

PERÍODO OVULATÓRIO E CRISES EPILÉPTICAS

CARLOS A. M. GUERREIRO *

RESUMO — Seleccionamos 59 epilépticas crônicas, com crises em ciclos menstruais regulares. Conceituamos ciclos regulares, irregulares, período perimenstrual e ovulatório. Encontramos respectivamente 19, 30 e 6 pacientes com piora perimenstrual severa, moderada e leve, de acordo com nossos critérios. Da mesma forma, obtivemos 6, 20 e 17 pacientes com piora ovulatória severa, moderada e leve. Exceto descrições isoladas, não encontramos na literatura disponível trabalho que documente extensamente a piora das crises no período ovulatório. Discutimos os dados obtidos, assim como a possível explicação teórica. O efeito de drogas que modificam a ovulação nas crises epilépticas é revisto.

Ovulatory period and seizures.

SUMMARY — We prospectively follow up 59 mentally healthy women at menacme age, with chronic epilepsy and had had least one seizure in the month preceding the study. We selected 59 patients from whom we were able to observe at least three regular menstrual cycles with seizures. We defined regular, irregular cycle, perimenstrual and ovulation period. According to our concepts we have got 19, 30 and 6 patients with respectively severe, moderate and mild exacerbation of perimenstrual seizures. Using our definitions 6, 20 and 17 patients showed severe, moderate and mild accentuation of seizures during ovulation, while 15 patients showed no ovulatory accentuation. Our attention was drawn to the great number of perimenstrual and ovulatory exacerbation of seizures, according to our criteria. From 55 patients with perimenstrual accentuation of seizures 44 (74.54%) showed exacerbation during the ovulatory period. In our opinion, these data speak out in favor of the hormonal theory to explain these occurrences. We discuss these data based on the available literature. We think the strogen peak is probably the main cause of the increased frequency of epileptic seizures during the ovulation period. New studies, documenting objectively the ovulation and seizures are mandatory to clarify the relationship of these aspects of the female endocrine reproductive physiology in epileptics.

A piora das crises epilépticas no período perimenstrual está bem documentada na literatura 6,7,12,16,17. Mattson 13 cita o fato de que algumas mulheres com epilepsia catamenial apresentam aumento das crises próximo à ovulação. Helmchen et al.⁸ descreveram paciente em que a frequência das crises aumentava entre o 14º e o 16º dia do ciclo, possivelmente relacionada à ovulação. Backstrom et al.², estudando 6 ciclos ovulatórios documentados com dosagens séricas de estrógeno e progesterona, encontraram dois períodos de aumento das crises, um deles coincidindo com a elevação estrogênica pré-ovulatória.

Num estudo descritivo, prospectivo, estudamos a distribuição de crises epilépticas no ciclo menstrual em 59 epilépticas crônicas com crises parciais e ou secundariamente generalizadas, com três ou mais ciclos menstruais regulares. Documentamos as crises epilépticas no período ovulatório, classificamos as pacientes de acordo com a frequência deste achado nos diversos ciclos menstruais e as correlacionamos às pacientes com crises no período perimenstrual.

CASUÍSTICA E; MÉTODOS

Oitenta mulheres epilépticas foram acompanhadas de outubro-84 a abril-87 com os seguintes critérios de inclusão: — mulheres na menacme, que foram capazes de entender

* Professor Assistente Doutor, Departamento de Neurologia, Faculdade de Ciências Médicas (FCM), Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

e registrar crises epilépticas e ciclos menstruais num diário; — pacientes consideradas «re-tornos» do Ambulatório de Epilepsia do Departamento de Neurologia da UNICAMP; — prontuários contendo anamnese, exame físico, exame neurológico e exames complementares realizados no Hospital das Clínicas (HC) da UNICAMP (no mínimo RX de crânio, LCR e EEG); — pacientes que não apresentavam distúrbio comportamental ou retardo mental evidentes; — pacientes não controladas, isto é, que tinham tido pelo menos uma crise no mês anterior ao da consulta inicial. As condições sócio-econômicas das pacientes foram semelhantes às da população que frequenta o HC/UNICAMP. Foram excluídas da análise 21 pacientes que tiveram suas crises controladas, que não tiveram pelo menos três ciclos menstruais regulares com crises epilépticas e que não colaboraram de modo satisfatório no registro das crises e da menstruação. Realizou-se tomografia computadorizada craniana em 45 das 59 pacientes analisadas (76,27%), 24 (53,33%) das quais anormais.

