

101

**CARLOS ALBERTO NANTOVANI GUERREIRO**

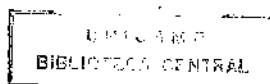
ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE A VERSÃO FINAL  
DA TESE DE DOUTORADO APRESENTADA PELO  
MÉDICO CARLOS ALBERTO M. GUERREIRO, EM 20 DE  
SETEMBRO DE 1988, À FACULDADE DE CIÊNCIAS  
MÉDICAS DA UNICAMP - CAMPINAS, 20 DE SETEMBRO DE 1988.

*Marcelo de Carvalho Ramos*  
PROF. DR. MARCELO DE CARVALHO RAMOS - ORIENTADOR  
TESE DE DOUTORADO APRESENTADA À  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA  
UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
- UNICAMP -

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA RELAÇÃO CICLO MENSTRUAL E CRISES EPILEPTI-  
CAS. Aspectos clínicos, eletrencefalográficos e exames subsidiários.**

**ORIENTADOR: PROF. DR. MARCELO DE CARVALHO RAMOS**

**CAMPINAS - SP  
1988**



A MARI,

Companheira de todos os momentos

A JULIA,

Pelas horas que este estudo nos furtou

AOS MEUS PAIS, ZITO E DARCY,

Que com amor propiciaram o meu desenvolvimento pessoal

AOS MEUS SOGROS, NUNO E HAYDÉE,

Amigos, que incentivaram o meu aprimoramento profissional

## A G R A D E C I M E N T O S

Ao Prof. Dr. Marcelo de Carvalho Ramos, pelo auxílio inestimável e pela orientação constante.

Ao apoio e solidariedade dos amigos do Departamento de Neurologia, nas pessoas da Dra. Diosely C. Silveira e da Profa. Dra. Elizabeth M. A. B. Quagliato.

Ao Dr. Marcos A. Tambascia, pelas correções de aspectos endocrinológicos.

Ao Dr. Milton Medeiros, pela revisão do Summary.

Ao Centro de Investigação em Neurologia (CIN) da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), particularmente nas pessoas das biólogas Tânia Marcourakis e Zulma F. S. Ferreira, pelas dosagens séricas de drogas antiepilépticas.

As Sras. Edilena Miller e Luciene T. Oliveira, pela prestimosa atuação junto às pacientes.

A bióloga Márcia Ramos, pelos cuidados com as amostras séricas e dosagens hormonais.

As secretárias Ana Adélia M. Fagundes, Cássia H. B. Villela, Maria Elvira T. da Silva e Solange A. Bonin, pela boa vontade e dedicação ao nosso trabalho.

Ao Wanderlei C. Claro, pela diagramação e datilografia definitiva.

Aos Profs. Drs. Anibal E. Faundes Lathan, Antonio Spina França Netto, Jayme Antunes Maciel Júnior e Michel P. Lison, pelas valiosas sugestões neste estudo.

Este trabalho foi parcialmente financiado pelo Fundo de Apoio à Pesquisa (FAP) da UNICAMP.

Mudam-se os tempos, mudam-se as vontades,  
Muda-se o ser, muda-se a confiança;  
Todo o mundo é composto de mudança,  
Tomando sempre novas qualidades.

Continuamente vemos novidades,  
Diferentes em tudo da esperança;  
Do mal ficam as mágoas na lembrança,  
E do bem, se algum houve, as saudades.

O tempo cobre o chão de verde manto,  
Que já coberto foi de neve fria,  
E em mim converte em choro o doce canto.

E afora este mudar-se cada dia,  
Outra mudança faz de mor espanto,  
Que não se muda já como soía.

Luis de Camões (1524 ? - 1580)

## INDICE

Página

I - INTRODUÇÃO .....	1
II - ANÁLISE DA LITERATURA: EPILEPSIAS, ELETRENCEFALOGRAMA, HORMÔNIOS SEXUAIS, SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL E DROGAS ANTIEPILEPTICAS .....	6
1. Crises Epilépticas e Menstruação .....	7
2. Ciclo Menstrual e o Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal ....	12
3. Eletrencefalograma e Ciclo Menstrual .....	17
4. Hormônios e Outros Aspectos Causais .....	18
5. Menarca, Menopausa, Irregularidade Menstrual e Gravidez .	24
6. Síndrome Pré-Menstrual e Dismenorréia .....	28
7. Efeito de Drogas Antiepilépticas, Alterações Metabólicas, Sexuais e Neuroendócrinas .....	30
8. Modelos Animais .....	34
9. Mecanismo de Ação Hormonal .....	39
III - OBJETIVOS .....	41
IV - CASUÍSTICA E MÉTODOS .....	44
4.1. Dados de Anamnese .....	47
4.2. Aspectos Relacionados à Menstruação .....	47
4.3. Caracterização das Epilepsias .....	49
4.4. Exames Complementares .....	52
4.5. Relação de Crises Epilépticas e Ciclo Menstrual .....	53
4.6. Estudo de Um Ciclo de Cada Paciente Com Eletrencefalogramas, Dosagens Séricas de Drogas Antiepilépticas e Dosagens Séricas Hormonais .....	56
4.7. Análise dos Dados .....	62
V - RESULTADOS .....	63
5.1. Características Gerais do Grupo de Pacientes Estudado ..	64
5.2. Aspectos Relacionados à Menstruação .....	65
5.3. Caracterização das Epilepsias .....	66
5.4. Exames Complementares .....	71
5.5. Resultados da Relação Crise Epiléptica e Ciclo Menstrual	72
5.6. Resultados dos Eletrencefalogramas, Dosagens Séricas de Drogas Antiepilépticas e Dosagens Séricas Hormonais ...	75
VI - DISCUSSÃO .....	85
VII - CONCLUSÕES .....	106
VIII - RESUMO .....	110
IX - SUMMARY .....	115
X - REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	119
XI - APÊNDICE .....	141

I - I N T R O D U C Ť O

=====

Há mais de um século reconhece-se haver piora das crises epilépticas nos períodos pré e menstrual em algumas mulheres. Entretanto, às vezes esta relação é inconstante e episódica.

Relatos mostram que ao redor de 50% das mulheres epilépticas, na menacme, têm piora menstrual.

As causas propostas para a piora catamenial são várias: modificações do metabolismo hídrico, alterações hormonais, alteração da farmacocinética das drogas antiepilépticas e estados comportamentais. O quanto cada um destes fatores contribui é desconhecido.

Nos últimos anos diversos investigadores vêm se dedicando a estudar o papel hormonal nesta entidade. Em várias espécies, a administração de estrógeno provoca diminuição do limiar convulsígeno,

em diferentes modelos de epilepsia. A injeção de progestágenos em animais provoca efeito mais discreto, porém no sentido de diminuir as crises epiléticas. No homem, ainda que com resultados menos conclusivos, os achados podem ser considerados semelhantes aos dos animais de experimentação. A utilização de contraceptivos orais em pacientes com epilepsia catamenial provoca respostas isoladas de melhora ou mesmo de piora das crises epiléticas. Vários autores têm usado progesterona ou derivados no tratamento de mulheres com piora das crises no período menstrual e os resultados são diversos.

Parece haver pequena e inconsistente modificação do eletrencefalograma (EEG) em mulheres submetidas a tratamento hormonal. Observou-se que a injeção endovenosa de estrógeno desencadeou atividade epileptiforme no EEG de pacientes epiléticas, assim como foi demonstrado que a administração endovenosa de progesterona resulta na supressão de atividade epileptiforme no EEG de algumas pacientes. Existem poucos relatos de alterações epileptiformes no EEG de pacientes epiléticas durante o ciclo menstrual. Há referência de aumento das descargas paroxísticas no EEG de pacientes durante a menstruação, nos dias que a precederam e no meio do ciclo menstrual.

A análise crítica da literatura com respeito ao tema "crises epiléticas e ciclo menstrual" mostra que a maioria dos trabalhos não descreve ou faz referência superficial aos tipos e à frequência das crises, etiologia das epilepsias, tempo de seguimento e tratamento com drogas antiepiléticas. Muitos autores não conceituam as fases do ciclo menstrual ou mesmo não diferenciam ciclos regulares de



irregulares, ovulatórios de anovulatórios. Os critérios para exacerbação catamenial são variáveis. A documentação das crises epiléticas nem sempre é clara. Algumas vezes este registro baseia-se em questionários, com pequena confiabilidade destas informações. Na literatura há descrições de piora menstrual tanto em crises parciais como generalizadas. A frequência e severidade das crises epiléticas, como fator de piora catamenial, não foram devidamente investigadas. Também não é clara a importância da etiologia das epilepsias, isto é, o componente de organicidade nesta relação. Há descrições de casos isolados referindo piora de crises epiléticas no período da ovulação, porém desconhecemos estudo mais abrangente ou bem delineado para este fim.

De 119 mulheres epiléticas, na menacme, do Ambulatório de Epilepsia do Hospital das Clínicas da UNICAMP (HC-UNICAMP), 28 (23,50%) responderam haver associação das crises epiléticas com o período menstrual num questionário realizado entre junho de 1983 e julho de 1984. Posteriormente, entre setembro e dezembro de 1984, questionou-se a 154 pacientes se em alguma fase da doença houve piora das crises epiléticas no período peri-menstrual. Setenta e seis mulheres (49,30%) referiram piora catamenial assim definida.

Considerando a alta prevalência das epilepsias, a frequente referência de piora menstrual, a falta de uma conceituação clara das epilepsias catameniais, os aspectos etiopatogênicos não definidos, resolvemos propor o presente estudo.

No capítulo II a revisão da literatura do tema central e de suas vertentes é apresentada com detalhes. Com a finalidade de proporcionar uma melhor compreensão do assunto abordaremos aspectos da fisiologia neuroendócrina, eletrencefalograma, efeitos hormonais, síndrome pré-menstrual e efeitos de drogas antiepilépticas. Os Objetivos do estudo estão no capítulo III. O capítulo IV abordará Casuística e Métodos, sendo os Resultados apresentados no capítulo V. Procuramos, sempre que possível, relacionar a numeração dos dados do capítulo Casuística e Métodos e o de Resultados. Seguem-se os capítulos de Discussão, Conclusões, Resumo, Summary e Referências Bibliográficas. Finalmente, colocamos no capítulo Apêndice todas as informações referentes aos dados da casuística na forma de Quadros (algarismos arábicos). Os resultados propriamente ditos estão nas Tabelas e Quadros (algarismos romanos).

**II - ANÁLISE DA LITERATURA: EPILEPSIAS, ELETRENCEFALOGRAMA, HORMÔ-  
NIOS SEXUAIS, SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL E DROGAS ANTIEPILEPTICAS.**

---

## 1 - CRISES EPILEPTICAS E MENSTRUACAO.

É difícil avaliar a real incidência e prevalência das epilepsias. Hauser & Kurland (1975), encontraram em Rochester, Minnesota, Estados Unidos da América, uma prevalência de 3,7 , 6,7 e 6,5 por 1000 pessoas respectivamente em primeiro de janeiro de 1940, 1960 e 1965.

No Brasil, Marino, Cukiert & Pinho (1986), num trabalho realizado na cidade de São Paulo, encontraram um coeficiente de prevalência de 11,9 por 1000.

Não há diferença estatisticamente significativa na prevalência das epilepsias com relação ao sexo (Hauser & Kurland, 1975).

