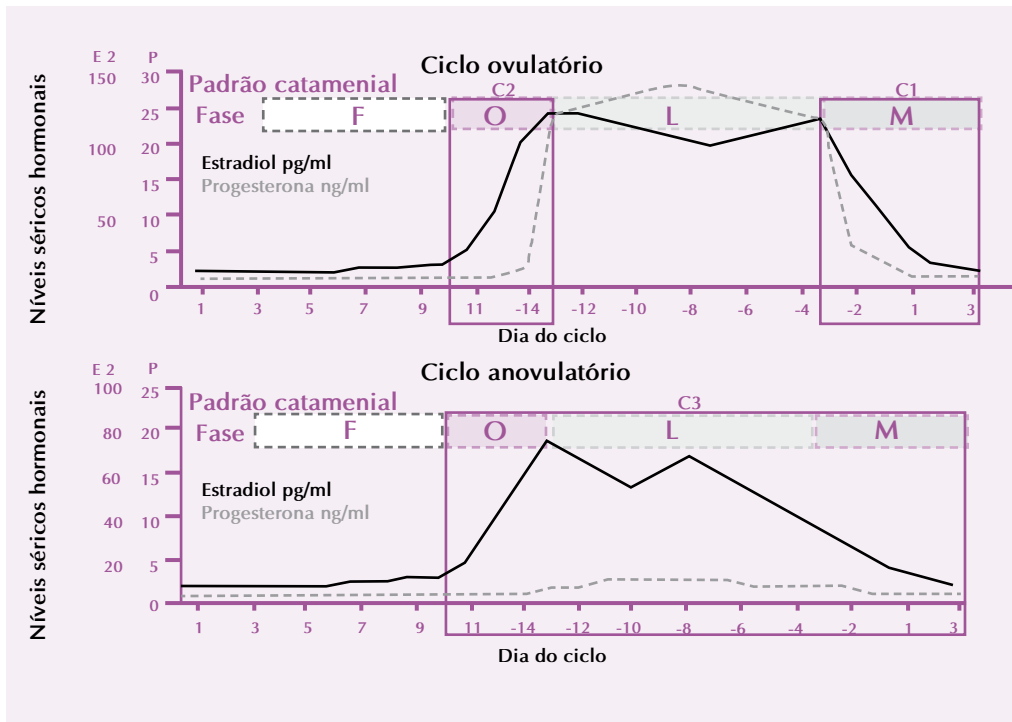


Figura 3. Os três padrões de epilepsia catamenial.

mulheres que agendaram suas crises e os dias de suas menstruações, colheu-se o nível sérico de progesterona no período médio da fase lútea (dia 22). Os ciclos foram divididos em quatro fases: menstrual (M), do dia - 3 ao + 3; folicular (F), do dia 4 ao 9; ovulatório (O), do dia 10 ao -13; e lúteo (L), do -12 ao -4. Eles observaram que das 1.324 crises contabilizadas em 98 ciclos ovulatórios, a ocorrência de crises foi significativamente maior durante as fases menstrual e ovulatória (Figura 4). Por outro lado, das 1.523 crises presentes em 86 ciclos anovulatórios, a ocorrência foi significativamente mais baixa na fase folicular (Figura 5). Ainda que 71,4% das mulheres com ciclos ovulatórios e 77,9% das com fase lútea anormal tenham apresentado aumento na frequência das crises em relação a um dos três períodos definidos para a epilepsia catamenial, cerca de um terço das mulheres apresentaram pelo menos o dobro de incremento na frequência diária de crises. Diante disso, os autores propuseram aumento de pelo menos duas vezes na frequência de crises

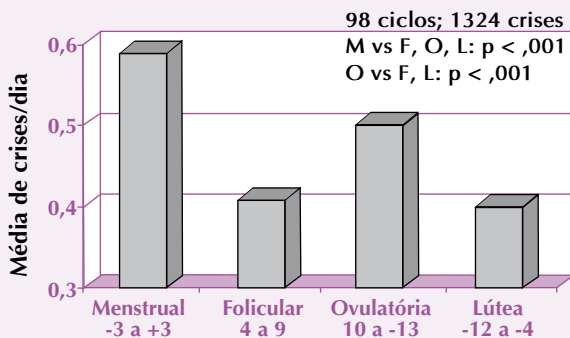


Figura 4. *Frequência das crises ao longo do ciclo em pacientes com ciclos ovulatórios.*

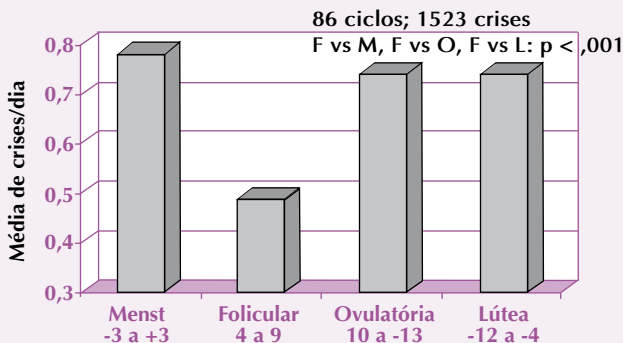


Figura 5. *Frequência das crises ao longo do ciclo em pacientes com ciclos anovulatórios.*

como um parâmetro razoável para definir epilepsia catamenial. Para Herzog et al. (1997) esse trabalho confirmou a existências dos três padrões de epilepsia catamenial e mostrou que cerca de um terço das mulheres com epilepsia focal refratária tem epilepsia catamenial (Figura 6).

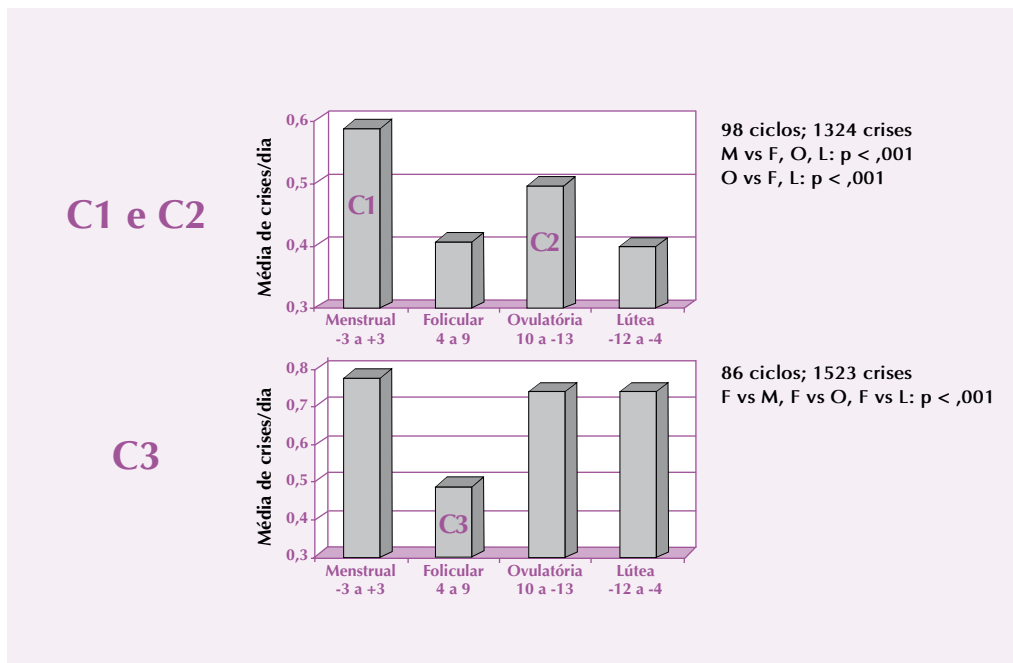


Figura 6. Distribuição das crises ao longo do ciclo nos três padrões de epilepsia catamenial.

Sensibilidade de áreas cerebrais

Na avaliação de mulheres com epilepsia parcial com caráter catamenial, observa-se que a frequência da localização da atividade irritativa na região temporal é semelhante à da extratemporal, no entanto, em ambas, o lado esquerdo é mais frequentemente acometido que o direito (Tabela 3).

Quando se avalia, em pacientes com localização temporal, a frequência de acordo com os três padrões de epilepsia catamenial, observa-se também maior incidência de acometimento do lobo temporal esquerdo nos padrões perimenstrual e periovulatório, mas não no lúteo (Tabela 4). Questiona-se se o hemisfério esquerdo é mais sensível a esteroides ou se é mais epileptogênico que o direito.

Tabela 3. Frequência da epilepsia catamenial de acordo com a lateralização e a localização.

| Epilepsia catamenial | Esquerdo (43,5%) | Direito (28,9%) |
|-----------------------|------------------|-----------------|
| Temporal (37,1%) | 45,2% | 28,6% |
| Extratemporal (32,0%) | 33,0% | 30,1% |

A epilepsia catamenial foi mais frequente nas epilepsias localizadas à E do que à D ($\chi^2 = 3.878$, $p=.0489$) e especialmente maior na epilepsia temporal E do que na D ($\chi^2 = 4.239$, $p=.0395$).

Tabela 4. Possibilidade dos padrões de epilepsia catamenial em relação à lateralidade da epilepsia temporal

| | Temporal esquerdo | Temporal direito |
|---------------------|-------------------|-------------------|
| C1: perimenstrual | 2,5 [1,0; 3,75] | 1,25 [0,76; 2,50] |
| C2: pré-ovulatório | 1,67 [1,05; 3,75] | 1,13 [0,75; 1,88] |
| C3: lúteo (inteiro) | 1,82 [0,66; 5,00] | 1,66 [0,76; 5,0] |

A possibilidade de padrão catamenial (mediana [quartis]) foi maior na epilepsia temporal E do que na D para C1 (Mann Whitney U teste: $p = ,010$) e C2 ($p = ,004$), mas não C3 ($p = ,949$) padrões.