Conceituamos ciclo menstrual regular aquele que tenha entre o primeiro dia do fluxo menstrual e o primeiro dia da próxima menstruação um intervalo de 21 a 36 dias, ciclo irregular aquele que tenha duração menor de 21 dias ou maior que 36 dias. Denominamos período pré menstrual o período que compreende o sexto final do ciclo (4 dias para ciclos de 21 a 26 dias, 5 dias para ciclos de 27 a 32 dias e 6 dias para ciclos de 33 a 36 dias). Denominamos período menstrual o período que compreende o sexto inicial do ciclo (critérios numéricos semelhantes ao anterior). Chamamos de período perimenstrual a associação do período pré menstrual com o menstrual. Período ovulatório foi considerado como o período de três dias calculado retirando-se 13, 14 e 15 dias da duração total do ciclo.

Consideramos «ciclo com piora perimenstrual» aquele que tenha número igual ou maior de crises epilépticas no período perimenstrual quando comparado ao restante do ciclo menstrual. Baseando-se na porcentagem dos «ciclos com piora perimenstrual» as pacientes foram classificadas em 4 grupos — 1. pacientes sem piora perimenstrual: pacientes que não mostraram ciclos com piora perimenstrual; 2. pacientes com piora perimenstrual leve: pacientes que tiveram entre 5 e 20% dos ciclos com piora perimenstrual; 3. pacientes com piora perimenstrual moderada: pacientes que apresentavam entre 20 e 50% dos ciclos com piora perimenstrual; 4. pacientes com piora perimenstrual severa: pacientes que tiveram 50% ou mais dos ciclos com piora perimenstrual.

Consideramos «ciclos com piora ovulatória» aqueles nos quais a incidência de crises epilépticas nos três dias do período ovulatório foi maior que o dobro da chance de ocorrer ao acaso nestes dias. Utilizamos os dados relacionados na Tabela 1.

Duração do ciclo (em dias)	Período ovulatório (dias do ciclo)	% para ser considerada significativa deve ser > ou = a
21	06, 07, 08	29
22	07, 08, 09	27
23	08, 09, 10	26
24	09, 10, 11	25
25	10, 11, 12	24
26	11, 12, 13	23
27	12, 13, 14	22
28	13, 14, 15	21
29	14, 15, 16	21
30	15, 16, 17	20
31	16, 17, 18	19
32	17, 18, 19	19
33	18, 19, 20	18
34	19, 20, 21	18
35	20, 21, 22	17
36	21, 22, 23	17

Tabela 1 — Critério para conceituação do «ciclo com piora ovulatória» dependendo da duração do ciclo menstrual.

Baseando-se na porcentagem dos «ciclos com piora ovulatória» as pacientes foram classificadas em 4 grupos — 1. pacientes sem piora ovulatória: pacientes que não apresentaram ciclos com Dióta ovulatória; 2. pacientes com piora ovulatória leve: pacientes que tiveram entre 5 e 20% dos ciclos com piora ovulatória; 3. pacientes com piora ovulatória moderada: pacientes que tiveram entre 20 e 50% dos ciclos com piora ovulatória; 4. pacientes com piora ovulatória severa: pacientes que tiveram 50% ou mais dos ciclos com piora ovulatória.

A classificação das crises epiléticas é mostrada na Tabela 2.

Crises parciais com ou sem generalização secundária	Nº de Casos
CPS + CPC + CTCG	27
CPC + CTCG	22
CPS + CPC	3
CPC	2
CPS + CTCG	2
CP? + CTCG	3
Total	59

Tabela 2 — Classificação das crises epiléticas.