Aumento cíclico de crises epilépticas é observado desde a antiguidade. Estas modificações foram atribuídas à Lua, que se pensava influenciar tanto a epilepsia como o comportamento humano de modo geral. Daí o termo "lunático" (Aretaeus, 1856, apud Newmark & Penry, 1980). Esta idéia só foi cientificamente contrariada com os achados de Pastrnak (1967) que não encontrou relação da frequência das crises com alterações lunares ou das estações. Desde Gowers (1881, apud Sanchez Longo & Gonzalez Saldaña, 1966) a maioria dos autores reconhece que há associação de crises epilépticas com o período menstrual. Em 1907, Turner (apud Sanchez Longo & Gonzalez Saldaña, 1966) escreve: "A relação de crises epilépticas com a menstruação está bem estabelecida. Na maioria das mulheres epilépticas as crises ocorrem imediatamente antes ou logo depois da menstruação; ou se a incidência das crises é frequente um aumento no número ou severidade é notado nestas ocasiões". Também notaram que a frequência das crises aumenta com a menstruação: Lennox & Cobb (1928); Muskens (1928); Healey (1928); Partridge (1928); Ansell & Clarke (1956,b); Laidlaw (1956); Bandler et al. (1957); Lennox & Lennox (1960); Zimmerman et al. (1963); Backstrom (1976); Bunter & Rosciszewska (1975); Helmchen, Kunkel e Selbach (1964); Kramer (1977) e Mattson et al. (1981). Laidlaw (1956) encontrou inequívoca evidência de epilepsia catamenial num estudo cujo seguimento foi de 25 anos com registro de 33000 crises generalizadas tônico-clônicas em 50 mulheres internadas. Entretanto, outros autores como Dickerson (1941) e Almqvist (1955) discordam quanto a assertivas desse tipo.

A maioria dos trabalhos tem um valor limitado por não descrever o tipo, a frequência das crises, o tratamento com drogas an-

tiepilépticas, o tempo de seguimento, a etiologia das epilepsias e a documentação das crises, entre outros aspectos. Todavia, há relatos suficientes para sugerir-se relação específica entre menstruação e crises epilépticas (Logothetis et al., 1959; Sanchez Longo & Gonzalez Saldaña, 1966 e Schelp & Speciali, 1983,a).

Não há um conceito universal de epilepsia catamenial. Newmark & Penry (1980), numa conceituação ampla, consideram que a piora das crises epilépticas pode ocorrer no período pré-menstrual, menstrual e até mesmo pós-menstrual. Critérios para exacerbação menstrual de crises são muito variáveis. Muitos autores não definem as fases do ciclo menstrual ou mesmo não diferenciam ciclos regulares de irregulares. O conceito de período pré-menstrual, menstrual e ovulatório ou não é bem definido ou é absolutamente arbitrário. Por exemplo, período pré-menstrual pode ser entendido como 1, 2, 4 ou 5 dias antecedendo o fluxo menstrual (respectivamente Ansell & Clarke, 1956,b; Laidlaw, 1956; Logothetis et al., 1959 e Guerreiro, Ramos & Quagliato, 1987). Poucos autores levam em conta na caracterização do período pré-menstrual que o tamanho do ciclo menstrual varia, fisiologicamente, numa mesma paciente ou em pacientes distintas. Raramente os ciclos anovulatórios são enfatizados. Mattson et al. (1981) encontraram maior frequência de crises durante ciclos anovulatórios, especialmente durante o período de pico estrogênico (Backstrom, 1976). Outro conceito fundamental que alguns autores deixam escapar é a noção de que a relação de crises epilépticas com a menstruação pode ser apenas ocasional. Guerreiro, Ramos & Quagliato (1987) relataram que informações do registro de crises baseadas em questionários não são confiáveis.

A piora menstrual, portanto, dependerá de muitos aspectos da população em estudo tais como idade das pacientes, tempo de seguimento, severidade e frequência das crises e critérios de piora menstrual das crises.

Dickerson (1941) demonstrou crises exacerbadas ou restritas ao período menstrual em 10% das pacientes. Laidlaw (1956) encontrou a relação da ocorrência de crises e fluxo menstrual em 72% das pacientes. Ansell & Clarke (1956,b) acharam esta relação em 63% de 42 pacientes estudadas. Em nosso meio, Marques-Assis (1981) descreveu 22,4% das pacientes com piora de crises relacionada à menstruação. Schelp & Speciali (1983,a) relataram 30,25% de pacientes com crises catameniais, num total de 119 pacientes entre 13 e 45 anos, determinando um coeficiente de prevalência de 105,9/1000 para a epilepsia catamenial. A maioria dos investigadores afirma que a piora peri-menstrual ocorre em aproximadamente 50% das mulheres (Millichap, 1969).

Vários estudos mais antigos não registram os tipos de crises. Alguns investigadores relatam apenas o efeito da menstruação nas crises tônico-clônicas generalizadas (Almqvist, 1955 e Laidlaw, 1956). Helmchen, Kunkel & Selbach (1964) encontraram piora menstrual nas crises parciais e não nas generalizadas. Backstrom (1976) observou que as crises generalizadas, mais que as parciais, foram associadas a alterações estrogênicas em pacientes com ciclos ovulatórios. Sanchez Longo & Gonzalez Saldaña (1966) encontraram padrões cíclicos tanto para as crises parciais como generalizadas. Parece, portanto, não haver um tipo específico de crise na epilepsia catamenial.

Há registro de piora menstrual em pacientes cujas crises ocorrem pouco frequentemente, tais como a cada dois ou três meses (Sanchez Longo & Gonzalez Saldaña, 1966) ou muito frequentemente como sete a 10 crises por dia (Zimmerman et al., 1973). O valor da frequência das crises (severidade da epilepsia) não foi ainda devidamente investigado na literatura consultada.

Com relação à distribuição de crises no ciclo menstrual, a maioria dos autores relata exacerbação pré e menstrual (Ansell & Clarke, 1956,b; Laidlaw, 1956; Logothetis et al., 1959; Sanchez Longo & Gonzalez Saldaña, 1966; Livingston, 1972; Schelp & Speciali, 1983, e Guerreiro, Ramos & Quagliato, 1987). Piora restrita ao tempo do fluxo menstrual foi observada por Zimmerman et al., 1973; Kramer, 1977 e Mattson et al., 1981. Outros encontraram exacerbação apenas pré-menstrual (Buntner & Rosciszewska, 1975). Backstrom (1976) relatou que as crises parciais têm distribuição diferente das crises de ausência. As pacientes com crises de ausência mostraram aumento de frequência durante a fase lútea, com rápida diminuição das crises após o início do sangramento menstrual.

Helmchen, Kunkel & Selbach (1964) descreveram uma paciente em que a frequência das crises aumentava entre o décimo-quarto e o décimo-sexto dia do ciclo, possivelmente relacionada à ovulação.

Laidlaw (1956) notou atividade crítica diminuída na fase lútea do quarto ao décimo-terceiro dia antes da menstruação.



Livingston (1972) descreveu 10 meninas cujas crises ocorreram mensalmente desde a idade de cinco anos até a menarca, quando então passaram a ter relação com a menstruação. Griffiths & Fox (1938) descreveram ritmicidade em crises tônico-clônicas em três homens. Almqvist (1955) encontrou um aumento rítmico das crises em 18 homens e 29 mulheres, com uma periodicidade variando de oito a 46 dias.

## **2 - CICLO MENSTRUAL E O EIXO HIPOTÁLAMO-HIPÓFISE-GONADAL**

Os núcleos do hipotálamo médio-basal podem ser considerados o centro de controle para a fisiologia sexual reprodutora (Pfaff & McEwen, 1983). A função hipotalâmica (vide figura 1) pode ser afetada por vários fatores, tais como "feedback" hormonal de gonadotrofina e esteróides gonadais e impulsos sensoriais diretos de outros sistemas cerebrais (Pfaff & McEwen, 1983). O efeito direto de hormônios esteróides é particularmente importante na alça de "feedback". Há aumento da produção e liberação do hormônio de liberação de gonadotrofina (GNRH) quando os níveis dos hormônios sexuais são baixos nos neurônios localizados nos núcleos pré-ópticos e médio-basal do hipotálamo. Na eminência mediana, vesículas do hormônio são secretadas no sistema porta hipotálamo-hipofisário e transportado para a hipófise anterior. O hormônio de liberação de gonadotrofina (GNRH) promove a secreção das gonadotrofinas: hormônio folículo-estimulante (FSH) e hormônio luteinizante (LH), que se ligam a receptores específicos de membrana e ativam a adenilciclase. Esta enzima cataliza a produção de um segundo

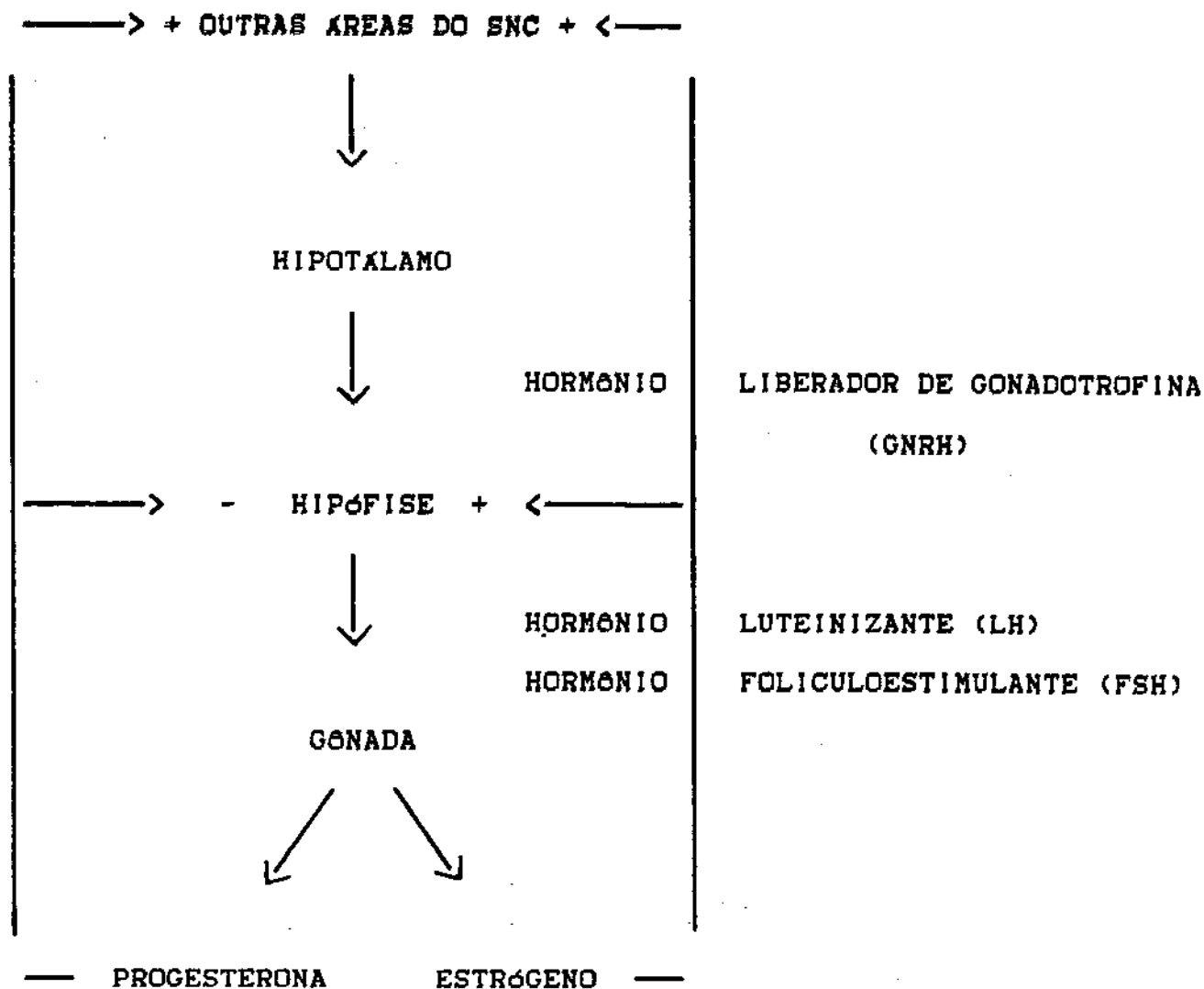


Figura 1 - Esquema do Eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadal

(modificado de Mattson & Cramer, 1985).

mensageiro, o monofosfato de 3,5 adenosina cíclica, que por sua vez aumenta a esteroidogênese e a liberação de estrógeno. O FSH aumenta o desenvolvimento do folículo com um correspondente aumento do estrógeno. Um aumento na liberação de LH pela hipófise desencadeia a ovula-

ção. O folículo roto sofre modificações que levam a um outro aumento do estrógeno, assim como a um marcado aumento na progesterona. Os altos níveis de progesterona circulante diminuem a frequência e amplitude dos pulsos de GNRH, que por sua vez limitam a síntese de LH. Na ausência de gravidez, ocorre atrofia do corpo lúteo com subsequente queda rápida nos níveis de estrógeno e progesterona. Um decréscimo dos níveis hormonais causa perda da camada endometrial e inicia a menstruação. Os baixos níveis de estrógeno e progesterona também resultam num "feedback" positivo ao hipotálamo, com liberação de GNRH e repetição do ciclo (Schnatz, 1985). O resumo dos eventos hormonais pode ser visto na figura 2.

