

Sílvia de Vincentiis

**O estudo da função sexual e gonadal nas adolescentes com  
epilepsia**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para a obtenção do título  
de Mestre em Medicina.

Área de Concentração: Psiquiatria

Orientador: Dra. Kette Dualibi Ramos Valente

São Paulo

2008

***Dedicatória*** \_\_\_\_\_

Aos meus pais, Giuseppe e Eliane.

### ***Agradecimentos especiais***\_\_\_\_\_

Este trabalho só foi possível graças à colaboração e ajuda das pacientes e seus familiares.

***Agradecimentos***\_\_\_\_\_

Agradeço a todos aqueles que diretamente ou indiretamente colaboraram para a realização deste projeto:

Meus pais e toda minha família, pelo apoio e incentivo incondicionais à minha carreira profissional e acadêmica.

Minha orientadora, Dra. Kette Dualibi Ramos Valente, pela seriedade, responsabilidade, carinho, amizade e paciência que sempre teve comigo. Por ser também uma das responsáveis por todo meu conhecimento em neurofisiologia clínica e por me ensinar absolutamente tudo desde o início sobre como escrever um trabalho científico.

Prof.Dr.Clóvis Artur Almeida da Silva, por ter tido a idéia inicial deste projeto e propiciado todas as condições para a realização do mesmo, além de ter dividido comigo todo o conhecimento acumulado através de muitos anos de dedicação à ciência.

Integrantes do Ambulatório de Adolescentes do Instituto da Criança do HCFMUSP, em especial à Profa. Dra. Maria Ignez Saito, por toda a orientação necessária para a avaliação das adolescentes e condução deste trabalho.

Integrantes do Ambulatório de Ginecologia da Adolescente do Instituto Central do HCFMUSP, em especial à Dra.Albertina Duarte Takiuti, pela orientação e avaliação das pacientes.

Dra.Sílvia Maria Sucena da Rocha, do Serviço de Radiologia Pediátrica do ICr-HCFMUSP, pela colaboração e orientação na realização deste projeto.

Dra. Marília Vieira Febrônio, do Serviço de Reumatologia do HCFMUSP, pela valiosa e imprescindível colaboração com este trabalho.

Dra.Lia Arno Fiore, pela contribuição e auxílio à realização deste projeto, através de idéias para sua execução, encaminhamento de pacientes, revisão da língua inglesa e, sobretudo, pronta disponibilidade para o que fosse preciso a qualquer momento. Por ser também, em conjunto com a Dra. Kette, responsável por todo meu conhecimento sobre neurofisiologia clínica e por ter a dose certa de descontração para que possamos realizar nosso trabalho com mais alegria.

Prof.Dr.Núbio Negrão, por dividir conosco conhecimentos de uma vida inteira dedicada à ciência.

Dra.Maria Sigrilde Thomé de Souza e Dr.Bernardo Barbosa Moreira, pela amizade e por terem levado adiante as obrigações assistenciais do Laboratório de Neurofisiologia Clínica enquanto estive afastada por conta deste projeto.

Patrícia Rzezak, pelo auxílio com as análises estatísticas, mesmo envolvida com seu próprio projeto.

Dra.Stella Tavares, do Laboratório de Neurofisiologia Clínica do Instituto de Psiquiatria do HCFMUSP, pelas valiosas contribuições e sugestões.

Funcionários do Laboratório de Neurofisiologia Clínica, por sua ajuda de importância fundamental no recebimento das pacientes, coleta e encaminhamento de exames – Erisvaldo, Vilson, Claudinha, Andreza, Lola, Amparo, Marly, Michele e Célia.

Dra.Alessandra Freitas, por toda a amizade e compreensão com que me brindou desde meu ingresso ao Laboratório de Neurofisiologia Clínica.

Sra.Eliza Fukushima, secretária da pós-graduação do programa de Psiquiatria da FMUSP.



***Sumário***\_\_\_\_\_

**LISTAS**

**RESUMO**

**SUMMARY**

Introdução.....	001
Justificativa do Estudo.....	030
Objetivos.....	033
Casuística e Métodos.....	035
Resultados.....	048
Discussão.....	062
Conclusões.....	075
Referências bibliográficas.....	078

**ANEXOS**

***Listas***\_\_\_\_\_

## LISTA DE FIGURAS

<b>FIGURA 1</b> - Representação esquemática dos exames a serem realizados em um ciclo de 28 dias.....	042
---	-----

## LISTA DE QUADROS

<b>QUADRO 1</b> - Drogas usadas no tratamento das crises epiléticas em ordem alfabética.....	011
<b>QUADRO 2</b> - Eficácia das novas DAE.....	012
<b>QUADRO 3</b> - Complicações da gestação em mulheres com epilepsia.....	003

## LISTA DE TABELAS

<b>TABELA 1</b> - Valores normais dos hormônios nas fases folicular e lútea.....	044
<b>TABELA 2</b> - Entrevistas realizadas e amostra final de pacientes.....	049
<b>TABELA 3</b> - Características da epilepsia e da síndrome epiléptica em 35 pacientes.....	051
<b>TABELA 4</b> - Tratamento medicamentoso da epilepsia em 35 pacientes.....	052
<b>TABELA 5</b> - Características do tratamento medicamentoso em 35 pacientes.....	053
<b>TABELA 6</b> - Controle de crises durante a gestação.....	057
<b>TABELA 7</b> - Planejamento da gravidez e dados do recém-nascido.....	057
<b>TABELA 8</b> - Função gonadal em 27 pacientes com epilepsia e avaliação conclusiva dos parâmetros metodológicos.....	060

## LISTA DE ABREVIATURAS

**a:** anos

**BDZ:** benzodiazepínico

**CBZ:** carbamazepina

**CLB:** clobazam

**CLN:** clonazepam

**CPS:** crises parciais simples

**CPC:** crises parciais complexas

**DAE:** droga(s) antiepiléptica(s)

**DIU:** dispositivo intra-uterino

**DP:** desvio padrão

**DST:** doenças sexualmente transmissíveis

**E:** esquerda

**ELT:** epilepsia do lobo temporal

**EMT:** esclerose mesial temporal

**EEG:** eletrencefalograma(s)

***et al.:*** e outros

**HIV:** vírus da imunodeficiência humana

**FBM:** felbamato

**FOP:** falência ovariana precoce

**FSH:** hormônio folículo-estimulante

**G:** gestação

**GBP:** gabapentina

**GnRH:** hormônio liberador de gonadotrofinas

**LESJ:** lúpus eritematoso sistêmico juvenil

**LEV:** levetiracetam

**LH:** hormônio luteinizante

**LMT:** lamotrigina

**mio:** mioclonia(s)

**OXC:** oxcarbazepina

**PB:** fenobarbital

**PGB:** pregabalina

**PHT:** fenitoína

**PRM:** primidona

**RM:** ressonância magnética

**SNC:** sistema nervoso central

**SOP:** síndrome dos ovários policísticos

**Vídeo-EEG:** vídeo-eletrencefalograma/ vídeo-eletrencefalografia

**T3:** triiodotironina

**T4:** tiroxina

**T4 livre:** tiroxina livre

**TCG:** crises tônico-clônicas

**TCG 1<sup>arias</sup>:** crises tônico-clônicas primariamente generalizadas

**TCG 2<sup>arias</sup>:** crises tônico-clônicas secundariamente generalizadas

**TGB:** tiagabina

**TSH:** hormônio tireo-estimulante

**TPM:** topiramato

**USG:** ultra-sonografia(s)

**VGB:** vigabatrina

**VPA:** valproato

**ZNS:** zonisamida

## LISTA DE SÍMBOLOS

**%:** por cento

**=:** igual a

**dl:** decilitro

**L:** litro

**mg:** miligramas

**ml:** mililitros

**ng:** nanogramas

**pg:** picogramas

**UI:** unidades internacionais

**µg:** microgramas

**µU:** microunidades

## LISTA DE SIGLAS

**CAPPesq:** Comissão de Ética Médica para a Análise de Projetos de Pesquisa

**FAPESP:** Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

**FMUSP:** Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**HC-FMUSP:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

**ICr:** Instituto da Criança da Universidade de São Paulo

**ILAE:** *International League Against Epilepsy* (Liga Internacional Contra a Epilepsia)

**IPq:** Instituto de Psiquiatria da Universidade de São Paulo

**SP:** São Paulo

**USP:** Universidade de São Paulo



**Resumo** \_\_\_\_\_

VINCENTIIS,SÍLVIA DE. **O estudo da função sexual e gonadal nas adolescentes com epilepsia.** São Paulo, 2008. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Em mulheres com epilepsia, sabe-se que a síndrome epiléptica, a frequência de crises e as drogas antiepilépticas podem ter influência na função sexual, comportamento sexual e na capacidade reprodutora. Muitos fatores têm sido relacionados a estas alterações, tais como: duração e gravidade da epilepsia, tipo de droga antiepiléptica e localização da lesão epileptogênica. Baseado no conhecimento adquirido com as mulheres assume-se que as adolescentes sofram influência semelhante.

Este estudo teve como objetivo avaliar aspectos relacionados à função e ao comportamento sexual, à educação sexual e à função gonadal em adolescentes do sexo feminino com epilepsia. Para isso, foram estudadas prospectivamente 35 pacientes do sexo feminino, com epilepsia parcial e generalizada, com idades entre 10 a 20 anos, com epilepsia ativa, sendo o diagnóstico da síndrome epiléptica realizado segundo os critérios da Liga Internacional Contra a Epilepsia (1989). Os critérios de exclusão foram: ausência de menarca; uso de contraceptivo hormonal ou dispositivo intra-uterino, no momento da avaliação ou nos últimos três meses; antecedente de cirurgia ginecológica ou distúrbio endocrinológico; presença de doença crônica associada, ou deficiência mental moderada a grave que impossibilitassem o seguimento do protocolo a ser instituído.

As informações sobre a função sexual, comportamento sexual e a educação sexual das adolescentes com epilepsia foram avaliadas através de um questionário padrão. O protocolo de estudo da função gonadal incluiu a análise dos seguintes critérios: ciclo menstrual regular, presença de dismenorréia, dosagem dos níveis hormonais (FSH, LH, estradiol, progesterona, prolactina, testosterona, T3, T4 livre,

TSH), ultra-sonografia pélvica, gestação em curso ou recente. A função gonadal foi considerada normal se pelo menos um ou mais parâmetros acima foi adequado.

Não foi observada diferença entre a idade da primeira relação sexual ( $p=0,54$ ), atividade sexual ( $p=0,23$ ), libido ( $p=1,00$ ) e orgasmo ( $p=0,23$ ) entre as adolescentes com epilepsia, em relação ao grupo controle. Todas as adolescentes sexualmente ativas relataram o uso de métodos contraceptivos, porém apenas 20,1% com orientação de algum profissional de saúde. A idade da menarca nos dois grupos foi similar. No entanto, o uso de valproato próximo à menarca e crises freqüentes foram fatores antecipadores da menarca. As adolescentes com epilepsia apresentaram uma freqüência de ciclos menstruais irregulares superior à do grupo controle. A irregularidade menstrual relacionou-se com a presença de crises tônico-clônicas generalizadas ( $p=0,02$ ), sem relação com a síndrome epiléptica. Houve uma tendência a irregularidades menstruais em adolescentes que apresentavam duração da doença mais prolongada ( $p=0,06$ ), independente da freqüência de crises epilépticas. Observaram-se índices de gravidez superiores entre as adolescentes com epilepsia em comparação às controles ( $p<.0001$ ). Não houve diferença na freqüência de aborto entre as adolescentes com epilepsia.

Neste estudo, as adolescentes com epilepsia apresentaram comportamento e função sexual similares às adolescentes sem doenças crônicas. Embora a função gonadal destas pacientes estivesse preservada, os distúrbios menstruais foram significantes, sugerindo que estas adolescentes possam estar em um processo em evolução com ciclos anovulatórios e disfunção reprodutora na vida adulta. Portanto, os aspectos relacionados à função e comportamento sexual, contracepção e função gonadal, em adolescentes com epilepsia, requerem atenção especial por parte dos profissionais de saúde.

*Summary*\_\_\_\_\_

VINCENTIIS,SÍLVIA DE. **Evaluation of sexual and gonadal function in female adolescents with epilepsy.** São Paulo, 2008. Dissertação (mestrado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

It is known that in women with epilepsy, the epileptic syndrome, seizure frequency and antiepileptic drugs may act on sexual function, sexual behavior and reproductive function. Several factors have been associated with these changes such as: duration and severity of the epilepsy, kind of antiepileptic drug and locality of the epileptogenic lesion. Based on knowledge acquired with studies in women, it is assumed that female adolescents suffer similar influences.

This study aimed to evaluate several aspects related to sexual function, to sexual behavior, to sexual education and to gonadal function in female adolescents with epilepsy. We prospectively studied 35 females, with ages between 10 and 20 years, with active partial and generalized epilepsies and epileptic syndromes classified according to ILAE criteria (1989). Criteria of exclusion were: patients that had not yet had their menarche, those in use of hormonal contraceptives or intrauterine devices, either at the moment of the evaluation or in the last three months; patients with previous gynecological surgery or endocrine disorders; patients with associated chronic disease or moderate to severe mental deficiency that might hinder completion of the study protocol.

Information on sexual function and education were obtained with a standard questionnaire. Our study protocol for gonadal function included analysis of the following criteria: regular menstrual cycles, dysmenorrhea, hormonal levels (FSH, LH, estradiol, progesterone, prolactin, testosterone, T3, free T4, TSH), pelvic ultrasound study, and recent or ongoing pregnancy. Gonadal function was considered normal when at least one of the above parameters was found to be adequate.

No significant differences were observed between age at first sexual intercourse ( $p=0.54$ ), sexual activity ( $p=0.23$ ), libido ( $p=1,00$ ) and orgasm ( $p=0.23$ ) among patients with epilepsy, when compared to controls. Sexually active adolescents reported the use of contraceptives, although only 20.1% with orientation done by a health professional. Age of menarche was similar in both groups, but the use of valproate close to menarche and frequent seizures were factors that anticipated this event. Moreover, adolescents with epilepsy presented irregular menstrual cycles more frequently than controls. Menstrual irregularity was correlated to the presence of tonic-clonic generalized seizures ( $p=0.02$ ), regardless the epilepsy type or syndrome, and with longer disease duration ( $p=0.06$ ), despite of seizure frequency. Higher rates of pregnancy were observed in adolescents with epilepsy compared to controls ( $p<.0001$ ). Abortion rates were similar in both groups.

In this study, adolescents with epilepsy presented sexual function and behavior similar to their peers without chronic diseases. Although the gonadal function of these patients was spared, menstrual disorders were significant, suggesting that these adolescents may be in an ongoing process with anovulatory cycles and reproductive dysfunction in later adulthood. Therefore, aspects related to sexual behavior and function, contraception and gonadal function in adolescents with epilepsy require special attention by health professionals.

## ***Introdução***\_\_\_\_\_

## **1. Epilepsia**

### **1.1. Definição**

A epilepsia não é uma doença específica, ou mesmo uma síndrome única, mas uma condição composta por uma ampla categoria de sintomas complexos, tendo origem a partir de distúrbios do funcionamento cerebral, que por si só podem ser secundários a uma variedade de processos patológicos (Engel e Pedley, 1999). Portanto, a epilepsia é uma condição neurológica crônica, na qual a característica indispensável é a presença de crises epiléticas com a possibilidade de recorrência, que são tipicamente não provocadas e geralmente imprevisíveis (ILAE, 2001).

Uma crise epilética é o resultado de uma disfunção cerebral temporária, causada por uma descarga elétrica síncrona, anormal e auto-limitada de neurônios corticais. Há muitos tipos de crises epiléticas, cada uma delas com mudanças comportamentais características e distúrbios neurofisiológicos que, geralmente, podem ser detectados em registros com o eletrencefalograma (EEG) de superfície. As manifestações particulares de cada crise dependem de alguns fatores: se somente uma parte do córtex cerebral estiver envolvido no início, das funções das áreas corticais onde as crises têm origem, do padrão de espraiamento subsequente da descarga elétrica ictal, e da extensão do envolvimento de estruturas subcorticais e do tronco cerebral (Pedley *et al.* 2000).

A crise epilética é um evento transitório, caracterizando-se como um sintoma da alteração da função cerebral. Embora as crises sejam a manifestação cardinal da epilepsia, nem toda crise implica em epilepsia. Por exemplo, as crises podem ser auto-limitadas se ocorrem somente durante o curso de uma doença aguda e não persistem após a resolução desta doença. Algumas pessoas, por razões desconhecidas,



apresentam uma crise epiléptica única, não provocada. Tais eventos não representam epilepsia (Pedley et al., 2000).

Cada forma distinta de epilepsia tem sua própria história natural e resposta medicamentosa. Esta diversidade reflete o fato de que a epilepsia pode ser desencadeada por uma variedade de condições e mecanismos fisiopatológicos, embora a maioria dos casos seja classificada como “idiopática” ou “criptogênica” (Pedley *et al.*, 2000).

## **1.2. Classificação das crises e das síndromes epiléticas**

A classificação das crises epiléticas e das síndromes epiléticas é essencial para: a compreensão do fenômeno fisiopatológico, desenvolver um plano racional de investigação, tomar decisões sobre quando e por quanto tempo tratar, escolher a droga antiepiléptica (DAE) adequada, e conduzir investigações científicas (Pedley *et al.*, 2000).

### **1.2.1. Classificação das crises epiléticas**

A classificação usada hoje foi desenvolvida pela Liga Internacional Contra a Epilepsia (ILAE). Este sistema classifica as crises pelos sintomas clínicos, complementados pelos dados do EEG.

Dois princípios fisiológicos importantes são inerentes à classificação. Em primeiro lugar, as crises epiléticas são fundamentalmente de dois tipos: aquelas com início limitado a parte de um hemisfério cerebral (crises parciais ou focais), e aquelas que parecem envolver o cérebro difusamente desde o início (crises generalizadas). Em segundo lugar, as crises epiléticas são dinâmicas e evoluem; a expressão clínica é determinada, em sua maior parte, pela seqüência do espraio da descarga elétrica no cérebro, bem como pela área onde a descarga ictal tem origem (Pedley *et al.*, 2000).

As crises parciais e generalizadas são divididas em subtipos. Para as crises parciais, a subdivisão mais importante é baseada na consciência, que é preservada nas crises parciais simples (CPS) ou comprometida nas crises parciais complexas (CPC). As CPS podem evoluir para CPC, e ambas podem evoluir para crises secundariamente generalizadas. Em adultos, a maior parte das crises generalizadas tem início focal, mesmo que este não seja clinicamente aparente. Para crises generalizadas, as subdivisões são baseadas principalmente na presença ou ausência de manifestações motoras ictais (Pedley *et al.*, 2000).

Os eventos iniciais de uma crise, descritos pelo paciente e/ou um observador, geralmente são a indicação clínica mais confiável para determinar se uma crise tem início focal ou generalizado (Pedley *et al.*, 2000). Algumas vezes, entretanto, uma “assinatura” focal pode estar ausente por algumas razões:

1. O paciente pode apresentar amnésia após a crise, não se lembrando dos eventos iniciais;
2. A consciência pode ser comprometida ou a crise epilética tornar-se generalizada tão rapidamente, que a distinção de características iniciais pode ser obscurecida ou perdida;
3. A crise pode ter origem numa região do cérebro que não é associada com uma função comportamental clara; portanto, a crise epilética torna-se clinicamente

evidente somente quando há espraioamento da descarga além da zona de início ictal ou quando se torna generalizada.

### **Crises parciais**

As CPS ocorrem quando a descarga ictal se origina em uma área limitada e freqüentemente circunscrita do córtex, o *foco epileptogênico*. Os sintomas e fenômenos podem ser subjetivos (“aura”) ou manifestações observáveis, variando entre fenômenos motores elementares (“crises jacksonianas”; crises versivas) e alterações sensoriais unilaterais, até fenômenos dismnésticos, alucinatórios, emocionais e psíquicos complexos. Eventos especialmente comuns incluem: sensação epigástrica ascendente, medo, desrealização ou despersonalização, *deja vu*, *jamais vu*, e alucinações olfatórias. Os pacientes podem interagir normalmente com o ambiente durante as CPS, exceto pelas limitações impostas pela crise sobre funções cerebrais específicas (Pedley *et al.*, 2000).