Frequência

A frequência de epilepsia catamenial referida na literatura é extremamente variável. Enquanto alguns autores consideram não existir periodicidade das crises de acordo com os ciclos menstruais (Almqvist, 1995; Bandler et al., 1957) outros mostram cifras de 78% (Tauboll et al., 1991). Essas discrepâncias devem-se principalmente às diferenças na definição de epilepsia catamenial. Para autores como Duncan et al. (1993), que foram bastante rígidos e consideraram epilepsia catamenial como a ocorrência de 75% das crises no período menstrual, a frequência é baixa, 12,4%. Já para autores como Tauboll et al. (1991), que a consideraram apenas como um aumento na frequência das crises em relação ao período menstrual, essa cifra oscila em torno de 78%. Herzog et al. (1997) ressaltam que a porcentagem de mulheres com exacerbação de crises diminui à medida que aumenta a frequência das crises em uma curva em forma de S, de tal modo que se pode calcular o ponto de inflexão para cada padrão de epilepsia catamenial. Esses pontos que correspondem aproximadamente a duas vezes a frequência de crises nas fases F e L podem diferenciar as mulheres com alta e

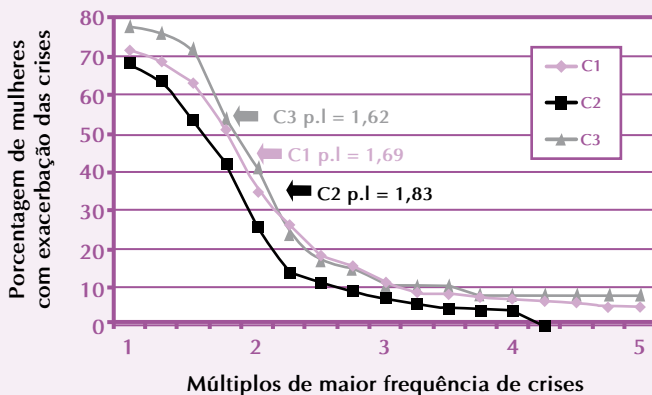


Gráfico 2. Porcentagem de mulheres com exacerbação de eventos críticos em relação à frequência das crises de acordo com os tipos de epilepsia catamenial.

baixa sensibilidades às alterações hormonais cíclicas. Aproximadamente um terço das mulheres apresenta aumento em média de pelo menos o dobro na frequência diária das crises (Gráfico 2).

Tratamento

A escolha da terapia e a resposta ao tratamento da epilepsia catamenial dependem do diagnóstico preciso e da caracterização do padrão de epilepsia catamenial da paciente.

Diagnóstico

O diagnóstico baseia-se fundamentalmente na história clínica. A paciente deve ter diário das crises epiléticas e da menstruação, de modo que se possa caracterizar o tipo e duração do ciclo, como se pode ver na figura 7.

Pode-se determinar o período da ovulação simplesmente pela história clínica e pela temperatura basal. Outros métodos mais elaborados incluem dosagem de progesterona e biópsia endometrial.

A temperatura basal deve ser medida todas as manhãs antes de qualquer exercício e seu aumento relaciona-se à concentração de progesterona durante o período pós-ovulatório.

A avaliação da concentração sérica hormonal, que inclui a dosagem de estradiol,

Figura 7. Diário da frequência de crises em relação ao ciclo menstrual

Diário de crises

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|---|---|---|---|----|---|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| Dez - '86 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| Dias do ciclo | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 |
| Crises | | | | | 11 | | 11 | | 11 | | | | | | | A,P |

| | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---------------|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|-----|
| Dez - '86 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 1 |
| Dias do ciclo | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 | 1 | 2 | 3 |
| Crises | | | | | | | | | | | | A | P | A | P | A,P |

A- Auditiva; C- Contrações; P- Perda da consciência

progesterona, hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH) deve ser realizada, nos dias 4 e 22 do período menstrual. Na constatação de anormalidades no perfil hormonal, é fundamental o diagnóstico diferencial com outras patologias, como cistos de ovário, menopausa, entre outros.

Terapia hormonal com progesterona

Como a causa do incremento de crises na epilepsia catamenial é o aumento da relação estradiol/progesterona, a terapia com progesterona natural ou sintética tem sido proposta por muitos autores (Zimmerman et al., 1973; Dana-Haeri e Richens, 1983; Mattson et al., 1984; Herzog, 1986, Herzog, 1995) com resultados variáveis.

O uso da progesterona não natural leva à suspensão da menstruação e, quando a progesterona é retirada, determina um longo período para recuperação dos ciclos ovulatórios e da menstruação regular. O acetato de medroxiprogesterona (MPA) é um derivado da progesterona que pode ser administrado tanto por via oral como parenteral. O acetato de medroxiprogesterona de depósito (depot-MPA) é o progestágeno mais estudado. É utilizado por via intramuscular a cada três meses, na dose de 120 a 150 mg, esquema suficiente para bloquear a ovulação e determinar a suspensão da menstruação. Em 1973, Zimmermann et al. utilizaram a depot-MPA por via intramuscular em uma paciente com controle das crises. Em 1984, Mattson et al. usaram o mesmo medicamento por via oral em 14 pacientes, das quais metade não melhorou e a outra metade apresentou diminuição média de 39% na frequência das crises (Tabela 5).

Tabela 5. Tratamento com progesterona sintética (Zimmermann et al., 1973; Mattson et al., 1984)

| Tratamento | DepoMPA IM (1973) | MPA Oral/Depo (1984) |
|-----------------------|-------------------|--|
| Posologia | 150 mg x 3 | 10 mg duas-quatro vezes por dia 120-150 mg cada 6-12 semanas |
| N | 1 | 14 11 desenvolvimento amenorréia |
| Número melhorado | 1 (100%) | 7 (50%) |
| Frequência das crises | -100% | -39% |

A progesterona natural intermitente pode ser usada por via oral ou sublingual, e tem a vantagem de não interromper a menstruação, evitando, ainda, o longo período de recuperação dos ciclos ovulatórios e da menstruação regular como o observado com a apresentação sintética. A dose utilizada é de 200 a 600 mg por dia, dividida em três tomadas. Deve-se iniciar a administração na segunda metade do ciclo menstrual, no dia 14 (considerando o primeiro dia da menstruação como dia 1), com redução gradual entre os dias 26 e 28 e suspensão no dia 29. Efeitos colaterais geralmente leves e dose-dependentes, como sedação, depressão mental, cansaço, ganho de peso e sangramento vaginal irregular, são descritos e desaparecem com a redução da dose ou interrupção do tratamento. Em 1983, Dana-Haeri e Richens utilizaram noretisterona por via oral em nove pacientes sem melhora (Tabela 6). Em 1983, Herzog usou a MPA por via oral em 24 pacientes, das quais 10 tiveram redução média de 10% na frequência das crises (trabalho não publicado) (Tabela 7). Em 1986, Herzog avaliou em oito pacientes com ciclos anovulatórios (padrão C3) a ação de supositórios de progesterona usados durante a fase pré-menstrual ou toda a segunda metade do ciclo, observando em seis delas diminuição da frequência mensal de crises em média de 68% (Tabela 7). Em 1995, Herzog tratou 25 mulheres com epilepsia catamenial (os três padrões) com pastilhas de progesterona, nas quais ajustou a dose de modo a produzir uma fase lútea fisiológica com nível sérico de progesterona entre 5 e 25 ng/ml. Nesse estudo, duas mulheres saíram por astenia e depressão; em cinco, não houve melhora; e em 18, a frequência das crises diminuiu em média 78% (Tabela 7).

Tabela 6. Trabalhos utilizando tratamento cíclico com progesterona natural (Dana-Haeri e Richens, 1983; Herzog, 1983; Herzog et al., 1986; Herzog, 1995)

| Tratamento | Noretisterona Oral (1983) | MPA Oral (1983) | Progesterona Supositórios (1986) | Progesterona pastilhas (1985) |
|-----------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|--|
| Posologia | alto/baixo placebo 21 d x 4 meses | 5-10 mg 1x/d 15-28 dias 3 meses | 200 mg 2x/d 15-28 dias 3 meses | 100-200 mg 3x/d 15-28 dias 3 meses |
| N | 9 | 24 | 8 | 25 |
| Número melhorado | Sem efeito | 10 (42%) | (6) 75% | 18 (72%) |
| Frequência das crises | Sem efeito | -10% | -68%* | -54%** CPC -58%* SG |

* p < ,05; **, p < ,01

CPC - Crise Parcial Complexa

SG - Crise Secundariamente Generalizada

Em 1999, Herzog relatou que das 25 mulheres que iniciaram o tratamento em 1995, 15 mantiveram o tratamento original e a melhora clínica após três anos de seguimento, e três delas estavam livres de crises (Tabela 7).

Tabela 7. Trabalhos com progesterona natural (Dana-Haeri e Richens, 1983; Herzog, 1986; 1995; 1999; três anos de seguimento)

| Tratamento | MPA Oral (1983) | Progesterona pastilhas (1995) | Progesterona pastilhas (3 anos de seguimento) |
|-----------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|---|
| Posologia | 5-10 mg 1x/d 15-28 dias 3 meses | 200 mg 2x/d 15-28 dias 3 meses | 100-200 mg 3x/d 15-28 dias 3 meses |
| N | 24 | 8 | 25 |
| Avaliação | @ 3 meses | @ 3 meses | @ 3 anos |
| Número melhorado | 10 (42%) | (18) 72% | 15 (100%; 60% total) |
| Frequência das crises | -10% | -54%** CPC -58%* SG | -62%** CPC -74%* SG |

* p < ,05; **, p < ,01

CPC - Crise Parcial Complexa

SG - Crise Secundariamente Generalizada

Pode-se verificar a ação da progesterona em interessante estudo com estimulação magnética transcraniana, método que permite medir a excitabilidade cortical (Herzog et al., 2001). Em uma paciente com epilepsia catamenial padrão C1, esse exame foi realizado nos dias 4 e 27 de cada ciclo, dentro dos três primeiros dias da menstruação. A paciente recebeu progesterona por via oral nos dias 14 a 25 do ciclo, com gradual suspensão dos dias 26 a 28. Na primeira fase do estudo, sem progesterona, o exame mostrou resultado normal na fase folicular do ciclo, enquanto na fase pré-menstrual havia significativa redução da inibição corticocortical com aumento da excitabilidade. Em uma segunda fase do estudo, com a paciente em uso de progesterona, o exame mostrou normalização da inibição intracortical. Assim, a estimulação magnética transcraniana sugere que a excitabilidade cortical pode se encontrar anormalmente alta durante a fase lútea tardia (pré-menstrual), mas não durante a fase folicular inicial. A demonstração do aumento da excitabilidade especificamente durante os primeiros um a quatro milissegundos do intervalo do estímulo reforça a possibilidade de que a excitabilidade possa ser devida à redução da atividade inibitória mediada pelo GABA. O estudo demonstra ainda que a atividade inibitória possa ser restabelecida com a suplementação de progesterona natural (Figura 8).