A função dos hormônios sexuais em outras partes do cérebro não é bem entendida, podendo ser moduladores gerais da excitabilidade cerebral (Pfaff & McEwen, 1983). Neste sistema de regulação de alça fechada a função alterada de um órgão afeta o funcionamento de outras áreas do eixo. Quando o hipotálamo ou hipófise apresentam uma função comprometida há uma diminuição das gonadotrofinas e dos hormônios sexuais secundariamente. Quando a função gonadal está primariamente diminuída há um aumento dos níveis de GNRH, FSH e LH (Mattson & Cramer, 1985).

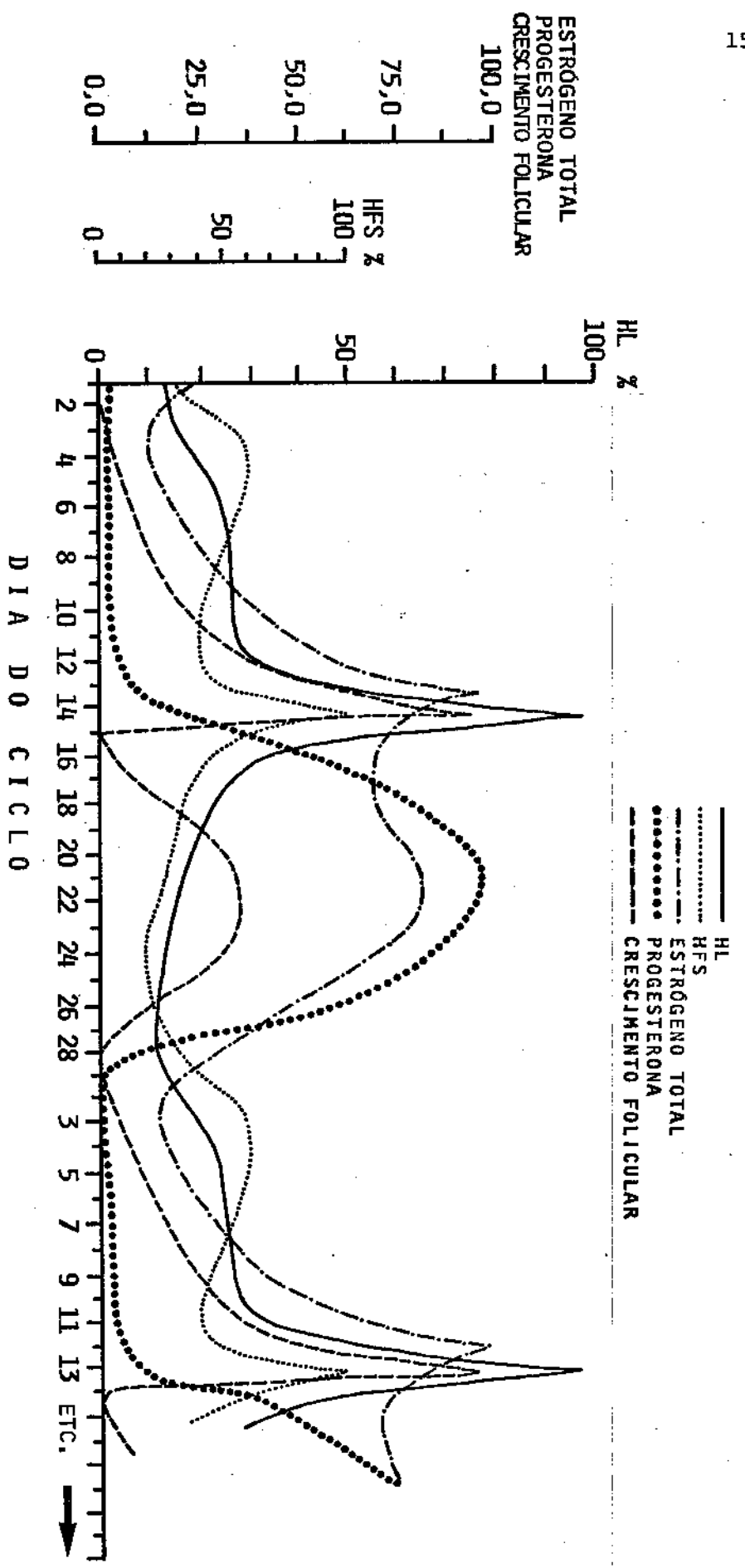


FIGURA 2 - RESUMO DOS EVENTOS HORMONAIS DE UM CICLO OVULATORIO NORMAL  
( ADAPTADO DE SCHNATZ, 1985 )

**QUADRO II - 1**  
**CICLO MENSTRUAL E ALTERAÇÕES NO EEG**

REFERÊNCIA	FASE DO CICLO				
	PRÉ-OVULATÓRIA	OVULATÓRIA	LÚTEA	PRÉ-MENSTRUAL	MENSTRUAL
Dusser de Barenne & Gibbs (1942)		dim. freq. alfa			dim. freq. alfa
Pitot & Gastaut (1954)	aum. freq. alfa dim. ativ. teta aum. ativ. beta		dim. freq. alfa aum. ativ. teta dim. ativ. beta	aum. freq. alfa dim. ativ. teta aum. ativ. beta	dim. freq. alfa aum. ativ. teta dim. ativ. beta
Lamb (1953)	aum. alfa dim. freq. alfa	máximo alfa dim. freq. alfa		dim. alfa aum. freq. alfa	
Margerison, Anderson & Dawson (1964)					dim. amplitude alfa
Sugerman, deBruin & Roth (1970)				dim. amplitude alfa	
Creutzfeldt et al. (1976)			aum. freq. alfa dim. freq. teta		

aum. = aumento

dim. = diminuição

freq. = frequência

ativ. = atividade

(Modificado de Holmes &amp; Donaldson, 1987)

### 3 - ELETRENCEFALOGRAMA E CICLO MENSTRUAL

#### EEG em mulheres não epiléticas

Alterações na frequência e amplitude dos ritmos do EEG durante o ciclo menstrual de mulheres não epiléticas foram descritas por muitos autores (Dusser de Barenne & Gibbs, 1942; Lamb, 1953; Pitot & Gastaut, 1954; Margerison, Anderson & Dawson, 1964 e Creutzfeldt et al. 1976). Infelizmente, os resultados não são conclusivos. O Quadro II-1 resume os principais achados.

Vogel, Broverman & Klaiber (1971) relataram que a resposta à fotoestimulação luminosa no EEG varia durante o ciclo menstrual.

Durante a fase pré-ovulatória ocorre uma pequena resposta relacionada a elevação dos níveis de estrógeno. A resposta aumenta em mulheres amenorreicas, onde supostamente há uma deficiência estrogênica. A administração exógena de estrógeno diminui a resposta à fotoestimulação. Em resumo, parece que as alterações do EEG observadas em mulheres não epiléticas, durante o ciclo menstrual, são geralmente mínimas.

Sharf et al. (1969) encontraram em 56,5% de 85 mulheres com ciclos anovulatórios ou amenorreicas alterações no EEG, incluindo descargas epileptiformes. Tratamento com clomifene, agente anti-estrogênico, restabeleceu a normalidade do EEG em 54% das pacientes.

## EEG em pacientes epilépticas

Existem poucos relatos de alterações epileptiformes no EEG de pacientes durante o ciclo menstrual. Lin, Greenblatt & Solomon (1952) descreveram uma paciente com crises de ausência e tônico-clônicas generalizadas, em que o número de complexos espícula-onda lenta aumentou significativamente durante os dias da menstruação, comparado ao resto do ciclo. Logothetis et al. (1959) encontraram alterações paroxísticas epileptiformes nos EEGs de pacientes durante a menstruação. Segundo comunicação pessoal de Rosciszewska a Newmark & Penry (1980), foi observado aumento do número de descargas paroxísticas no EEG de 44 pacientes durante a menstruação, nos dias que a precederam e no meio do ciclo menstrual. Logothetis et al. (1959) observaram que a injeção endovenosa de estrógeno desencadeou atividade epileptiforme no EEG de 11 de 16 pacientes. Landgren, Backstrom & Kalistratov (1978) e Backstrom et al. (1984,b) demonstraram que a administração endovenosa de progesterona resultou na supressão de atividade epileptiforme no EEG. Estes últimos autores relataram uma significativa redução na frequência de espículas no EEG em quatro de sete pacientes durante a infusão de progesterona.

## 4 - HORMÔNIOS E OUTROS ASPECTOS CAUSAIS.

A causa da epilepsia catamenial tem sido primariamente investigada sob dois aspectos: metabolismo da água e variações hormonais.

### **Metabolismo hídrico**

O ganho de peso pré-menstrual que algumas mulheres apresentam foi postulado como precipitante de crises (Blyth, 1943). Entretanto, Ansell & Clarke (1956,b) realizaram medidas da água corpórea em sete pacientes, três das quais tinham aumento das crises no período menstrual e compararam o metabolismo da água com o de cinco controles normais. Os autores não encontraram qualquer evidência indicando distúrbio do metabolismo de água como responsável primário pelas crises.

### **Excreção hormonal em epiléticas**

Foram realizadas medidas de excreção hormonal, porém sem encontrar-se nenhum achado específico conclusivo. Buntner & Rosciszewska (1975) referiram redução de estradiol, estriol e pregnanetriol urinários em todos os pacientes epiléticos e redução da excreção de pregnanetriol somente nas pacientes sem crises catameniais. Rosciszewska & Buntner (1975) encontraram níveis reduzidos de 17-hidrocorticosteróides na urina de mulheres epiléticas, com crises catameniais ou não. Apesar da excreção hormonal ser anormal em pacientes com epilepsia catamenial, nenhum padrão específico foi achado pelos autores.

### **Aspectos psiquiátricos e psicológicos**

Macedo (1950), num controvertido estudo de 60 pacientes epiléticas cujas crises se iniciaram na puberdade, concluiu que as



crises epilépticas podem ser interpretadas como tendo um significado erótico de descargas sexuais.

Sabe-se que o estresse pode aumentar a incidência de crises, independentemente do estágio do ciclo menstrual (Mattson et al. 1981).

### Influência hormonal

A maioria dos investigadores recentemente tem dirigido sua atenção para o papel hormonal na epilepsia catamenial. Os dados destes estudos nem sempre são conclusivos. Uma explicação deste fato pode ser a interação de medicação antiepiléptica com o metabolismo hormonal. Segundo Buchanan & Sholiton (1972) o metabolismo e a hidroxilação da fenitoína, fenobarbital e de muitos esteróides endógenos dependem das mesmas enzimas metabólicas. A terapia hormonal pode tanto elevar como diminuir o metabolismo das drogas antiepilépticas. Kutt & McDowell (1968) notaram decréscimo da metabolização da fenitoína causando intoxicação por esta droga após um tratamento estrogênico. Fernandez-Pol & Zaninovich (1975) relataram intoxicação pela fenitoína em pacientes epilépticas tratadas com estrógeno. Sherwin et al. (1974) encontraram níveis plasmáticos de fenitoína diminuídos em mulheres se comparados a homens de mesma idade que estavam tomando a mesma dose (em mg/Kg). Este achado não foi confirmado por outros (Travers, Reynolds & Gallagher, 1972; Eadie, Tyrer & Hooper, 1973). Shavit et al. (1984) encontraram queda nos níveis de fenitoína durante a menstruação, particularmente nas pacientes epilépticas cujas crises tinham

exacerbação peri-menstrual. Backstrom & Jorpes (1979), por outro lado, não encontraram relação entre os níveis séricos de fenitoína, fenobarbital e carbamazepina e concentrações hormonais ou frequência das crises no ciclo menstrual. Recentemente, Rosciszewska et al. (1986) encontraram, em mulheres com epilepsia catamenial, uma acentuada queda dos níveis de fenitoína entre os dias 27 e 28 do ciclo menstrual, coincidindo com aumento da frequência das crises. A oscilação do nível sérico das drogas antiepilépticas como fator na piora catamenial é, portanto, uma questão em aberto, com achados controversos.