As CPC, por outro lado, são definidas pelo comprometimento da consciência e implicam em espraioamento bilateral da descarga epileptiforme. Em adição à perda de consciência, os pacientes geralmente apresentam automatismos, tais como deglutição, perseveração de funções motoras, ou outras atividades motoras complexas que são inapropriadas e não-direcionadas. Durante o período pós-ictal, os pacientes ficam confusos e desorientados por alguns minutos, e determinar a transição entre o estado ictal e pós-ictal pode ser difícil sem o registro eletrencefalográfico simultâneo. Nos adultos, aproximadamente 70% a 80% das CPC têm origem no lobo temporal (Pedley *et al.*, 2000).

## **Crises generalizadas**

As crises *tônico-clônicas generalizadas* (TCG) são caracterizadas por perda abrupta da consciência, com extensão tônica bilateral do tronco e membros (fase tônica), freqüentemente acompanhada por vocalização (produzida pela passagem forçada de ar através das cordas vocais contraídas), seguida por abalos musculares síncronos (fase clônica). Em alguns pacientes, poucos abalos clônicos precedem a seqüência tônico-clônica; em outros, somente a fase tônica ou clônica é aparente. No pós-ictal, os pacientes permanecem letárgicos e confusos (Pedley *et al.*, 2000).

As crises de *ausência* caracterizam-se por lapsos momentâneos do estado de alerta, acompanhados por parada da movimentação. Estas crises têm início e fim abruptos, ocorrendo sem alerta prévio ou período pós-ictal. Mioclonias leves das pálpebras ou músculos da face, perda variável do tônus muscular e automatismos podem acompanhar eventos mais prolongados. Quando o início ou fim da crise é menos súbito, ou se os componentes tônicos e autonômicos ocorrem simultaneamente, é utilizado o termo *ausência atípica*. Tais crises são mais freqüentemente encontradas em crianças com deficiência mental e epilepsia ou em encefalopatias epiléticas, tais como a síndrome de Lennox-Gastault (termo aplicado a um grupo heterogêneo de encefalopatias epiléticas da infância, caracterizado por deficiência mental, crises epiléticas refratárias e um padrão distinto ao EEG) (Pedley *et al.* 2000).

As crises *mioclônicas* são caracterizadas por abalos musculares breves e rápidos, que podem ocorrer bilateralmente, de maneira síncrona ou assíncrona, ou unilateral. As crises mioclônicas variam desde movimentos pequenos e isolados dos músculos da face, membros superiores ou membros inferiores, até espasmos bilaterais afetando simultaneamente o segmento cefálico, tronco e membros (Pedley *et al.*, 2000).

As crises *atônicas* (astáticas), também chamadas *drop attacks*, são caracterizadas por perda súbita do tônus muscular, que pode ser fragmentada (por exemplo, queda do segmento cefálico), ou generalizada, resultando em queda. Quando as crises atônicas são precedidas por uma crise mioclônica breve ou espasmo tônico, uma força de aceleração é adicionada à queda, contribuindo para as altas taxas de lesões provocadas por este tipo de crise (Pedley *et al.* 2000).

### **1.2.2. Classificação das Síndromes Epilépticas**

A classificação da ILAE agrupa as epilepsias, em primeiro lugar, com base no início parcial (epilepsias relacionadas à localização) ou generalizado (epilepsias generalizadas) das crises epilépticas; em segundo lugar, pela causa (epilepsia idiopática, criptogênica ou sintomática). Os subtipos de epilepsias são agrupados de acordo com a idade do paciente e, no caso das epilepsias relacionadas à localização, pela localização anatômica da zona provável de início ictal (ILAE, 1989).

### **1.3. Epidemiologia**

Segundo os dados da Organização Mundial de Saúde ([www.who.int/mental\\_health/neurology/epilepsy](http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy)) 5% da população mundial terá uma crise no decorrer de sua vida. Atualmente, acredita-se que haja 50 milhões de pessoas com epilepsia no mundo, 85% das quais vivendo nos países em desenvolvimento. Estima-se que 2.4 milhões de novos casos por ano ocorram todos os anos. Pelo menos 50% destes casos tem início da infância ou adolescência. 70% to 80% das

peessoas com epilepsia podem levar uma vida normal se propriamente tratadas. Nos países em desenvolvimento, 60% a 90% das pessoas com epilepsia não recebem tratamento adequado do sistema de saúde devido ao estigma social da doença.

Há poucos estudos sobre a incidência de epilepsia na população. Nos países desenvolvidos, a incidência ajustada pela idade varia entre 24/100.000 a 53/100.000 pessoas por ano (Hauser WA, 1999). Alguns estudos mais recentes demonstraram que a incidência de epilepsia nos países em desenvolvimento é duas a três vezes mais alta do que nos países desenvolvidos, sendo, portanto consideravelmente superior (Hauser WA, 1999).

Corroborando o estudo de Hauser 1999, os dados da OMS demonstram que estudos em países desenvolvidos sugerem uma incidência anual de epilepsia de aproximadamente 50:100.000 da população em geral. Entretanto, estudos realizados nos países em desenvolvimento sugerem uma incidência anual de epilepsia de aproximadamente 100:100.000, duas vezes maior do que nos países em desenvolvimento. Uma das razões para a maior incidência de epilepsia nos países em desenvolvimento é o maior risco de ter uma condição que leve a um dano cerebral permanente. Estas condições incluem a neurocisticercose, meningite, malária, desnutrição e complicações pré e peri-natais. ([www.who.int/mental\\_health/neurology/epilepsy](http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy))

Há mais estudos demonstrando a prevalência da epilepsia nas diversas populações, por ser este dado mais facilmente obtido do que a incidência. A prevalência é uma medida da interação entre diversos fatores, tais como incidência, mortalidade, remissão da doença, migrações e acesso a serviços médicos. A prevalência é um reflexo da sobrevivência e gravidade da doença, mais do que apenas a frequência da mesma (Hauser WA, 1999).

Os dados sobre prevalência podem variar de acordo com a metodologia utilizada, com índices entre 2,7/1000 a 40/1000 habitantes. Em países como Panamá,

Equador, Venezuela e Colômbia, encontraram-se índices entre 14/1000 e 57/1000 (Hauser WA, 1999). Um estudo realizado na cidade de São Paulo, em 1986, demonstrou uma taxa de prevalência de 11,9/1000 habitantes (Marino *et al.*,1986). Outro estudo, realizado na cidade do Rio de Janeiro, demonstrou taxas de prevalência de 16,3/1000 habitantes, e de epilepsia ativa de 5,1 / 1000 (Gomes *et al.*,2002).

Em relação à prevalência, os dados da OMS ([www.who.int/mental\\_health/neurology/epilepsy](http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy)) sugerem que a prevalência estimada de epilepsia ativa (crises persistentes ou necessidade de tratamento) é de aproximadamente 8.2 por 1.000 da população em geral. Entretanto, este valor pode estar subestimado como demonstrado em alguns estudos de países em desenvolvimento (Colômbia, Equador, Índia, Libéria, Nigéria, Panamá, Tanzânia e Venezuela) que sugerem uma prevalência superior a 10 por 1.000.

Portanto, é provável que aproximadamente 50 milhões de pessoas no mundo tenham epilepsia ao longo da sua vida. A prevalência de epilepsia ao longo da vida, ou seja, o número de pessoas que tem, já tiveram epilepsia ou que terão epilepsia no futuro é de aproximadamente 100 milhões. ([www.who.int/mental\\_health/neurology/epilepsy](http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy))

#### **1.4. Tratamento**

O tratamento da epilepsia tem como objetivos eliminar as crises epiléticas ou reduzir sua frequência ao mínimo possível, evitando os efeitos colaterais associados ao tratamento em longo prazo (Pedley *et al.*,2000).

A seleção de uma DAE apropriada começa com um diagnóstico acurado do tipo de crise, da epilepsia ou síndrome epilética. O primeiro passo é classificar o tipo

de crise. O segundo passo é classificar o paciente segundo o tipo de epilepsia, se possível. Embora somente cerca de metade dos casos de epilepsia possam ser classificados como uma síndrome epiléptica, tentar fazê-lo é importante por diversas razões, principalmente por levar a um tratamento mais apropriado; também auxilia a evitar drogas que possam ser ineficazes ou aumentar a frequência de crises. Por fim, conhecer o tipo de epilepsia tem implicações prognósticas significativas. Embora as DAE representem tratamentos sintomáticos, elas exibem certo grau de especificidade contra vários tipos de crises e de epilepsia. Em alguns casos, drogas que previnem um tipo de crise podem desencadear outro tipo, como no caso da carbamazepina, que pode causar a piora de crises mioclônicas. Os **Quadros 1 e 2** mostram as principais DAE e sua principal indicação de uso no tratamento dos diferentes tipos de crises epiléticas (Dodson, 1999; Hitiris e Brodie, 2006).



**Quadro 1:** Drogas usadas no tratamento das crises epiléticas em ordem alfabética (Adaptado de Dodson, 1999)

<b><i>Crises parciais e tônico-clônicas generalizadas</i></b>	<b><i>Crises de ausência</i></b>	<b><i>Crises mioclônicas</i></b>
Carbamazepina	Acetazolamida	Acetazolamida
Clobazam	Clonazepam	Clonazepam
Felbamato	Etosuximida	Felbamato
Lamotrigina	Valproato	Lamotrigina
Oxcarbazepina		Fenobarbital
Fenobarbital		Valproato
Fenitoína		Vigabatrina
Primidona		
Tiagabina		
Topiramato		
Valproato		
Vigabatrina		
Zonisamida		

**Quadro 2:** Eficácia das novas DAE (Adaptado de Hitiris e Brodie, 2006)

<i>Tipo de crise/ síndrome</i>	<b>FBM</b>	<b>GBP</b>	<b>LEV</b>	<b>LMT</b>	<b>OXC</b>	<b>PGB</b>	<b>TGB</b>	<b>TPM</b>	<b>VGB</b>	<b>ZNS</b>
Parcial	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
TCG 2aria.	E	E	E	E	E	E	E	E	E	E
TCG 1aria	EP	EP	E	E	E	?	?	E	EP	E
Ausências	EP	---	EP	E	---	?	---	?	---	EP
Mioclonias	?	---	E	E <sup>a</sup>	---	?	?	E	---	E
Lennox-Gastault	E	?	?	E	0	?	?	E	?	?
Espasmos infantis	?	?	?	EP	0	?	EP	EP	E	EP

**E:** eficácia comprovada; **EP:** eficácia provável; **?:** eficácia desconhecida; **---**: piora das crises; **0:** ineficaz; **E<sup>a</sup>:** **LMT pode piorar crises mioclônicas em alguns casos**; **FBM:** felbamato; **GBP:** gabapentina; **LEV:** levetiracetam; **LMT:** lamotrigina; **OXC:** oxcarbazepina; **PGB:** pregabalina; **TCG 1aria** : crises tônico-clônicas primariamente generalizadas; **TCG 2aria** : crises tônico-clônicas secundariamente generalizadas; **TGB:** tiagabina; **TPM:** topiramato; **VGB:** vigabatrina; **ZNS:** zonisamida

## **2. Função sexual e gonadal na mulher adulta com epilepsia**

### **2.1. Sexualidade, Função Sexual e Comportamento Sexual**

A sexualidade humana é um termo amplo, que se refere a dimensões biológicas, psicológicas e sociais do ser humano. Ela é composta por domínios distintos, porém com estreita relação entre si – o desejo, a reprodução, e a interação entre os indivíduos (Beier, 2006).

A função sexual e o comportamento sexual compõem a sexualidade humana. Embora estes termos sejam usados como sinônimos, eles se referem a aspectos complementares, porém distintos da sexualidade. A função sexual humana é composta por três componentes essenciais, porém distintos: o desejo sexual (libido), a excitação sexual, e o orgasmo (Basson *et al.*, 2000; Park *et al.*, 1997). O comportamento sexual humano compreende atividades como a procura por parceiro ou parceiros, a interação entre indivíduos, a intimidade física ou emocional, e o contato sexual ([http://en.wikipedia.org/wiki/Human\\_sexual\\_behavior](http://en.wikipedia.org/wiki/Human_sexual_behavior)).

### **2.2. Função sexual na mulher com epilepsia**

Não há um consenso na literatura a respeito da frequência de disfunção sexual em mulheres sem doença crônica e em idade fértil. Estimativas variam entre 19 a 50%, dependendo da metodologia utilizada, das definições utilizadas para as disfunções, e da população estudada (Spector *et al.*, 1990; Rosen *et al.*, 1993; Laumann *et al.*, 1999).

Pacientes com epilepsia apresentam disfunção sexual com maior frequência do que pacientes com outras doenças neurológicas (Morrell *et al.*, 1998). Estima-se que disfunções do desejo e excitação sexual, incluindo dispareunia, vaginismo, e falta de lubrificação, afetem cerca de 30 a 60% das mulheres com epilepsia (Morrell *et al.*, 2005).

A função sexual é mediada por múltiplas estruturas do sistema nervoso central, incluindo os lobos frontais, o córtex límbico e o hipotálamo, sendo que alterações estruturais ou funcionais destes locais podem causar disfunção sexual (Morrell *et al.*, 1998). Estas áreas estão frequentemente acometidas nas pacientes com epilepsia, provendo uma explicação estrutural para a correlação epilepsia-disfunção sexual.

Alterações neuroquímicas também podem estar implicadas nos distúrbios da esfera sexual. Elevações transitórias de neurotransmissores e neuropeptídeos podem produzir distúrbios no desejo sexual e excitação (Paredes *et al.*, 1992; Fernandez-Guasti *et al.*, 1989). A interferência das crises epiléticas sobre a liberação de hormônios do eixo hipotálamo-hipofisário pode levar a disfunção sexual de natureza endócrina, visto que os hormônios gonadais têm um papel importante na excitação e desejo sexual, tanto em homens quanto em mulheres (revisão em Morrell, 1998).

A disfunção sexual pode ainda ocorrer como um efeito adverso ao uso de DAE (Mattson *et al.*, 1985). Em um estudo realizado por Morrell *et al.*, em 2005, 57 mulheres em idade reprodutiva, com epilepsia focal ou generalizada idiopática, e 17 controles, completaram questionários a respeito da sua experiência sexual, excitação, ansiedade, e sintomas apresentados, bem como um inventário de depressão. Uma avaliação endocrinológica foi realizada durante a fase folicular precoce do ciclo menstrual. Disfunção sexual foi mais comum em mulheres com epilepsia focal, em mulheres recebendo fenitoína (PHT), com baixos níveis de estradiol e sulfato de de-hidro-epiandrosterona, e naquelas com sintomas auto-relatados de depressão,

demonstrando que, embora os mecanismos de disfunção sexual sejam multifatoriais, a escolha da DAE parece ser um dos mecanismos que possa ser modificado.

Quanto aos aspectos psicológicos que podem estar relacionados aos distúrbios da esfera sexual, merece destaque o fato de que, embora a epilepsia não seja uma doença crônica visível, é uma doença estigmatizada e estigmatizante. Conseqüentemente, a inserção social destes pacientes muitas vezes é deficiente, e a baixa auto-estima decorrente das crises pode levar o indivíduo a sentir-se pouco atraente (Morrell, 2001). Ao contrário do se imaginava, em estudos realizados com crianças, o isolamento social é referido em fases precoces da vida (Duchowny *et al.*,1998). Portanto, a adolescente pode sofrer as conseqüências que o desajuste social acarreta em relação à sua função sexual precocemente.

### **2.3. Função gonadal na mulher com epilepsia**

Embora na literatura os termos função gonadal e fertilidade sejam usados como sinônimos, a função gonadal refere-se à função ovulatória e endócrina dos ovários, que por sua vez é controlada pelo eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Os caracteres sexuais secundários, o aparecimento da menarca e o padrão menstrual são evidências clínicas de função ovariana adequada, e portanto de função gonadal preservada (Ferreira *et al.*,2001). Já o termo fertilidade corresponde a uma estimativa do número de crianças vivas nascidas de um casal (Souza, 2001).

Quanto à função gonadal, mulheres com epilepsia têm maior risco para desenvolver distúrbios menstruais do que mulheres na população geral. Segundo Herzog (2006), talvez uma em cada três mulheres com epilepsia possam ser afetadas, contra uma em sete na população geral.

Até o momento, não há um consenso sobre qual o fator determinante (o tipo de epilepsia ou a terapêutica) que causa a disfunção gonadal. A síndrome epiléptica parece levar a alterações no funcionamento do eixo hipotálamo-hipofisário. O envolvimento de estruturas mesiais, como na epilepsia do lobo temporal, estaria mais relacionado a tal disfunção, devido à extensa interconexão entre o córtex límbico e o eixo hipotálamo-hipofisário. As crises epiléticas podem interromper tais conexões e alterar a liberação dos hormônios hipotalâmicos, que por sua vez alteram a liberação de FSH e LH, levando a mudanças na esteroidogênese e morfologia ovariana (Herzog, 2007; Morrell et al.,2004; Morrell et al.,2002; Herzog, 1996). Mulheres com crises epiléticas freqüentes também são mais predispostas a alterações menstruais (Herzog et al.,2005).

Estudos atuais em humanos e em modelos animais têm demonstrado uma implicação causal ou, ao menos, contributória da síndrome epilética, bem como das DAE, nas disfunções de natureza reprodutora (Tauboll, 2007; Herzog,2007; Herzog, 2006). A ação de ambas pode levar a modificações nos níveis dos hormônios sexuais e promover o desenvolvimento de desordens reprodutivas de natureza endócrina, especialmente de um fenótipo que lembra a síndrome dos ovários policísticos (Herzog,2007;Herzog, 2006). A síndrome dos ovários policísticos (SOP) caracteriza-se por anovulação crônica hiperandrogênica, manifestando-se através de alterações menstruais, ultra-sonográficas ou endócrinas. O hiperandrogenismo é representado por níveis séricos elevados de testosterona, androstenediona, ou de-hidro-epi-androsterona, em sua forma livre ou na forma conjugada sulfatada. O hirsutismo também é uma característica, porém sua manifestação pode variar consideravelmente conforme a etnia. A anovulação crônica é representada por:

(a) distúrbio menstrual (amenorréia, oligomenorréia, intervalos menstruais anormais, ou menometrorragia), freqüentemente por

(b) evidência ultra-sonográfica de aumento do volume dos ovários, com múltiplos cistos foliculares e aumento do estroma ovariano, e

(c) níveis anormais de progesterona sérica durante a fase lútea. Entretanto, mulheres afetadas comumente apresentam reversão espontânea, apresentando ciclos ovulatórios (Herzog,2006; Herzog et al.,2001)

A SOP tem significância neurológica, metabólica e ginecológica. Muitos hormônios esteróides possuem propriedades neuroativas e psicoativas. O estrogênio, por exemplo, é pró-convulsivante e ansiogênico. A progesterona possui propriedades estabilizantes do humor, sedativas, hipnóticas, e inibidoras de crises epiléticas (Herzog,2006; Herzog et al.,2001).Os ciclos anovulatórios estão associados com um aumento de crises epiléticas, devido à exposição cerebral contínua ao estrógeno sem o efeito cíclico da progesterona. Além disso, como outros distúrbios endócrinos caracterizados por disfunção ovulatória, a SOP pode estar associada com uma frequência maior de migrânea (Herzog,2006; Herzog et al.,2001). Do ponto de vista das repercussões ginecológicas, salienta-se o efeito desfigurante do hirsutismo, além da disfunção menstrual e ovulatória. O estrogênio tem sido associado com aumento nas taxas de câncer endometrial. Metabolicamente, a SOP é associada com resistência à insulina e dislipidemia, o que predispõe ao desenvolvimento de doença cardiovascular aterosclerótica e suas complicações (Herzog, 2006; Herzog et al.,2001). Na epilepsia do lobo temporal, independente do uso de DAE, 10 a 25% das pacientes apresentam um fenótipo que lembra a SOP (Herzog et al.,1986).

Um estudo realizado por Löfgren *et al.*,em 2006, com 148 mulheres com epilepsia, demonstrou que tanto a epilepsia generalizada idiopática quanto o uso de valproato (VPA) estiveram associados com um aumento na ocorrência de distúrbios reprodutivos de natureza endócrina, sobretudo se a epilepsia ou seu tratamento iniciaram-se em fases precoces da vida.