CPS, crise parcial simples; CPC, crise parcial complexa; CTCG, crise tônica ou clônica ou tônico-clônica generalizada; CP?, crise parcial indeterminada secundariamente generalizada.

A faixa etária no início do estudo variou de 16 a 46 anos, com mediana de 29 anos e média de 28,44 anos nas 59 pacientes estudadas. O tempo de doença variou de 1 a 42 anos (média de 17,84 anos e mediana de 16 anos). Possível etiologia pôde ser demonstrada em 20 pacientes (33,89%): 17, neurocisticercose (28,81%); 1, pós-traumática (coma com duração de mais de 24 horas após trauma cranioencefálico); 1, encefalite; 1, paralisia cerebral. Trinta e três pacientes recebiam medicação antiepilética única, 25 recebiam dois medicamentos e uma recebia três medicamentos. 5128 crises epiléticas foram registradas em 658 ciclos regulares.

RESULTADOS

Os resultados das pacientes com e sem piora perimenstrual e das pacientes com e sem piora ovulatória são, respectivamente, mostrados nas Tabelas 3 e 4.

Pacientes	Total
1. Pacientes sem piora perimenstrual (nenhum dos ciclos com piora perimenstrual) 4, 29, 75, 79	4
2. Pacientes com piora perimenstrual leve (entre 5 e 20% dos ciclos com piora perimenstrual) 31, 33, 42, 47, 55, 73	6
3. Pacientes com piora perimenstrual moderada (entre 20 e 50% dos ciclos com piora perimenstrual) 1, 5, 6, 9, 10, 16, 19, 22, 23, 26, 27, 28, 34, 35, 38, 39, 45, 46, 48, 49, 52, 59, 61, 64, 65, 67, 68, 71, 74, 80	30
4. Pacientes com piora perimenstrual severa (50% ou mais dos ciclos com piora perimenstrual) 2, 7, 11, 12, 18, 21, 24, 25, 30, 32, 37, 40, 41, 43, 54, 56, 62, 66, 70	19

Tabela 3 — Relação das pacientes com e sem piora perimenstrual.

Pacientes	Total
1. Pacientes sem piora ovulatória (nenhum dos ciclos com piora ovulatória) 4, 7, 18, 19, 21, 29, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 70, 71, 80	15
2. Pacientes com piora ovulatória leve (entre 5 e 20% dos ciclos com piora ovulatória) 1, 5, 11, 23, 25, 28, 30, 32, 42, 45, 46, 47, 48, 52, 54, 61, 68	17
3. Pacientes com piora ovulatória moderada (entre 20 e 50% dos ciclos com piora ovulatória) 2, 6, 9, 10, 12, 16, 22, 24, 27, 34, 38, 40, 49, 55, 56, 59, 67, 73, 74, 75, 79	21
4. Pacientes com piora ovulatória severa (50% ou mais de ciclos com piora ovulatória) 26, 31, 62, 64, 65, 66	6

Tabela 4 — Relação das pacientes com e sem piora ovulatória.

COMENTARIOS

INum estudo clínico, baseado na marcação de crises epiléticas e do período menstrual pela paciente, há inevitáveis erros. Supõe-se que a marcação de crises generalizadas tônico-clônicas seja correta. Por vários motivos inerentes à condição, o controle do registro das crises parciais é mais difícil, aumentando a chance de erro, principalmente quando estas são numerosas. Parece-nos improvável que uma paciente assinale mais crises do que realmente teve. Neugebauer et al.¹⁸ relataram confiabilidade e validade nos registros diários de pacientes epiléticos quando confirmados por outros métodos. O quanto este dado de um país desenvolvido pode ser aplicado à nossa população pode ser questionado. De qualquer modo, o «erro» do método teoricamente pode ser amenizado pelo grande número de crises e ciclos menstruais assinalados. Outro aspecto difícil é a colaboração ao longo do tempo. Algumas vezes a paciente, ao obter melhora no controle das crises, sente-se menos motivada para a rigorosa marcação, assim como aquela em que o tratamento não está sendo satisfatório. Ainda, há a possibilidade de anotar a paciente pseudocrises juntamente com as crises epiléticas. Este fato é bem ilustrado por uma paciente que apresentou crise histérica durante uma consulta. Espontaneamente ela reconheceu este episódio como não epilético e referiu anotar de modo diverso essas «crises». Porém, isto pode ter eventualmente ocorrido com outras pacientes, sem a devida noção crítica.