Backstrom et al. (1976 e 1984,b) em estudos detalhados sobre modificações hormonais durante o ciclo menstrual documentaram crises parciais e generalizadas por seis ciclos ovulatórios. Foram monitorizados níveis de estrógeno e progesterona por radioimunoensaio e níveis de drogas antiepilépticas. As crises generalizadas mostraram-se aumentadas em dois períodos do ciclo menstrual: o primeiro logo após a rápida diminuição dos níveis de progesterona nos dias iniciais do ciclo, e o segundo durante os níveis elevados de estrógeno pré-ovulatório. Assim, durante níveis altos de progesterona o número de crises generalizadas foi menor. Os resultados apontam para um efeito benéfico da progesterona durante a fase lútea, especialmente nas crises generalizadas. Estes autores propõem que o aumento na frequência das crises durante a menstruação seria explicado por um efeito rebote, depois de uma rápida diminuição nos fatores antiepilépticos pré-menstruais, semelhante ao que ocorre quando da retirada súbita dos anticonvulsivantes. Em ciclos anovulatórios a frequência de crises foi intimamente relacionada aos níveis de estradiol (Backstrom & Jorpes, 1979). A dis-

tribuição das crises de ausência no ciclo menstrual foi diferente das crises parciais. Backstrom et al. (1976) encontraram a maior frequência de crises de ausência durante a fase lútea, com rápida diminuição na frequência das crises logo depois da menstruação. O motivo desta diferença não é conhecido.

Rebattu, Mollon & Sedaillian (1922) relataram, sem dados conclusivos, que a ooforectomia provoca diminuição das crises epiléticas, porém outros autores discordaram deste achado (Lennox & Cobb, 1928).

Há diversos relatos de epilepsia catamenial em que pacientes tiveram melhora das crises com tratamento hormonal. Foi descrita eventual melhora com adição de contraceptivo oral (Sanchez Longo & Gonzalez Saldaña, 1966; Groff, 1962 e Livingston, 1972). Vários autores usaram progesterona ou derivados no tratamento da epilepsia catamenial (Zimmerman et al., 1973; Hall, 1977 e Mattson et al., 1984, a e b). Dana-Haeri & Richens (1983), num estudo controlado, mostraram que não houve diferença na frequência das crises em epiléticas que receberam noretisterona, um progestágeno de síntese, quando comparada ao grupo tratado com placebo. A noretisterona é um esteróide sintético derivado da testosterona e seus efeitos seriam mais fracos. Além de suas propriedades antiepiléticas, a progesterona pode reduzir as crises por diminuir os níveis de estradiol (Backstrom et al., 1984, b). Parece que análogos e metabólitos dos hormônios sexuais diferem consideravelmente no seu efeito sobre as descargas epiléticas, sem relação com o efeito hormonal (Backstrom et al., 1984, a e b e Holmes et al., 1984, a e b).

Resumindo, os compostos estrogênicos diminuem o limiar crítico e aumentam a frequência das crises, enquanto progestágenos têm efeito oposto.

### EEG e contraceptivos orais

Tem sido observado efeito de contraceptivos orais nos EEGs de pacientes epiléticas. Graudenz & Fichtner (1966) relataram marcado aumento da atividade paroxística depois da adição de contraceptivos orais em cinco de 33 pacientes que retornaram aos níveis basais de atividade com a suspensão dos agentes. Logothetis et al. (1959) descreveram um aumento da atividade paroxística 30 segundos a 21 minutos após a injeção endovenosa de estrógeno.

Pequenas alterações foram descritas no EEG de pacientes não epiléticas submetidas a tratamento hormonal. Cress & Greenblatt (1945) não encontraram mudanças no EEG de três pacientes nas quais progesterona ou estilbestrol estavam sendo administrados. West & West (1966) observaram anormalidades no EEG de 30 entre 34 mulheres com cefaléia ou outros sintomas neurológicos vagos e em cinco de 14 mulheres sem sintomas neurológicos. Struve et al. (1976) detectaram em pacientes psiquiátricos que usaram contraceptivos orais, "atividade paroxística" aumentada, ainda que este termo não tenha sido especificamente conceituado por eles. Ansari, Boyd & Centa (1970) evidenciaram "anormalidades eletrencefalográficas limítrofes leves" em 66 (75%) de 88 pacientes que usaram contraceptivos orais. Depois da retirada do con-

traceptivo oral, os EEGs de seis (de 14) melhoraram. Lentificação da atividade elétrica de fundo talvez seja o achado mais comum entre pacientes não epiléticas que utilizam contraceptivo oral. Creutzfeldt et al. (1976) descreveram lentificação no ritmo alfa de 0,5 Hz em 16 pacientes durante o uso de contraceptivos orais. Matsumoto et al. (1966) analisando os traçados eletrencefalográficos obtidos durante o sono de seis pacientes em uso de contraceptivos orais, encontraram fusos do sono lento de oito a 10 Hz, que não foram achados nos controles.

## **5 - MENARCA, MENOPAUSA, DISTÚRBIOS MENSTRUAIS E GRAVIDEZ.**

### **Menarca e menopausa**

Poucos estudos avaliam os efeitos da menarca e da menopausa na incidência de crises. Vários autores descreveram uma primeira crise epilética na menarca (Bandler et al., 1957 e Zimmerman et al., 1973). Logothetis et al. (1959) relataram o início das crises ocorrendo num período de três anos a partir da menarca em 64% das pacientes que apresentavam crises com exacerbação catamenial. Rosciszewska (1975) estudou 62 pacientes com crises parciais e generalizadas para avaliar a influência da menarca. Durante a menarca a frequência das crises não mudou em 19, aumentou em 20 e diminuiu em 20 pacientes. Cinco de sete pacientes com crises parciais complexas tiveram um aumento da frequência na ocasião da menarca. Recentemente Diamantopoulos & Crumrine (1986), avaliando o efeito da puberdade na evolução de 39

pacientes (25 do sexo feminino), concluíram que, de modo geral, a puberdade não influenciava a epilepsia. Acrescentaram que na fase pós-menarca as pacientes podem obter um melhor controle das crises.

Apesar do efeito da menopausa nas crises não ter sido adequadamente estudado, foi descrito diminuição das crises após a menopausa (Millichap, 1974).

### Distúrbios menstruais

Jensen & Vaernet (1977) encontraram maior incidência de amenorréia nas pacientes com epilepsia de lobo temporal, tendo referido menorragia ou metrorragia em 43% das pacientes. Dansky, Andermann & Andermann (1980); Yerby, Koepsell & Daling (1985) e Webber et al. (1986) relataram que a fertilidade está reduzida nas pacientes epiléticas. Herzog et al. (1986) observaram 56% de disfunção menstrual em mulheres com epilepsia de lobo temporal, descrevendo neste grupo de pacientes 20% da síndrome do ovário policístico, 12% de hipogonadismo hipogonadotrófico, 4% de menopausa prematura e 2% de hiperprolactinemia. Estas alterações ocorreram em epiléticas que não faziam uso de drogas anticonvulsivantes. Por este fato os autores acreditam que as drogas antiepiléticas não sejam fator causal nas alterações menstruais.

## Gravidez

Epilepsia é o distúrbio neurológico mais comum na prática obstétrica, ocorrendo de 0,3 a 0,5% de todas as grávidas (Levy & Yerby, 1985). Dalessio (1985) divide as epilepsias na gravidez em dois grupos: o primeiro constituído de mulheres epilépticas antes da gestação e com crises controladas e o segundo de pacientes que apresentam crises pela primeira vez durante a gestação, não relacionadas à toxemia gravídica. O termo epilepsia gestacional ou gravídica tem sido usado para o segundo grupo de mulheres (Maroni & Markoff, 1969; Knight & Rhind, 1975 e Dalessio, 1985). Metade destas pacientes tem crises como primigestas. As demais têm de uma a quatro gestações normais precedendo. Crises gravídicas não garantem a recorrência durante gestações subsequentes (Knight & Rhind, 1975). Parece ocorrer maior susceptibilidade no sexto e sétimo meses de gestação (Maroni & Markoff, 1969 e Knight & Rhind, 1975). Na maioria dos casos, as epilepsias gestacionais são idiopáticas, podendo serem sintomáticas (Holmes & Donaldson, 1987). O efeito da gravidez na frequência das crises com início anterior à gestação é controverso. Alguns autores concluíram que a predição da frequência das crises durante a gestação é impossível (Canger et al., 1980 e Philbert & Dam, 1982). A incidência da exacerbação durante a gravidez varia de números tão baixos como de dois a 4% em alguns estudos (Mauranges, 1986 e Loiseau, Legroux & Henry, 1974) a tão altos como 41 a 45% em outros (Suter & Klingman, 1957; Lennox & Lennox, 1960 e Knight & Rhind, 1975). Recentemente Schmidt et al. (1984) relataram que num grupo de 136 gestações, as crises estavam aumentadas em 50 (37%), diminuídas em 18 (13%) e inalteradas em 50%. Estas dife-

renças provavelmente se devem a estudos de diferentes populações de epiléticas.

Estado de mal epilético durante a gravidez é raro, porém é um evento importante ocorrendo em um a 3% (McClure, 1955; Huhmar & Jarvinen, 1961 e Knight & Rhind, 1975). O risco de estado de mal provavelmente é maior no terceiro trimestre (Guzman & Matute, 1968). Nenhuma droga antiepilética tem sido excepcionalmente eficaz no tratamento do estado de mal epilético na gravidez (So & Penry, 1981).

A severidade das crises antes da gestação pode ser fundamental na exacerbação durante a gravidez (Baptisti, 1938; Huhmar & Jarvinen, 1961 e Knight & Rhind, 1975). Vários fatores podem ser responsáveis pela exacerbação das crises durante a gravidez. Estes incluem alterações hormonais (Battino et al., 1984), diminuição dos níveis séricos de antiepiléticos (Lander et al., 1977; Ruprah, Perucca & Richens, 1980; Kaneko et al., 1984; Nau et al., 1984; Ramsay et al., 1984 e Philbert et al., 1984), má absorção das drogas (Ramsay et al., 1978), ganho de peso (Suter & Klingman, 1957), aumento do volume de distribuição devido ao acréscimo dos tecidos fetais e placenta (Lander et al., 1977), não complacência (Schmidt et al., 1984) e privação de sono durante a gravidez (Schmidt et al., 1984).



## 6 - SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL E DISMENORRÉIA.

### Síndrome pré-menstrual

Síndrome pré-menstrual é um complexo de sinais e sintomas que ocorrem durante a segunda metade do ciclo menstrual. O início do fluxo menstrual prontamente elimina o quadro clínico, seguido de um período assintomático durante a fase folicular (Greene & Dalton, 1953).

Os sinais e sintomas incluem edema, labilidade emocional, cefaléia, mudanças no apetite ou desejo para determinados alimentos, engurgitamento ou dolorimento das mamas, obstipação intestinal e diminuição da capacidade de concentração (Reid & Yen, 1981).

Histerectomia sem ooforectomia não alivia os sintomas pré-menstruais severos (Backstrom, Boyle & Baird, 1981). Este é um forte argumento para sugerir uma participação reduzida dos aspectos psicológicos na síndrome.