Mulheres com epilepsia são mais susceptíveis a apresentarem alterações nos níveis de esteróides ovarianos. Esta disfunção periférica está predominantemente relacionada às DAE, e não à síndrome epiléptica (Morrell *et al.*,2001). As DAE indutoras enzimáticas levam a alterações do metabolismo dos esteróides sexuais (Murialdo *et al.*,1998) e aumento dos níveis séricos de proteínas carreadoras (Morrell *et al.*,2002). A carbamazepina (CBZ), a PHT e o fenobarbital (PB) induzem as enzimas do citocromo P450 e aumentam os níveis da globulina carreadora de hormônios sexuais, diminuindo os níveis de hormônios biodisponíveis (revisão em Morrell, 1996; Isojarvi *et al.*,2005; Isojarvi,2007).

O VPA inibe as enzimas do citocromo P450, aumentando a concentração dos androgênios. O excesso de androgênios circulantes em sua forma livre leva a virilização do fenótipo, hirsutismo e obesidade (Isojarvi,2007; Isojarvi *et al.*, 1993; Murialdo *et al.*,1998; Pasquali *et al.*,1993; Deslypere *et al.*, 1985; Devinsky *et al.*,2000; Biton *et al.*,2001). A obesidade, por sua vez, é relacionada à hiperestimulação dos ovários, com conseqüente hiperandrogenismo, ovários policísticos e alterações do ciclo menstrual (Pylvanen *et al.*,2006; Isojarvi *et al.*,1996; Morrell *et al.*,2002). A substituição do VPA por lamotrigina (LMT) resulta em uma diminuição no peso corporal e normalização dos níveis de testosterona, lipídios e insulina,por esta DAE não ter influência sobre as enzimas do citocromo P450 (Isojarvi *et al.*,1998 Morrell *et al.*, 2001),

O risco para as alterações descritas acima, associadas ao VPA, parece ser mais alto quando o uso é iniciado durante a infância e adolescência (Herzog, 2006).

Em resumo, segundo Klein e Herzog, algumas explicações para os distúrbios endócrinos nas mulheres com epilepsia são as seguintes:

- influência direta da lesão epileptogênica (principalmente nas lesões das estruturas mesiais), epilepsia, ou DAE nos centros de controle endócrino do cérebro (eixo hipotálamo-hipofisário).



- os efeitos das DAE no metabolismo de hormônios e proteínas de ligação
- complicações endócrinas secundárias a alterações de peso ou resistência à insulina relacionada às DAE

Portanto, as funções sexual e reprodutora feminina são influenciadas por múltiplos fatores: a epilepsia ou síndrome epiléptica, o controle de crises, a terapêutica instituída e a interação entre eles.

#### **2.4. Contracepção, gestação e parto**

Em mulheres que recebem DAE indutoras enzimáticas, há um maior risco de falha dos contraceptivos esteróides orais, chegando a índices superiores a 6% quando da utilização de anticoncepcionais de baixa dosagem hormonal (Foldvary, 2001).

Complicações obstétricas ocorrem freqüentemente em mulheres com epilepsia. O risco de aborto espontâneo em mulheres com epilepsia é quatro vezes maior do que na população geral (Schupf *et al.*,1997).

Aproximadamente 25% das mulheres irão apresentar um aumento no número de crises durante a gestação. A causa é multifatorial e envolve baixa aderência às medicações, diminuição dos níveis de DAE devido a modificações na absorção e metabolismo, privação de sono e estresse (Liporace *et al.*,2003). As crises tônico-clônicas generalizadas são danosas para o feto em desenvolvimento, causando hipóxia, elevação dos níveis pressóricos maternos e alterações eletrolíticas, podendo também estar associadas ao abortamento espontâneo e à morte intra-uterina devido a traumas secundários decorrentes das crises epiléticas (Liporace *et al.*,2003).

O trabalho de parto e o nascimento, na maioria dos casos, evoluem sem intercorrências, embora nos países desenvolvidos, a indução do trabalho de parto e parto cesariana ocorram pelo menos duas vezes mais que na população geral

(Foldvary, 2001). A incidência de mortalidade perinatal é duas vezes maior entre crianças de mães com epilepsia (Foldvary, 2001). O **Quadro 3** mostra as complicações obstétricas mais freqüentes em mulheres com epilepsia e os efeitos sobre o produto conceptual.

**Quadro 3:** Complicações da gestação em mulheres com epilepsia (adaptada de Yerby *et al.*, 1997).

<b><i>Efeitos sobre a epilepsia</i></b>	<b><i>Complicações da gestação</i></b>	<b><i>Complicações do recém-nascido</i></b>
Aumento na frequência de crises	Sangramento vaginal	Malformações
Alteração na farmacocinética e diminuição dos níveis séricos das DAE	Anemia	Microcefalia
Distúrbios da hemostasia	Toxemia	Morte perinatal e neonatal
Abstinência de DAE	Hiperemese gravídica	Prematuridade
	Necessidade de indução do trabalho de parto ou de realização de cesariana	Baixo peso ao nascer
	Ruptura prematura de membranas	Dificuldades na amamentação

A gestação em mulheres com epilepsia não deve ser desestimulada, porém o aconselhamento precoce e individualizado sobre anticoncepção e gestação é essencial. A gestação deve ser planejada, com uso prévio à gravidez de ácido fólico, e o tratamento da epilepsia reavaliado, com a utilização da menor dose efetiva de DAE e em monoterapia quando possível. A monitorização fetal deve incluir ultra-sonografia obstétrica de alta resolução antes da vigésima semana e mensuração dos níveis de alfa-fetoproteína. A amniocentese não deve ser realizada rotineiramente. A dosagem dos níveis séricos de DAE pode ser útil para garantir que a menor dose eficaz está sendo utilizada, sobretudo para as DAE cuja farmacocinética se altera durante a gravidez. A amamentação deve ser estimulada, qualquer que seja o tratamento ministrado à mãe (Tettenborn, 2006).

## **2.5. Teratogenia**

Malformações congênitas maiores ocorrem em 4 a 8% dos filhos de mulheres com epilepsia, representando o dobro dos índices de ocorrência da população geral (Foldvary, 2001). Malformações maiores são decorrentes de defeitos estruturais durante a organogênese que resultam em disfunção significativa. As malformações mais comuns incluem defeitos do tubo neural, cardiopatias congênitas, fendas orofaciais, atresia intestinal e defeitos urogenitais. A incidência é maior nos filhos de mulheres tratadas com DAE, porém também é aumentada em mulheres não tratadas e filhos de homens com epilepsia (Foldvary, 2001). Tais malformações são associadas com todas as DAE de primeira linha: CBZ, PB, PHT, VPA e primidona (PRM).

Malformações menores são caracterizadas por desvios do desenvolvimento normal que não resultam em conseqüências sérias do ponto de vista clínico ou cosmético. Estas incluem dismorfismos crânio-faciais, hipoplasia digital distal ou ungueal, anormalidades esqueléticas menores e hérnias umbilicais e inguinais. Tais

alterações são observadas em 20 a 30% dos filhos de pais com epilepsia, representando um índice duas a três vezes superior ao da população geral (Foldvary, 2001). Contudo, deve-se salientar o fato de que muitos estudos possuem desenho prospectivo inadequado, amostra de tamanho insuficiente, tempo inadequado de seguimento (muitas anormalidades não são detectáveis ao nascimento), descrição inadequada das anomalias ou variações na maneira de classificá-las (Perucca,2005).

Não há, até o momento, estudos com metodologia adequada sobre os efeitos teratogênicos das DAE de nova geração. A DAE de nova geração com mais dados disponíveis atualmente é a LMT. Registros internacionais sugerem que o risco de malformações associado a doses superiores a 200 mg/dia de LMT é similar ao do VPA em doses superiores a 1000mg/dia (Perucca,2005).

## **2.6. Falência ovariana precoce**

A falência ovariana precoce (FOP), definida clinicamente pela ocorrência da menopausa antes dos 40-45 anos, ocorre numa frequência de 1% na população geral (Klein *et al.*,2001). Estudos prévios do efeito hormonal sobre o controle de crises em mulheres com epilepsia sugerem que a FOP possa ocorrer em uma frequência maior nesse grupo (Klein *et al.*,2001).

O estudo de Klein *et al.*, em 2001, avaliou 50 mulheres com epilepsia, entre 38 e 64 anos, com início de crises epiléticas antes dos 41 anos. Menopausa prematura não-cirúrgica foi definida como amenorréia secundária com duração superior a 12 meses, com níveis de FSH superior a 14 Unidades Internacionais (UI) nas mulheres com idade inferior a 42 anos. Perimenopausa prematura foi definida pela presença de um ou mais dos sintomas seguintes: sintomas perimenopausa somáticos; mudança no intervalo dos ciclos, previamente regulares, sem evidência de outros distúrbios endocrinológicos; e níveis de FSH superiores a 14 UI ou níveis de inibina A abaixo de

7 pg/ml. Sete (14%) das 50 mulheres com epilepsia apresentaram perimenopausa prematura não-cirúrgica (seis das sete) ou menopausa (uma de sete). Não houve correlação estatisticamente significativa entre as mulheres com e sem FOP quanto à duração da epilepsia, idade de início, gravidade, lateralização, história de tabagismo, idade da menarca, índice de massa corpórea e incidência de depressão. Não houve associação entre a ocorrência de FOP e DAE. Já no estudo de Tran (2006), os principais fatores de risco encontrados para a ocorrência de FOP foram crises de início precoce e a persistência de crises recorrentes durante a idade adulta. Tais dados sugerem, portanto, que mulheres com epilepsia possam apresentar um comprometimento precoce de sua função reprodutora.

### **3. Epilepsia e função gonadal na adolescente**

#### **3.1. O impacto das doenças crônicas no adolescente**

A adolescência é um período marcado pela puberdade, a procura por novidades, identificação social e sexual e consolidação de traços de personalidade (Devinsky *et al.*, 1999).

Na revisão realizada por Devinsky *et al.*, em 1999, verificou-se que adolescentes com epilepsia apresentam com maior frequência distúrbios de comportamento comparado aos controles saudáveis ou com asma; expressam um maior número de preocupações e participam menos de atividades esportivas competitivas. O estudo de Wong *et al.*, em 2006, corrobora este dado, demonstrando que adolescentes com epilepsia praticam menos esportes e participam menos em esportes competitivos, com conseqüências físicas, como tendência a sobrepeso e obesidade. Duas das principais preocupações que surgem nesta faixa etária são o

receio de não poderem tornar-se pais ou terem pior desempenho no mercado de trabalho (Devinsky *et al.*,1999).

Devido à maior conscientização em relação à doença, a abordagem deveria ser diferente do que a anteriormente proporcionada na infância, que visa predominantemente o controle das crises epiléticas e a redução dos efeitos colaterais das DAE, baseada na opinião dos pais e do profissional de saúde envolvido. Aparentemente, as expectativas de pacientes, pais e médicos são distintas na adolescência (Slevin *et al.*,1988). O conceito de frequência de crises “aceitável” da epilepsia difere entre os três grupos de pessoas envolvidos (profissionais de saúde, pais e pacientes). Esta discrepância fica ainda maior quando se analisam as esferas sociais, emocionais e acadêmicas (Devinsky *et al.*,1999).

Apesar de a adolescência representar um período único, nota-se a falta de estudos sobre adolescentes com doenças crônicas, em especial adolescentes com epilepsia que abordem de forma direta, os diferentes aspectos próprios desta fase, como a função sexual, o comportamento sexual e a função reprodutora. Os estudos existentes com adolescentes com epilepsia são direcionados para a investigação das síndromes epiléticas ou para os aspectos psicológicos e filosóficos desta faixa etária.

### **3.2. Qualidade de vida em adolescentes com epilepsia**

Crianças e adolescentes com epilepsia têm pior qualidade de vida, mesmo quando têm as crises controladas (Lach *et al.*,2006), embora o estudo de Stevanovic, em 2007, tenha demonstrado que adolescentes com bom controle de crises avaliaram sua qualidade de vida como satisfatória.

Dentre os inúmeros fatores que influenciam um melhor ou pior desempenho nos questionários de qualidade de vida de adolescentes com epilepsia, ressalta-se o sexo do paciente. Austin *et al.*,em 1996, verificaram que adolescentes do sexo

feminino apresentavam pior escore nos questionários de qualidade de vida, o que foi corroborado posteriormente por Devinsky *et al.*, em 1999. Enquanto as adolescentes com epilepsia apresentam uma maior percepção da doença, menor auto-estima e insatisfação com a imagem corporal (Bagley *et al.*, 1997; Hagborg 1993; Sweeting 1995), os adolescentes com epilepsia apresentam uma maior negação da sua doença (Van der Lugt, 1975).

Lee *et al.*, em 2006, realizaram um estudo em um grupo selecionado de 28 adolescentes com epilepsia grave e refratária em monitorização vídeo-eletrencefalográfica para cirurgia de epilepsia. Pacientes e seus pais responderam a um questionário sobre qualidade de vida. O escore dado pelos pais foi pior que o escore dado pelos próprios adolescentes, sendo esta diferença estatisticamente significativa para estigma, desempenho escolar, concentração e memória, e impacto da epilepsia. Os autores postulam que tal discrepância ocorra por uma tendência a minimizar ou negar tais problemas por parte dos adolescentes, como demonstrado por Van der Lugt, em 1975, para os adolescentes do sexo masculino com epilepsia.

### **3.3. A função e o comportamento sexual na adolescente com epilepsia**

Na adolescente com epilepsia, o conhecimento a respeito da função e do comportamento sexual é, na sua maior parte, extrapolado do conhecimento dos efeitos da epilepsia na mulher, descritos na fase adulta (revisão em Vincentiis *et al.*, 2004). Portanto, concebe-se que a adolescente apresente uma diminuição da libido comparada a adolescentes da mesma idade, como observada na mulher com epilepsia (Morrell *et al.*, 2001; Morrell *et al.*, 1994; Morrell *et al.*, 1996; Wallace *et al.*, 1998).

Em relação ao comportamento sexual, alguns estudos mostraram que os adolescentes com doenças crônicas têm vida sexual ativa (Silva *et al.*, 2001; Carroll *et*



*al.*,1983; Suris *et al.*,1996; Choquet *et al.*,1997). Em um dos maiores estudos populacionais, realizado por Suris *et al.*, em Minnesota, durante o ano letivo de 1986-1987, com 36.284 adolescentes categorizados em três grupos (doenças crônicas visíveis, doenças crônicas não-visíveis e controles) verificou-se que não houve diferença na idade da primeira relação sexual, na frequência da atividade sexual, uso de contracepção e história de gravidez. Outra constatação foi a de que adolescentes com doenças crônicas apresentavam doenças sexualmente transmissíveis (DST) com maior frequência, dado estatisticamente significativo. Em concordância com o estudo de Suris *et al.*, outro estudo realizado na França por Choquet *et al.* em 1997, com uma série menor (7936 adolescentes) demonstrou que pacientes com doenças crônicas não só apresentavam vida sexual ativa, como esta era mais freqüente do que no grupo controle idade-pareado. Por outro lado, Carroll *et al.*, em 1983, relataram que, apesar de adolescentes com doenças crônicas terem vida sexual ativa, estes não eram instruídos sobre opções de contracepção ou sexualidade em geral, pelos seus médicos, um dado inesperado, visto que estes adolescentes têm maior contato com profissionais da área de saúde do que pacientes saudáveis. Este achado parece justificar a freqüência maior de DST neste grupo de pacientes (Suris *et al.*,1996).

Na revisão de Neinstein (2001) observou-se que, por desconhecimento, os profissionais de saúde freqüentemente negligenciam aspectos da sexualidade e capacidade reprodutora dos jovens com doença crônica, muitas vezes por não estarem preparados para esta tarefa, assumindo que esta não é uma preocupação desta faixa etária.

Assim sendo, o adolescente com doença crônica está exposto à mesma série de comportamentos que são inerentes a esta fase da vida, e que caracterizam, em sua maior parte, a transição da infância para a vida adulta (Jessor, 1991).

Um dos maiores problemas dos estudos citados acima é a abordagem de condições nosológicas diferentes que provavelmente têm impactos distintos sobre a função e o comportamento sexual.

### **3.4. Função gonadal na adolescente com epilepsia**

Não sabemos, até o momento, se a função gonadal na adolescente com epilepsia está comprometida. Sabe-se que mulheres com epilepsia apresentam um maior número de ciclos anovulatórios, demonstrando uma função gonadal inadequada (Morrell *et al.*,2002). O estudo de Mikkonen *et al.*, em 2004, com 69 crianças e adolescentes com epilepsia, entre oito e 18 anos, demonstrou que a função reprodutora não era comprometida nas pacientes que descontinuavam o uso de DAE antes da idade adulta; porém, há um aumento na prevalência de distúrbios endocrinológicos nas pacientes que permanecem após a idade adulta em uso de DAE (Mikkonen *et al.*,2004).

Um estudo sobre qualidade de vida de adolescentes com epilepsia (Devinsky *et al.*,1999), mostrou que os adolescentes com epilepsia têm preocupação quanto à sua capacidade em gerar filhos. Portanto, faz-se necessário estudar a função gonadal nas adolescentes com epilepsia de forma individualizada, para conduzir uma gestação e parto saudáveis, e orientar o exercício da sexualidade. Detectando a disfunção gonadal precocemente, pode-se ainda orientar uma melhor terapêutica medicamentosa, visando melhorar a função gonadal na vida adulta (Vincentiis *et al.*,2004).

A importância do estudo da função gonadal no adolescente pode ser demonstrada no estudo de Silva *et al.* (2002) com adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico, que embora tivessem atividade sexual normal, apresentavam anormalidades na análise do sêmen caracterizadas por azoospermia,

oligoastenoteratospermia e teratospermia, que provavelmente comprometerão sua função reprodutora na vida adulta. Conseqüentemente, a criação de um banco de esperma para estes pacientes passa a ser imperativa. Há evidências de que estes dados sejam reprodutíveis para a população com epilepsia. O estudo epidemiológico conduzido no Reino Unido por Wallace *et al.*, em 1998, onde a função gonadal foi mensurada pela capacidade de reprodução (gestação) mostrou que mulheres com epilepsia tratada (em uso de DAE) apresentavam taxas de gestação estatisticamente menor comparadas à taxa nacional pareada por idade. A diferença foi estatisticamente maior na vida adulta, ou seja, em mulheres com 25 a 39 anos, demonstrando uma redução nas taxas de gestação idade-relacionada. Tais dados foram corroborados pelo estudo realizado por Artama *et al.*, na Finlândia, em 2006. Demonstra-se, desta forma, a necessidade do estudo da função gonadal na adolescência para que se possa identificar e prevenir causas potencialmente tratáveis de disfunção gonadal.

***Justificativa do Estudo***\_\_\_\_\_

Há uma necessidade premente de uma melhor compreensão do impacto das doenças crônicas nas diferentes esferas da adolescência. Apesar dos inúmeros estudos sobre o binômio função gonadal-função sexual e sua relação com a epilepsia e as DAE nas mulheres, há poucos estudos sobre a função sexual e gonadal nas adolescentes com doenças crônicas, incluindo as pacientes com epilepsia.

É na adolescência que o paciente começa a conviver com a doença, ou porque começa a manifestar os sintomas nesta época, ou porque começa a ter uma melhor compreensão das restrições da doença, mesmo tendo recebido o diagnóstico desde a infância. Nesta faixa etária, a adolescente passa a ter consciência da sua sexualidade e passa a exercê-la em seus diferentes aspectos.

Em adultos, sabe-se que a síndrome epiléptica e a frequência de crises, assim como as DAE, têm influência na capacidade reprodutora. Na epilepsia do lobo temporal (ELT), dada a proximidade das estruturas mesiais com o eixo hipotálamo-hipofisário, há interferência na liberação hormonal. Postula-se que nas epilepsias generalizadas, a influência da terapêutica instituída possa assumir papel preponderante sobre as alterações da função reprodutora observadas. É difícil avaliar separadamente a influência exercida pela síndrome epiléptica e pela DAE, pois existem tratamentos de primeira escolha distintos para cada uma destas síndromes: CBZ para a ELT e VPA para as epilepsias generalizadas.