As caracterizações das fases do ciclo menstrual, ainda que arbitrárias, seguem conceitos fisiológicos e dinâmicos 5,19,21,22. A conceituação por nós adotada do período ovulatório baseia-se no relato de Garcia e Rock 5, que observaram ter a segunda parte do ciclo maior constância e regularidade que a primeira parte e tem, na imensa maioria das vezes, duração de 14 dias.

As limitações metodológicas deste estudo não permitem conclusões definitivas da relação das crises com a ovulação, porque esta não foi adequadamente registrada com dosagens séricas dos hormônios sexuais femininos. Na realidade, realizamos 4 dosagens séricas de estrógeno e progesterona em apenas um dos ciclos, o que não nos permitiu afirmar se os ciclos foram ovulatórios ou não. No presente estudo foi assumido que todas as mulheres estudadas apresentavam ciclos ovulatórios. Na verdade, sabemos que há mais irregularidades menstruais em epiléticas com maior incidência de ciclos anovulatórios 1,10,11,15,20. Apesar das limitações, os dados obtidos merecem considerações.

Primeiramente chama a atenção o grande número de mulheres que apresentava ciclos com piora no período ovulatório (44 pacientes: 74,57%). Das 55 pacientes com piora perimenstrual, 44 tiveram piora ovulatória (74,54%). Das 49 pacientes com piora perimenstrual moderada e severa, 25 (51,02%) apresentaram piora ovulatória moderada e severa. Portanto, há grande coincidência de pacientes com piora perimenstrual e piora ovulatória. Estes dados sugerem que as mesmas pacientes sofram

influência hormonal tanto na ovulação quanto no período perimenstrual, no que diz respeito às crises epiléticas. Eles são, a nosso ver, forte argumento para a teoria hormonal como modelo para justificar a clara oscilação das crises epiléticas em muitas mulheres.

Teoricamente é tentador explicar a piora das crises no período ovulatório pelo pico estrogênico (E) que ocorre nesta fase. Ainda neste período o nível de progesterona (P) está baixo, fazendo com que a relação E/P fique elevada. Backstrom¹ correlacionou o número de crises secundariamente generalizadas com a média do índice E/P em 6 ciclos ovulatórios estudados. Muitas mulheres não tomam consciência do período ovulatório. Este é, a nosso ver, forte argumento contra a participação de aspectos psicológicos determinando tal piora.

Há dados na literatura sobre o efeito de anovulatórios e reguladores de ovulação na frequência e na severidade das crises epiléticas. Mattson et al.¹⁴ administraram acetato de medroxiprogesterona a 14 epiléticas não controladas em uso de drogas antiepiléticas. Das 11 que desenvolveram amenorréia, 7 tiveram redução média de 30% de suas crises. Espir et al.⁴ e Dana-Haeri e Richens³ confirmaram que o uso de anovulatórios orais, contendo estrógeno e progesterona, não causa exacerbação das crises em mulheres cujas epilepsias não estavam bem controladas.—Recentemente Herzog et al.⁹ utilizaram clomifene em 12 epiléticas com distúrbios menstruais com crises parciais secundariamente generalizadas: 10 pacientes tiveram suas crises diminuídas em 87% e normalizaram o ciclo menstrual. O clomifene age primariamente, com ação antiestrogênica, no hipotálamo e hipófise para estimular a secreção de gonadotrofina, ovulação, normalização do ciclo endócrino reprodutivo e fertilidade.

Novos estudos, documentando com exames laboratoriais a ovulação e crises epiléticas, deverão esclarecer melhor este importante aspecto da fisiologia do ciclo endócrino reprodutivo feminino.