Várias causas foram sugeridas para a síndrome pré-menstrual: disfunções endócrinas tais como excesso estrogênico, deficiência de progesterona, hipoglicemia, produção alterada de aldosterona, modificação do balanço hidroeletrólítico, alterações de opiáceos endógenos (Reid & Yen, 1981; Dennerstein, Spencer-Gardner & Burrows, 1984), deficiência vitamínica (Barr, 1984) e mecanismos psicossomáticos, psicológicos e psicodinâmicos (Leite, 1982; Yong & Reame, 1985).

Sanders et al. (1983) descreveram um claro relacionamento entre humor, estado físico e a fase hormonal do ciclo menstrual. O "bem-estar" alcança o máximo na fase folicular tardia e declina através da metade lútea do ciclo.

Dennerstein et al. (1984) estudaram a relação do humor com o ciclo menstrual, particularmente com respeito à síndrome pré-menstrual, onde discutem os aspectos biológicos e psico-sociais desta condição.

Em nosso meio, Leite (1982) estudou a relação entre distúrbios da menstruação e fatores emocionais na adolescência, ressaltando aspectos peculiares deste período e a necessidade de uma abordagem que leve em conta amplos aspectos bio-psico-sociais.

Backstrom et al. (1983) relataram que os níveis de progesterona, estradiol, testosterona ou androstenediona não mostraram diferença significativa em mulheres com mudança severa de humor comparadas às de pequeno grau de alteração do humor.

Recentemente Muse et al. (1984) demonstraram que a administração diária de uma substância agonista do hormônio liberador de gonadotrofina alivia os sintomas físicos e comportamentais da síndrome pré-menstrual. Esta situação lembra uma "ooforectomia química" reversível. Este estudo mostra que a eliminação da ciclicidade ovariana por regulação da secreção de gonadotrofina hipofisária com um agonista do hormônio de liberação de gonadotrofina provoca uma marcada atenuação

da síndrome pré-menstrual. Muse et al. (1984), contribuíram para o entendimento e investigação da fisiopatologia da síndrome pré-menstrual, que não é conhecida (Vaitukaitis, 1984).

### **Dismenorréia**

A síndrome pré-menstrual é frequentemente confundida com dismenorréia. Esta consiste de moderada a severa cólica abdominal e lombalgia durante as menstruações, às vezes com náuseas, vômitos e outros sintomas. As pacientes eram consideradas como portadoras de um distúrbio psicológico até que o papel dos inibidores da prostaglandina na melhora dos sintomas ficou evidente (Dingfelder, 1981).

## **7 - EFEITOS DE DROGAS ANTIEPILEPTICAS, ALTERAÇÕES METABÓLICAS, SEXUAIS E NEUROENDÓCRINAS.**

### **Alterações metabólicas por anticonvulsivantes e hormônios sexuais**

Drogas antiepilépticas têm efeitos colaterais na função sexual. Há considerável evidência sugerindo que drogas antiepilépticas modifiquem o metabolismo dos hormônios com alterações dos níveis sanguíneos e efeitos no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

O sistema enzimático microsomal hepático tem em comum a hidroxilação, tanto de drogas como de hormônios (Conney, 1967). Desta maneira as drogas podem interferir na hidroxilação dos hormônios e vice-versa. Conney et al. (1966) demonstraram que o fenobarbital pode

alterar a ligação, o transporte ou a disponibilidade fisiológica dos esteróides. Tal droga aumenta a hidroxilação da progesterona e outros esteróides "in vitro". A fenitoína e o fenobarbital são potentes estimulantes da atividade enzimática microssomal hepática em animais (Conney, 1967). Também a carbamazepina induz o seu metabolismo assim como o de outras drogas. A indução do metabolismo da progesterona sintética pela administração de anticonvulsivante foi demonstrada em animais (Saarni et al., 1983) e em humanos (Mattson et al., 1984, a e b). Richens (1984) relatou evidências clínicas indicando que o uso de drogas antiepilépticas afeta os hormônios, sugerindo alteração da função hipotalâmica-hipofisária-gonadal.

Desde a descrição de Janz & Schimidt (1974), vários autores confirmaram o relato de falha da pílula anticoncepcional em pacientes epiléticas recebendo drogas anticonvulsivantes (Coulam & Annegers, 1979; Back et al., 1980; Schimidt, 1981 e Speciali & Scheld, 1983).

Os hormônios esteróides sexuais femininos são ligados à proteína para transporte no sangue. Anderson (1974) reviu a função da globulina de ligação ao hormônio sexual (SHBG). O estradiol é 30% ligado à SHBG e 68% à albumina. A progesterona liga-se à albumina em 53% e à transcortina (globulina de ligação dos corticosteróides) em 45%.

Vários autores encontraram aumento do SHBG em pacientes tomando drogas antiepilépticas (Victor, Lundberg & Johansson, 1977; Barragry et al., 1978; Toone, Wheeler e Fenwick, 1980; Tartara et al.

1984). Victor, Lundberg & Johansson (1977) sugeriram que os níveis de hormônios sexuais estão diminuídos pelo aumento na SHBG.

Os componentes esteróides dos contraceptivos orais ligam-se à SHBG num nível maior que o esperado, diminuindo assim os esteróides circulantes livres (Backstrom & Sodergard, 1977).

Back et al. (1980) sugeriram o uso de contraceptivos orais de alta dosagem quando ocorrerem sangramentos em pacientes tomando drogas antiepilépticas. Orme (1982) referiu que o risco de falha dos anticoncepcionais é menor com o uso alternativo de concentrações hormonais maiores.

Toone, Wheeler & Fenwick (1980) comentaram que a terapia com droga antiepiléptica aumenta SHBG, levando a diminuição da testosterona livre e assim afetam o eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

Estudos de Espir, Walker & Tawson (1969) e Dana-Haeri & Richens (1983) confirmaram que o uso de pílulas contendo estrógeno e progesterona não causa exacerbação das crises em mulheres cujas epilepsias não estavam bem controladas.

### **Distúrbios sexuais**

Hipossexualidade foi descrita em pacientes epiléticos por muitos autores (Gastaut & Collomb, 1954; Hierons & Saunder, 1966; Blumer & Walker, 1967; Pritchard, 1980 e Fenwick et al., 1985). Toone

et al. (1984) e Mattson et al. (1985) recentemente encontraram impotência ocasional ou mantida em 12% dos pacientes que começam o tratamento com uma única droga, o que geralmente pode ser revertido pela mudança de medicação. Esses autores referiram que a diminuição de libido e potência foram mais frequentes com fenobarbital e primidona do que com fenitoína ou carbamazepina. A suspensão da utilização destas drogas corrige os distúrbios sexuais de alguns pacientes, o que levou Mattson et al. (1985) sugerirem efeitos direto das drogas no eixo hipotálamo-hipófise-gonadal.

As propriedades de indução enzimática das drogas antiepilépticas aumentam o metabolismo e a eliminação da testosterona livre, enquanto um aumento no SHBG resulta num aumento da testosterona ligada na forma circulante (Anderson, 1974). Entretanto, os níveis de testosterona permanecem dentro dos limites da normalidade. Daniels et al. (1984) trataram com algum sucesso a impotência de epilépticos com testosterona.

Quinn (1965) demonstrou, em ratos, que a fenitoína pode bloquear a ovulação.

### **Alterações neuroendócrinas**

Descreveu-se distúrbio cerebral, na atividade crítica, alterando níveis de gonadotrofinas. Clemens et al. (1971) demonstraram, em animais, que a estimulação eletroquímica do hipotálamo médio-basal aumenta a liberação de prolactina e de LH. Os níveis de prolac-

tina sérica aumentam imediatamente após crises epiléticas (Ohman, 1976; Trimble et al., 1978, 1984; Aminoff, 1984 e Laxer, Mullooly & Howel, 1985). Pritchard et al. (1985) realçaram a importância deste achado para o diagnóstico diferencial com pseudocrise, onde a prolactinemia é normal. Sperling et al. (1986) acreditam que o aumento sérico da prolactina reflete envolvimento do sistema límbico. Herzog et al. (1982) mostraram a existência de disfunção neuroendócrina em pacientes com epilepsia de lobo temporal quando investigados com testes de infusão endovenosa de hormônio liberador de LH. Trimble et al. (1984) encontraram aumento de prolactina, LH e vasopressina imediatamente após uma crise epilética, principalmente crise tônico-clônica generalizada, sendo que o LH tende a permanecer elevado por um tempo mais prolongado. Bonuccelli et al. (1986) encontraram aumento da prolactina em homens, e não nas mulheres que faziam uso de fenobarbital.

Gallagher et al. (1984) encontraram aumento da secreção de ACTH e cortisol, em epiléticos, que normalizou após lobectomia temporal, independentes do controle das crises.

#### **8 - MODELOS ANIMAIS.**

Um grande número de investigadores avaliou os efeitos dos hormônios na susceptibilidade das crises epiléticas em modelos animais. Embora os resultados não sejam conclusivos, de modo geral, sugerem a noção de que os hormônios podem alterar o limiar e a propagação das crises.

## Estrógeno

Na rata adulta o limiar convulsígeno ao eletrochoque mínimo é mais baixo durante o estro, uma fase em que o estrógeno circulante está aumentado (Woolley & Timiras, 1962,a). A administração de estrógeno também aumenta a extensão e a severidade das crises em camundongos submetidos a eletrochoque máximo, e diminui o limiar convulsígeno ao eletrochoque mínimo (Backhan & Spencer, 1970), em ratos (Werboff & Corcoran, 1961; Woolley & Timiras, 1962,b; Werboff, Hedlund & Havlena, 1963; Heim, 1966; Stitt & Kinnard, 1968 e Terasawa & Timiras, 1968), em coelhos (Logothetis & Harner, 1960) e em gatos (Marcus & Watson, 1966). A importância do estrógeno na susceptibilidade às crises também foi confirmada pelos estudos dos efeitos da ovariectomia, antes e depois da puberdade, no limiar convulsígeno ao eletrochoque (Woolley & Timiras, 1962,b). Desde que animais hipofisectomizados também respondem ao estrógeno, o efeito estrogênico aparentemente foi independente de fator pituitário.

Werboff & Corcoran (1961) e Werboff, Hedlund & Havlena (1963) encontraram um aumento da duração e frequência das crises audiogenicamente induzidas em ratos sensíveis após administração de estradiol ou da combinação estradiol com progesterona.

A resposta ao estrógeno não é uniforme em todo o cérebro. Alterações nos níveis convulsígenos foram observados no sistema límbico durante o ciclo estro, depois de ovariectomia e após administração de estrógeno e progesterona (Terasawa & Timiras, 1968). Eles



encontraram um limiar crítico diminuído no hipocampo dorsal e parte mesial da amígdala, durante as fases proestro e estro do ciclo, enquanto na amígdala lateral um aumento no limiar durante o mesmo período. A ovariectomia de ratos jovens elimina os aspectos cíclicos da atividade do sistema límbico, porém a ciclicidade é restabelecida pela injeção de estradiol. A aplicação de conjugados estrogênicos no tecido cortical ativa um foco existente (Logothetis & Harner, 1960) ou cria um novo foco temporário (Marcus, Watson & Goldman, 1966 e Julien, Fowler & Danielson, 1975). Estrógenos são potentes irritantes locais para indução de crises em gatos (Logothetis & Harner, 1960; Marcus, Watson & Goldman, 1966; Marcus & Watson, 1966; Angeleri et al., 1972; Julien, Fowler & Danielson, 1975 e Lange & Julien, 1978) e em macacos (Marcus, Watson & Simon, 1968; Marcus & Jacobson, 1969 e Mirsky et al., 1973). Hom & Buterbaugh (1986) relataram que ratas ovariectomizadas que recebem estradiol desenvolvem mais crises pelo arrastamento ("Kindling") com pentilenotetrazol do que controles. O fenômeno de arrastamento ("Kindling"), um modelo de epilepsia, consiste de aplicações repetidas de estimulações de baixa intensidade, geralmente elétrica, que leva ao desenvolvimento de descargas epiléticas no EEG, automatismos comportamentais e eventualmente convulsões motoras generalizadas (Holmes et al., 1984, a). Entretanto, Schultz-Kromn, Thompson & Homes (1986) usando o modelo de arrastamento relataram que a administração de estradiol a ratos e ratas imaturas não modificou a susceptibilidade a crises epiléticas. Nicoletti et al. (1985) referiram que a administração de benzoato de estradiol potencializa significativamente crises induzidas pelo ácido kaínico, sendo este efeito mais pronunciado nos animais machos.