Supõe-se, até o momento, que alterações que dizem respeito aos aspectos da função sexual e da função reprodutora ocorram também com as adolescentes com epilepsia, que não têm evolução prolongada da doença e uso crônico de DAE, pressupondo-se que estas também apresentem diminuição da libido, maior frequência de ciclos anovulatórios e, portanto, maiores índices de disfunção gonadal. Conseqüentemente, a adolescente com epilepsia em uso de DAE experimenta várias conseqüências do exercício não orientado da sua sexualidade, dentre elas, uma gestação não planejada, com risco de teratogenicidade e piora das crises epilépticas.

Portanto, o estudo da função gonadal nas adolescentes com epilepsia é mandatório devido à necessidade de atenção e orientação dirigidas para essa faixa etária. A orientação adequada e individualizada a essas pacientes abrange aspectos relacionados à terapêutica, exercício da sexualidade (orientação, contracepção e proteção contra doenças sexualmente transmissíveis), gravidez, parto e prevenção de teratogenia.

**Objetivos**\_\_\_\_\_

## **Geral**

O objetivo deste estudo foi avaliar aspectos da função sexual, do comportamento sexual, da educação sexual e da função gonadal em um grupo de adolescentes do sexo feminino com epilepsia.

## **Específicos**

1. Determinar o comportamento e a função sexual de um grupo de adolescentes do sexo feminino com epilepsia e compará-lo com um grupo de adolescentes do sexo feminino sem doença crônica;
2. Estudar a função gonadal em um grupo de adolescentes com epilepsia;
3. Avaliar se adolescentes com epilepsia recebem orientação e qual o tipo de orientação recebida quanto à vida sexual, contracepção, gestação e parto e;
4. Comparar variáveis do comportamento sexual, função sexual, função gonadal e educação sexual com variáveis clínicas da epilepsia.



***Casuística e Métodos***\_\_\_\_\_

## 1. Caracterização da população a ser estudada

### Pacientes

As pacientes foram recrutadas do Ambulatório de Epilepsia do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, centro terciário de diagnóstico e tratamento. Para todas as pacientes e familiares foi explicado, pessoalmente, as etapas da pesquisa e os seus objetivos, informando-os sobre a escassez de dados na literatura médica nesta faixa etária.

O consentimento informado e esclarecido foi obtido de todas as pacientes e/ou responsáveis para a participação no estudo (**Anexo I**). A pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Para este estudo, os critérios de inclusão foram:

1. Pacientes do sexo feminino
2. Adolescentes com idades entre 10 a 20 anos
3. Pacientes com epilepsia ativa, ou seja, pacientes que apresentaram crises epilépticas nos últimos cinco anos ou em uso de DAE
4. Pacientes com o diagnóstico de epilepsia, classificadas segundo os Critérios da Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE, 1989).
5. Presença de Menarca

Os critérios de exclusão foram:

1. Pacientes com história pregressa de epilepsia, mas que estavam sem crises epilépticas há mais de cinco anos e que não estivessem em uso de DAE

2. Uso de método contraceptivo hormonal no momento da avaliação ou nos últimos três meses e uso de dispositivo intra-uterino
3. História pregressa de cirurgia ginecológica ou distúrbio endocrinológico
4. Pacientes com deficiência mental moderada a grave, que impossibilitassem o seguimento do protocolo a ser instituído
5. Presença de outra doença crônica maior associada, incluindo transtornos psiquiátricos maiores

### **Controles**

O grupo controle foi composto por 35 adolescentes sem doença crônica, sexo e idade-pareado, provenientes do ambulatório de Ginecologia da Adolescente do Hospital das Clínicas da FMUSP.

## **2. Caracterização dos critérios metodológicos**

### **2.1. Protocolo para diagnóstico e classificação da síndrome epiléptica**

Todas as pacientes incluídas neste estudo foram provenientes do Ambulatório de Epilepsia do Instituto e Departamento de Psiquiatria ou avaliadas segundo protocolo padrão de atendimento deste ambulatório, portanto tiveram diagnóstico estabelecido de epilepsia.

#### **Epilepsias generalizadas**

Pacientes com epilepsia generalizada sintomática foram excluídas, pelo seu comprometimento cognitivo, fator limitante para a obtenção de informações fidedignas.

*Avaliação Clínica:* As pacientes apresentaram quadro clínico característico de epilepsia generalizada idiopática. A síndrome epiléptica foi determinada segundo o tipo de crise predominante. Por exemplo, as adolescentes com crises mioclônicas, como o tipo predominante de crise, foram classificadas como pacientes com epilepsia mioclônica juvenil.

*Estudo Neurofisiológico (EEG):* Apresentaram complexos irregulares de multi-espícula-onda lenta (4 a 6 Hz) ou complexo espícula-onda (3-3,5Hz) no momento do estudo ou em EEG anteriores.

Portanto, foram consideradas as pacientes que apresentavam crises epilépticas generalizadas (mioclonias, tônico-clônica generalizada e ausência típica) com estudo neurofisiológico em algum momento da sua evolução compatível com este diagnóstico.

### **Epilepsias parciais**

*Avaliação Clínica:* As pacientes foram entrevistadas com questionário padrão utilizado na rotina do Ambulatório de Epilepsia. A análise retrospectiva de prontuários foi realizada sempre que necessário.

As pacientes com epilepsia parcial criptogênica tiveram suas crises documentadas através de vídeo-EEG, quando apresentavam crises freqüentes. O vídeo-EEG foi utilizado por ser este considerado como um método padrão para o estudo semiológico das crises epilépticas.

Pacientes que já estavam controlados com DAE e que não necessitassem de maior elucidação semiológica, sendo possível a determinação do tipo de crise epiléptica através dos dados da história, não foram submetidas a este procedimento.

*Estudo por RM:* Todas as pacientes com epilepsia parcial, exceto as idiopáticas, foram submetidas a exame de RM. Pacientes sem lesão à RM foram tidas como criptogênicas ou provavelmente sintomáticas e realizaram vídeo-EEG para a localização da zona epileptogênica.

*Estudos Neurofisiológicos (EEG e/ou V-EEG):* Todas as pacientes tiveram EEG localizatório e lateralizatório. As pacientes que apresentaram EEG interictal duvidoso foram submetidas ao vídeo-EEG para registro de crises.

Portanto, para que se estabelecesse o diagnóstico de epilepsia parcial sintomática ou criptogênica, a paciente apresentou:

1. História; EEG e RM compatíveis.
2. Se RM normal com história e EEG compatíveis – V-EEG demonstrando zona de início ictal ou
3. Se EEG duvidoso com história e RM compatíveis - V-EEG demonstrando zona de início ictal ou
4. Se a semiologia de crises duvidosa com EEG e RM compatíveis - V-EEG demonstrando zona de início ictal

## **2.2. Metodologia para a avaliação da função e do comportamento sexual**

A metodologia para a avaliação da função sexual e gonadal foi desenvolvida em colaboração com a Unidade de Adolescentes (Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Ignez Saito) e de Reumatologia Infantil (Dr. Clóvis Artur Almeida da Silva) do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da FMUSP, já tendo sido anteriormente realizada para um grupo de adolescentes normais e adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico, em uma população brasileira (Silva *et al.*, 2002).

O comportamento, a função e a educação sexual recebida pelas adolescentes foram avaliados através de questionário pré-estruturado (**Anexo II**). Este questionário consistiu de quatro partes, as três primeiras com informações obtidas através de entrevista e a quarta parte através de auto-preenchimento. As informações contidas neste formulário e referentes ao comportamento sexual (quarta parte) foram

confidenciais para a proteção da adolescente. Embora a maior parte das pacientes incluídas tivesse idade inferior a 18 anos, tais informações não foram compartilhadas com os pais e responsáveis. Somente participaram as adolescentes cujos pais compreendessem a natureza deste item.

A primeira parte do questionário foi composta por dados pessoais (classe socioeconômica, idade, escolaridade) e dados referentes à epilepsia (idade de início, duração, tipo de crises, síndrome epiléptica, controle no momento da avaliação, tratamento atual e prévio).

A segunda parte, referente à história ginecológica e obstétrica, foi composta por: idade da menarca, ciclos menstruais (intervalo e duração), dismenorréia, gestações, abortos, parto e dados do recém-nascido.

A terceira parte relativa à educação sexual recebida pelas pacientes, foi constituída por questões sobre a orientação (profissional ou de outras fontes) sobre anticoncepção, doenças sexualmente transmissíveis, uso de preservativo nas relações, uso de ácido fólico, orientação sobre gestação em mulheres com epilepsia, planejamento de gravidez.

A quarta parte consistiu em um questionário auto-aplicado, onde as pacientes responderam a perguntas sobre comportamento sexual: masturbação, início da atividade sexual, libido, orgasmo, número de parceiros no último ano e frequência de relações sexuais.

## **2.3. Metodologia para a avaliação da função gonadal**

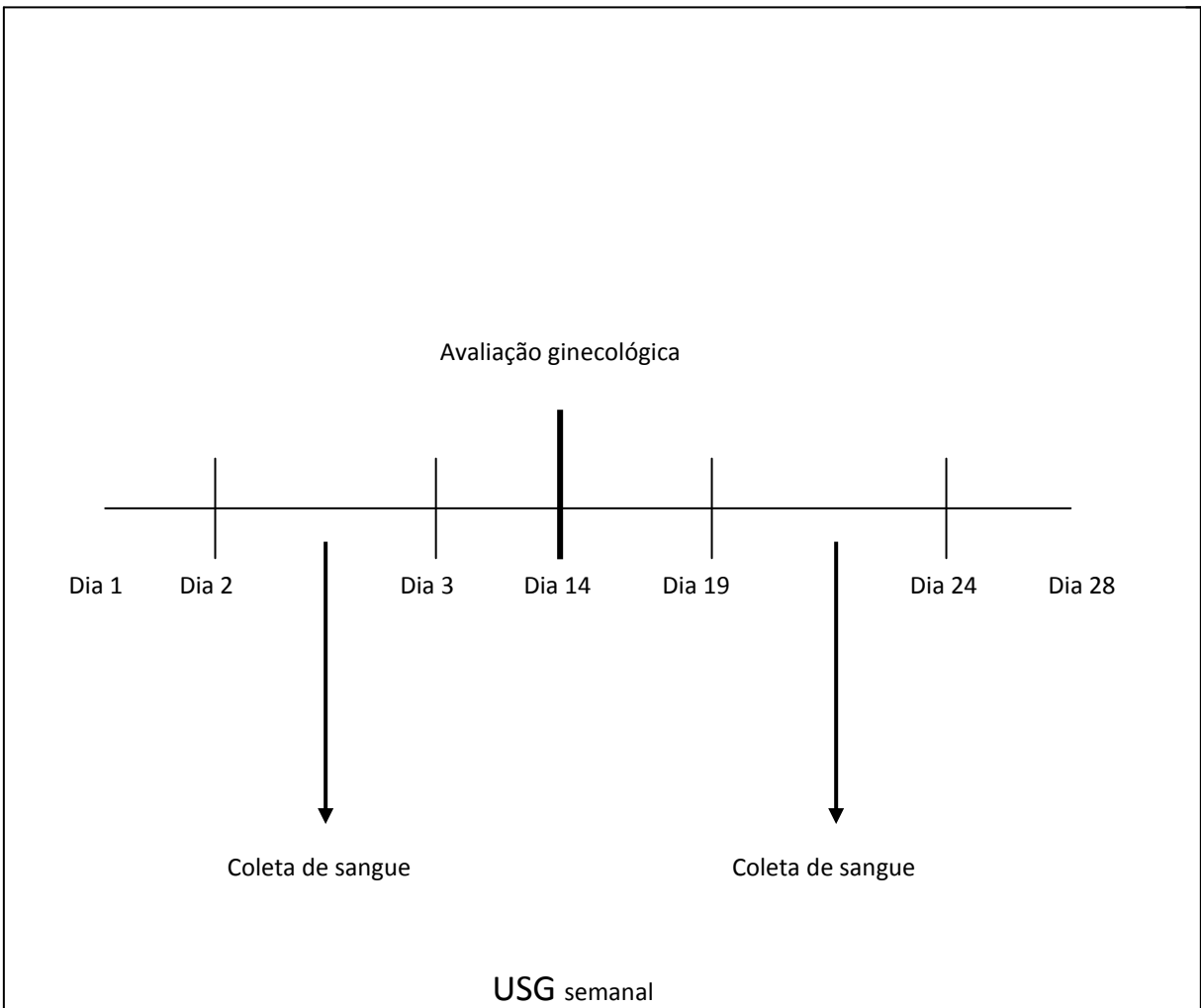
### **2.3.1. Avaliação ginecológica**

Foi realizada uma avaliação ginecológica prévia, com ênfase na anamnese, exame físico da genitália e realização de exames complementares. As avaliações foram realizadas pelo Ambulatório de Ginecologia da Adolescente da FMUSP (sob a supervisão da Dra. Albertina Duarte Takiuti).

### **2.3.2. Parâmetros clínicos e laboratoriais adotados**

As pacientes foram orientadas a realizar calendário dos ciclos menstruais por três meses. A partir de uma comunicação por telefone sobre a ocorrência do primeiro dia da menstruação, as pacientes foram submetidas aos exames complementares e ao exame ginecológico.

Entre o 2<sup>o</sup> e 3<sup>o</sup> dia do ciclo menstrual (fase folicular), e entre o 19<sup>o</sup> e o 24<sup>o</sup> dia (fase lútea), foram coletadas amostras de sangue para dosagem de estradiol, progesterona, testosterona, FSH, LH, prolactina, T3, T4 livre e TSH. Semanalmente, até o início do próximo ciclo, foram realizadas USG pélvicas. Os momentos nos quais esses exames foram realizados estão ilustrados na **Figura 1**.



**Figura 1:** Representação esquemática dos exames a serem realizados em um ciclo de 28 dias



### **2.3.2.1. Gestação**

A ocorrência de gestação é o único parâmetro direto de função gonadal normal deste estudo. Portanto, quando presente, a gestação foi considerada critério absoluto.

A presença de gestação prévia recente (menos de seis meses) ou no momento da admissão no protocolo foi considerada como demonstrativo de função gonadal normal. Neste caso, a paciente não foi submetida aos demais exames para a determinação da sua função gonadal, pressupondo-se que naquele momento ela era adequada.

### **2.3.2.2. Ciclo menstrual e dismenorréia**

Os dados referentes ao ciclo menstrual foram obtidos através de questionário como previamente descrito no item **2.2** e do calendário.

O critério de ciclo menstrual “normal” adotado neste estudo foi de intervalo regular entre 25 e 35 dias e duração de 3 a 7 dias. A dismenorréia foi definida como menstruação dolorosa, com cólicas uterinas de intensidade variável, habitualmente nos primeiros dois dias do ciclo menstrual (Spritzer *et al.*,2001).

### **2.3.2.3. Hormônios**

A avaliação hormonal foi realizada no Laboratório do Instituto Central do HCFMUSP com dosagens séricas de FSH, LH, estradiol, progesterona, prolactina, testosterona, T3, T4, T4 livre e TSH. Os níveis séricos dos hormônios foram medidos através da técnica de imunofluorimetria, tendo sido utilizados os “kits” “DELFLIA” (Wallac Oy, Turku,Finland). Os hormônios foram aferidos na fase proliferativa (entre o 2º. e 3º. dia do ciclo menstrual, em média entre o 1º. e 4º. dia) e fase secretora (entre

o 19º. e 24º. dia do ciclo menstrual, em média no 20º. dia). Os valores normais dos hormônios nas fases folicular e lútea estão demonstrados na **Tabela 1**.

A coleta de exames de função tireoidiana foi realizada, pois disfunções dos hormônios tireoidianos podem levar a disfunção gonadal de causa endocrinológica (Giordano, 2001).

**Tabela 1:** Valores normais dos hormônios nas fases folicular e lútea

	Níveis durante todo o ciclo	Fase folicular	Fase lútea
<b>FSH</b>	---	2,4 a 9,3 IU/L	até 8,0 IU/L
<b>LH</b>	---	2,2 a 6,8 IU/L	até 12,8 IU/L
<b>Estradiol</b>	---	22 a 215 pg/ml	22 a 232 pg/ml
<b>Progesterona</b>	---	0,4 a 1,1 ng/ml	3,6 a 21,7 ng/ml
<b>Prolactina</b>	2,0 a 15,0 ng/ml	---	---
<b>Testosterona</b>	até 98 ng/dl	---	---
<b>T3</b>	<b>12 a 20 anos</b> : 72 a 214 ng/dl	---	---
<b>T4</b>	<b>&gt; 12 anos</b> : 4,5 a 12,0 µg/dl	---	---
<b>T4 livre</b>	0,7 a 1,5 ng/dl	---	---
<b>TSH</b>	<b>11 a 15 anos</b> : 0,50 a 4,90 µU/ml <b>16 a 20 anos</b> : 0,50 a 4,40 µU/ml	---	---

**dl:** decilitro; **IU:** unidades internacionais; **L:** litro; **µg:** microgramas; **µU:** microunidades; **ml:** mililitro; **ng:** nanogramas; **pg:** picogramas.

#### **2.3.2.4. Ultra-sonografias pélvicas abdominais seriadas**

As ultra-sonografias pélvicas abdominais (USG) seriadas foram realizadas no Serviço de Radiologia Pediátrica do ICr-HC-FMUSP sob a supervisão da Dra. Sílvia Maria Sucena da Rocha (Membro Titular da Sociedade Brasileira de Radiologia).

Dois a cinco USG foram realizadas em cada paciente. A mesma ultrasonografista avaliou todos os exames. O parâmetro ultra-sonográfico considerado como característico de ovulação foi a evidência de desenvolvimento do folículo dominante (diâmetro médio máximo de 20 a 24 mm) com seu posterior desaparecimento. Outros parâmetros foram avaliados: formação do corpo lúteo, diâmetro médio do endométrio (6 a 10 mm) e volumes ovarianos (8 a 10cm<sup>3</sup>) (Ferreira *et al.*,2001;Giacobbe *et al.*,1997).

Concluindo, os parâmetros clínicos e/ou laboratoriais definidos, neste estudo, como indicadores de função gonadal normal para o sexo feminino foram:

1. presença de gravidez atual ou prévia (nos últimos seis meses)
2. ciclo menstrual normal
3. presença de dismenorréia
4. níveis hormonais adequados nas duas fases do ciclo em que estes foram medidos
5. USG pélvicas compatíveis com padrão ovulatório

Para este estudo, foram considerados indicadores de função gonadal normal a presença de gestação como critério direto. Todos os demais foram considerados critérios indiretos; sendo que dos critérios indiretos, foram considerados a presença de dois critérios clínicos como sugestivos de função gonadal normal, ou um critério laboratorial indicativo de normalidade.

### 3. Metodologia para a análise estatística

Para este estudo, duas análises distintas foram realizadas:

#### 3.1. Comparação entre pacientes e controles

##### Variáveis avaliadas:

- (1) dados demográficos: idade, escolaridade, classe sócio-econômica;
- (2) comportamento sexual: idade da primeira relação sexual, atividade sexual (frequência no último mês), número de parceiros (no último ano), masturbação, libido, orgasmo, uso de contracepção;
- (3) dados sobre a função gonadal: idade da menarca, duração e intervalo do ciclo menstrual, gestação atual ou prévia.

Metodologia Estatística: Os dados contínuos foram descritos através dos valores mínimo e máximo, mediana, média e desvio padrão e os dados categorizados, através de frequências absolutas e relativas.

As comparações dos grupos epilepsia e controle quanto às variáveis contínuas foram feitas adotando-se o teste t de *Student* para amostras independentes ou o teste de Mann-Whitney, caso a suposição de distribuição Normal fosse violada. Tal suposição foi verificada por meio do gráfico de probabilidade normal e dos testes *Shapiro-Wilks* e *Kolmogorov-Smirnov*.

As comparações dos grupos quanto às variáveis categorizadas foram feitas pelos testes qui-quadrado de Pearson ou exato de Fisher.

### **3.2. Comparação com as variáveis clínicas da epilepsia no grupo de pacientes**

#### Variáveis avaliadas:

- (1) dados sobre o comportamento sexual: idade da primeira relação sexual, atividade sexual, libido, orgasmo
- (2) dados sobre a função gonadal: idade da menarca, duração e intervalo do ciclo menstrual, presença de dismenorréia, presença de gestação, ocorrência de abortamento.

Variáveis clínicas da epilepsia: duração, frequência de crises, tipo de crises e de síndrome, presença de crises TCG, terapêutica atual e prévia (se monoterapia ou politerapia, uso atual ou pregresso de VPA), controle de crises no momento da avaliação.