Além da progesterona, alguns de seus metabólitos apresentam importantes propriedades neuroativas e têm-se mostrado eficazes em modular a excitabilidade neuronal e crises em modelos animais. Herzog e Frye (2003) discutiram a ação de um metabólito progesterona redutase, a tetraidroprogesterona (alopregnanolona [THP]), em uma mulher de 34 anos. Essa paciente apresentava epilepsia focal refratária cujas crises pioravam em frequência e severidade durante a segunda metade de cada ciclo menstrual. Os níveis séricos de progesterona estavam baixos durante a fase lútea média, indicando tratar-se de um ciclo anovulatório, e o ultrassom pélvico evidenciou ovário policístico. A paciente recebeu progesterona natural de modo cíclico por via oral, com boa resposta clínica por mais de dois anos. Nesse período, suas menstruações tornaram-se regulares e a frequência de crises epiléticas reduziu para uma ou mesmo nenhuma crise durante o mês. Por

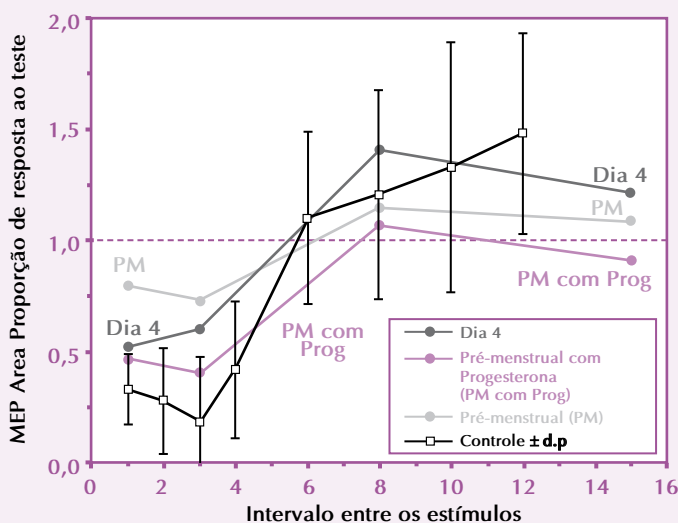


Figura 8. Curvas de estimulação magnética transcraniana em mulher de 36 anos com epilepsia catamenial durante as fases folicular basal, pré-menstrual basal e pré-menstrual após uso de progesterona.

indicação dermatológica, a paciente passou a receber finasterida. Houve piora na frequência das crises, que voltaram ao nível basal inclusive com o reaparecimento de crises secundariamente generalizadas que a paciente não apresentava desde o início do uso da progesterona. Considerou-se que a finasterida que bloqueia a redução da testosterona para di-idrotestosterona poderia bloquear também a redução da progesterona para seu metabólito THP. A paciente interrompeu o uso de finasterida e as crises voltaram a ocorrer no máximo uma vez ao mês. Essa sequência de eventos confirma a hipótese de que o efeito modulador positivo sobre o GABA depende do metabólito progesterona redutase, a THP, e não da progesterona. A finasterida, um inibidor específico e competitivo da 5 α -redutase, poderia interferir na redução da progesterona, a THP, e eliminar o efeito anticrise da progesterona (Figura 9).

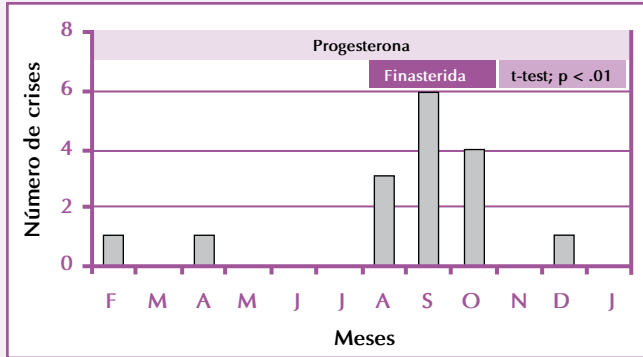


Figura 9. *Frequência mensal de crises durante três meses de uso de finasterida em comparação com os seis meses antes e seis meses após a terapia.*

Outras terapias hormonais

DAEs como citrato de clomifeno, um análogo de estrógeno, têm sido usadas para tratar a disfunção ovulatória. Em 1988, Herzog utilizou essa medicação em 12 mulheres com epilepsia do lobo temporal, sendo nove com síndrome do ovário policístico. Houve redução na frequência das crises em dez mulheres e, em cinco, a redução foi superior a 90%. No entanto, seis pacientes necessitaram suspender o tratamento por efeitos colaterais.

Em 1992, Bauer et al. utilizaram um análogo do hormônio gonadotrófico (Gonadotropin-Releasing Hormone - GnRH) em dez mulheres, com melhora em oito, incluindo três que ficaram livres das crises. Em oito pacientes, descreveram-se efeitos adversos, como fogachos, dor de cabeça e aumento de peso.

Ganaxolona é um esteroide neuroativo que modula o receptor GABA_A através de via distinta daquela do fenobarbital e dos benzodiazepínicos. Ganaxolona é um análogo sintético da alopregnanolona, que apresenta efeito antiepiléptico em modelos animais. Foi utilizada na dose de 300 mg, durante 21 dias, em mulheres com epilepsia catamenial, com melhora considerada moderada (Rogawski, 2003).

Terapias não hormonais

A otimização das DAEs é outra alternativa terapêutica desde que se comprove a queda dos seus níveis séricos no período pré-menstrual. Isso pode ocorrer em relação às DAEs metabolizadas no sistema microsomal, como os esteroides gonadais. Assim, como afirmado anteriormente, a diminuição dos esteroides gonadais eleva o metabolismo dessas DAEs.

A primeira alternativa seria o ajuste da dose da DAE nos períodos de exacerbação das crises. Esse método, que deve considerar o tempo necessário para que a droga alcance nível sérico terapêutico, ainda não foi adequadamente avaliado.

Outra possibilidade seria a introdução, nesses períodos, de benzodiazepínicos, drogas utilizadas como de resgate devido à eficácia e pela rapidez com que alcançam níveis séricos terapêuticos. Entre eles, o clobazam foi o único avaliado na literatura. Em 1982, Feely et al. observaram, em estudo duplo-cego de adição, o uso de clobazam na dose de 20 mg/dia ou mais, esporadicamente 30 mg/dia, por dez dias, por volta do período menstrual. Nesse estudo, 14 de 18 mulheres apresentaram melhora. Posteriormente, em 1984, Feely e Gibson referiram o seguimento de 13 dessas pacientes: três estavam livres de crises; duas evoluíram bem, até que a medicação foi interrompida por terem engravidado; quatro ficaram bem por seis a 13 meses, período em que se mantiveram em seguimento; três referiram piora das crises nos intervalos entre o uso de clobazam e a medicação foi interrompida em duas delas; uma saiu do estudo por sedação. Nesse estudo, não se observou tolerância, referida com benzodiazepínicos.

Outra medicação que poderia ser utilizada de modo intermitente é a acetazolamida. Droga inibidora da anidrase carbônica, produz acúmulo de CO₂ no espaço extracelular com consequente inibição da propagação da atividade neuronal e estabilização da membrana celular por redução do cálcio extracelular. Sua ação antiepiléptica pode ainda ser devida ao aumento do GABA. A acetazolamida deve ser administrada dez dias antes do início da menstruação, na dose de 8 a 30 mg/kg/dia, não excedendo 1 g/dia e sendo mantida por 11 a 14 dias (Lim et al., 2001).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

- 1 – A frequência das crises epiléticas varia durante o ciclo menstrual.
- 2 – Existem três padrões de exacerbação catamenial das crises:
 - C1 – Perimenstrual (dias -3 a +3);
 - C2 – Pré-ovulatório (dias 10 a -10);
 - C3 – Fase lútea inteira, principalmente em ciclos anovulatórios (dias 10 a 3).
- 3 – Aproximadamente um terço das mulheres apresenta aumento de duas vezes ou mais a média diária da frequência de crises conforme um dos três padrões.
- 4 – A propriedade neuroativa dos esteroides reprodutivos e a variação cíclica dos seus níveis séricos, bem como substratos cerebrais específicos, podem ser fatores fisiopatológicos importantes.
- 5 – Hormônios, especificamente progesterona natural e seus metabólitos, podem ser importantes na terapia.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Almqvist R. The rhythm of epileptic attacks and its relationship to the menstrual cycle. *Acta Psychiatr Neurol Scand.* 1955;30(suppl. 105):1-116.
- Bandler B, Kaufman IC, Dykens JW, Scheleifer M, Shapiro LN. Seizures and the menstrual cycle. *Am J Psychiatr.* 1957;113:704-8.
- Bauer J, Wildt L, Flugel D, Stefan H. The effect of a synthetic GnRH analogue on catamenial epilepsy: a study in ten patients. *J Neurol.* 1992;239(5):284-6.
- Dana-Haeri JD, Richens A. Effect of norethisterone on seizures associated with menstruation. *Epilepsia.* 1983;24:377-81.
- Duncan S, Read CL, Brodie MJ. How common is catamenial epilepsy? *Epilepsia* 1993;34:827-831.
- Feely M, Gibson J. Intermittent clobazam for catamenial epilepsy: tolerance avoided. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984;47:1279-82.
- Feely M, Calvert R, Gibson J. Clobazam in catamenial epilepsy. A model for evaluating anticonvulsants. *Lancet.* 1982;2:71-3.
- Fowler KM, Schomer DL, Harden CL, Nikolov B, Sperling M, Liporace J, et al. Distribution of seizures during the menstrual cycle in women with epilepsy. *Epilepsia.* 2005;46(suppl. 8):341-2.
- Fowler KM, Schomer DL, Harden CL, Nikolov B, Sperling M, Liporace J, et al. Distribution of seizures during the menstrual cycle in women with epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47(suppl. 4):1.
- Herzog AG. Intermittent progesterone therapy and frequency of complex partial seizures in women with menstrual disorders. *Neurology.* 1986;36:1607-10.
- Herzog AG. Clomiphene therapy in epileptic women with menstrual disorders. *Neurology.* 1988;38(3):432-4.
- Herzog AG. Progesterone therapy in women with complex partial and secondary generalized seizures. *Neurology.* 1995;45:1660-2.
- Herzog AG. Progesterone therapy in women with epilepsy: a 3-year follow-up. *Neurology.* 1999;52:1917-8.
- Herzog AG, Frye C. Seizures exacerbation associated with inhibition of progesterone metabolism. *Ann Neurology.* 2003;53:390-1.
- Herzog AG, Klein P, Ransil BJ. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia.* 1997;38(10):1082-7.
- Herzog AG, Friedman MN, Freund S, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation evidence of a potential role for progesterone in the modulation of premenstrual corticocortical inhibition in a woman with catamenial seizure exacerbation. *Epilepsy Behav.* 2001;2:367-9.
- Herzog AG, Harden CL, Liporace J, Pennell P, Schomer DL, Sperling M, et al. Frequency of catamenial seizure exacerbation in women with localization-related epilepsy. *Ann Neurol.* 2004;56(3):431-4.
- Laidlaw J. Catamenial epilepsy. *Lancet* 1956;271:1235-1237.
- Lim LL, Foldvary N, Mascha E, Lee J. Acetazolamide in women with catamenial epilepsy. *Epilepsia.* 2001;42(6):746-9.
- Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, Siconolfi BC. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology.* 1984;34:1255-8.
- Miziara CSMG. Epilepsia catamenial. In: Yacubian EMT (ed.). *Epilepsia e mulher.* São Paulo: Lemos, 2005. p. 27-31.
- Rogawski MA. Progesterone, neurosteroids and hormonal basis of catamenial epilepsy. *Ann Neurol* 2003;53:283-290.
- Smith SS. Estradiol administration increases neuronal response to excitatory amino acids as a long-term effect. *Brain Res.* 1989;503:354-7.
- Tauboll E, Lundervold A, Gjerstad L. Temporal distribution of seizures in epilepsy. *Epilepsy Res.* 1991;8:153-65.
- Zimmerman AW, Holden KR, Reiter EO, Dekaban AS. Medroxyprogesterone acetate in the treatment of seizures associated with menstruation. *J Pediatr.* 1973;83:959-63.