## Progesterona

Os efeitos da progesterona nas crises epilépticas não são tão pronunciados como os do estrógeno. Selye (1942) demonstrou que a progesterona protege contra crises induzidas pelo pentilenotetrazol. Craig (1966) referiu que doses elevadas de progesterona protegeram camundongos contra crises induzidas por pentilenotetrazol, mas não aquelas produzidas por eletrochoque máximo. Este autor, testando grande número de esteróides incluindo variedade de progestágenos, observou que muitos tinham efeitos anticonvulsivantes, independentes da potência hormonal.

Outros estudos com progesterona, acetato de medroxiprogesterona e linestriol confirmaram alguma diminuição na susceptibilidade de crises em modelos animais testados através do limiar ao eletrochoque, limiar ao pentilenotetrazol, crises audiogênicas, arrastamento, e crises induzidas pelo ácido kafnico (Spiegel, 1943; Spiegel & Wycis, 1945; Costa & Bonnycastle, 1952; Woolley & Timiras, 1962, a e b; Werboff, Hedlund & Haulena, 1963; Blackham & Spencer, 1970; Landgren, Backstrom & Kalistratov, 1978; Holmes et al., 1984 e Nicoletti et al., 1985). Holmes e Weber (1984) relataram que a progesterona inibe significativamente a velocidade do fenômeno de arrastamento em ratos imaturos. Em animais adultos a progesterona não teve efeito no arrastamento. Holmes et al. (1984) demonstraram que os efeitos inibitórios da progesterona sobre o arrastamento não são dependentes de propriedades endócrinas sistêmicas. A alfadiona, um derivado da progesterona sem efeito endócrino, tem um profundo efeito supressivo no desenvolvimento

de crises pelo modelo do arrastamento (Holmes et al., 1984). Não houve maior susceptibilidade para crises epilépticas, utilizando o mesmo modelo de epilepsia, nas ratas prenhes (Holmes & Weber, 1985).

### Testosterona

A testosterona, de modo semelhante à progesterona, tem efeito mínimo sobre crises epilépticas. A testosterona reduziu a sensibilidade às crises em ratas sujeitas à estimulação audiogênica isolada ou em combinação com dose subconvulsiva de pentilenotetrazol (Werboff & Corcoran, 1961) e em ratos castrados, sensíveis às crises.

Testosterona produziu diminuição do limiar convulsígeno em ratos intactos (Woolley & Timiras, 1962,b) e não teve efeito nos cães com crises induzidas por dietas (Costa & Bonnycastle, 1952).

Quando administrada a ratos recém-nascidos ou jovens, a testosterona não afetou as respostas das crises (Timiras, 1969 e Taylor, Thompson & Holmes, 1986).

Destes estudos parece que a testosterona pode influenciar o sistema nervoso central por uma ação facilitatória mais do que regulatória (Timiras, 1969).

## **Efeitos antiepilépticos de esteróides hormonais**

Diferentes corticosteróides têm distintos efeitos quantitativos no limiar convulsígeno ao eletrochoque.

A desoxicorticosterona provoca grande aumento do limiar convulsígeno; por outro lado acetato de cortisona e de hidrocortisona resultam em diminuição do limiar convulsígeno, enquanto que a corticosterona provoca mínimas alterações.

Em ratos, tratamento crônico com ACTH causou mínima elevação do limiar convulsígeno ao eletrochoque (Holmes et al., 1984).

O ACTH, que mostrou ser efetivo no tratamento do espasmo infantil, não mostrou efeito no modelo de arrastamento em ratos imaturos (Holmes et al., 1984). Recentemente observou-se que o hormônio liberador de tireotrofina melhora espasmos infantis. (Matsumoto et al., 1987).

### **9 - MECANISMO DE AÇÃO HORMONAL.**

Os hormônios sexuais alteram a excitabilidade cerebral. Alterações no metabolismo sistêmico ou balanço eletrolítico podem estar envolvidos (Nicoletti et al., 1985). Todavia, há evidência de ação hormonal direta na excitabilidade cortical (Spiegel & Wycis, 1945; Logothetis et al., 1959 e 1960; Werboff & Corcoran, 1961; Woolley & Timiras, 1962, a e b; Heim, 1966; Marcus et al., 1966 e 1968; Stitt &

Kinnard, 1966; Hardy, 1970; Mirsky et al., 1973; Julien, Fowler & Danielson, 1975; Lange & Julien, 1978; Nicoletti et al., 1985; Hom & Butterbaugh, 1986 e Schultz-Krohn, Thompson & Holmes, 1986). Consubstanciam estas evidências o aumento da excitabilidade cortical provocado pela aplicação direta de estrógenos no cérebro e o aumento da utilização de glicose após injeção endovenosa de estradiol (Namba & Sokoloff, 1984). Por outro lado a administração endovenosa de progesterona diminui o número de espículas no EEG de mulheres epiléticas (Backstrom et al., 1984,b).

Encontram-se no sistema nervoso central receptores para os cinco maiores tipos de hormônios esteróides: estrógeno, progesterona, andrógenos, glucocorticóides e mineralocorticóides (Pfaff & McEwen, 1983). Sugere-se que os hormônios podem significativamente influenciar atividade de neurotransmissores (Greengrass & Tonge, 1974; Luine, McEwen & Black, 1977; Inaba & Kamata, 1979; Renner, Gerhard & Quadagno, 1984 e Nicoletti & Meek, 1985). Majewska et al. (1986) relataram que dois metabólitos da progesterona e desoxicorticosterona, 3-alfa-hidroxi-5-alfa-dihidroprogesterona e 3-alfa-5-alfa-tetrahydrodesoxicorticosterona, são potentes ligantes do complexo receptor GABA - canal de íon cloreto, de modo semelhante aos barbitúricos. Estes dados podem explicar a capacidade de certos hormônios esteróides rapidamente alterarem a excitabilidade neuronal e podem fornecer uma hipótese acerca do mecanismo para as ações antiepiléticas de esteróides naturais e sintéticos.

### III - OBJETIVOS

---

Descrever em um grupo de pacientes epilépticas a relação entre ciclo menstrual e crises epilépticas, observando as seguintes variáveis:

**a. clínicas**

a.1. características gerais sócio-econômicas das pacientes

a.2. dados relacionados aos ciclos menstruais

a.3. distribuição das crises epilépticas em ciclos menstruais regulares

a.4. faixa etária

a.5. tempo de doença

a.6. frequência das crises epilépticas

a.7. referência de piora menstrual das crises epilépticas

a.8. tipos de crises epilépticas

**b. exames subsidiários**

b.1. tomografia computadorizada craniana

b.2. eletrencefalograma

b.3. exames laboratoriais:

1. dosagem sérica de drogas antiepilépticas

2. dosagens hormonais.



IV - CASUÍSTICA E MÉTODOS

---

### Critérios de inclusão

Criamos um ambulatório especial de epilepsia para o presente estudo, com os seguintes critérios para encaminhamento:

a) Pacientes considerados "retornos" do ambulatório geral de epilepsia, que possuam prontuários contendo anamnese, exame físico, exame neurológico e exames complementares realizados no HC-UNICAMP - (Radiografia de Crânio-RX Crânio, Líquido cefalorraqueano-LCR e Eletrencefalograma-EEG).

b) Pacientes que não apresentavam distúrbio comportamental ou retardo mental evidentes.

c) Pacientes não controladas, isto é, que tinham tido pelo menos uma crise no mês anterior ao da consulta.

d) Pacientes que compareceram a quatro sessões com intervalos de cinco a nove dias entre cada uma para colheita de amostra de soro e realização de EEG.

e) Pacientes na menacme.

f) Preenchimento pela paciente ou responsável de um diário para marcação de crises epiléticas e das menstruações.

A nenhuma das 80 pacientes incluídas no estudo comunicamos que se tratava de um estudo especial. Todas as consultas médicas, observações, orientações e prescrições foram feitas exclusivamente pelo autor do estudo. O período de seguimento foi de outubro de 1984 a abril de 1987 (30 meses).

### **Critérios diagnósticos**

Epilepsia foi entendida como doença crônica caracterizada por crises epiléticas repetidas na ausência de febre e/ou doença tóxico/metabólica.

Todas as pacientes tiveram diagnóstico clínico de epilepsia baseado em suas informações e dos acompanhantes.

#### 4.1. DADOS DE ANAMNESE

Todas as pacientes foram submetidas a anamnese detalhada realizada pelo autor obedecendo os seguintes itens:

- 4.1.1. Naturalidade
- 4.1.2. Procedência
- 4.1.3. Situação familiar
- 4.1.4. Escolaridade
- 4.1.5. Situação previdenciária
- 4.1.6. Cor
- 4.1.7. Idade

#### 4.2. ASPECTOS RELACIONADOS A MENSTRUACÃO

- 4.2.1. Menarca
- 4.2.2. Síndrome Pré-menstrual

Caracterizamos como síndrome pré-menstrual a presença dos seguintes sinais e sintomas antecedendo a instalação da menstruação: edema, ganho de peso, labilidade emocional, cefaléia, mudança no apetite ou apetite seletivo por determinados alimentos, engurgitamento e dolorimento da mama, obstipação intestinal e diminuição da capacidade de concentração.

- 4.2.3. Dismenorréia

Caracterizamos dismenorréia como a condição de cólicas abdominais, às vezes acompanhadas de náuseas, vômitos e lombalgia, durante a menstruação.

#### 4.2.4. Referência da piora peri-menstrual

Denominamos grupo I ao conjunto de pacientes que referiram piora peri-menstrual prévia ou atual. Denominamos grupo II ao conjunto de pacientes que negaram esta relação.

#### 4.2.5. Ciclos regulares e irregulares

Conceituamos um ciclo menstrual como regular aquele que tenha entre o primeiro dia do fluxo menstrual e o primeiro dia da próxima menstruação um intervalo de 21 a 36 dias. Conceituamos ciclo irregular aquele que tenha duração menor de 21 dias ou maior que 36 dias.

#### 4.2.6. Período Pré-menstrual, Menstrual, Peri-menstrual e Ovulatório

Conceituamos período pré-menstrual como o período que compreende o sexto final do ciclo (quatro dias para ciclos de 21 a 26 dias, cinco dias para ciclos de 27 a 32 dias e seis dias para ciclos de 33 a 36 dias). Consideramos período menstrual como o período que compreende o sexto inicial do ciclo (critérios numéricos semelhantes o anterior). Chamamos de período peri-menstrual a associação do período pré-menstrual com o menstrual. Período ovulatório foi considerado como o período de três dias calculado retirando-se 13, 14 e 15 dias da duração total do ciclo.

### 4.3. CARACTERIZAÇÃO DAS EPILEPSIAS

#### 4.3.1. Idade de início da doença

#### 4.3.2. Tempo da doença

#### 4.3.3. Tipos de crises epilépticas

Utilizamos a classificação clínico-eletrencefalográfica proposta em 1981 pela Liga Internacional de Epilepsia (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981) (vide Quadro IV - 1).

#### 4.3.4. Documentação das crises epilépticas

As pacientes fornecemos calendário (diário) dos respectivos anos do estudo e solicitamos a anotação nos dias da menstruação (por exemplo, assinalar quadrados ao redor do dia no calendário), e das crises parciais e generalizadas (por exemplo, círculos para crises parciais e triângulos para crises generalizadas) e a enumeração das crises. A paciente e/ou ao acompanhante era explicado que os "ameaços" eram crises parciais e deveriam ser anotados conforme convenção adotada. A algumas pacientes cujas crises eram polimorfas e com alteração de consciência era pedido que as mesmas notassem de modo indistinto as crises parciais e as crises generalizadas.

#### 4.3.5. Frequência das crises epilépticas

Era obtida do diário da paciente.

#### 4.3.6. Etiologia das epilepsias

Quando possível determinada pela anamnese, exame físico ou exames complementares.