Metodologia Estatística: Para esta análise foi utilizada a análise de variância (ANOVA), com o programa SPSS para *Windows* versão 11,0.

## ***Resultados*** ---

## 1. Caracterização do grupo estudado

Foram selecionadas 57 pacientes do ambulatório de epilepsia do Instituto de Psiquiatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (**Tabela 2**). Após entrevista e o consentimento dos pais ou responsáveis, ou da própria paciente para maiores de 18 anos, trinta e cinco pacientes foram incluídas na pesquisa.

**Tabela 2:** Entrevistas realizadas e amostra final de pacientes

	Protocolo
<b>Pacientes Avaliadas</b>	<b>57</b>
<b>Não preenchiem critérios</b>	14
<b>Recusas</b>	8
<b>Amostra Final</b>	<b>35</b>

A média de idade das 35 pacientes avaliadas foi de 16,1 anos (variando entre 12 a 20 anos;  $DP_{\pm 2,28}$ ), com escolaridade de 8,8 anos ( $DP_{\pm 1,99}$ ). Quanto à classificação sócio-econômica, 45,7% pertenciam às classes B e C e 54,3% às classes D e E, segundo o critério ABA (Associação Brasileira de Anunciantes) e Abipeme (Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado) (Almeida e Wickerhauser, 1991).

O início da epilepsia ocorreu durante a adolescência em 25 (71,4%) destas pacientes (média de 3,1 anos de duração da doença,  $DP_{\pm 2,15}$ ). Em dez pacientes (28,6%), as crises epilépticas se iniciaram durante a infância (média de duração de 11 anos,  $DP_{\pm 4,96}$ ). Quanto à síndrome epiléptica, cinco (14,3%) tinham epilepsia parcial

sintomática, 23 (65,7%) epilepsia parcial criptogênica e sete (20%) apresentavam epilepsia generalizada idiopática. Vinte e seis pacientes (74,2%) encontravam-se em monoterapia exclusiva, duas (5,7%) com um benzodiazepínico associado à primeira droga, seis pacientes (17,1%) sob politerapia com duas DAE e uma (3,0%) em politerapia com três DAE.

As características da epilepsia, da síndrome epiléptica e do tratamento destas pacientes estão descritas nas **Tabelas 3, 4 e 5**.



**Tabela 3:** Características da epilepsia e da síndrome epiléptica em 35 pacientes

Paciente	Idade (anos)	Duração da Epilepsia (anos)	Freqüência de crises	Classificação	Síndrome	Etiologia
1	16	16	controlada há 2a	CPC	parcial sintomática	ulegria frontal E
2	18	9	mensal	TCG 1aria.	generalizada idiopática	
3	13	1	quinzenal	CPS-TCG 2aria	parcial criptogênica	
4	17	1	controlada há 1a	TCG	parcial criptogênica	
5	14	2	controlada há 2a	TCG 1aria.	generalizada idiopática	
6	14	3	anual	TCG 1aria.	generalizada idiopática	
7	17	1	anual	CPS-TCG	parcial criptogênica	
8	15	6	quinzenal	CPC	parcial criptogênica	
9	18	16	anual	CPC-TCG 2aria.	parcial sintomática	displasia <i>transmantle</i> frontal E
10	16	2	anual	CPC-TCG 2aria.	parcial criptogênica	
11	12	7	controlada há 3a	CPC-TCG 2aria.	parcial criptogênica	
12	16	3	anual	mio-TCG 1aria.	generalizada idiopática	
13	15	1	anual	TCG 2aria.	parcial sintomática	heterotopia periventricular
14	19	9	mensal	CPS-CPC-TCG 2aria.	parcial criptogênica	
15	16	1	mensal	mio-TCG 1aria.	generalizada idiopática	
16	14	7	semanal	CPS-CPC	parcial criptogênica	
17	18	3	anual	CPC-TCG 2aria.	parcial criptogênica	
18	12	5	semanal	CPS-CPC	parcial sintomática	EMT bilateral
19	13	3	mensal	CPS-CPC	parcial criptogênica	
20	19	8	semestral	CPS-TCG 2aria.	parcial criptogênica	
21	15	2	anual	CPS-CPC-TCG 2aria.	parcial criptogênica	
22	13	3	anual	CPS-CPC	parcial criptogênica	
23	20	18	controlada há 8a	CPC	parcial sintomática	displasia frontal E
24	19	3	anual	CPC-TCG 2aria.	parcial criptogênica	
25	14	3	semestral	mio-TCG 1aria.	generalizada idiopática	
26	14	0,5	mensal	CPS-TCG 2aria.	parcial criptogênica	
27	19	6	controlada há 3a	CPS-CPC	parcial criptogênica	
28	16	4	anual	ausência-TCG 1aria.	generalizada idiopática	
29	19	10	diária	CPS-CPC-TCG 2aria.	parcial criptogênica	
30	16	4	controlada há 2a	CPS-CPC	parcial criptogênica	
31	17	2	semestral	CPS-CPC-TCG 2aria.	parcial criptogênica	
32	19	5	mensal	CPS-CPC	parcial criptogênica	
33	19	5	mensal	CPS-CPC-TCG 2aria.	parcial criptogênica	
34	17	16	anual	CPC-TCG 2aria.	parcial criptogênica	
35	15	2	semestral	CPC-TCG 2aria.	parcial criptogênica	

**a:** anos; **CPS:** crise parcial simples; **CPC:** crise parcial complexa; **TCG 1aria:** crise tônico-clônica primariamente generalizada; **TCG 2ária:** crise tônico-clônica secundariamente generalizada; **mio:** crises mioclônicas; **EMT:** esclerose mesial temporal; **E:** esquerda.

**Tabela 4:** Tratamento medicamentoso da epilepsia em 35 pacientes

Paciente	Idade (anos)	Terapêutica pregressa	Terapêutica atual
1	16		CBZ 400 mg
2	18	VPA 500/CBZ 400/PB 100 mg	PB 100/CBZ 400 mg
3	13	CBZ 600/PB 100 mg	VPA 1,5 g/TPM 25 mg
4	17		VPA 250 mg
5	14		VPA 1 g
6	14		VPA 500 mg
7	17		CBZ 600 mg
8	15		CLB 20 mg
9	18		CBZ 900 mg
10	16	VPA 750 mg	CBZ 400 mg
11	12	PB 100 mg	VPA 500 mg
12	16		VPA 1,0 g
13	15		CBZ 400 mg
14	19	PHT 350/PB 100 mg	CBZ 400/PB 100/PHT 200 mg
15	16	CBZ 400/PB 100 mg	VPA 1,5g/TPM 50 mg
16	14	VPA 1g/CBZ 400 mg	OXC 1050/TPM 150 mg
17	18		PB 100 mg
18	12	PB 100/OXC 600/VPA 500 mg	LMT 100 mg
19	13	CBZ 200/PB 100/PHT 400 mg	PHT 300/VPA 750 mg
20	19	VPA 250 mg	CBZ 1000/CLB 10 mg
21	15		CBZ 300 mg
22	13		CBZ 300 mg
23	20	PB 100/VPA 1 g/CLN 2 mg	CBZ 600/CLB 20 mg
24	19	CBZ 300 mg	OXC 450 mg
25	14		VPA 1,5 g
26	14		PB 100 mg
27	19	PB 100 mg	VPA 2 g
28	16	VPA 500 mg	VPA 250 mg
29	19		PHT 200/PB 100 mg
30	16		CBZ 400 mg
31	17		CBZ 200 mg
32	19	PB 100 mg	PB 150 mg
33	19		PHT 100 mg
34	17		CBZ 400 mg
35	15		PB 100 mg

**CBZ:** carbamazepina; **CLB:** clobazam; **CLN:** clonazepam; **OXC:** oxcarbazepina; **PB:** fenobarbital; **PHT:** fenitoína; **VPA:**

ácido valpróico; **mg:** miligramas; **g:** gramas.

**Tabela 5:** Características do tratamento medicamentoso em 35 pacientes

	<b>N=35</b>
Monoterapia exclusiva, sem VPA	18 (51,4%)
Monoterapia em associação com BDZ	2 (5,7%)
Monoterapia exclusiva, com VPA	8 (22,8%)
Politerapia sem VPA	4 (11,4%)
Politerapia com VPA	3 (8,7%)

**BDZ:** benzodiazepínico;**VPA:**valproato

## **2. Caracterização da função e do comportamento sexual**

### **2.1. Análise Descritiva**

Das 35 pacientes avaliadas, 18 adolescentes (51,4%) relataram a primeira relação sexual, e 15 (42,8%) delas eram sexualmente ativas no momento da entrevista. A idade da primeira relação sexual variou entre 11 a 17 anos (média de 14,6 anos, DP $\pm$ 1,37).

Quanto à função sexual, das 18 pacientes que tiveram a primeira relação sexual, cinco não responderam ao questionamento sobre libido e orgasmo. Onze das 13 pacientes que responderam ao questionário (84,6%) afirmaram ter libido presente, e todas referiram orgasmo em pelo menos algumas relações sexuais. Das pacientes com diminuição da libido, uma encontrava-se controlada das crises epilépticas e em

monoterapia, e a outra estava controlada das crises, em politerapia transitória para mudança de DAE, em virtude do aparecimento da SOP, com relação temporal com o início do tratamento com VPA.

Das pacientes sexualmente ativas (n=15) no momento da entrevista, oito (53,3%) tiveram um parceiro no último ano, uma paciente (6,6%) referiu dois parceiros, uma (6,6%) referiu quatro parceiros, e cinco pacientes não responderam ao questionamento. Sete em quinze pacientes (46,6%) mantinham uma frequência de relações sexuais de pelo menos uma vez por semana, uma (6,6%) quinzenalmente, e duas (13,3%) esporadicamente.

Somente duas pacientes (5,7%) referiram masturbar-se, enquanto duas (5,7%) recusaram-se a responder à questão. As demais (88,6%) responderam que não se masturbavam.

## **2.2. Comparação com o grupo controle**

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre as adolescentes com epilepsia e o grupo controle quanto à escolaridade ( $p=0,15$ ), idade da primeira relação sexual ( $p=0,54$ ), atividade sexual no momento da entrevista ( $p=0,23$ ), frequência de relações sexuais no último mês ( $p=0,86$ ), número de parceiros no último ano ( $p=0,20$ ), libido ( $p=1,00$ ), orgasmo ( $p=0,23$ ), uso de contraceptivos ( $p=0,24$ ) e masturbação ( $p=0,51$ ).

Foi observada uma proporção maior de adolescentes pertencentes às classes D e E no grupo de pacientes com epilepsia, em relação às controles, porém sem significância estatística ( $p=0,06$ ).

### **2.3. Comparação entre as variáveis da função e comportamento sexual e as variáveis clínicas da epilepsia**

Não houve diferença estatisticamente significativa entre idade da primeira relação sexual, atividade sexual no momento da entrevista, frequência de relações sexuais no último mês, número de parceiros no último ano, libido, uso de contraceptivos e variáveis clínicas da epilepsia (**Anexo III**).

Orgasmo não foi avaliado, pois 100% das pacientes referiram apresentá-lo.

### **3. Educação sexual**

Orientação sexual para contracepção: A escola foi responsável pela orientação sexual e de contracepção em 40% dos casos (14/35); o ginecologista em 14,3% (5/35); o neurologista em 2,9% das pacientes (1/35), e em 2,9% por outro profissional de saúde (1/35). Nove pacientes (25,7%) não receberam qualquer tipo de orientação. Cinco pacientes não responderam ao questionamento.

O uso de método contraceptivo foi usado sob orientação médica por sete das 18 pacientes que já tiveram a primeira relação sexual (38,8%), e outras 11 (61,2%) por iniciativa própria. O preservativo masculino foi o método escolhido por 15 pacientes (83,3%), o anticoncepcional oral em um caso (5,5%), o dispositivo intra-uterino em outro caso (5,5%), e uma paciente utilizava anticoncepcional injetável mensal (5,5%).

Nove de 18 pacientes (50,0%) referiram utilizar o preservativo masculino também como método de prevenção de DST, porém 11,1% (2/18) admitiram não utilizá-lo em todas as relações sexuais. Apenas 27,7% (5/18) das pacientes referiram ter recebido orientação em consultas médicas de rotina quanto à prevenção de DST,

incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e hepatites B e C. Três das 18 (16,6%) pacientes conviviam com o parceiro numa relação estável.

Quanto ao conhecimento a respeito de contracepção de emergência (n=35), 50,0% das pacientes (15/35) conheciam o termo, mas apenas 20,0% (6/35) declarou saber como utilizá-la. Já uma paciente referiu ter utilizado uma vez tal contraceptivo.

Do grupo estudado (n=35), apenas 54,2% das pacientes (19/35) usavam ácido fólico regularmente, e 68,4% das pacientes (13/19) sabiam o motivo pelo qual o usavam. Em um caso a prescrição foi realizada pelo ginecologista, sendo que as demais foram feitas pelo médico de seguimento da epilepsia (neurologista ou neuropediatra).

Gestação: Treze (72,2%) das 18 pacientes que já relataram a primeira relação sexual já haviam engravidado, e destas, quatro (33,3%) pacientes tinham engravidado mais de uma vez (três duas vezes e uma três vezes). Destas quatro pacientes, uma não planejou nenhuma das duas gestações, uma, planejou a primeira, mas não a segunda, uma planejou a última, mas não as duas anteriores e uma afirma ter planejado as duas, perfazendo um total de 12 de 13 pacientes que ao menos uma vez teve uma gestação não desejada.

Todas as gestações não planejadas ocorreram em virtude de utilização incorreta do preservativo masculino, exceto uma, que ocorreu por uso incorreto de anticoncepcional injetável.

Todas as pacientes consideraram como planejamento o desejo de engravidar, sem conhecimento sobre a doença ou contato com profissional da área de saúde previamente à gestação em andamento.

Os dados relacionados à gravidez destas pacientes estão demonstrados nas **Tabelas 6 e 7**.

**Tabela 6:** Controle de crises durante a gestação

	Idade (anos)	Gestações	Padrão de crises (última gravidez)	Tipo de crises
1	18	IG	Inalterado	sem crises
2	16	IG	Inalterado	sem crises
3	19	IIG	Inalterado	crises parciais semanais
4	19	IG	Inalterado	sem crises
5	19	IG	Inalterado	sem crises
6	16	IG	Piora	crise de ausência no puerpério
7	19	IIIG	Melhora	crises parciais e TCG semanais
8	17	IIG	Piora	duas crises TCG
9	19	IG	Piora	uma crise parcial
10	19	IIG	Piora	crise TCG por suspensão medicação
11	17	IG	Inalterado	sem crises
12	15	IG	Inalterado	sem crises
13	17	IG	Piora	crises parciais por redução da medicação

a: anos; G:gestação; crise TCG: crise tônico-clônica generalizada

**Tabela 7:** Planejamento da gravidez e dados do recém-nascido

	Idade (anos)	Tratamento	Gesta I	Gesta II	Gesta III
1	18	CBZ 900 mg	NP/aborto		
2	16	CBZ 400 mg	NP/aborto		
3	19	CBZ 400/PB 100/PHT 200 mg	P/saudável	NP/saudável	
4	19	CBZ 1000/CLB 10 mg	NP/aborto		
5	19	VPA 2 g	NP/saudável		
6	16	VPA 250 mg	NP/saudável		
7	19	PHT 200/PB 100 mg	NP/saudável	NP/aborto	P/saudável
8	17	CBZ 200 mg	P/anomalia cromossômica	P/abandonou seguimento	
9	19	PB 150 mg	NP/abandonou seguimento		
10	19	PHT 100 mg	NP/saudável	NP/abandonou seguimento	
11	17	CBZ 400 mg	NP/abandonou seguimento		
12	15	PB 100 mg	NP/abandonou seguimento		
13	17	VPA 1,0g/LMT 100 mg	NP/aborto		

**CBZ:** carbamazepina; **CLB:** clobazam; **Gesta:** gestação; **LMT:** lamotrigina; **NP:** não planejada; **P:** planejada; **PB:**

fenobarbital; **PHT:** fenitoína; **VPA:** ácido valpróico; **mg:** miligramas; **g:** gramas.

Cinco pacientes (38,4%) apresentaram abortamento. Uma paciente relatou abortamento induzido e uma se negou a relatar as condições nas quais o aborto ocorreu. Um dos recém-nascidos tinha uma anomalia cromossômica e viveu apenas três dias. Cinco pacientes (38,4%) deram à luz crianças saudáveis. Cinco gestantes com epilepsia (38,4%) abandonaram o seguimento clínico durante o acompanhamento neurológico.

### **3. Função gonadal**

#### **Análise Descritiva**

Das 35 pacientes entrevistadas, treze tinham engravidado nos seis meses prévios à admissão no estudo ou durante a realização do mesmo; uma paciente encontrava-se em tratamento da síndrome dos ovários policísticos (SOP); oito pacientes não quiseram realizar os exames laboratoriais (perfil hormonal) e radiológicos (ultra-sonografia pélvica seriada); quatro iniciaram uso de medicações contendo hormônios ou anticoncepcionais orais; cinco pacientes concluíram apenas a fase de realização do calendário dos ciclos menstruais; cinco pacientes iniciaram os exames séricos e de imagem, saindo do estudo antes da conclusão, e duas pacientes concluíram todos os exames.

Ciclo Menstrual e Dismenorréia: A média de idade da menarca das 35 pacientes incluídas no estudo foi de 11,8 anos, com  $DP_{\pm}1,59$ . Quatorze de 35 pacientes (40,0%) tinham ciclos menstruais irregulares. Vinte e quatro de 35 pacientes (68,6%) referiram apresentar dismenorréia. Nenhuma paciente tinha história atual ou pregressa de amenorréia.

Uma paciente encontrava-se em tratamento para a síndrome dos ovários policísticos, definida clinicamente nesta paciente pela presença irregularidade



menstrual, com intervalo médio dos ciclos menstruais superior a 35 dias, sinais de hiperandrogenismo (pêlos em excesso e com distribuição masculina, acne), obesidade e presença de ovários policísticos à USG pélvica, caracterizando função gonadal anormal. Tais sinais e sintomas ocorreram após a introdução de VPA para o controle das crises.

Perfil Hormonal e USG pélvica: Das seis pacientes que realizaram o perfil hormonal, todas apresentaram níveis basais de FSH dentro dos limites da normalidade. Das cinco pacientes que realizaram USG pélvicas seriadas, foi observada a formação de corpo lúteo em uma paciente, e de cisto folicular em outra paciente. Não foram observadas anormalidades estruturais em nenhum caso. Os resultados das dosagens hormonais nas duas fases do ciclo menstrual e da USG pélvica estão demonstrados nos **Anexos IV e V**.

#### Gestação:

Treze (37,1%) das 35 pacientes com epilepsia já tinham engravidado, sendo que quatro já tinham engravidado mais de uma vez. Destas treze pacientes, três tinham engravidado nos seis meses prévios à admissão no estudo, quatro pacientes estavam grávidas à admissão, e seis pacientes engravidaram durante o estudo.

#### **4. Função Gonadal Adequada**

Em sete de 35 adolescentes (20,0%), não foram obtidos parâmetros suficientes para a determinação da função gonadal, sendo excluídas desta análise. Das 28 pacientes restantes, dezenove (67,8%) foram consideradas como tendo função gonadal normal, sendo 13 gestantes e seis com dados clínicos e laboratoriais.

Uma paciente (3,5%) teve função gonadal anormal devido à presença de SOP, uma causa potencialmente reversível de disfunção gonadal, relacionada à medicação (VPA).

Em cinco pacientes sem dados laboratoriais (17,8%), os dados clínicos (presença de dismenorréia e ciclos menstruais regulares) foram sugestivos de função gonadal normal.

Em três pacientes (10,9%), os dados clínicos sugeriram função gonadal anormal.

Portanto, das 28 pacientes com avaliação conclusiva para a determinação da função gonadal, vinte e quatro (85,6%) apresentaram dados clínicos que sugerem normalidade. Os resultados estão demonstrados na **Tabela 8 e Anexo VI**.

Dentre as pacientes com função gonadal normal, o tempo médio desde a menarca até o momento da avaliação foi de cinco anos, com  $DP_{\pm 2,62}$ .

Nas pacientes com dados clínicos e/ou laboratoriais de função gonadal anormal, o tempo médio desde a menarca até a avaliação foi de 1,8 anos, com  $DP_{\pm 2,09}$ .