RITMO ULTRADIANO E DISTÚRBIOS DE REPRODUÇÃO EM MULHERES COM EPILEPSIA

Mulheres com epilepsia possuem maior risco de apresentarem distúrbios menstruais e reprodutivos. Os estudos sugerem que tanto a epilepsia como o uso de drogas antiepilépticas (DAEs) se associam à maior incidência de distúrbios menstruais, infertilidade e menopausa prematura.

DEFINIÇÃO

Os distúrbios de reprodução dizem respeito a vários fatores, muitas vezes inter-relacionados, que resultam em infertilidade. Entre as principais alterações, devem ser lembradas as relacionadas a ovulação, fertilização e gestação. É importante mencionar ainda os fatores neuroendócrinos responsáveis pela regulação da ovulação (Tabela 1).

Em mulheres, o ciclo menstrual normal, com duração de cerca de 28 dias, e a ovulação dependem do eixo hipotálamo-hipófise-ovariano. O córtex cerebral envia impulsos ao hipotálamo, que produz o hormônio liberador de gonadotrofina (*gonadotropin-releasing hormone* [GnRH]). A secreção hipotalâmica do GnRH tem caráter pulsátil e estimula a liberação das gonadotrofinas hipofisárias, o hormônio folículo-estimulante (*follicle-stimulating hormone* [FSH]) e o hormônio luteinizante (*luteinizing hormone* [LH]).

No ovário, as células da camada granulosa do folículo primário proliferam, adquirindo receptores para FSH e, sob ação desse hormônio, ocorre a aromatiza-

Tabela 1. Definição dos distúrbios de reprodução

- Distúrbios reprodutivos envolvem um ou mais dos seguintes fatores:
 - ovulação
 - fertilização
 - gestação
- Regulação neuroendócrina da ovulação
 - GnRH de padrão ultradiano da secreção
 - GnRH de padrão lunar da secreção pré-ovulatória
 - Modulação pelo sistema límbico e tronco cerebral, assim como por impulsos hormonais
- Ciclos anovulatórios são substancial e significativamente mais comuns em mulheres com epilepsia

Gonadotropin - Releasing Hormone - GnRH: hormônio liberador de gonadotrofina.

ção dos androgênios em estrogênios. Esses eventos acontecem na primeira fase do ciclo menstrual, a folicular, que dura cerca de 14 dias. Nessa etapa, sobre a ação do FSH e do estradiol, desenvolvem-se também na camada granulosa receptores para o LH. Nas células da teca, desenvolvem-se somente receptores para o LH, levando à biossíntese de androgênios (androstenediona e testosterona). Nos ciclos regulares, aproximadamente no 14º dia, ocorre ovulação. Após a liberação do óvulo, as células da camada granulosa se hipertrofiam e inicia-se a formação do corpo lúteo e da segunda metade do ciclo menstrual, a fase lútea (Figura 1). O corpo lúteo é responsável pela produção de progesterona, que tem sua produção máxima por volta do 21º dia. Quando não há fertilização do óvulo, há regressão do corpo lúteo, queda brusca dos níveis de progesterona e ocorre o fluxo menstrual. A fase lútea dura também cerca de 14 dias. Assim, o LH atua no ovário promovendo a secreção de estrogênio e, na segunda metade do ciclo, após a ovulação, tanto na produção de progesterona como na de estrogênio (Meniconi, 2005).

Ciclos anovulatórios são substancial e significativamente mais comuns em mulheres com epilepsia. Associam-se a maior frequência de crises e podem ser reconhecidos por suas características clínicas, endócrinas e estruturais (Tabela 2).

Estrutura do ovário

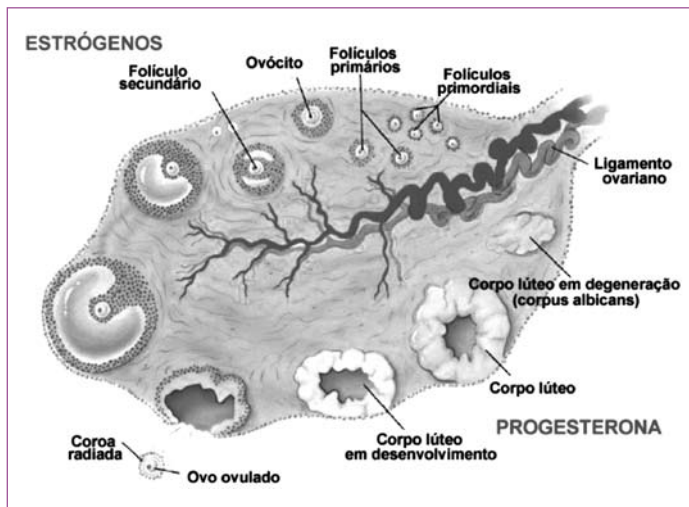


Figura 1. Ovulação após a maturação a partir dos folículos primordiais. Um deles se transforma no folículo dominante e toma posição periférica até a ovulação. Nessa fase, há secreção de estrógeno pela teca ovariana. Após a ovulação, forma-se o corpo lúteo, secretor de progesterona até o final do ciclo menstrual, quando o corpo lúteo entra em degeneração (corpus albicans).

Tabela 2. Características dos ciclos anovulatórios

- **Clínica**
 - Distúrbios menstruais, hirsutismo, galactorreia
- **Endócrina**
 - Pituitária: gonadotrofinas anormais, hiperprolactinemia
 - Tireoide: níveis tireoidianos baixos
 - Gonadal: testosterona elevada e/ou níveis elevados de outros andrógenos; baixo nível de progesterona na fase lútea média (inferior a 5 ng/ml)
- **Estrutural**
 - Aumento do ovário com cistos

FREQUÊNCIA

A frequência de distúrbios menstruais em mulheres com epilepsia é variável na literatura, dependendo principalmente do tipo de estudo. Em duas avaliações

realizadas em hospital, Herzog et al. verificaram, de modo significativo, 2,5 vezes mais distúrbios menstruais em mulheres com epilepsia focal do que na população geral. A frequência de distúrbios menstruais foi de 32% em estudo que incluiu 100 mulheres (2001) e de 33,3% em outro com 36 (2003). Svalheim et al. (2003) conduziram em sua comunidade um questionário entre mulheres de 18 e 45 anos e, ao parearem cada mulher com epilepsia com uma sem epilepsia da mesma idade e estilo de vida, constataram incidência significativamente maior de distúrbios menstruais no grupo com epilepsia (48%) do que no grupo sem a doença (30,7%).

Embora existam ainda controvérsias na literatura, a frequência de distúrbios reprodutivos e menstruais parece variar também de acordo com o tipo de epilepsia. Há muito, as investigações experimentais e clínicas têm demonstrado estreita correlação entre as descargas temporolímbicas e alterações de hormônios reprodutivos, bem como distúrbios da reprodução. Alguns trabalhos têm até referido a associação entre a lateralidade da epilepsia do lobo temporal e a ocorrência de certas disfunções reprodutivas endócrinas (Herzog, 1993; Herzog et al., 2003). No entanto, outros autores têm referido maior incidência de distúrbios reprodutivos em mulheres com epilepsias generalizadas idiopáticas do que naquelas com epilepsias focais (Morrell et al., 2002; Löfgren et al., 2007).

CLÍNICA

Do ponto de vista clínico, os distúrbios menstruais são importantes porque geralmente se associam a ciclos anovulatórios, elevam o risco de infertilidade, enxaqueca, distúrbios emocionais, câncer e, em mulheres com epilepsia, associam-se a aumento na frequência de crises.

Por definição, os distúrbios menstruais caracterizam-se por anormalidades na duração dos ciclos menstruais. Clinicamente, classificam-se de acordo com dados estatísticos e fisiológicos em cinco tipos principais (Tabela 3).

Tabela 3. Definição dos distúrbios menstruais

Amenorréia: ausência de menstruação por período superior a seis meses
Oligomenorréia: intervalo maior que 35 dias entre os ciclos
Polimenorréia: intervalo inferior a 21 dias entre os ciclos
Ciclos Irregulares: variabilidade superior a cinco dias
Menometrorragia: menstruações intensas e sangramento intermenstrual

Na população em geral, há grande variabilidade quanto à duração dos ciclos, o que gera dificuldades a tal ponto que a definição de ciclo normal, que era inicialmente de 26 a 32 dias, passou para 21 a 35 dias. Questiona-se como se comportam esses dados em mulheres com epilepsia.

Herzog e Friedman (2001) procuraram definir em 100 mulheres com epilepsia focal do lobo temporal a relação entre o intervalo dos ciclos menstruais e a ovulação de acordo com os níveis séricos de progesterona na fase lútea média. Os resultados constam nas tabelas 4 e 5.

A tabela 4 mostra a frequência de ovulação em relação aos diferentes ciclos. Observa-se que 61% dos ciclos eram anovulatórios.

A tabela 5 mostra a frequência de ovulação em três tipos de ciclo, definidos por Herzog e Friedman (2001), de acordo com a duração: a) de 26 a 32 dias; b) de 21 a 25 e de 33 a 35 dias, ou seja, o grupo que fica entre a antiga e a nova definição de anormalidade; c) menor que 21 e maior que 35 dias. Ciclos ovulatórios ocorreram em três quartos das mulheres do grupo A, mas apenas em 47,6% do grupo B e em menos de 10% daquelas do grupo C. Apesar de a maioria das mulheres do grupo A terem tido ciclos ovulatórios, mais da metade dos ciclos anovulatórios (18/39; 46%) também ocorreu no grupo A. O grupo C mostrou maior tendência a ciclos anovulatórios que o grupo B. Quanto ao perfil hormonal, observa-se que a relação entre estradiol e progesterona foi maior no grupo B. Os autores concluem que as mulheres com ciclos considerados anormais (grupo B) apresentam maior frequência de ciclos anovulatórios e maior relação estradiol/progesterona.