**QUADRO IV-1 - CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILEPTICAS**

TIPO DE CRISE CARACTE  
RIZADO CLINICAMENTE

EXPRESSÃO DO EEG  
INTER-ICTAL

**1 - CRISES PARCIAIS (FOCAIS, OU LOCAIS)**

**A. Crises Parciais Simples**

(sem comprometimento da  
consciência)

Descarga contralateral

1. Com sinais motores
  - a) focal motora
  - b) focal motora com marcha  
(Jacksoniana)
  - c) versiva
  - d) postural
  - e) fonatória (vocalização ou  
parada de fala)
  
2. Com sintomas somato-sensitivos  
ou sensoriais
  - a) somato-sensitiva
  - b) visual
  - c) auditiva
  - d) olfatória
  - e) gustativa
  - f) vertiginosa
  
3. Com sinais ou sintomas autonômicos  
(incluindo sensação epigástrica,  
palidez, sudorese, "flushing",  
piloereção e dilatação pupilar
  
4. Com sintomas psíquicos (distúrbios  
de função cortical superior)
  - a) afásicos
  - b) dismnésicos (déjà vu)
  - c) cognitivos (estados oníricos,  
distorção da noção de tempo)
  - d) afetivos (medo, raiva)
  - e) ilusões (por exemplo: macropsia)
  - f) alucinações estruturadas  
(por exemplo: músicas, cenas)

**QUADRO IV-1 - CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILEPTICAS (continuação)**

TIPO DE CRISE CARACTERIZADO CLINICAMENTE	EXPRESSIONO DO EEG INTER-ICTAL
<b>B. Crises Parciais Complexas</b>	
(com comprometimento da consciência)	Foco unilateral ou bilateral, geralmente assíncrono, nas regiões temporal ou frontal
1. Parciais simples seguidas por comprometimento da consciência <ul style="list-style-type: none"> <li>a) com sintomas de crise parcial simples seguida por perda da consciência</li> <li>b) com automatismo</li> </ul> 2. Com comprometimento da consciência no início <ul style="list-style-type: none"> <li>a) somente com comprometimento da consciência</li> <li>b) com automatismo</li> </ul>	
<b>C. Crises Parciais Evoluindo Para Crises Secundariamente Generalizadas</b>	
1. Parciais simples evoluindo para generalizadas 2. Parciais complexas evoluindo para generalizadas 3. Parciais simples evoluindo para parciais complexas e generalização	
<b>II - CRISES GENERALIZADAS (CONVULSIVAS OU NEXO).</b>	
<b>A.1. Crises de Ausência</b>	atividade de fundo normal ou complexos ponta onda lenta paroxísticos
2. Ausência atípica	atividade de fundo anormal complexo espícula-onda lenta irregular e assimétrica
<b>B. Crises Mioclônicas</b>	Poliespícula onda ou espícula-onda; as vezes padrão de espícula-onda
<b>C. Crises Clônicas</b>	descarga de espícula-onda ou poli-espícula-onda
<b>D. Crises Tônicas</b>	descargas de ondas agudas e ondas lentas. atividade de fundo geralmente anormal para a idade
<b>E. Crises Tônico-clônicas</b>	poli-espícula e ondas ou espícula-onda
<b>F. Crises Atônicas</b>	poli-espícula e onda lenta
<b>III. CRISES EPILEPTICAS NEXO CLASSIFICADAS.</b> (crises que não podem ser classificadas por terem dados inadequados ou incompletos).	



#### 4.3.7. Exame neurológico

Conforme modelo convencional do Departamento de Neurologia da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

#### 4.3.8. Medicação antiepiléptica

As drogas antiepilépticas utilizadas no início do estudo e na consulta imediatamente anterior a abril de 1987.

#### 4.3.9. Controle das crises

Dados referentes à frequência das crises no início e no final do estudo.

#### 4.3.10. Tempo de inclusão no estudo

O tempo de seguimento das pacientes no estudo.

#### 4.3.11 Aderência ao tratamento e número de consultas

Número médio de consultas, abandono e seguimento das pacientes no estudo.

### 4.4. EXAMES COMPLEMENTARES

#### 4.4.1 Tomografia computadorizada craniana (TCC)

Exames realizados fora do HC - UNICAMP em momentos diversos da doença.

#### 4.4.2. Estudo radiográfico do crânio

Conforme técnica usual do serviço de Radiologia do HC-UNICAMP.

#### 4.4.3. Líquido cefalorraqueano

Conforme rotina do Laboratório de Patologia Clínica do HC-UNICAMP.

#### 4.4.4. Eletrencefalograma

Análise qualitativa e quantitativa de quatro EEGs realizados em cada paciente com intervalos semanais (cinco a nove dias). Detalharemos adiante a técnica de obtenção e leitura do EEG.

### 4.5. RELAÇÃO DE CRISES EPILÉPTICAS E CICLO MENSTRUAL

#### 4.5.1. Distribuição de crises epiléticas no ciclo menstrual

Foram analisados os ciclos regulares contendo pelo menos uma crise epilética em 73 pacientes, que registraram 5630 crises epiléticas em 579 ciclos. Estas foram divididas em grupo A: 46 pacientes com cinco ou mais ciclos contendo crises epiléticas (4964 crises em 517 ciclos) e grupo B: 27 pacientes com um a quatro ciclos com crises (666 crises em 62 ciclos). Sete pacientes não apresentaram ciclos regulares ou crises epiléticas por diversos motivos: gravidez (paciente nº 53), controle completo das crises epiléticas (pacientes nºs 50, 51 e 78) e má colaboração ou abandono (pacientes nºs 15, 76 e 77).

4.5.2. Relação da distribuição das crises epiléticas em sextos do ciclo menstrual versus tempo de doença, frequência das crises, idade, resultado da TCC e do EEG.

Cada crise epiléptica, identificada através do número da paciente, número do ciclo, duração do ciclo e dia da crise, foi digitada e analisada por computador (VAX-UNICAMP). As crises foram distribuídas no ciclo menstrual que foi dividido em seis períodos iguais, segundo a sua duração. O motivo da divisão em sextos deveu-se à conceituação adotada dos períodos pré e menstrual. Os dados das crises divididas em sextos foram cruzados com o número de ciclos analisados, idade, tempo de epilepsia, resultado da TCC e EEG, frequência das crises e referência prévia de piora menstrual das crises epilépticas.

#### 4.5.3 Ciclos com piora peri-menstrual

Consideramos ciclo com piora peri-menstrual aquele que tenha número igual ou maior de crises epilépticas no período peri-menstrual quando comparado ao restante do ciclo menstrual.

#### 4.5.4. Pacientes com e sem piora peri-menstrual

Baseados na porcentagem dos ciclos com piora peri-menstrual, segundo conceito adotado, classificamos as pacientes em quatro grupos:

- 1 - Pacientes sem piora peri-menstrual - pacientes que não mostraram ciclos com piora peri-menstrual.
- 2 - Pacientes com piora peri-menstrual leve - pacientes que tiveram entre cinco e 20% dos ciclos com piora peri-menstrual.
- 3 - Pacientes com piora peri-menstrual moderada - pacientes que apresentaram entre 20 e 50% dos ciclos com piora peri-menstrual.
- 4 - Pacientes com piora peri-menstrual severa - pacientes que tiveram 50% ou mais dos ciclos com piora peri-menstrual.

Foram incluídas na análise dos resultados as pacientes com crises epilépticas e com três ou mais ciclos menstruais regulares (59 pacientes).

#### 4.5.5. Ciclos com piora ovulatória

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

Duração do ciclo    Dias da ovulação    % para ser considerada significante deve ser  $>$  ou  $=$  a

21	06,07,08	29
22	07,08,09	27
23	08,09,10	26
24	09,10,11	25
25	10,11,12	24
26	11,12,13	23
27	12,13,14	22
28	13,14,15	21
29	14,15,16	21
30	15,16,17	20
31	16,17,18	19
32	17,18,19	19
33	18,19,20	18
34	19,20,21	18
35	20,21,22	17
36	21,22,23	17

#### 4.5.6. Pacientes com e sem piora ovulatória

De acordo com porcentagem de ciclos com piora ovulatória, segundo conceito adotado, classificamos as pacientes em quatro grupos:

- 1) Pacientes sem piora ovulatória - pacientes que não mostraram ciclos com piora ovulatória.
- 2) Pacientes com piora ovulatória leve - pacientes que tiveram entre cinco e 20% dos ciclos com piora ovulatória.
- 3) Pacientes com piora ovulatória moderada - pacientes que apresentaram entre 20 a 50% dos ciclos com piora ovulatória.
- 4) Pacientes com piora ovulatória severa - pacientes que tiveram 50% ou mais do ciclos com piora ovulatória.

Foram incluídas na análise dos resultados apenas as pacientes com crises epilépticas e com três ou mais ciclos menstruais (59 pacientes).

#### 4.6. ESTUDO DE UM CICLO DE CADA PACIENTE COM ELETRENCEFALOGRAMAS, DOSAGENS SÉRICAS DE DROGAS ANTIEPILEPTICAS E DOSAGENS SÉRICAS HORMONAIS

Todas as pacientes, antes de serem encaminhadas ao ambulatório especial, tiveram um ciclo menstrual estudado com mais detalhes, conforme o seguinte procedimento: foi solicitado à paciente a manutenção da medicação antiepiléptica na dose prescrita na última consulta no ambulatório geral de epilepsia, por pelo menos duas semanas antes da inclusão no estudo. Com intervalos aproximadamente semanais (5 a 9 dias, variação esta devida aos feriados), a paciente compareceu

a quatro sessões onde em cada uma era realizado EEG após o que era colhido sangue cujo soro foi mantido congelado para dosagens séricas de hormônios e drogas antiepilépticas.

#### 4.6.1. Eletrencefalogramas

Todos os 320 EEGs realizados nas oitenta pacientes foram feitos sempre que possível por uma mesma técnica operadora de EEG (no total, duas técnicas) e em um mesmo aparelho, marca Grass modelo oito, de oito canais. Os exames foram executados segundo normas propostas pela Associação Americana de EEG (AES) com relação à colocação de 21 eletrodos (sistema internacional 10-20 - Jasper, 1958) e utilização de pasta de bentonita. As montagens utilizadas foram as recomendadas pela AES para aparelhos de oito canais (Guideline Seven: A Proposal for Standard Montages to Be Used in Clinical EEG, 1986) A duração mínima dos traçados foi de vinte minutos (ou 120 páginas) e a velocidade do papel de 30mm/segundo. Todos os exames continham amostras realizadas com a paciente em vigília, com os olhos fechados, manobra de ativação pela hiperpnéia por pelo menos três minutos e ativação pela fotoestimulação luminosa intermitente nas frequências de 1,5,10,15,20 e 30 Hz. A leitura dos traçados eletrencefalográficos seguiu a ordem de obtenção, de modo cego em relação à fase do ciclo menstrual e sem as informações clínicas da paciente. Todos os exames foram interpretados pelo autor. Os resultados de uma mesma paciente foram sempre interpretados num mesmo momento, obedecendo a ordem de realização dos exames. Cada exame foi definido como normal ou anormal após duas leituras consecutivas. Se anormal, o resultado foi dado após a leitura dos demais traçados de uma mesma paciente. Para comparação e quantificação das anor-

malidades determinou-se a montagem em que a anormalidade foi mais evidente e utilizou-se a comparação de um mesmo número de páginas (mesmo tempo) se possível e a anormalidade definida por unidade de tempo (segundos).

Sempre que possível quantificaram-se as espículas, ondas agudas e complexos espícula-onda lenta, segundo caracterização destes grafoelementos aceita internacionalmente (Gastaut & Tassinari, 1975).

Procurou-se a comparação de montagens em que as pacientes se encontrassem nas mesmas condições do ciclo vigília-sono ou de estimulação (por exemplo, durante a hiperpnéia). Quando o EEG foi anormal e apresentava os grafoelementos epileptiformes acima citados, criamos, para efeito comparativo, um índice: número de grafoelementos epileptiformes dividido pelo tempo de avaliação em segundos (IEEG).