**Tabela 8:** Função gonadal nas pacientes com epilepsia e avaliação conclusiva dos parâmetros metodológicos

<b>Função Gonadal Anormal</b>	1	3,5%
<b>Clínico e Laboratorial</b>		
<b>Função Gonadal Normal</b>	19	67,8%
<b>Gestantes</b>	13	68,4%
<b>Dados Clínicos e Laboratoriais</b>	6	31,6%
<b>Função Gonadal Clinicamente Normal</b>	5	17,8%
<b>Função Gonadal Clinicamente Anormal</b>	3	10,9%
<b>N</b>	28	100%

### **3.3. Comparação com controles sem doença crônica**

Não houve diferença em relação à menarca ( $p=0,82$ ).

Houve diferença quanto à regularidade dos ciclos menstruais, com maiores índices de irregularidade menstrual ( $p=0,05$ ), duração dos ciclos menstruais, com fluxo menstrual superior a 7 dias ( $p=0,0003$ ) e intervalo dos ciclos mais longos ( $p=0,0244$ ) entre as adolescentes com epilepsia.

Foi observada diferença estatisticamente significativa quanto à presença de gravidez, com maiores índices entre as adolescentes com epilepsia ( $p<0,0001$ ).

### **3.4. Comparação com variáveis clínicas da epilepsia**

Houve relação entre menarca mais precoce com frequência de crises mais elevadas ( $p=0,009$ ) e com o uso de valproato progressivo, no período da menarca ( $p=0,04$ ).

Houve uma tendência a ciclos irregulares relacionados com maior duração da epilepsia ( $p=0,067$ ), a despeito do seu controle no momento da avaliação. Presença de crises TCG teve relação com ciclos mais prolongados ( $p=0,03$ ), independente da síndrome epiléptica.

Houve relação entre a presença de dismenorréia e o uso de valproato ( $p=0,04$ ).

A duração do fluxo não teve relação com as variáveis da epilepsia.

Os resultados estão demonstrados no **Anexo VII**.

***Discussão***\_\_\_\_\_

Atualmente, terapêuticas mais agressivas têm sido utilizadas no tratamento de pacientes com doenças crônicas. O prognóstico mais favorável tem permitido que mais pacientes atinjam a idade adulta, iniciem sua vida sexual e, conseqüentemente, tenham preocupações a respeito de sua função sexual e gonadal em longo prazo (Silva *et al.*,2002).

Novos tratamentos aumentam a expectativa de vida, mas podem ter efeitos deletérios a vários órgãos e sistemas. Apesar do número crescente de adolescentes e adultos jovens com doenças crônicas, há poucos estudos na literatura médica que avaliem a função sexual e a função gonadal desses pacientes, sobretudo quando se trata de epilepsia. Mulheres com epilepsia apresentam maiores índices de disfunção gonadal, com maior número de ciclos anovulatórios e disfunções sexuais, com diminuição da libido (Isojarvi, 2007; Herzog,2007; Morrell *et al.*, 2001; Wallace *et al.*,1998; Morrell *et al.*,1996; Morrell *et al.*,1994). No entanto, o conhecimento adquirido com as adultas tem sido extrapolado para as adolescentes, pressupondo-se que elas também sofram influência semelhante.

As adolescentes avaliadas neste estudo foram provenientes de um ambulatório de atendimento terciário. Entretanto, nota-se que, em concordância com os dados disponíveis para a população geral, foi obtida uma amostra com aproximadamente 70% das pacientes com bom controle, em monoterapia exclusiva (Pedley *et al.*,2000). Quanto ao maior contingente de casos criptogênicos e idiopáticos, vale ressaltar o fato da maior ocorrência de síndromes generalizadas idiopáticas nesta faixa etária. A exclusão de pacientes com deficiência mental levou à exclusão da maior parte dos casos de epilepsia sintomática avaliados.

## **Função, comportamento e educação sexual**

Historicamente, adolescentes com doenças crônicas têm sido consideradas infantilizadas e inocentes, sem atividade sexual. Este conceito é extremamente controverso. Alguns estudos populacionais mostraram que os adolescentes com doenças crônicas têm vida sexual ativa (Choquet *et al.*,1997; Suris *et al.*,1996; Carroll *et al.*,1983). Sabe-se, entretanto, que doenças diferentes têm impacto distinto sobre diferentes órgãos e sistemas e ao agrupar pacientes com doenças distintas sob a denominação de doenças crônicas, informações mais específicas podem ser perdidas. Os estudos em adolescentes com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ), de Silva *et al.* (2002), ilustram este fato. Meninas com LESJ têm função gonadal preservada, enquanto meninos com LESJ apresentam altas taxas de disfunção gonadal. Nosso estudo demonstrou que adolescentes com epilepsia representam um grupo especial, pois a despeito de sua doença, têm vida sexualmente ativa, sendo que 51,4% das adolescentes referiram sua primeira relação sexual, e 37,1% era sexualmente ativa no momento da entrevista. A frequência da atividade sexual assim como a idade da primeira relação não diferiu de adolescentes sem doença crônica e não teve relação com variáveis clínicas relevantes da epilepsia como gravidade, frequência de crises, tipo de epilepsia e uso de mono ou politerapia.

No que diz respeito à função sexual, embora na mulher com epilepsia haja diminuição de libido e satisfação sexual (Herzog,2007; Morrell *et al.*, 2001; Morrell *et al.*,1996; Morrell *et al.*,1994), os dados encontrados nesse estudo sugerem que as adolescentes, a despeito da síndrome epiléptica, da frequência de crises ou da terapêutica instituída, tenham a libido e a satisfação sexual preservadas. Diferentes fatores podem estar implicados na diferença observada entre adolescentes e mulheres com epilepsia. Primeiro, há a diferença que diz respeito às características inerentes a essa faixa etária, como a vivência temporal do adolescente (“aqui e agora”) (Saito *et*

*al.*,2000). Segundo, as adolescentes ainda não sofreram as conseqüências sociais e psicológicas impostas pela doença, como o estigma e o isolamento social, embora este já possa ocorrer em fases precoces da vida (Duchowny *et al.*,1998), sobretudo nas epilepsias com início na infância. Deve-se ainda enfatizar que o tempo de duração da doença, e, portanto o tempo de exposição à atividade epileptogênica e às DAE seja menor nas adolescentes, com preservação da função sexual.

O tamanho da amostra representa uma importante limitação deste estudo, impedindo que estes dados sejam generalizados para a população de adolescentes com epilepsia. Desta forma, mais estudos são necessários para confirmar nossos resultados. Outras limitações deste estudo dizem respeito à metodologia empregada para a avaliação dos aspectos relacionados à função sexual. Não há um consenso na literatura a respeito do melhor instrumento para tal avaliação. Muitos instrumentos foram desenvolvidos nos últimos anos, principalmente com propósitos de diagnóstico e tratamento das disfunções sexuais. No entanto, diferenças étnicas, educacionais ou culturais podem influenciar nos resultados destes testes. O desenvolvimento de um questionário para este estudo das adolescentes na população brasileira foi necessário pois uma limitação relacionada aos métodos disponíveis e validados é a de que a faixa etária estudada não inclui adolescentes (Derogatis *et al.*,2007;Sidi *et al.*,2007;Toledano *et al.*,2006;Rosen, 2002).

O perfil das adolescentes, que concordaram em participar do estudo, pode diferir das adolescentes que apesar de terem critérios para inclusão, recusaram-se a participar. É possível que as adolescentes que concordaram em participar sintam-se mais confortáveis em responder questões a respeito da sua experiência e comportamento sexuais. Por outro lado, uma possível limitação é a veracidade das respostas das adolescentes sobre o seu comportamento sexual. Como exemplo, a pergunta sobre masturbação que gera reações conflitantes entre as jovens. A masturbação carrega preconceitos que faz com que seja difícil, em especial

no sexo feminino, admitir seu exercício tanto nas adolescentes com epilepsia como nas adolescentes sem doença crônica.

Neste estudo utilizamos um questionário auto-aplicável com garantia de total confidencialidade à adolescente. Estudos a respeito da sexualidade feminina sugerem que questionários geram respostas mais confiáveis do que entrevistas pessoais (Rosen *et al.*,1993).

Educação sexual – Neste estudo, observamos que a investigação sobre educação sexual demonstrou que as adolescentes com epilepsia, muitas vezes, obtêm informações não personalizadas, através de palestras na escola e utilizam métodos contraceptivos por conta própria, desconhecendo o impacto que sua doença ou as medicações que usam podem ter sobre sua função sexual e contracepção. A orientação através de programas educacionais direcionados, por exemplo, à prevenção do HIV e orientação sexual tem um papel relevante, contribuindo para o decréscimo da atividade sexual (Kirby *et al.*,2007). Portanto, a escola tem o potencial para reduzir o comportamento de risco das adolescentes. Entretanto, vale ressaltar que as informações obtidas através de fontes que abordem o tema de forma não individualizada, podem transmitir uma falsa sensação de segurança às adolescentes com doenças crônicas que iniciam sua vida sexual, fazendo com que as mesmas acreditem que tenham conhecimento suficiente para o início da sua atividade sexual, ignorando aspectos particularidades relacionadas à sua doença.

Um resultado deste trabalho é o de altos índices de gestação não planejada, a despeito do uso de contraceptivos relatado pelas pacientes entrevistadas. Corroborando este dado, Paniz *et al.* (2005), em um estudo populacional com 3542 indivíduos com idade superior a 15 anos, demonstrou que o uso de contraceptivos é elevado, porém o seu uso é incorreto e inadequado, sugerindo conhecimento escasso sobre os métodos.



Apesar do contato freqüente com profissionais de saúde, as adolescentes relataram o uso não orientado de algum método contraceptivo, e as adolescentes que engravidaram relataram o uso do preservativo masculino, mas de forma inadequada, com conseqüente ruptura durante o ato sexual. O uso inadequado do contraceptivo hormonal também foi relatado, com uma gravidez no mês subsequente à falha. O termo “contracepção de emergência” era conhecido de 50% das pacientes, mas somente 20% admitiram saber como usá-la. Segundo Paniz *et al.*, 70% das mulheres entrevistadas não sabia como proceder no caso de esquecimento de um comprimido do contraceptivo oral.

Desta forma, observamos um dado contraditório em relação a estas pacientes. Embora, as adolescentes com epilepsia tenham maior acesso a médicos que as adolescentes sem doença crônica, nossos resultados demonstraram a falta de orientação adequada. Postulamos que este fato seja decorrente de pelo menos dois fatores. Primeiro, a suposição de que pacientes com doenças crônicas não sejam sexualmente ativas (Neinstein, 2001; Carroll *et al.*, 1983). Outro possível fator contribuinte é a de que o médico de seguimento da epilepsia não assume a educação sexual ou a referência para um profissional habilitado como sua atribuição. Para os profissionais de saúde e os cuidadores, o mais importante é o controle de crises e a redução dos efeitos colaterais das drogas antiepilépticas (Devinsky *et al.*, 1999; Slevin *et al.*, 1988).

Como demonstrado em nosso estudo, as adolescentes com epilepsia sofrem muitas conseqüências do exercício não orientado da sua sexualidade, como gestações não planejadas, que será discutido a seguir.

Gestação - A taxa de gestação na nossa população é estatisticamente superior a adolescentes sem doença crônica. A gravidez nas pacientes com epilepsia pode levar a piora no número de crises, além dos riscos de teratogenicidade das DAE e da probabilidade maior da ocorrência de complicações obstétricas. Entretanto, as

pacientes desconhecem tais riscos, e não estão devidamente prevenindo os riscos de malformação fetal com o uso crônico de ácido fólico. As altas taxas de gravidez indesejada encontradas neste estudo corroboram os dados obtidos por Wirrell *et al.*, em 1997.

Em nosso estudo, foi observada uma taxa de 33,3% da piora das crises epilépticas durante a gestação, sendo que em dois casos houve ocorrência de crises TCG. Houve um caso de abortamento induzido, e outro no qual as informações a respeito das circunstâncias em que o aborto ocorreu foram negadas pela paciente. Essas situações demonstram a exposição das adolescentes a riscos que poderiam ser minimizados com a orientação adequada.

As adolescentes que planejaram a gestação consideraram como planejamento o desejo de engravidar, sem conhecimento sobre a doença ou contato com profissional da área de saúde previamente à gestação em andamento. Mesmo após a orientação dada às pacientes grávidas que iniciavam o seguimento neurológico no ambulatório, a respeito dos riscos enfrentados sem um acompanhamento adequado, foi observada uma taxa de abandono do seguimento de cerca de 38%. Nos casos de pacientes que já haviam engravidado e tido crianças saudáveis, notou-se uma falsa sensação de segurança quanto à futura gravidez, com base apenas no êxito anterior.

A presença de um número elevado de adolescentes gestantes neste estudo pode ser decorrente de múltiplos fatores. Um fator relevante é de que houve diferença entre as adolescentes com epilepsia e o grupo controle quanto ao nível socioeconômico, embora sem significância estatística, o que pode implicar em diferenças quanto à educação sexual recebida por essas jovens. Um segundo fator, é a de que o estigma da epilepsia leve o profissional de saúde, pais e cuidadores e até mesmo as próprias pacientes a acreditar na própria incapacidade em gerar filhos e, conseqüentemente, ignorar questões relacionadas à função sexual e gonadal. Esta última hipótese é corroborada pelo nosso estudo (Vincentiis *et al.*, *submitted*) que

avaliou 75 adolescentes, 52 com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LESJ), uma doença visível e debilitante, mas sem estigma, e 23 adolescentes com epilepsia. Não houve diferença estatisticamente significativa entre a idade da primeira relação sexual nos dois grupos, mas as adolescentes com LESJ relataram libido e orgasmo diminuídos, provavelmente relacionados à doença de base. Porém, as adolescentes com epilepsia apresentaram maiores taxas de gravidez indesejada, mesmo com índices semelhantes de uso de contraceptivos.

Não podemos excluir, ainda, um possível viés de referência das adolescentes para o estudo. Ainda assim, este estudo corrobora a necessidade premente de que os profissionais de saúde envolvidos no cuidado de adolescentes com doença crônica estejam alerta quanto às necessidades especiais deste grupo (Rew, 2006; Murphy, 2005).

Portanto, os aspectos relacionados à função sexual, comportamento sexual e contracepção requerem atenção especial por parte dos profissionais de saúde que atendem adolescentes com epilepsia.

### **Função Gonadal**

Parâmetros Metodológicos: A ausência de um exame específico para a avaliação da função gonadal em adolescentes e dúvidas em relação à sensibilidade de cada exame na literatura fez com que adotássemos uma metodologia mais ampla. Os parâmetros escolhidos neste estudo são reconhecidos como evidências diretas ou indiretas de ovulação (Jaffe *et al.*, 1991).

Os parâmetros clínicos utilizados neste estudo foram: ciclos menstruais normais com ou sem dismenorréia. Os parâmetros laboratoriais foram a USG pélvica (Amso *et al.*, 2005; Ferreira *et al.*, 2001) e dosagens hormonais, enfatizando os níveis de progesterona sérica durante a fase lútea e FSH na fase folicular (Bowen *et al.*, 2007;

van der Steeg *et al.*,2007; Ferreira *et al.*,2001; Scott *et al.*,1995). A presença de gravidez prévia (inferior a seis meses), na admissão ou durante o estudo foi adotada como o único parâmetro direto de função gonadal normal.

A adoção de um protocolo mais amplo, com necessidade de diversas visitas ao hospital, bem como a necessidade de um acompanhante no caso de adolescentes com idade inferior a 18 anos, dificultou a adesão ao protocolo limitando o número de pacientes que participou desta fase do estudo.

Embora as alterações relacionadas ao ciclo menstrual não fossem um objetivo primário deste trabalho, foram tão relevantes que serão discutidas separadamente.

Menarca: A idade média da ocorrência da menarca é de  $12,5 \pm 1,3$  ano na população brasileira (Colli, 1988). Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre a idade da menarca das adolescentes com epilepsia e o grupo controle. No entanto, neste estudo, foi observado que as adolescentes em uso de VPA na época da menarca apresentaram a menarca mais precocemente.

Não existe mecanismo único capaz de explicar, de modo convincente, como se processa o amadurecimento sexual que, de modo mais definido, se manifesta com os fenômenos pubertários, com estabelecimento da atividade do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal. Acredita-se que durante a infância há refratariedade hipotalâmica aos esteróides circulantes. Essa refratariedade decresce com o passar dos anos e a maior sensibilidade aos esteróides circulantes daria início aos fenômenos pubertários com influência recíproca do sistema nervoso central (SNC) e glândulas. Hoje se acredita que o marcador da liberação adequada de gonadotrofinas seja os ovários (Giordano, 2001). O ovário é responsável pela síntese de peptídeos (células da teca e granulosa), que exercem efeito tanto na própria célula de origem (efeito autócrino) como nas células estruturalmente semelhantes e próximas (efeito parácrino), controlando também a secreção da glândula à distância (efeito hormonal), como na hipófise (Giordano,2001). A presença de estrógenos e andrógenos circulantes numa

época precoce da vida reveste-se de grande importância, uma vez que leva a uma ativação dos receptores dos chamados órgãos alvo, com conseqüente desenvolvimento e maturação (Barros,2001).

O VPA inibe as enzimas do citocromo P450, aumentando a concentração dos esteróides circulantes (Isojarvi, 2007; Murialdo *et al.*, 1998; Isojarvi *et al.*,1993). A hiperinsulinemia de jejum, com conseqüente hipoglicemia, induzida pelo uso crônico de VPA, é associada à obesidade, o que pode levar a hiperestimulação dos ovários (Isojarvi,2007; Pylvanen *et al.*, 2006; Morrell *et al.*,2002; Isojarvi *et al.*,1996). Portanto, uma hipótese para a antecipação da menarca nessas pacientes seria o aumento de esteróides circulantes em decorrência do uso de VPA, levando ao desenvolvimento e maturação em fases mais precoces da vida.

Houve ainda uma correlação entre menarca mais precoce e controle inadequado de crises, a despeito da síndrome epiléptica e da presença ou não de lesão estrutural. Segundo Klein e Herzog (1998), uma das explicações para a disfunção de natureza endócrina nas mulheres com epilepsia é a influência direta da lesão epileptogênica ou da epilepsia nos centros de controle endócrino do cérebro (eixo hipotálamo-hipofisário). Em concordância com estes autores, acreditamos que a antecipação da menarca nestas pacientes pode representar a influência das crises epiléptica sobre o eixo hipotálamo-hipofisário, em fases precoces da vida.

Ciclo Menstrual: Em nosso estudo, a presença de ciclos menstruais irregulares foi um dado relevante, ocorrendo em 14 pacientes, caracterizados por ciclos irregulares e com intervalo mais prolongado; em três dessas pacientes, foi relatado também um aumento na duração e intensidade do fluxo menstrual, com diferença estatisticamente significativa com relação ao grupo controle.

Durante os primeiros 12 a 18 meses após a menarca, a duração dos ciclos menstruais é freqüentemente prolongada e irregular, como resultado do desenvolvimento folicular inadequado e ciclos anovulatórios (Spritzer *et al.*, 2001). Das

14 pacientes que relataram ciclos irregulares, três se encontravam dentro do primeiro ano pós-menarca. Portanto, a idade das pacientes pode ter sido um fator contribuinte, mas não o único, para explicar ciclos irregulares.

Em nosso estudo observamos que a presença de TCG, independentemente da síndrome epiléptica, da frequência de crises e da terapêutica instituída, correlacionou-se com a irregularidade menstrual observada em algumas pacientes. As crises TCG provocam aumentos transitórios de prolactina sérica, o que pode correlacionar-se às alterações menstruais. Embora o mecanismo pelo qual a hiperprolactinemia acarrete os distúrbios menstruais não esteja completamente esclarecido, supõe-se que a hiperprolactinemia leve à supressão da pulsatilidade da secreção de gonadotrofinas, pois sua elevação leva à elevação da dopamina hipotalâmica, a qual por sua vez, tem também efeito inibidor sobre o hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH), ocasionando diminuição do FSH e do LH, com conseqüente irregularidade menstrual, insuficiência lútea, anovulação e amenorréia. (Giordano,2001). Ao contrário dos achados de Herzog *et al.*(2001,1986) em mulheres com epilepsia, não foi observada influência da síndrome epiléptica, sobretudo da epilepsia do lobo temporal, na irregularidade menstrual encontrada nas adolescentes com epilepsia.