Tabela 4. Frequências dos ciclos ovulatórios e anovulatórios de acordo com o intervalo dos ciclos

| Intervalo entre os ciclos | % | Ovulação (Progesterona > 5 ng/ml) | Anovulação (Progesterona < 5 ng/ml) |
|---------------------------|-----|--------------------------------------|--|
| <21 | 2 | 0 (0%) | 2 (100%) |
| 21-25 | 11 | 5 (45%) | 6 (55%) |
| 26-32 | 68 | 50 (74%) | 18 (26%) |
| 33-35 | 10 | 5 (50%) | 5 (50%) |
| >35 | 9 | 1 (11%) | 8 (89%) |
| Total | 100 | 61 (61%) | 39 (39%) |

Tabela 5. Frequência dos ciclos ovulatórios e anovulatórios de acordo com três tipos de ciclo

| Intervalo entre os ciclos | % | Ovulação (Progesterona > 5 ng/ml) | Anovulação (Progesterona < 5 ng/ml) |
|---------------------------|----|--------------------------------------|--|
| A: 26-32 | 68 | 50 (74%) | 18 (26%) |
| B: 21-25, 33-35 | 21 | 10 (48%) | 11 (52%) |
| C: <21, >35 | 11 | 1 (9%) | 10 (91%) |

A vs B: $p = .05$; A vs C: $p = .0001$; B vs C: $p = .07$

A maior frequência de distúrbios menstruais e de reprodução em indivíduos com epilepsia determina também maior incidência de infertilidade entre as mulheres. Em 1980, Dansky et al., avaliando 100 homens e 100 mulheres com epilepsia, verificaram que a taxa de casamento em relação à prevista foi maior nas mulheres (83%) do que nos homens (59%); no entanto, a taxa prevista de filhos nascidos vivos foi menor nas mulheres (69%) do que nos homens (100%). Em 1986, um levantamento sobre fertilidade em pessoas com epilepsia realizado em Rochester, no período de 1935 a 1974, mostrou redução da taxa de fertilidade em mulheres

afetadas de 85% do previsto, com maior comprometimento entre aquelas com epilepsia focal em comparação à generalizada (Webber et al., 1986). Em 1994, Schupf e Ottman, comparando pessoas com epilepsia idiopática/criptogênica com seus irmãos sem epilepsia, observaram que as mulheres com epilepsia apresentaram 37% mais probabilidade de nunca terem uma gestação do que suas irmãs não afetadas, fato este que não foi influenciado pelo tipo de crise, idade de início dos sintomas ou história familiar de epilepsia.

ETIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

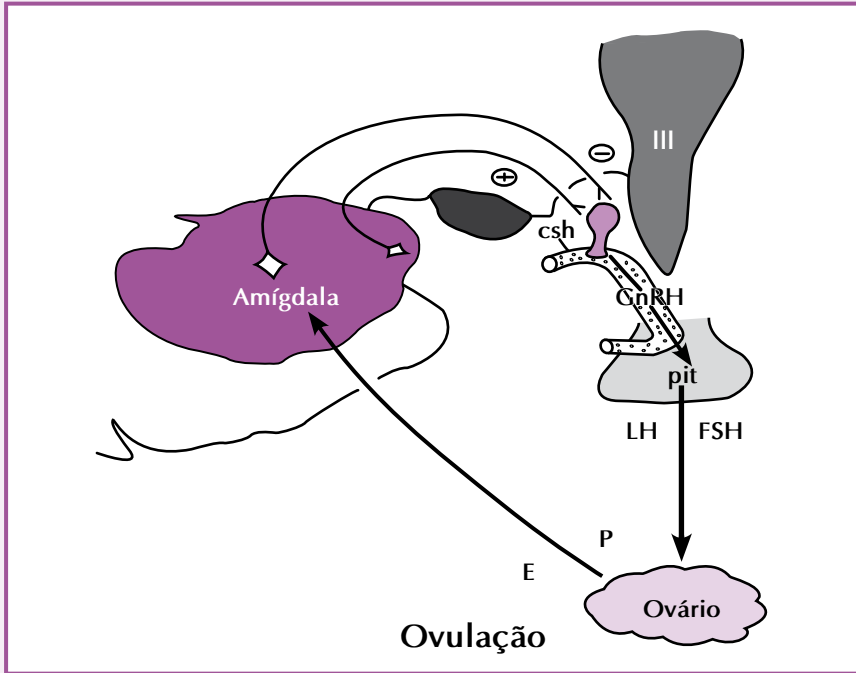
Os distúrbios de reprodução em mulheres com epilepsia são devidos principalmente a fatores neurológicos primários e/ou às DAEs. Pode-se citar, ainda, estresse e depressão via mecanismos hipotálamo-pituitária-adrenal.

Fatores neuroendócrinos

O cérebro controla as funções reprodutivas através da regulação hipotalâmica sobre a secreção pituitária. As regiões hipotalâmicas recebem impulsos diretamente dos hemisférios cerebrais, em especial das estruturas temporolímbicas e, entre elas, das amígdalas. O hipotálamo modula a liberação de GnRH e LH (Figura 2). Essas gonadotrofinas induzem a ovulação e estimulam o estradiol, bem como a progesterona. Os esteroides gonadais, por sua vez, ligam-se a receptores específicos da amígdala e influenciam a atividade neural, incluindo as descargas epileptiformes.

A amígdala pode ser dividida em uma porção corticomedia e em outra basolateral. Estudos experimentais mostram que a ablação bilateral da porção basolateral em ratas fêmeas adultas determina ciclos anovulatórios e ovários policísticos (OPs) (Figura 3).

As disfunções reprodutivas e endócrinas relacionadas à amígdala foram avaliadas ainda por Edward et al. (1999). Tais autores verificaram que ratas adultas submetidas a ablação através de eletrodos implantados na porção basolateral



csh: célula secretora do hipotálamo; E: estradiol; P: progesterona; pit: pituitária.

Figura 2. O eixo hipotálamo-hipofisário.

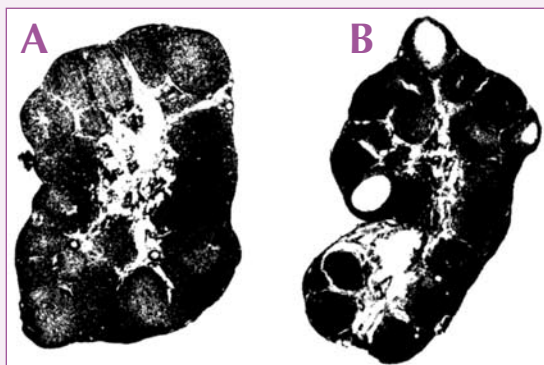


Figura 3. Cortes de ovário obtidos (a) duas semanas e (b) três semanas após lesão bilateral da porção basolateral da amígdala em ratas adultas.

da amígdala apresentaram estradiol sérico elevado, aumento do peso da hipófise e OPs. Esses efeitos foram notados após a ocorrência de crises focais com generalização secundária. A injeção de progesterona reverteu tais efeitos em 18% das ratas submetidas a abrasamento. Os autores concluíram que crises iniciadas na amígdala comprometem o eixo hipotálamo-hipofisário, resultando em ciclos anovulatórios.

O OPs caracteriza-se por apresentar maior volume, aumento do estroma ovariano e presença de pelo menos dez cistos com 5 a 8 mm de diâmetro cada um. Ocorre em 22% das mulheres. A síndrome dos ovários policísticos (SOP), por sua vez, é um distúrbio endócrino que acomete mulheres em idade reprodutiva e cuja prevalência oscila em torno de 10% (Figura 4).

A SOP é definida pela presença de dois dos três seguintes critérios: OPs, oligo/amenorreia e evidência clínica ou laboratorial de hiperandrogenismo. A etiologia

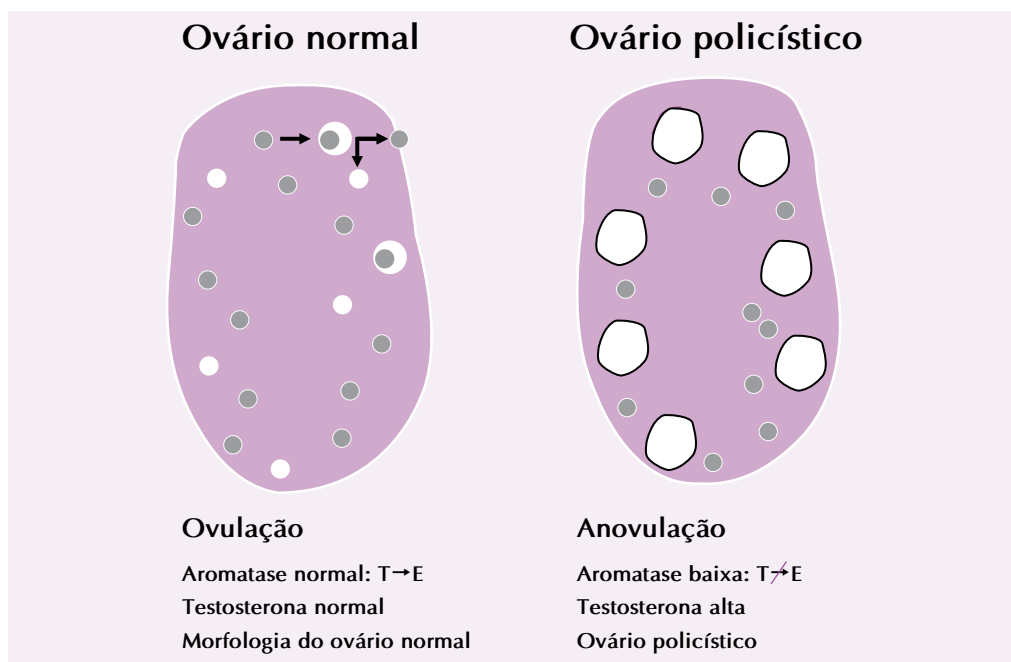


Figura 4. Representação esquemática e características dos ovários normal e policístico.

dessa síndrome é variável, incluindo fatores genéticos, orgânicos ou emocionais. São diversos os fatores que podem interferir nos mecanismos que regulam o controle do eixo hipotálamo-hipofisário, levando à secreção inadequada de gonadotrofinas e/ou esteroides ovarianos. Alterações na secreção de GnRH ou resposta inadequada a esse hormônio podem levar a aumento da liberação de LH e/ou diminuição da secreção de FSH. Sob níveis baixos de FSH, os folículos ovarianos não se desenvolvem, o que confere aos ovários aspecto policístico. Sob o estímulo tônico do LH, tais folículos atresicos juntamente com o estroma ovariano continuam a produzir androstenediona e testosterona, que exercem tanto efeitos intraovarianos, espessando a camada albugínea, como efeitos extraovarianos, como hiperandrogenismo, diminuição da proteína carreadora de hormônios sexuais (*sex hormone-binding globulin* [SHBG]) e da conversão periférica em estrogênio, que, por sua vez, intervêm nos mecanismos de retrocontrole, aumentando a sensibilidade da resposta do LH ao GnRH.

Mulheres com epilepsia apresentam maior frequência de SOP do que a população em geral. Herzog et al. (1986), ao avaliarem 50 mulheres com epilepsia do lobo temporal esquerdo (ELTE), verificaram maior incidência de distúrbios endócrinos reprodutivos do que na população em geral, e 20% delas apresentavam SOP (Tabela 6).

A questão é descobrir quantas dessas alterações endócrino-reprodutivas são dependentes da própria epilepsia ou se devem a DAEs.