REFERÊNCIAS

1. Backstrom T. Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta Neurol Scand* 1976, 54 : 321-347.
2. Backstrom T, Zetterlund B, Blom S, Romano M. Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy; *Acta Neurol Scand* 1984, 69 : 240-248.
3. Dana-Haeri J, Richens A. Effect of norethisterone on seizures associated with menstruation *Epilepsia* 1983, 24 : 377-381.
4. Espir M, Walker ME, Lawson JP. Epilepsy and oral contraception 1969, 1:294-295.
5. Garcia CR, Rock J. Ovulation In Velardo JT (ed): *Essentials of Human Reproduction Clinical Aspects (Normal and Abnormal)*. New York: Oxford Univ Press 1958, p 22-54.
6. Gowers WR. *Epilepsy and Other Chronic Convulsive Diseases: Their Causes Symptoms, and Treatment*. New York: William Wood, 1885.
7. Guerreiro CAM, Ramos MC, Quagliato EMAB. Ciclo menstrual e crises-epiléticas. *Rev Paul Med* 1987, 105:72-74.
8. Helmchen H, Kunkel H, Selbach H. Periodische Einflüsse auf die individuelle Häufigkeit cerebraler Anfälle. *Arch Psychiat Nervenkr* 1964, 206:298-308.
9. Herzog, AG. Clomiphene therapy in epileptic women with menstrual disorders. *Neurology* 1988, 38:432-434.
10. Herzog AG, Seibel MM, Schomer DL, Vaitukattis JL, Geschwind N. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. *Arch Neurol* 1986, 43 : 341-346.
11. Jensen I, Varnet K. Temporal lobe epilepsy: follow-up investigation of 74 temporal lobe resected patients. *Acta Neurochir* 1977, 37 : 173-200.
12. Laidlaw J. Catamenial epilepsy. *Lancet* 1956, 271 : 1235-1237.
13. Mattson RH. Overview of the interrelationship among seizures, hormones, and pregnancy. In Porter RJ, Mattson RH, Ward AA Jr, Adam M (eds): *Advances in Epileptology (XVth. Epilepsy International Symposium)*. New York: Raven Press 1984, p 197-199.
14. Mattson RH, Cramer JA, Caldwell BV, Siconolfi BC. Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. *Neurology* 1984, 34 : 1255-1258.
15. Mattson RH, Kamer JA, Caldwell BV, Cramer JA. Seizure frequency and the menstrual cycle: a clinical study (Abstr). *Epilepsia* 1981, 23:242.

16. Millichap JG. Systemic electrolyte and neuroendocrine mechanisms. In Jasper HH, Ward AA Jr, Pope A (eds): Basic Mechanisms of the Epilepsies. Boston: Little Brown, 1969, p 709-726.
17. Newmark ME, Penry JK. Catamenial epilepsy: a review. *Epilepsia* 1980, 21 : 281-300.
18. Neugebauer R, Zybert P, O'Connor P, Hauser WA, Leppik IE, Berlin M, Bregstein J, Lavine J, Michalow M, Wicks J. Reliability and validity of patients daily seizure and event reports. In Porter RJ, Mattson RH, Ward AA Jr, Dam M (eds): Advances in Epileptology (XVth Epilepsy International Symposium) New York: Raven Press 1984, p 535-539.
19. Phelps D. Menstruation. In Velardo JT (ed): Essentials of Human Reproduction Clinical Aspects (Normal and Abnormal). New York, Oxford Univ Press 1958, p 55-87.
20. Rosciszewska D, Dudkiewicz J, Blacharz A. Changes in cytohormonal cervical swabs in epileptic women. *Neurol Neurochir Pol* 1976, 10:255-259.
21. Schnatz PT. Neuroendocrinology and the ovulation cycle: advances and review. *Adv Psychosom Med* 1985, 12 : 4-24.
22. Velardo JT. Endocrines and reproduction. In Velardo JT (ed): Essential of Human Reproduction Clinical Aspects, (Normal and Abnormal). New York: Oxford Univ Press 1958, p 3-31.