Outro fator relacionado à presença de ciclos irregulares foi o tempo de duração da doença. Mulheres com epilepsia têm maior risco para desenvolver distúrbios menstruais do que mulheres na população geral (Herzog, 2007,2006), incluindo amenorréia, oligomenorréia, ciclos menstruais mais longos ou mais curtos que o normal, e ciclos anovulatórios (Herzog, 2007;Morrell *et al.*,2002). Amenorréia, freqüentemente relatada em mulheres adultas com epilepsia (Herzog,2007;Morrell *et al.*,2002), não foi observada nestas pacientes.

Desta forma, estes dados em adolescentes reforçam a idéia de que estejamos frente a um processo em evolução. O seguimento destas pacientes, que faz parte da continuidade deste trabalho, poderá confirmar estes achados.

Função Gonadal: Os resultados obtidos neste estudo com a avaliação de função gonadal sugerem que, durante a adolescência, as pacientes tenham sua função gonadal preservada.

As treze pacientes que já haviam engravidado foram consideradas férteis no momento da avaliação. Não foi observada correlação estatisticamente significativa entre as variáveis clínicas da epilepsia, como a síndrome epiléptica, frequência de crises e a terapêutica instituída quanto a índices de gravidez e abortamentos.

A dismenorréia primária (com ausência de patologia subjacente) costuma apresentar-se nos primeiros 6-12 meses após a menarca, quando os ciclos ovulatórios são estabelecidos (Herter, 2001). Em 24 pacientes, foi relatada a presença de dismenorréia primária. Embora, esta seja um forte indicador de ciclo ovulatório, as paciente que não tinham dados laboratoriais, somente foram consideradas como tendo dados clínicos sugestivos de função gonadal normal, caso apresentassem dismenorréia e ciclos menstruais regulares.

As duas gonadotrofinas hipofisárias, o FSH e o LH, em equilíbrio dinâmico com o estradiol estabelecem os caminhos fisiológicos através dos quais se define a normalidade da função menstrual (Linhares, 2001). O FSH é um marcador da reserva ovariana. No estudo de van der Steeg *et al.* (2007), níveis basais de FSH (dosagem realizada no 3º. dia do ciclo menstrual) de 8UI/L ou superiores correlacionaram-se com disfunção gonadal.

No processo de esteroidogênese, a progesterona é o primeiro esteróide hormonal de maior significado, originando-se caracteristicamente no corpo lúteo e na placenta (Linhares, 2001). Portanto, níveis normais de progesterona são o maior indicativo de um corpo lúteo atuante, levando ao diagnóstico indireto de ovulação, exceto nos casos (raros) em que há luteinização do folículo íntegro, com o óvulo enclausurado (Linhares, 2001). A disfunção de fase lútea é caracterizada por uma fase lútea curta ou inadequada, com diminuição da secreção de progesterona (Linhares,

2001). A disfunção lútea ocorre em 5% das mulheres inférteis. Entretanto, pode também ser observada nos primeiros meses após a menarca, ou mesmo esporadicamente em mulheres férteis. (Linhares, 2001).

Portanto, enquanto a produção de progesterona e a demonstração de folículo ovariano pelo ultra-som são indicadores de um ciclo fértil, o FSH é um indicador de reserva folicular normal, ou seja, de capacidade reprodutora preservada, mesmo na presença de um ciclo sem ovulação. Seis das nossas pacientes, consideradas férteis pelos parâmetros clínicos, apresentaram níveis de FSH normais. Uma destas pacientes apresentava níveis de progesterona anormal com ultra-som demonstrando ausência de ovulação naquele ciclo. A demonstração de níveis de FSH normais demonstra reserva folicular adequada com um ciclo anovulatório e, portanto, esta paciente pode ser considerada preservada.

Este estudo sugere que as pacientes tenham sua função gonadal preservada. No entanto, as irregularidades menstruais encontradas podem sugerir que durante a vida adulta estas jovens irão experimentar as conseqüências já descritas para a mulher adulta com epilepsia, no que diz respeito à sua função gonadal. Portanto, abre-se uma perspectiva futura de estudos com maior número de pacientes, para a determinação de sua função gonadal e seu seguimento.

Portanto, os profissionais de saúde envolvidos no cuidado dessas pacientes devem estar alerta quanto a essas complicações potenciais da epilepsia e suas conseqüências para a mulher em idade fértil.



***Conclusões***\_\_\_\_\_

1. Adolescentes com epilepsia apresentaram comportamento sexual similar ao observado em adolescentes sem doenças crônicas.
2. Adolescentes com epilepsia apresentaram evidências clínicas e, por vezes, laboratoriais de função gonadal preservada.
3. Adolescentes com epilepsia apresentaram idade da menarca similar aos controles, entretanto tiveram maior número de ciclos menstruais irregulares, com número maior de dias e intervalo superior ao observado em adolescentes sem doenças crônicas.
4. Neste estudo, adolescentes com epilepsia não receberam educação sexual adequada, apresentando frequência de gestação superior aos controles.
5. Os diferentes aspectos da função e comportamento sexual não estiveram relacionados com as variáveis da epilepsia.
6. Menarca mais precoce foi mais freqüente em adolescentes com epilepsia que estavam em uso de valproato na época da menarca e que apresentavam controle irregular e insatisfatório das suas crises epiléticas.
7. Ciclos menstruais irregulares foram mais freqüentes em adolescentes com epilepsia com duração mais longa da doença e ocorrência de crises TCG, independentemente da síndrome epilética ou da terapêutica instituída.

Este projeto contou com o apoio financeiro da FAPESP

Processo 05/03527-3

## ***Referências Bibliográficas\**** \_\_\_\_\_

---

\*De acordo com:

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. **Estrutura e apresentação de dissertações e teses.** Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, São Paulo, Serviço de Biblioteca e Documentação, 1996.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com LIST OF JOURNALS INDEXED IN INDEX MEDICUS.

1. Almeida PM; Wickerhauser H: Critério ABA (Associação Brasileira de Anunciantes) e Abipeme (Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado), São Paulo, 1991, p. 1-29.
2. Amso NN; Griffiths A. The role and applications of ultrasound in ambulatory gynaecology. **Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.** 2005 Aug;19(5):693-711.
3. Austin JK; Huster GA; Dunn DW, *et al.* Adolescents with active or inactive epilepsy or asthma: a comparison of quality of life. **Epilepsia** 1996;37:1228-38.
4. Artama M; Isojarvi JI; Auvinen A. Antiepileptic drug use and birth rate in patients with epilepsy--a population-based cohort study in Finland. **Hum. Reprod.** 2006 Sep;21(9):2290-5.
5. Bagley C; Bolitho F; Bertrand L. Norms and construct validity of the Rosemberg self-esteem scale in Canadian high school populations: implications for counseling. **Can. J. Counseling** 1997; 31:82-92.
6. Barros RCR. Puberdade precoce e tardia. In: Oliveira HC e Lemgruber I, eds. **Tratado de ginecologia da FEBRASGO**, 1<sup>a</sup> ed (reimpressão). Rio de Janeiro: REVINTER livraria e editora, 2001:323-339.
7. Beier KM.[Biopsychosocial understanding of human sexuality. Prerequisite for diagnostics and treatment in sexual medicine] **Urologe A.** 2006 Aug;45(8):953-4, 956-9.
8. Biton V ; Mirza W ; Montouris G, *et al.* Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. **Neurology** 2001; 56:172-177.
9. Bowen S; Norian J; Santoro N, *et al.* Simple tools for assessment of ovarian reserve (OR): individual ovarian dimensions are reliable predictors of OR. **Fertil. Steril.** 2007 Aug;88(2):390-5.
10. Carroll G; Massarelli E; Opzoomer A, *et al.* Adolescents with chronic disease: are they receiving comprehensive health care? **J. Adolesc. Health** 1983;4:261-265.

11. Choquet M; Fediaevsky L; Manfredi R. Sexual behavior among adolescents reporting chronic conditions: A French national survey. **J. Adolesc. Health** 1997;20:62-67.
12. Colli AS. **Crescimento e Desenvolvimento Pubertário em Crianças e Adolescentes Brasileiras**. Editora Brasileira de Ciências Ltda; São Paulo,1988,1-65.
13. Derogatis L; Clayton A; Lewis-D'Agostino D, *et al.* Validation of the Female Sexual Distress Scale-Revised for Assessing Distress in Women with Hypoactive Sexual Desire Disorder. **J. Sex. Med.** 2007 Nov 27 (*In press*).
14. Devinsky O; Vuong A; Hammer A, *et al.* Stable weight during lamotrigine therapy: a review of 32 studies. **Neurology** 2000; 54:973-975.
15. Devinsky O; Westbrook L; Cramer J, *et al.* Risk factors for poor health-related quality of life in adolescents with epilepsy. **Epilepsia** 1999; 40:1715-1720.
16. Deslypere JP; Verdonck L; Vermeulen A. Fat tissue: a steroid reservoir and site of endocrine metabolism. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 1985;61:564-570.
17. Dodson WE. Efficacy. In: Engel Jr J, Pedley TA, eds. **Epilepsy: a comprehensive CD-ROM**. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999:18550-18742.
18. Duchowny M; Valente KDR; Valente M, *et al.* Cirurgia de epilepsia na infância. In: Costa JC, Palmini A, Yacubian EMT, Cavalheiro EA, eds. **Fundamentos neurobiológicos das epilepsias: aspectos clínicos e cirúrgicos**. São Paulo: Lemos-Editorial, 1998:1059-1103.
19. Engel Jr J; International League Against Epilepsy (ILAE). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. **Epilepsia** 2001 Jun;42(6):796-803.
20. Engel Jr J; Pedley TA. Introduction: What is Epilepsy? In: Engel Jr J, Pedley TA, eds. **Epilepsy: a comprehensive CD-ROM**. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999:1728-1797.

21. Fernandez-Guasti A; Escalante A; Agmo A. Inhibitory action of various 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonists on rat masculine sexual behavior. **Pharmacol. Biochem. Behav.** 1989;34:811-816.
22. Ferreira JAS; Wehba S. Avaliação do eixo hipotálamo-hipófise-ovário. In: Oliveira HC e Lemgruber I, eds. **Tratado de ginecologia da FEBRASGO**, 1<sup>a</sup> ed (reimpressão). Rio de Janeiro: REVINTER livraria e editora, 2001:237-243.
23. Foldvary N. Treatment of epilepsy during pregnancy. In: Wyllie E, ed. **Treatment of epilepsy: principles and practice**, 3<sup>a</sup> ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:775-786.
24. Giacobbe M; Pastore AR. Infância e adolescência. In: Pastore AR, Cerri GG (eds). **Ultra-sonografia. Obstetrícia e Ginecologia**. Sarvier: São Paulo, 1997:631-637.
25. Giordano MG. Bases biológicas: fisiologia. In: Oliveira HC e Lemgruber I, eds. **Tratado de ginecologia da FEBRASGO**, 1<sup>a</sup> ed (reimpressão). Rio de Janeiro: REVINTER livraria e editora, 2001:29-47.
26. Gomes M; Zeitoune RG; Kropf LA, *et al.*. A house-to-house survey of epileptic seizures in an urban community of Rio de Janeiro, Brazil. **Arq. Neuropsiquiatr.** 2002 Sep;60(3-B):708-11.
27. Hagborg WJ. The Rosemberg self-esteem scale and Harter's self perception profile for adolescents: a concurrent validity study. **Psychol Schools** 1993; 30: 132-6.
28. Hauser WA. Incidence and Prevalence In: Engel Jr J, Pedley TA, eds. **Epilepsy: a comprehensive CD-ROM**. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 1999:2154-2323.
29. Herter LD. Disfunção menstrual na puberdade-amenorréia, dismenorréia, tensão pré-menstrual. In: Oliveira HC e Lemgruber I, eds. **Tratado de ginecologia da FEBRASGO**, 1<sup>a</sup> ed (reimpressão). Rio de Janeiro: REVINTER livraria e editora, 2001:314-322.

30. Herzog AG. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Primary neurological mechanisms. **Seizure** 2007 Dec 28 (*In press*).
31. Herzog AG. Disorders of reproduction and fertility. In: Engel J, Pedley TA, eds. **Epilepsy: a comprehensive textbook**. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1997:2013-2026.
32. Herzog AG. Menstrual disorders in women with epilepsy. **Neurology** 2006 Mar 28;66(6 Suppl 3):S23-8.
33. Herzog AG; Fowler KM. Sexual hormones and epilepsy: threat and opportunities. **Curr. Opin. Neurol.** 2005 Apr;18(2):167-72.
34. Herzog AG; Friedman M. Menstrual cycle interval and ovulation in women with localization-related epilepsy. **Neurology** 2001; 57:2133-2135.
35. Herzog AG; Schachter SC. Valproate and the polycystic ovarian syndrome: final thoughts. **Epilepsia** 2001; 42:311-315.
36. Herzog AG; Seibel MM; Schomer DL, *et al*. Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. **Arch. Neurol.**1986; 43:347-350.
37. Hitiris N; Brodie MJ. Modern antiepileptic drugs: guidelines and beyond. **Curr. Opin. Neurol.** 2006 Apr;19(2):175-80.
38. Isojärvi J. Disorders of reproduction in patients with epilepsy: Antiepileptic drug related mechanisms. **Seizure** 2007 Dec 26 (*In press*)
39. Isojärvi JIT; Laatikainen TJ; Knip M, *et al*. Obesity and endocrine disorders in women taking valproate for epilepsy. **Ann. Neurol.**1996; 39:579-584.
40. Isojärvi JIT; Laatikainen TJ; Pakarinen AJ, *et al*. Polycystic appearing ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. **N. Engl. J. Med** .1993; 329:1383-1388.
41. Isojärvi JIT; Rättyä J; Myllylä VV, *et al*. Valproate, lamotrigine and insulin mediated risks in women with epilepsy. **Ann. Neurol.** 1998; 43:446-451.



42. Isojarvi JI; Tauboll E; Herzog AG. Effect of antiepileptic drugs on reproductive endocrine function in individuals with epilepsy. **CNS Drugs**. 2005;19(3):207-23.
43. Jaffe SB; Jawelewicz R. The basic infertility investigation. **Fertil. Steril**.1991;56:599.
44. Jessor R. Risk behavior in adolescence: a psychosocial framework for understanding and action. **J. Adolesc. Health** 1991;12:597-605.
45. Kirby DB; Laris BA; Roller LA. Sex and HIV education programs: their impact on sexual behaviors of young people throughout the world. **J. Adolesc. Health** 2007 Mar;40(3):206-17.
46. Klein P; Herzog AG. Hormonal effects on epilepsy in women. **Epilepsia** 1998; 39(Suppl 8): S9-S16.
47. Klein P; Serje A; Pezzullo JC. Premature ovarian failure in women with epilepsy. **Epilepsia** 2001 Dec;42(12):1584-9.
48. Lach LM; Ronen GM; Rosenbaum PL, *et al*. Health-related quality of life in youth with epilepsy: theoretical model for clinicians and researchers. Part I: the role of epilepsy and co-morbidity. **Qual. Life Res**. 2006 Sep;15(7):1161-71.
49. Laumann EO; Paik A; Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States, prevalence and predictors. **JAMA** 1999;281:537-44.
50. Lee GP ; Park YD ; Clason CL, *et al*. Disparate views of health-related quality of life between adolescents with epilepsy and their parents. **Epilepsia** 2006;47(Suppl 4):111.
51. Linhares E. Dosagens hormonais em Ginecologia. In: Oliveira HC e Lemgruber I, eds. **Tratado de ginecologia da FEBRASGO**, 1<sup>a</sup> ed (reimpressão). Rio de Janeiro: REVINTER livraria e editora, 2001:29-47.
52. Liporace J; D'Abreu A . Epilepsy and women's health: family planning, bone health, menopause, and menstrual-related seizures. **Mayo Clin. Proc**. 2003; 78:497-506.

53. Lofgren E; Mikkonen K; Tolonen U, *et al.* Reproductive endocrine function in women with epilepsy: The role of epilepsy type and medication. **Epilepsy Behav.** 2007 Feb;10(1):77-83.
54. Marino Jr. R; Cukiert A; Pinho E. Epidemiological aspects of epilepsy in Sao Paulo: a prevalence study. **Arq. Neuropsiquiatr.** 1986 Sep;44(3):243-54.
55. Mattson RH; Cramer JA; Collins JF, *et al.* Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. **N. Engl. J. Med.** 1985;313:145-151.
56. Mikkonen K; Vainionpaa LK; Pakarinen AJ, *et al.* Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. **Neurology** 2004 Feb 10;62(3):445-50.
57. Morrell MJ. Catamenial epilepsy and issues of fertility, sexuality, and reproduction. In: Wyllie E, ed. **Treatment of epilepsy: principles and practice**, 3<sup>a</sup> ed. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins, 2001:671-680.
58. Morrell MJ. Effects of epilepsy on women's reproductive health. **Epilepsia** 1998; 39(Suppl 8):S32-37.
59. Morrell MJ; Flynn KL; Done S, *et al.* Sexual dysfunction, sex steroid hormone abnormalities, and depression in women with epilepsy treated with antiepileptic drugs. **Epilepsy Behav.** 2005 May;6(3):360-5.
60. Morrell MJ; Flynn KL; Seale CG, *et al.* Reproductive dysfunction in women with epilepsy: antiepileptic drug effects on sex-steroid hormones. **CNS Spectrums** 2001; 6:771-785.
61. Morrell MJ; Giudice L; Flynn KL, *et al.* Predictors of ovulatory failure in women with epilepsy. **Ann. Neurol.** 2002; 52:704-711.
62. Morrell MJ; Guldner GT. Self-reported sexual function and sexual arousability in women with epilepsy. **Epilepsia** 1996;37:1204-1210.

63. Morrell MJ; Montouris GD. Reproductive disturbances in patients with epilepsy. **Cleve. Clin. J. Med.** 2004 Feb;71 Suppl 2:S19-24.
64. Morrell MJ; Sperling MR; Stecker M, *et al.* Sexual dysfunction in partial epilepsy: a deficit in physiological sexual arousal. **Neurology** 1994; 44:243-247.
65. Murialdo G; Galimbeti CA; Gianelli MV, *et al.* Effects of valproate, phenobarbital, and carbamazepine on sex steroid setup in women with epilepsy. **Clin. Neuropharmacol.** 1998; 21:52-58.
66. Murphy N. Sexuality in children and adolescents with disabilities. **Dev. Med. Child Neurol.** 2005;47(9):640-4.
67. Neinstein LS. The treatment of adolescents with a chronic illness. **West. J. Med.** 2001; 175:293-295.
68. Paniz VMV; Fassa AG; Silva MC. Conhecimento sobre anticoncepcionais em uma população de 15 anos ou mais de uma cidade do Sul do Brasil. **Cad. Saúde Pública** 2005;21(6):1747-60.
69. Paredes RG; Manero MC; Haller AE, *et al.* Sexual behavior enhances postictal behavioral depression in kindled rats: opioid involvement. **Behav. Brain Res.** 1992;52:175-182.
70. Pasquali R; Cassimirri F. The impact of obesity on hyperandrogenism and polycystic ovary syndrome in premenopausal women. **Clin. Endocrinol.** 1993;39:1-16.
71. Pedley TA; Bazil CW; Morrell MJ. Epilepsy. In: Rowland LP, ed. **Merritt's Neurology**, 10<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000:813-832.
72. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. **Lancet Neurol.** 2005;4:781-86.
73. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. **Epilepsia** 1989 Jul-Aug;30(4):389-99.