Tabela 6. Frequência dos distúrbios reprodutivos em 50 mulheres com epilepsia temporal avaliadas por Herzog et al. (1986)

- Total: 38% vs 8% ($p < .001$)
- SOP: 20% vs 5% ($p < .05$)
- Amenorreia hipotalâmica: 12% vs 1.5% ($p < .05$)
- Hiperprolactinemia: 4% vs <1% ($p = \text{NS}$)
- Menopausa prematura: 4% vs <1% ($p = \text{NS}$)

Efeito da epilepsia na secreção hormonal

As epilepsias focais mais comuns no adulto originam-se das estruturas temporolímbicas. Muitas vezes, crises do lobo temporal ocasionam alterações hormonais transitórias. A frequente ocorrência de distúrbios endócrino-reprodutivos ou reprodutivos em mulheres com epilepsia do lobo temporal faz imaginar que a persistente atividade epileptiforme interictal acaba por alterar a regulação hipotálamo-pituitária da secreção gonadal e determina alterações endócrino-reprodutivas.

Diante dessas possibilidades, Herzog et al. (2003) se propuseram a avaliar o efeito da epilepsia na secreção hormonal. As questões por eles levantadas foram as seguintes:

1. Quais os efeitos das descargas eletrográficas paroxísticas temporolímbicas sobre a secreção pulsátil de gonadotrofinas?
2. Existe assimetria em relação à lateralidade desses efeitos?
3. Tais efeitos são afetados pelo uso de DAEs?

Para responder a essas questões, eles conduziram um estudo que incluiu 36 mulheres, entre 40 e 80 anos de idade, com epilepsia do lobo temporal unilateral e crises tanto parciais como secundariamente generalizadas em uso de carbamazepina (10), fenitoína (8), valproato (2), outras DAEs (7) e sem medicação (9). O grupo controle foi constituído por 12 mulheres sem distúrbios neurológicos e reprodutivos da comunidade. Nessas mulheres, analisaram-se características clínicas e eletrográficas da epilepsia, bem como funções menstruais e reprodutivas. As frequências dos distúrbios menstruais e da SOP das mulheres do grupo de estudo foram comparadas com as informações de 100 prontuários consecutivos de mulheres atendidas em clínica ginecológica (Tabela 7).

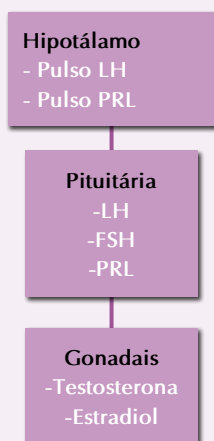
A análise hormonal incluiu medidas dos três principais níveis regulatórios da função reprodutiva: hipotálamo (prolactina [PRL] e LH), glândula pituitária (LH, FSH, PRL, relação LH/FSH) e glândula periférica (testosterona, estradiol e sulfato de deidroepiandrosterona [DHEAS]) (Figura 5). Analisaram-se, ainda, em relação ao LH, a frequência de pulsos (LHPF) e a amplitude (LHPA), e em relação à PRL, a frequência de pulsos (PRLPF) e a amplitude (PRLPA) (Figura 6).

Tabela 7. Dados demográficos dos sujeitos do estudo de Herzog et al. (2003)

| | Cont | ELTE M | ELTE NM | ELTD M | ELTD NM |
|-----------------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| N | 12 | 15 | 5 | 12 | 4 |
| Idade (anos) | 29,6 ± 6,1 | 30,9 ± 5,8 | 28,8 ± 7,5 | 32,9 ± 5,4 | 29,8 ± 7,2 |
| Idade (anos) | – | 8,2 ± 6,4 | 5,4 ± 4,8 | 7,7 ± 5,4 | 6,2 ± 4,1 |
| Freq crises (por mês) | – | 7,2 ± 4,8 | 5,2 ± 4,5 | 6,8 ± 5,4 | 4,6 ± 4,4 |
| Proporção com CTCSG | – | 8 (53%) | 2 (40%) | 7 (58%) | 2 (50%) |

ELTE: epilepsia do lobo temporal esquerdo; ELTD: epilepsia do lobo temporal direito; M: medicado; NM: não medicado; Ep: epilepsia; Frq: frequência; CTCSG: crise tônico-clônica secundariamente generalizada

Análise hormonal



Os pulsos de LH e PRL foram definidos como valores de pico considerando ambas as variações, 20% e três vezes maior em relação ao nadir precedente. A detecção dos pulsos foi feita pelo sistema computadorizado Cluster Analysis.

Figura 5. Organograma da análise hormonal empregada no estudo de Herzog et al. (2003).

O estudo permitiu verificar vários aspectos, como a análise hormonal para avaliação reprodutivo-endócrina, preditores reprodutivo-endócrinos de lateralidade da epilepsia temporolímbica e uso de medicação, distúrbios endócrino-reprodutivos e menstruais em relação à lateralidade da epilepsia e aos controles, relação entre as descargas paroxísticas e as alterações agudas endócrino-reprodutivas, relação entre as descargas eletrencefalográficas e os distúrbios endócrino-reprodutivos e menstruais.

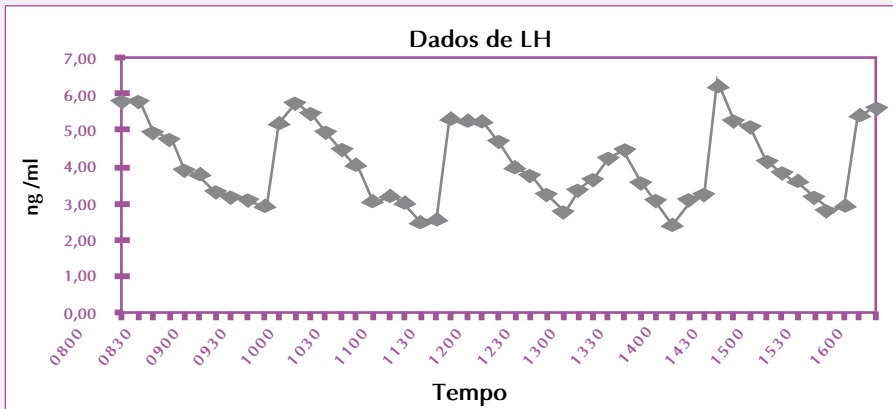
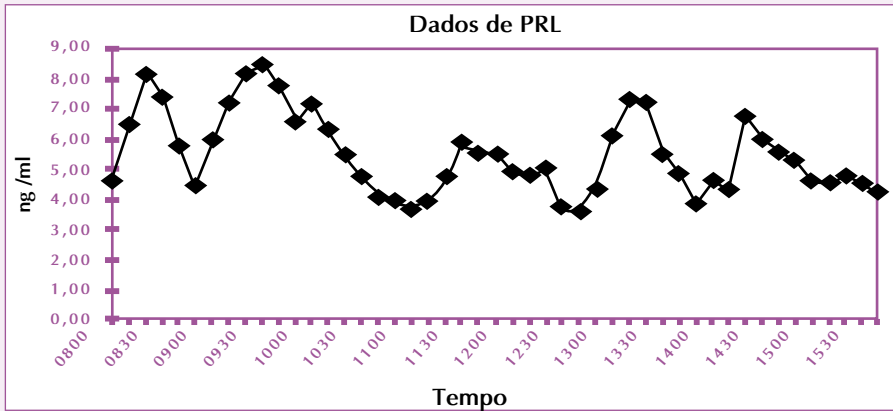


Figura 6. Exemplo dos pulsos de secreção hormonal em indivíduo do grupo controle.

Na figura 7, observam-se os principais achados em relação à avaliação reprodutivo-endócrina desse estudo. Consta-se que estradiol e DHEAS foram significativamente mais baixos em mulheres com epilepsia e LHPE, PRLPA, FHS e, possivelmente, LH mostraram maior variabilidade entre as mulheres com ELTE do que no grupo controle.

A diminuição de estradiol pode estar relacionada à maior ocorrência de perimenopausa e menopausa observada em mulheres com epilepsia. Valores baixos de DHEAS podem decorrer das DAEs. Nesse estudo, o encontro de DHEAS e estra-

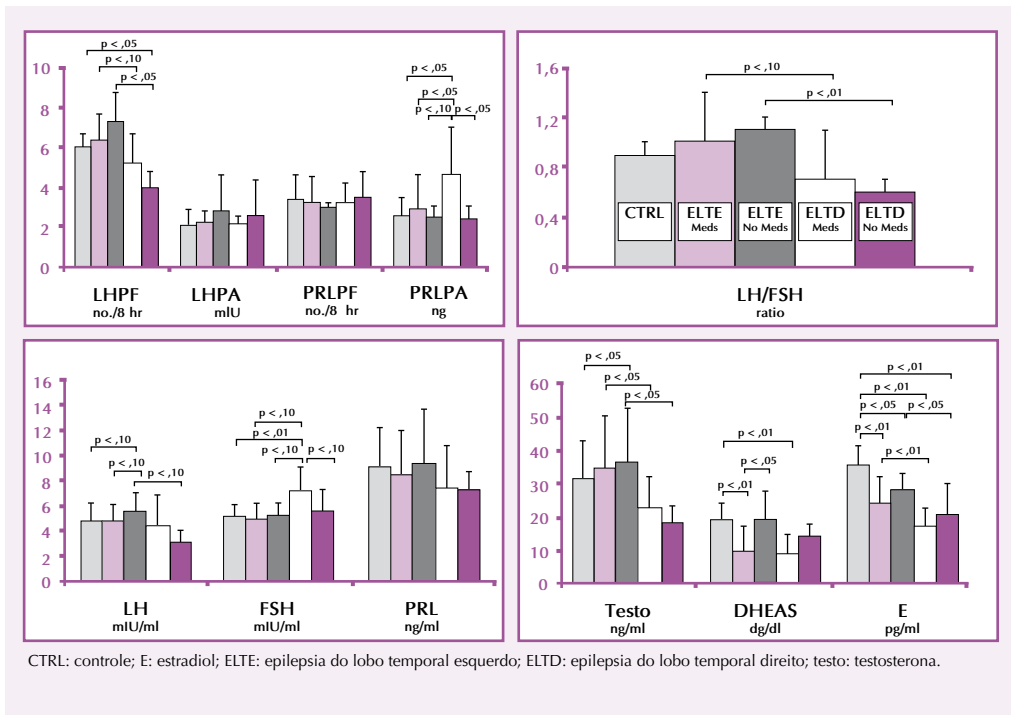


Figura 7. Funções endócrino-reprodutivas em mulheres com epilepsia e controles.

diol baixos foram preditores do uso de DAEs, e os valores foram significativamente mais baixos apenas nas mulheres em uso de DAEs indutoras enzimáticas.

A avaliação de mulheres com ELTE e (epilepsia do lobo temporal direito) ELTD comparativamente ao grupo controle permitiu verificar que os distúrbios menstruais foram mais comuns nas com ELTE. SOP ocorreu em oito (22,2%) das 36 mulheres com epilepsia, sendo mais comum naquelas com ELTE (7/20) do que nas com ELTD (1/16) e em cinco (5%) das 100 do grupo controle. SOP nas mulheres com ELTE foi mais comum entre as não tratadas (33,3%) do que entre as tratadas (18,5%). Esses achados corroboram a observação de que nas mulheres com epilepsia do lobo temporal e distúrbios reprodutivos o comprometimento do lobo esquerdo se associa mais à SOP, enquanto o do lobo direito, à amenorreia hipotalâmica, o que sugere que exista assimetria quanto à lateralidade na determinação desses distúrbios.

Pode-se ver a avaliação das descargas paroxísticas nas figuras 8, 9 e na tabela 8. Observa-se que em mulheres com ELTE e ELTD, as descargas eletrencefalográfi-

cas interictais mostraram estreita relação com as alterações endócrinas reprodutivas quanto às gonadotrofinas e à PRL. As descargas temporais esquerdas mais frequentemente eram acompanhadas de supressão anormal dos pulsos de LH e subsequente elevação anormal (Figura 8). As descargas temporais direitas, por sua vez, mais comumente eram seguidas por picos anormalmente altos de PRL e manutenção do caráter pulsátil do LH (Figura 9). A tabela 8 mostra os valores dessas variações.

A análise de todas essas variáveis levou os autores a afirmarem que as funções endócrino-reprodutivas diferem entre mulheres com epilepsia e aquelas sem epilepsia. Entre esses dois grupos, há diferenças significativas em todos os níveis do eixo neuroendócrino-reprodutivo, ou seja, hipotálamo, glândula pituitária e glândulas periféricas. Essas diferenças mostram relação significativa com a epilepsia por si só e também com as DAEs. As alterações reprodutivas neuroendócrinas ocorrem de tal modo que a lateralidade das descargas temporolímbicas se associa a alterações

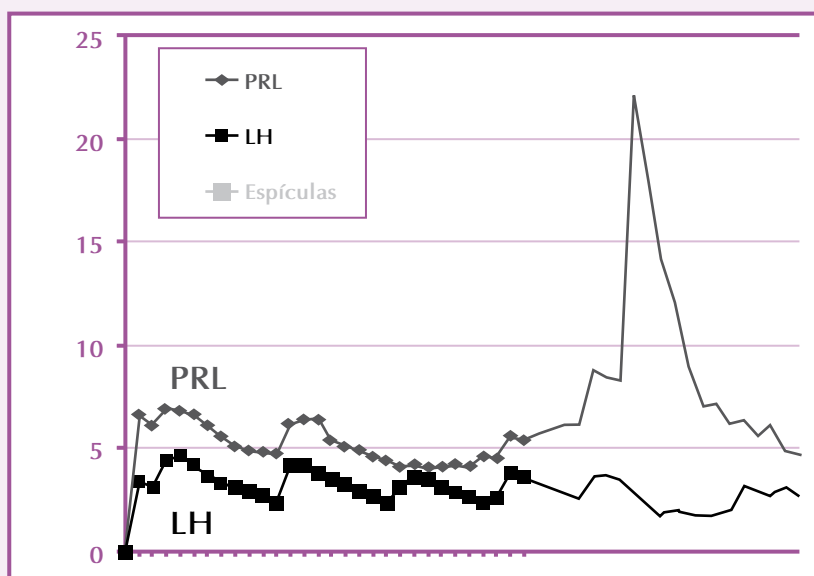


Figura 8. Relação entre descargas paroxísticas interictais do eletrencefalograma e alterações na secreção de hormônios endócrinos reprodutivos em mulher com epilepsia do lobo temporal esquerdo.

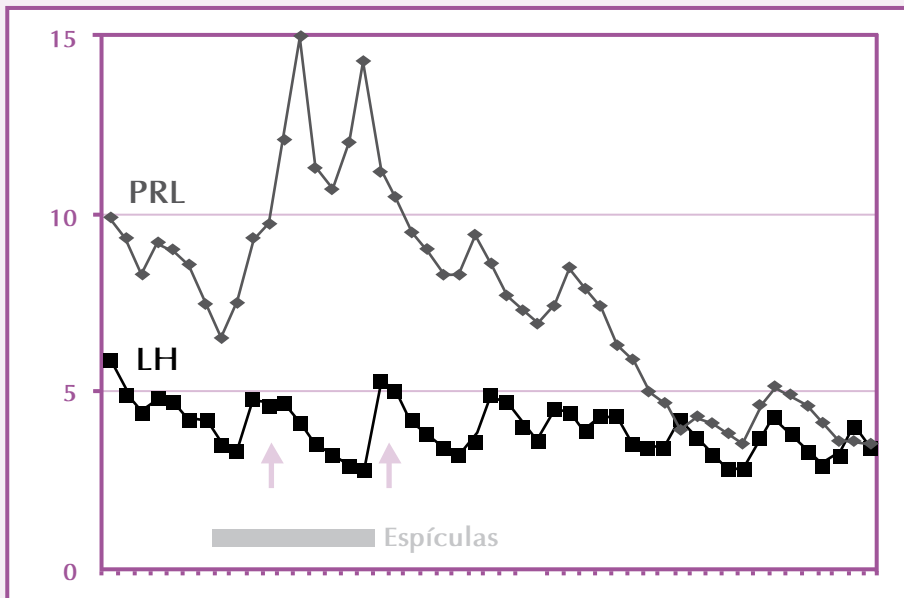


Figura 9. Relação entre descargas paroxísticas interictais ao eletrencefalograma e alterações na secreção de hormônios endócrinos reprodutivos em mulher com epilepsia do lobo temporal direito.

Tabela 8. Frequência das alterações agudas dos valores dos hormônios reprodutivos endócrinos após descargas epileptiformes em pacientes com epilepsias do lobo temporal.

| | ELTE (N = 10) | ELTD (N = 10) | Teste χ^2 valor de p |
|--|------------------|------------------|------------------------------|
| Elevação anormal de PRL (pico/nadir > 2,5) | 8 (80%) | 7 (75%) | NS |
| Elevação anormal de PRL (valor do pico > 15,6 ng/ml) | 2 (20%) | 6 (75%) | ,06 |
| Perda do caráter pulsátil de LH (sem pico por > 104,3 min) | 8 (80%) | 2 (25%) | ,06 |
| ↑ anormal (> 27%) na linha basal média de LH | 8 (80%) | 2 (25%) | ,06 |

hormonais previsíveis em todo o eixo neuroendócrino-reprodutivo. Tais alterações estão de acordo com as diferenças de sintomatologia reprodutiva encontradas entre mulheres com epilepsias temporolímbicas esquerda e direita. As alterações hormonais podem mostrar estreita relação com a ocorrência das descargas epileptiformes interictais e variar, ainda, segundo a lateralidade da descarga. A ação das DAEs so-

bre os hormônios reprodutivos é diferente, quer seja uma droga indutora, quer seja inibidora enzimática. Distúrbios menstruais são mais comuns entre mulheres com descargas interictais, bem como com achados hormonais anormais. As principais conclusões estão resumidas na tabela 9.

Tabela 9. Resumo dos principais efeitos da epilepsia sobre a secreção hormonal e a função reprodutiva em mulheres.

- Descargas epileptiformes podem determinar alterações tanto agudas como crônicas na secreção hormonal no nível do hipotálamo, pituitária ou gônadas
- Alterações hormonais específicas podem estar relacionadas à lateralidade e à característica focal das descargas
- ELT E ou D desencadeiam maior frequência de distúrbios reprodutivos diferentes: ELTE-SOPC (12% *versus* 5%), ELTD – amenorreia hipotalâmica (12% *versus* 1,5%)
- Disfunção menstrual varia com a extensão do distúrbio endócrino e a presença de descargas interictais

Bases para a assimetria quanto à lateralidade na função neuroendócrina

Questiona-se por que entre mulheres com epilepsia do lobo temporal e distúrbios reprodutivos ocorre maior frequência de SOP naquelas com descargas epileptiformes predominantemente à esquerda e hiperandrogenismo nas com descargas à direita. Na tentativa de responder a essa questão, Silveira et al. (2000) conduziram estudo em ratas submetidas à indução elétrica de crise da região da amígdala. A hipótese por eles aventada foi de que a estimulação da amígdala unilateral ativaria neurônios do hipotálamo envolvidos em funções endócrino-reprodutivas e na secreção endócrino-reprodutiva de modo assimétrico. Essa hipótese baseou-se no fato de que o hipotálamo mostra assimetria lateral no conteúdo de hormônio liberador de LH, bem como em funções reprodutivas e na função sexual. Como marcador, usaram Fos, uma proteína produzida pela família de genes de liberação imediata e cuja indução pode ser seguida por ativação neuronal excitatória. Os resultados indicaram que os três núcleos hipotalâmicos

mais envolvidos na função sexual (núcleo pré-óptico medial, a parte ventrolateral do núcleo hipotalâmico ventromedial e núcleo pré-mamilar ventral) mostraram significativamente maior e assimétrica (ipsilateral) indução de Fos (Figuras 10). A conclusão dos autores foi de que crises provenientes da amígdala ipsilateral ativam neurônios hipotalâmicos que regulam a secreção reprodutiva endócrina

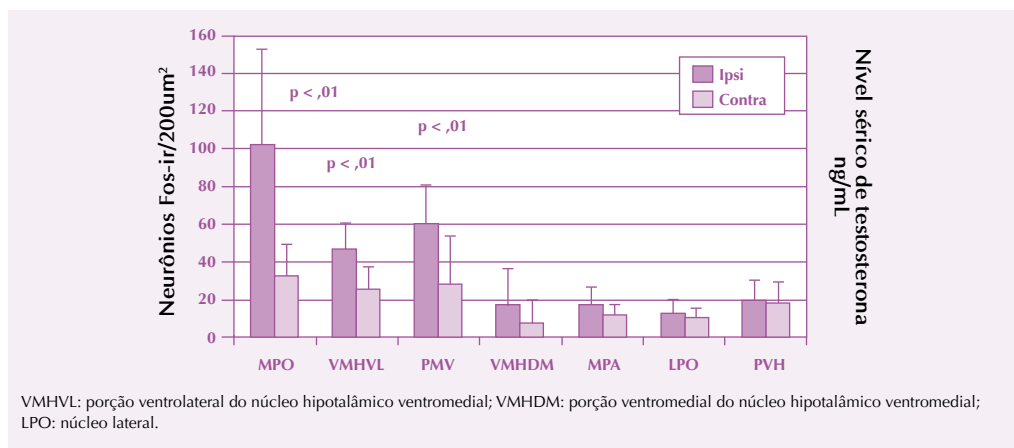


Figura 10. *Frequência de ativação dos diferentes núcleos, ipsi ou contralateral, do hipotálamo a partir da amígdala.*

de um modo assimétrico quanto à lateralidade. Esse fato poderia explicar a ocorrência em epilepsia temporal de diferentes distúrbios endócrino- reprodutivos de acordo com o lado, direito ou esquerdo, das descargas epileptiformes.