74. Pylvanen V; Pakarinen A; Knip M; Isojarvi J. Characterization of insulin secretion in Valproate-treated patients with epilepsy. **Epilepsia** 2006 Sep;47(9):1460-4.
75. Rew L. Sexual health promotion in adolescents with chronic health conditions. **Fam. Community. Health** 2006 ;29(1 Suppl):61S-9S.
76. Rosen RC. Assessment of female sexual dysfunction: review of validated methods. **Fertil. Steril.** 2002 Apr;77 Suppl 4:S89-93.
77. Rosen RC; Taylor JF; Leiblum SR, *et al.* Prevalence of sexual dysfunction in women: results of a survey study of 329 women in an outpatient gynecologic clinic. **J. Sex. Marital. Ther.** 1993;19:171–88.
78. Saito MI, Leal MM: Sexualidade e educação sexual. In Sucupira ACSL, Bricks LF, Kobinger MEBA, Saito MI, Zucculotto SMC: **Pediatria em Consultório**, 4<sup>a</sup> ed, São Paulo, Sarvier, 2000, p. 720-730.
79. Sidi H; Abdullah N; Puteh SE, *et al.* The Female Sexual Function Index (FSFI): validation of the Malay version. **J. Sex. Med.** 2007 Nov;4(6):1642-54.
80. Schupf N; Ottman R. Likelihood of pregnancy in individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: social and biologic influence. **Epilepsia** 1994;35:750-756.
81. Schupf N; Ottman R. Reproduction among individuals with idiopathic/cryptogenic epilepsy: risk factors for reduced fertility in marriage. **Epilepsia** 1996; 37:833-840.
82. Scott RT, Hofman GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. **Fertil. Steril.**1995; 63:7-11.
83. Silva CA; Hallak J; Pasqualotto FF, *et al.* Gonadal function in male adolescents and young males with juvenile onset systemic lupus erythematosus. **J. Rheumatol.** 2002; 29: 2000-2005.
84. Silva CAA; Leal MM; Campos LMMA, *et al.* Aspectos da sexualidade e gravidez de adolescentes e adultos jovens com lúpus eritematoso sistêmico juvenil (LES). **Rev. Bras. Reumatol.** 2001; 41:213-219.

85. Silva CA; Leal MM; Leone C, *et al.* Gonadal function in adolescents and young women with juvenile systemic lupus erythematosus. **Lupus** 2002; 11:419-425.
86. Shafer P. Counseling women with epilepsy. **Epilepsia** 1998; 39(Suppl 8): S38-S44.
87. Slevin MB; Plant H; Lynch D, *et al.* Who should measure quality of life, the doctor or the patient? **Br. J. Cancer** 1988; 57:109-12.
88. Souza MCB. Epidemiologia da infertilidade. In: Oliveira HC e Lemgruber I, eds. **Tratado de ginecologia da FEBRASGO**, 1<sup>a</sup> ed (reimpressão). Rio de Janeiro: REVINTER livraria e editora, 2001:481-482.
89. Spector IP; Carey MP. Incidence and prevalence of sexual dysfunctions: a critical review of the empirical literature. **Arch. Sex. Behav.** 1990;19:389–408.
90. Spritzer PM; Mallmann ES. Ciclo menstrual. Bastos AC. Aspectos evolutivos do aparelho reprodutor. In: Oliveira HC e Lemgruber I, eds. **Tratado de ginecologia da FEBRASGO**, 1<sup>a</sup> ed (reimpressão). Rio de Janeiro: REVINTER livraria e editora, 2001:231-236.
91. Stevanovic D. Health-related quality of life in adolescents with well-controlled epilepsy. **Epilepsy Behav.** 2007 Jun;10(4):571-5.
92. Suris J ; Resnik M ; Cassuto N, *et al.* Sexual behavior of adolescents with chronic disease and disability. **J. Adolesc. Health** 1996;19:124-131.
93. Sweeting H. Reversals of fortune? Sex differences in health in childhood and adolescence. **Soc. Sci. Med.** 1995;40:77-90.
94. Taubøll E, Røste LS, Svalheim S, *et al.* Disorders of reproduction in epilepsy-What can we learn from animal studies? **Seizure** 2007 Dec 21(*In press*).
95. Tettenborn B. Management of epilepsy in women of childbearing age: practical recommendations. **CNS Drugs** 2006;20(5):373-87.
96. Tran TA. Premature ovarian failure in women with epilepsy. **Epilepsia** 2006;47(Suppl 4):7.

97. Toledano R; Pfaus J. The sexual arousal and desire inventory (SADI): A multidimensional scale to assess subjective sexual arousal and desire. **J. Sex. Med.** 2006;3:853–877.
98. Valencia LS; Cromer BA. Sexual activity and other high-risk behaviors in adolescents with chronic illness: a review. **J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.** 2000; 13:53-64.
97. Van der Lugt PJ. Is an application form useful to select patients with epilepsy who may drive? **Epilepsia** 1975; 16:743-6.
98. Van der Steeg JW; Steures P; Eijkemans MJ, *et al.* Predictive value and clinical impact of basal follicle-stimulating hormone in subfertile, ovulatory women. **J. Clin. Endocrinol. Metab.** 2007 Jun;92(6):2163-8.
99. Vincentiis S, Silva CAA, Saito MI, *et al.* A sexualidade e a fertilidade na mulher e na adolescente com epilepsia: analogias e diferenças. **J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.** 2004; 10(4):205-211.
100. Wallace H; Shorvon S; Tallis R. Age-specific incidence and prevalence rates of treated epilepsy in an unselected population of 2.052.922 and age-specific fertility rates of women with epilepsy. **Lancet** 1998; 352:1970-1973.
101. Wikipedia, The Free Encyclopedia. Wikimedia Foundation, Inc. Disponível em [http://en.wikipedia.org/wiki/Human\\_sexual\\_behavior](http://en.wikipedia.org/wiki/Human_sexual_behavior).
102. Wirrell EC; Camfield CS; Camfield PR, *et al.* Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheeps' clothing. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.** 1997 Feb;151(2):152-8.
103. Wong J; Wirrell E. Physical activity in children/teens with epilepsy compared with that in their siblings without epilepsy. **Epilepsia** 2006 Mar;47(3):631-9.
104. World Health Organization - Programmes and projects – Mental health - Neurology and public health. Disponível em [www.who.int/mental\\_health/neurology/epilepsy](http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy)

105. Yerby MS. Clinical care of pregnant women with epilepsy: neural tube defects and folic acid supplementation. **Epilepsia** 2003; 44(Suppl 3):33-40.
106. Yerby MS and Collins SD. Pregnancy and the mother. In: Engel J and Pedley TA, eds. **Epilepsy: a comprehensive textbook**. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1997:2027-2035.

## HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Sabemos hoje que as mulheres com epilepsia de longa duração e em uso de medicações para o tratamento da epilepsia podem ter mais dificuldades para engravidar assim como para ter satisfação sexual com o seu companheiro. Neste trabalho, estamos estudando se as adolescentes já sofrem as mesmas alterações que as mulheres adultas, ou se elas ainda estão preservadas. Desta forma, poderemos evitar estas conseqüências na mulher adulta com epilepsia.

Para avaliar a função sexual, teremos que aplicar um questionário para a paciente. Se a paciente for menor, a mãe ou pai deve assinar este termo de consentimento. Mas, os pais devem saber, que tudo que sua filha responder não poderá ser contado para eles, ou seja, é sigiloso. Somente a paciente e a médica terão acesso a estas respostas.

Para avaliar se ela é fértil, teremos que fazer alguns exames em um dos ciclos do mês. Estes exames são de sangue e ultra-sonografia que serão repetidos 2x no mês (entre o 2º e o 3º dia do ciclo menstrual e entre o 19º. e 24º. dia do ciclo menstrual). No 14º. dia, haverá avaliação ginecológica para análise do muco cervical que é uma forma de saber se sua filha tem ovulação normal. Com exceção do exame de sangue e análise do muco cervical, os demais não geram nenhuma dor ou dão algum desconforto.

#### **1. Desconfortos e riscos esperados:**

Os riscos associados com a coleta de sangue são desconforto e ferimento mínimos. Sempre que possível, colheremos o sangue no momento de algum procedimento clinicamente indicado, para que não haja necessidade de colher sangue somente para o propósito da pesquisa.

A análise do muco cervical é igual a um exame ginecológico, portanto um pouco desconfortável embora indolor.

#### **2. Benefícios que poderão ser obtidos:**

Você e a sua família irão receber uma informação importante sobre a sua fertilidade na sua idade e se necessário algumas alterações serão feitas quanto a sua medicação antiepiléptica para que você possa manter níveis de fertilidade normais, evitando as medicações que possam causar diminuição da ovulação.



## ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR

1. Você terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. Você terá a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

3. Todos os seus dados serão confidenciais e sua privacidade será respeitada.

4. Você terá disponibilidade de assistência no HC-FMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

5. Você poderá ser indenizada por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

Caso você tenha algum problema, poderá entrar em contato através dos telefones:

Dra. Sílvia de Vincentiis Fone: (011) 9799-0474 ou 3069-6518

---

### CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa.

São Paulo, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2007. .

\_\_\_\_\_  
Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

\_\_\_\_\_  
assinatura do pesquisador

(carimbo ou nome Legível)

**Anexo II:** Questionário para a avaliação de aspectos da sexualidade

Questionário para a avaliação de aspectos da sexualidade em adolescentes com epilepsia

INSTRUÇÃO	Abipeme
Analfabeto / Primário incompleto	0
Primário Completo / Ginásial Incompleto	5
Ginásial Completo / Colegial Incompleto	10
Colegial Completo / Superior Incompleto	15
Superior Completo	21

ITENS DE POSSE	Não Tem	1	2	3	4	5	Mais de 6
Automóvel	0	4	9	13	18	22	26
Televisor em cores	0	4	7	11	14	18	22
Banheiro	0	2	5	7	10	12	15
Empregada mensalista	0	5	11	16	21	26	32
Rádio (excluindo do carro)	0	2	3	5	6	8	9
Máquinas de lavar roupa	0	8	8	8	8	8	8
Videocassete	0	10	10	10	10	10	10
Aspirador de pó	0	6	6	6	6	6	6
Geladeira comum ou com freezer	0	7	7	7	7	7	7
Computador							
Televisor branco e preto							

CLASSES	CRITÉRIO Abipeme
A	89 ou mais
B	59/88
C	35/58
D	20/34
E	0/19



Terapêutica Atual	
Medicamentos	Dose

8) Menarca  sim  não Com quantos anos? \_\_\_\_\_

9) Ciclos menstruais  regulares  irregulares \_\_\_\_\_

Quantos dias de intervalo e fluxo? \_\_\_\_\_

10) Dismenorréia  presente  ausente

11) Idade da 1ª relação sexual \_\_\_\_\_ Vida sexual ativa  sim  não   
( se paciente virgem, pular para a questão 15).

12) Já engravidou alguma vez?  sim  não  
Número de filhos \_\_\_\_\_

13) As gestações foram planejadas?  sim  não  
Se não, estava usando algum método, e qual? \_\_\_\_\_

14) Teve algum aborto?  sim  não Espontâneos ou  
provocados? \_\_\_\_\_

15) O uso de algum método contraceptivo foi orientado?( mesmo se paciente sem  
prática sexual no momento)  sim  não

16) Se sim, por quem?  médico de seguimento da epilepsia  
( neurologista/psiquiatra)  
 ginecologista  médico da família  palestras na escola  
 outros \_\_\_\_\_

17) Houve orientação em consultas com o médico de seguimento da epilepsia  
quanto ao uso de camisinha e risco de aquisição de doenças como  
SIDA e hepatite?  sim  não

18) Sempre usa camisinha nas relações sexuais, mesmo que usando método contraceptivo outro? ( )sim ( ) não

19) Conhece contracepção de emergência? ( ) sim ( ) não Sabe usar?  
( )sim ( ) não

20) Usa ácido fólico ( ) sim ( ) não

21) Se sim, sabe o motivo? ( ) sim ( ) não

22) Quem orientou o uso do ácido fólico? ( ) médico de seguimento da epilepsia  
( )ginecologista ( ) médico da família

23) Foi orientada em consultas com médico da epilepsia sobre os riscos da  
gestação em mulheres com epilepsia?  
( ) sim ( ) não

24) Foi orientada a procurar algum profissional de saúde para orientação sexual ou  
de contracepção? ( )sim ( ) não

25) Procurou espontaneamente com esse objetivo? ( ) sim ( ) não  
( ) nunca foi

26) Se procurou espontaneamente ou encaminhada, conseguiu atendimento?  
( ) sim ( ) não

27) Se avaliada, conseguiu fazer o tratamento proposto? ( ) sim ( ) não Qual  
foi o tratamento e por que não conseguiu?\_\_\_\_\_

## Módulo II

28) Você se masturba? ( ) sim ( ) não

Se sim, qual a frequência?

- ( ) todos os dias ( ) uma vez por semana ou mais  
( ) uma vez a cada 15 dias  
( ) uma vez por mês ( ) esporadicamente

29) Você usa algum método anticoncepcional **atualmente** ( ) sim ( ) não

Se usa, qual está usando?

- ( ) pílula ( ) injeção ( ) diafragma ( ) camisinha  
( ) DIU  
( ) interromper antes de gozar ( ) tabelinha ( ) “pílula do dia seguinte”  
( ) geléia vaginal ( ) outros tipos de relação, como sexo oral.

30) Número de relações sexuais

- ( ) todos os dias ( ) uma vez por semana ou mais  
( ) uma vez a cada 15 dias ( ) uma vez por mês ( ) de vez em quando ( ) no momento sem vida sexual ativa

31) Número de parceiros no último ano ( ) nenhum ( ) 1 ( ) 2

- ( ) 3 ( ) 4 ( ) 5 parceiros ou mais

32) Você tem vontade de ter relação sexual? ( ) sim, sempre

- ( ) sim, na maior parte das vezes ( ) sim, mas poucas vezes  
( ) nunca.

33) Você tem prazer na relação sexual? ( ) sim, sempre ( ) sim, às vezes

- ( ) nunca.

34) Se atualmente você tem parceiro/namorado/marido/companheiro: Ele sabe que você tem epilepsia? ( ) sim ( ) não

35) No caso dele saber, você se sente amparada, cuidada por ele? ( ) sim

- ( ) não

**Anexo III:** Comparação entre comportamento e satisfação sexual com variáveis clínicas da epilepsia ( $p < 0,05$ )

	Síndrome epiléptica	Duração da epilepsia	Freqüência de crises	Presença de TCG	Mono/politerapia	Uso VPA atual	Uso VPA progresso	Controle atual
<b>Libido</b>	0,16	0,56	0,91	0,26	0,91	0,56	0,34	0,18
<b>1ª.relação</b>	0,68	0,69	0,53	0,81	0,34	0,86	0,82	0,67
<b>Atividade sexual</b>	0,09	0,51	0,50	0,60	0,38	0,21	0,40	0,25

**TCG:** crise tônico-clônica; **VPA:** valproato

**Anexo IV: Dosagens hormonais**

	<b>Idade (anos)</b>	<b>T3 (ng/dl)</b>	<b>T4 (ng/dl)</b>	<b>T4 livre (ng/dl)</b>	<b>TSH (<math>\mu</math>U/mL)</b>	<b>Prolactina (ng/mL)</b>	<b>Testosterona (ng/dL)</b>	<b>FSH f/l (IU/L)</b>	<b>LH f/l (IU/L)</b>	<b>Estradiol f/l (pg/mL)</b>	<b>Progesterona f/l (ng/mL)</b>
1	16	126	10,5	1,21	1,1	5,9	46	5,8/2,0	5,9/4,8	43/159	0,8/8,6
2	14	149	8,8	1,07	4,62	9,3	18	4,6/3,5	2,5/1,5	37/38	0,4/0,4
3	16	107	7,6	0,96	2,28	12,6	47	4,0/---	5,8/---	34/---	0,7/---
4	19	--- <sup>a</sup>	---	---	---	---	---	---	---	---	---
5	14	137	7,4	1,07	0,87	8,6	65	4,8/---	3,9/---	43/---	0,7/---
6	12	143	11,5	0,99	1,72	9,7	34	6,0/---	3,9/---	17/---	0,3/---
7	14	152	11,2	1,22	3,31	13,6	86	2,4/---	5,0/---	64/---	2,0/---

**dl:** decilitro; **f/l:** fase folicular/fase lútea; **IU:** unidades internacionais; **L:** litro;  **$\mu$ g:** microgramas;  **$\mu$ U:** microunidades; **ml:** mililitro; **ng:** nanogramas; **pg:** picogramas.

---<sup>a</sup>: impossibilidade de acesso venoso



**Anexo V: Aspecto ultra-sonográfico durante o ciclo menstrual**

	<b>Idade (anos)</b>	<b>Volume uterino (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Espessura endométrio (cm)</b>	<b>Volume OD (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Volume OE (cm<sup>3</sup>)</b>	<b>Morfologia OD</b>	<b>Morfologia OE</b>
1	16	42,5/35,8/30,9/ 35/61,9	0,7/0,3/0,5/ 1,1/1,1	7,7/7,0/6,0/ 14,7/29,0	8,4 /5,0/6,7/ 8,1/5,2	Normal/normal/normal/ /formação cística/cisto de corpo lúteo	Normal/normal/normal/ normal/normal
2	14	29,2/24,7/ 29,2	0,1/1,0/ 5,0	4,5/4,6/4,5	5,2/4,8/5,1	Cistos de padrão folicular/normal/normal	Cistos de padrão folicular/normal/normal
3	16	43/---	0,4/---	10,9/---	33,0/---	Normal/---	Formação cística (cisto folicular) /---
4	19	47/46,7/---	0,3/0,3/---	5,5/5,9/---	5,6/6,3/---	Normal/normal/---	Normal/normal/---
5	14	66/41,5/---	0,7/0,5/---	12,0/9,3/---	7,7/7,5/---	Normal/normal/---	Normal/normal/---

**cm:** centímetros; **cm<sup>3</sup>:** centímetros cúbicos; **OD:** ovário direito; **OE:** ovário esquerdo

**Anexo VI: Parâmetros de função gonadal**

	Ciclos menstruais regulares	Dismenorréia	Níveis hormonais	USG	Gravidez	Função gonadal
1	P	P	N	N	A	N
2	P	P	--- <sup>a</sup>	Morfologia N	A	CN
3	A	A	---	---	A	CA
4	P	P	---	---	A	CN
5	A	A	---	---	A	CA
6	P	P	N	---	A	N
7	P	A	---	---	A	I
8	P	P	---	---	A	CN
9	---	---	---	---	P	N
10	---	---	---	---	P	N
11	P	P	N	---	A	N
12	A	A	N	N	A	N
13	A	P	---	---	A	I
14	---	---	---	---	P	N
15	A	P	NA	AN	A	AN
16	P	P	N	AN	A	N
17	A	P	---	---	A	I
18	A	P	---	---	A	I
19	---	---	---	---	P	N
20	---	---	---	---	P	N
21	P	A	---	---	A	I
22	P	A	---	---	A	I
23	P	P	---	---	A	CN
24	A	P	---	---	A	I
25	A	P	N	Morfologia N	A	N
26	A	A	---	---	A	CA
27	---	---	---	---	P	N
28	---	---	---	---	P	N
29	---	---	---	---	P	N
30	P	P	---	---	A	CN
31	---	---	---	---	P	N
32	---	---	---	---	P	N
33	---	---	---	---	P	N
34	---	---	---	---	P	N
35	---	---	---	---	P	N

**A:** ausente; **AN:** anormal; **N:** normal; **CN:** dados clínicos sugestivos de normalidade; **CA:** dados clínicos sugestivos de anormalidade; **I:** inconclusivo com dados conflitantes; **P:** presente; <sup>a</sup>, sem acesso venoso.

**Anexo VII:** Comparação entre dados da menarca e ciclo menstrual com variáveis clínicas da epilepsia

( $p < 0,05$ )

	Síndrome epiléptica	Duração da epilepsia	Frequência de crises	Presença TCG	Mono/politerapia	VPA atual	VPA progresso	Controle atual
<b>Menarca</b>	0,46	0,70	<b>0,009</b>	0,87	0,08	0,94	<b>0,04</b>	0,27
<b>Duração do fluxo</b>	0,26	0,42	0,39	0,11	0,84	0,17	0,26	0,86
<b>Regularidade do ciclo</b>	0,30	0,06	0,88	0,20	0,20	0,23	0,49	0,88
<b>Intervalo entre ciclos</b>	0,51	0,08	0,98	<b>0,03</b>	0,51	0,68	0,29	0,86
<b>Dismenorréia</b>	0,92	0,22	0,63	0,55	0,55	0,57	<b>0,04</b>	0,48
<b>Gestação</b>	0,48	0,67	0,44	0,15	0,15	0,28	0,89	0,95
<b>Aborto</b>	0,50	0,18	0,71	0,31	0,18	0,31	0,18	0,69

**TCG:** crise tônico-clônica generalizada; **VPA:** valproato; **Negrito indica significância estatística**