Friedman et al. (2002) também demonstraram a relação entre diferentes distúrbios endócrinos reprodutivos e o lado do lobo temporal afetado. Eles contaram no núcleo ventromedial do tálamo as fibras GnRH-coradas em ratas que tiveram crises induzidas por ácido caínico injetado estereotaxicamente na amígdala. O grupo controle incluiu dois grupos de ratas: as que receberam solução salina e as ditas naturais, ou seja, que não se submeteram a nenhum procedimento. Eles verificaram que a contagem de fibras GnHR foi significativamente mais baixa ipsilateral, mas não contralateralmente nas ratas que receberam ácido caínico do que nos dois grupos controle. Como Silveira et al.(2000), eles concluíram que: 1) a epilepsia temporolímbica pode determinar distúrbios reprodutivos endócrinos; 2) o lado da epilepsia, pode influenciar a natureza do distúrbio endócrino-reprodutivo.

Efeito das drogas antiepilépticas nos níveis de hormônios reprodutivos

Com certeza, as DAEs contribuem para os distúrbios endócrino-reprodutivos que ocorrem em mulheres com epilepsia (Isojarvi et al., 1993).

Em mulheres com epilepsia do lobo temporal, Herzog et al (1986, 1993). observaram que a SOP era 2,5 vezes mais comum entre as não tratadas (1986) e significativamente mais comum naquelas com localização do foco epileptiforme unilateral no lado esquerdo do que no lado direito (1993). No Egito, Hamed et al. (2007) observaram que em mulheres com epilepsia, OP (86,7% versus 16,7%) e hiperandrogenismo ($50,3 \pm 18,2$ versus $42,2 \pm 20,9$) eram significativamente mais comuns naquelas não tratadas do que nos controles.

A frequência e as características dos distúrbios reprodutivos variam de acordo com o tipo de DAE, se inibidora ou indutora enzimática, ou, ainda, se não interfere no metabolismo hepático (Tabela 10). Ressalta-se que OP e hiperandrogenismo são mais comuns com oxcarbazepina e valproato do que com carbamazepina.

Tabela 10. Frequência dos distúrbios reprodutivos em mulheres com epilepsia de acordo com as características da droga antiepiléptica.

| DAEs | Distúrbios menstruais | Ciclos Anov | Cistos ovarianos | Fisiopatologia |
|--------------------------|-----------------------|-------------|------------------|----------------|
| Indutoras (PB, PHT, CBZ) | 12-43% | 11-32% | 13-28% | ↓E; ↑SHBG |
| Inibidoras (VPA) | 18-59% | 12-38% | 10-60% | ↑Andrógenos |
| Neutra (LTG, GBP) | – | – | – | – |
| Controle | 12-14% | 10-11% | 4-18% | – |

Anov: anovulatórios; CBZ: carbamazepina; E: estrogênio; GBP: gabapentina; LTG: lamotrigina; PB: fenobarbital; PHT: fenitoína.

Os mecanismos pelos quais as DAEs interferem nas funções endócrinas reprodutivas são diversos. Alguns autores têm referido que as DAEs podem alterar a concentração dos hormônios reprodutivos e talvez este seja um dos principais mecanismos pelo qual ocasionem distúrbios reprodutivos em mulheres com epilepsia. É importante salientar que o efeito que cada uma delas determina sobre os

hormônios também vai depender de se se trata de uma droga inibidora ou indutora enzimática, como se pode ver na tabela 11 (Levesque et al., 1986; Isojarvi et al., 1988; Isojarvi et al., 1993; Murialdo et al., 1998; Morrell et al., 2001; 2003; Herzog et al., 2003).

Tabela 11. Efeitos das droga antiepilépticas sobre os hormônios reprodutivos de acordo com suas características de metabolização de hormônios sexuais

| DAEs | SHBG | BAT | A | DHEAS | E |
|--------------------------|------|-----|---|-------|---|
| Indutoras (PB, PHT, CBZ) | ↑ | ↓ | ↓ | ↓ | ↓ |
| Inibidoras (VPA) | N | ↑ | ↑ | ↑ | N |
| Neutra (LTG, GBP) | N | N | N | N | N |

A: andrógenos; BAT: testosterona bioativa

Valproato é a DAE mais comumente associada com hiperandrogenismo, OP, distúrbios menstruais, ciclos anovulatórios e SOP. Tais fatos foram confirmados por Isojarvi et al. (1993), na Finlândia, ao estudarem os distúrbios endócrino-reprodutivos em 238 mulheres com epilepsia, a maioria em uso de DAEs. Eles verificaram que 80% das tratadas com valproato antes dos 20 anos de idade tinham OP ou hiperandrogenismo. Em 1998, Isojarvi et al. definiram que o valproato em mulheres com epilepsia induz a uma síndrome metabólica caracterizada por obesidade centrípeta, hiperinsulinismo, anormalidades lipídicas e OP/hiperandrogenismo. Nesse estudo, verificaram ainda que esse risco foi reduzido quando se substituiu valproato por lamotrigina. Para alguns autores (Löfgren et al., 2007), o uso de valproato em mulheres com epilepsia prediz o aparecimento de OP e SOP, enquanto o uso de valproato em mulheres jovens antevê a possibilidade de hiperandrogenismo.

Oxcarbazepina também tem sido implicada na gênese de distúrbios da função endócrino-reprodutiva. Löfgren et al. (2006), em estudo comparativo, verificaram que embora carbamazepina e oxcarbazepina estivessem associadas a reduzidas concentrações séricas de testosterona e a baixos índices de andrógenos livres, somente a oxcarbazepina determinou alta frequência de níveis elevados de androstenediona e DHEAS com um aumento da prevalência de OP. Por outro lado, o fato de a car-

bamazepina diminuir a bioatividade do andrógeno sérico poderia reduzir o risco do hiperandrogenismo. Assim, para os autores, tais achados sugerem que a oxcarbazepina possa ser menos adequada a mulheres com epilepsia e hiperandrogenismo, enquanto carbamazepina poderia ser benéfica.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

As conclusões mais relevantes em relação aos distúrbios endócrinos reprodutivos em mulheres com epilepsia.

Conclusões

- Distúrbios reprodutivos são extraordinariamente comuns em mulheres com epilepsia
- Uma das causas pode ser as alterações dos padrões ultradiano e lunar de secreção de GnRH pela epilepsia
- Assimetria quanto à lateralidade na modulação temporolímbica do eixo hipotálamo-pituitária-gonadal pode determinar a ocorrência de diferentes distúrbios reprodutivos, de acordo com o lado E ou D da zona epileptogênica
- DAEs são outro fator
- DAEs indutoras ou inibidoras enzimáticas diferem quanto aos seus efeitos sobre os hormônios e a função reprodutiva

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bäckström T. Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol Scand.* 1976;54(4):321-47.
- Dansky LV, Andermann E, Andermann F. Marriage and fertility in epileptic patients. *Epilepsia.* 1980;21(3):261-71.
- Friedman MN, Geula C, Holmes GL, Herzog AG. GnRH-immunoreactive fiber changes with unilateral amygdala-kindled seizures. *Epilepsy Res* 2002;55:73-77.
- Hamed SA, Hamed EA, Shokry M, Abdellah MM. The reproductive conditions and lipid profile in females with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2007;115:12-22.
- Herzog AG. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharge in women with epilepsy. *Neurology.* 1993;43:1907-10.
- Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. *Neurology.* 2006;66(suppl. 3):S23-S28.
- Herzog AG, Friedman MN. Menstrual cycle interval and ovulation in women with localization-related epilepsy. *Neurology.* 2001;57:2133-5.
- Herzog AG, Coleman AE, Jacobs AR, Klein P, Friedman MN, Drislane FW, et al. Interictal EEG discharge, reproductive hormones and menstrual disorders in epilepsy. *Ann Neurol.* 2003;54:625-37.
- Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukaitis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986;43:341-346.
- Isojärvi JI, Pakarinen AJ, Myllylä VV. Effects of carbamazepine therapy on serum sex hormone levels in male patients with epilepsy. *Epilepsia.* 1988;29(6):781-6.
- Isojarvi JIT, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, Juntunen KTS, Myllila VV. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *N Engl J Med.* 1993;329:1383-8.
- Isojarvi JIT, Rättyä J, Myllila VV, Knip M, Koivunen R, Pakarinen AJ, et al. Valproate, lamotrigine and insulin-mediated risks in women with epilepsy. *Ann Neurol.* 1998;43:446-51.
- Levesque LA, Herzog AG, Seibel MM. The effect of phenytoin and carbamazepine on serum dehydroepiandrosterone sulfate in men and women who have partial seizures with temporal lobe involvement. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986 Jul;63(1):243-45.
- Löfgren E, Tapanainen JS, Koivunen R, Pakarinen A, Isojarvi JIT. Effects of carbamazepine and oxcarbazepine on the reproductive endocrine function in women with epilepsy. *Epilepsia.* 2006;47:1441-6.
- Löfgren E, Mikkonen K, Tolonen U, Pakarinen A, Koivunen R, Myllylä VV, et al. Reproductive endocrine function in women with epilepsy: the role of epilepsy type and medication. *Epilepsy Behavior.* 2007;10:77-83.
- Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, Siconolfi BC. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology.* 1984;34:1255-8.
- Meniconi MCGA. O ciclo menstrual. In: Yacubian EMT (ed.). *Epilepsia e mulher.* São Paulo: Lemos, 2005. p. 21-3.
- Morrell MJ, Flynn KL, Seale CG, Done S, Paulson AJ, Flaster ER, et al. Reproductive dysfunction in women with epilepsy: antiepileptic drug effects on sex-steroid hormones. *CNS Spectr.* 2001;6:771-2;783-6.
- Morrell MJ, Giudice L, Flynn KL, Seale CG, Paulson AJ, Doñe S, et al. Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. *Ann Neurol.* 2002;52:704-11.
- Morrell MJ, Isojärvi J, Taylor AE, Dam M, Ayala R, Gomez G, et al. Higher androgens and weight gain with valproate compared with lamotrigine for epilepsy. *Epilepsy Res.* 2003 May;54:189-99.
- Murialdo G, Galimberti CA, Gianelli MV, Rollero A, Polleri A, Copello F, et al. Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. *Clin Neuropharmacol.* 1998;21:52-8.
- Schupf N, Ottman R. Likelihood of pregnancy in individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: social and biologic influences. *Epilepsia.* 1994;35(4):750-6.
- Silveira DC, Klein P, Liu Z, Hori A, Holmes GL, de LaCalle S, et al. Lateral asymmetry in activation of hypothalamic neurons with unilateral amygdaloid seizures. *Epilepsia.* 2000;41:34-41.
- Svalheim S, Taubøll E, Bjørnenak T, Røste LS, Mørland T, Saetre ER, et al. Do women with epilepsy have increased frequency of menstrual disturbances? *Seizure.* 2003;12(8):529-33.
- Webber MP, Hauser WA, Ottman R, Annegers JF. Fertility in persons with epilepsy: 1935-1974. *Epilepsia.* 1986;27(6):746-52.