Foram analisados os resultados de 51 pacientes que tiveram EEGs anormais com índices comparáveis, dentro e fora do período peri-menstrual. Foram comparados os resultados do período pré-menstrual versus o resto do ciclo, o período menstrual versus o resto do ciclo e o período peri-menstrual versus o resto do ciclo.

Os resultados anormais do EEG foram classificados em anormalidades grau II e III. As últimas referem-se a alterações "específicas" das epilepsias, quando há o achado de descargas epileptiformes, isto é, espículas ou ondas agudas ou complexos espícula-onda lenta. Anormalidades grau II referem-se a achados de alterações "inespe-

cíficas", tais como ondas lentas intermitentes, localizadas ou generalizadas.

#### 4.6.2. Dosagem Sérica de Drogas Antiepilépticas

Separamos para dosagem todas as amostras disponíveis de 45 pacientes que deveriam estar tratando em monoterapia: 14 pacientes com carbamazepina, 13 pacientes com fenitoína, 15 com fenobarbital e três com ácido valpróico.

As dosagens séricas de anticonvulsivantes foram feitas no Centro de Investigação em Neurologia (CIN) da Clínica Neurológica da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP).

Foram realizadas 169 dosagens séricas (53 de carbamazepina, 47 de fenitoína, 57 de fenobarbital e 12 de ácido valpróico).

A determinação quantitativa dos níveis séricos das drogas anticonvulsivantes foi realizada por cromatografia em fase gasosa.

Para a dosagem de fenobarbital, carbamazepina e fenitoína foi usado o método de Sichler & Pippenger (1978), modificado. No caso do ácido valpróico o método usado foi de Tsanaclis & Garcia (1981).

O Centro de Investigações em Neurologia está integrado a um esquema de controle de qualidade internacional "Heathcontrol of the Department of Pharmacology & Therapeutics of the University of Wales



College of Medicine" (Griffiths et al., 1980). Mensalmente são enviadas, de Cardiff, amostras com concentrações desconhecidas e dosadas por todos os laboratórios do mundo incluídos neste esquema. Os resultados são então enviados para a sede do esquema, onde é feita análise estatística e encontrada as médias das concentrações das drogas. Este valor é usado como controle das dosagens realizadas neste laboratório, permitindo a qualidade necessária para a confiabilidade das determinações realizadas.

Excluímos da análise todas as pacientes que tiveram pelo menos uma dosagem com valor menor que um micro g/ml. Isto porque provavelmente a paciente não estava tomando regularmente a medicação proposta.

A faixa terapêutica, considerada adequada pelo laboratório foi, para fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e ácido valpróico de respectivamente 15-40, 05-15, 04-10 e 50-100 micro g/ml.

#### 4.6.3. Dosagens hormonais

As dosagens séricas de estradiol e progesterona foram realizadas no Centro de Radioimunoensaio de São Paulo (CRIESP).

As dosagens de progesterona foram realizadas pela técnica de radioimunoensaio com anticorpo altamente específico, tendo reações cruzadas menor que 0,1% para os demais esteróides. A sensibilidade do ensaio foi de 30 pg/ml e os coeficientes de variação intra e inter ensaio foram respectivamente 25 e 34% (Abraham et al., 1971 e Stone et al., 1971).

Para as dosagens de estradiol, também por radioimunoensaio, foi utilizado anticorpo altamente específico, com reações cruzadas inferior a 0,1% para os demais esteróides. A sensibilidade do ensaio foi 5 pg/ml e os coeficientes de variação intra e inter ensaio foram respectivamente 22 e 23% (Baird et al., 1969; Wrigth et al., 1973 e Edqvist et al., 1972).

Foram realizadas dosagens hormonais em 69 pacientes. Em 56 pacientes (com EEGs alterados e IEEG mensuráveis) foram realizadas 112 dosagens de estradiol e progesterona de uma mesma amostra para a determinação do índice estrógeno/progesterona - E/P. Este índice foi obtido pela divisão do valor do estradiol em pg/ml pelo valor da progesterona em ng/ml. Em 36 destas pacientes tivemos pelo menos uma dosagem adicional de progesterona, isto é, quando a dosagem primeira não estava na fase lútea. Em 13 outras pacientes tivemos apenas uma dosagem de progesterona.

Só foram analisadas as amostras do índice E/P de pacientes que tiveram uma amostra no período de quatro dias antes ou quatro dias após o início da menstruação (período peri-menstrual) e uma amostra fora deste período. Assim foram analisados os índices E/P de 31 pacientes. Estas pacientes apresentavam EEGs anormais e quantificáveis (IEEG).

Dezenove dosagens de progesterona foram realizadas no Laboratório de Radioimunoensaio CAISM-UNICAMP. Estas amostras não foram analisadas.

#### 4.7. ANÁLISE DOS DADOS

As frequências de crises epilépticas em relação à época do ciclo menstrual foram analisadas por tabelas de contingência (Qui-Quadrado).

A comparação dos resultados das dosagens séricas de drogas antiepilépticas, dosagens séricas hormonais e índice de anormalidade do EEG foram feitas através de análise de variância.

O índice de EEG e o índice E/P foram associados através de correlação.

**V - RESULTADOS**

---

## 5.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DO GRUPO DE PACIENTES ESTUDADO

### 5.1.1. Naturalidade

Cinquenta e dois pacientes (65%) são naturais do Estado de São Paulo, 25 pacientes (31%) do Estado de Minas Gerais e Paraná e três (4%) dos demais Estados.

### 5.1.2. Procedência

Setenta e cinco pacientes (94%) têm seu endereço atual em Campinas ou cidades vizinhas. Duas pacientes residem em outras regiões do Estado de São Paulo e duas pacientes em Minas Gerais. Cinquenta e nove pacientes (74%) moram em zona urbana.

### 5.1.3. Situação familiar

Quarenta e cinco pacientes (56%) são casadas e 28 (35%) são solteiras. As restantes são viúvas, separadas ou em união livre.

#### 5.1.4. Escolaridade

Das 80 pacientes, 66 (82,5%) têm primeiro grau incompleto. Destas, metade (33 pacientes) estudaram quatro ou mais anos; cinco pacientes (6,25%) cursaram o segundo grau; três pacientes (3,75%) frequentaram cursos técnicos; três pacientes (3,75%) estão cursando ou já concluíram curso superior e três pacientes (3,75%) são analfabetas.

#### 5.1.5. Situação previdenciária

Cinquenta e seis pacientes (70%) têm assistência previdenciária pelo INANPS ou FUNRUAL. Vinte e quatro pacientes (30%) não têm ligação previdenciária.

#### 5.1.6. Cor (Quadro 1)

Setenta pacientes (87,5%) são de cor branca e 10 pacientes (12,5%) são não brancas.

#### 5.1.7. Idade (Quadro 1)

A faixa etária no início do estudo variou de 16 a 47 anos com mediana de 28 anos e média de 28,25 anos.

### 5.2. ASPECTOS RELACIONADOS A MENSTRUACÃO

#### 5.2.1. Menarca (Quadro 2)

Variou dos nove aos 17 anos com mediana de 13 anos e média de 12,65 anos.

#### 5.2.2. Síndrome pré-menstrual (Quadro 2)

De 78 pacientes, 65 (83,33%) tiveram sintomas ou sinais de síndrome pré-menstrual e 13 (16,66%) não.

#### 5.2.3. Dismenorréia (Quadro 2)

De 78 pacientes, 43 (55,12%) tiveram dismenorréia e 35 (44,87%) não.

#### 5.2.4. Referência de piora peri-menstrual (Quadro 3)

Das 80 pacientes, 53 (66,25%) referiram piora peri-menstrual (Grupo I) e 27 (33,75%) negaram relação atual ou no passado com o período peri-menstrual (Grupo II).

#### 5.2.5. Ciclos regulares e irregulares (Quadro 3)

De um total de 857 ciclos, 745 (86,93%) foram regulares e 112 (13,06%) foram irregulares. Houve uma média de 9,31 ciclos regulares por pacientes e mediana de 09 com limites de zero a 25 ciclos. Houve uma média de 1,4 ciclos irregulares por paciente com mediana de um e limites de zero a 10 ciclos.

### 5.3. CARACTERIZAÇÃO DAS EPILEPSIAS

#### 5.3.1. Idade de início da doença (Quadro 1)

A média da idade de início foi de 10,57 anos e a mediana de 10,50 variando de alguns dias de vida até 30 anos de idade

### 5.3.2. Tempo de doença (Quadro 1)

Mediana e média de doença respectivamente 16 e 17,58 anos, variando os extremos de um a 42 anos.

### 5.3.3. Tipos de crises epilépticas (Quadro 4)

Setenta e quatro pacientes (92,5%) apresentaram crises parciais. Em duas das 74 pacientes, a definição de crises parciais foi apenas pelo EEG, não permitindo a diferenciação se as crises parciais eram simples ou complexas. Ambas cursaram com generalização secundária. Quarenta e sete pacientes (58,75%) apresentaram crises parciais simples, com a seguinte sintomatologia: motora em 24 (51,06%), autonômica em 20 (42,55%), psíquica em 11 (23,40%) e sensitiva em 05 (10,63%).

Setenta pacientes (87,5%) apresentaram crises parciais complexas, precedidas ou não de crises parciais simples. Em 25 destas 70 pacientes (35,71%) as crises se iniciaram com crises parciais complexas, com ou sem generalização secundária. Em apenas duas pacientes as crises foram exclusivamente parciais complexas.

Setenta e uma pacientes (88,75%) apresentaram crises tônico-clônicas generalizadas, das quais apenas quatro foram primariamente generalizadas. As demais foram secundariamente generalizadas.

Quatro pacientes (5%) tiveram crises de ausência. Destas, apenas uma apresentava exclusivamente crises de ausência.



#### 5.3.4. Registros das crises epilépticas (Quadro 3)

Foram registradas 4964 crises epilépticas nas 46 pacientes do Grupo A, em 517 ciclos (média de 107,91 crise por paciente - 9,60 crise por ciclo). Foram registradas 666 crises nas 27 pacientes do Grupo B, em 62 ciclos (média de 24,66 crises por paciente - 10,74 crises por ciclos). Sete pacientes não tiveram registro de crises durante o tempo de estudo.

#### 5.3.5. Frequência das crises (Quadro 6)

Obteve-se através da divisão do número de crises pelo número de ciclos regulares.

#### 5.3.6. Etiologia das crises (Quadro 5)

Em 30 pacientes (37,5%) obtivemos uma provável etiologia descrita. Destas, 22 pacientes (27,5%) tiveram diagnóstico provável de neurocisticercose; três pacientes, seqüela de trauma cranioencefálico grave (coma por mais que 24 horas); uma paciente com seqüela de encefalite na infância e uma paciente com paralisia cerebral.

#### 5.3.7. Exame neurológico (Quadro 5)

O exame neurológico mostrou-se anormal em quatro pacientes: uma com monoparesia crural esquerda, uma com discreto rebaixamento mental, uma com hemiparesia direita, uma com síndrome cerebelar global e síndrome piramidal bilateral.

Não foram incluídas as alterações transitórias do exame neurológico atribuídas ao efeito das drogas.

#### 5.3.8. Medicação antiepiléptica (Quadros 7 e 8)

Com relação à medicação antiepiléptica realizamos dois cortes horizontais, isto é, observamos a medicação no início da avaliação, por ocasião da monitorização sérica, e na consulta imediatamente anterior a abril de 1987.

No início do trabalho, 46 pacientes estavam em monoterapia, 31 usavam duas drogas, três pacientes estavam medicadas com três drogas e duas pacientes não faziam uso de medicamento. Na segunda data encontramos perfil semelhante: 45 pacientes em monoterapia, 30 com duas drogas, três pacientes com três drogas e duas pacientes sem medicação.

O Quadro 8 mostra a utilização das drogas, as dosagens médias prescritas e o número de pacientes no início e no final do estudo. Nota-se um aumento da dose média e do número de pacientes tomando carbamazepina, uma diminuição do número de pacientes e da dose média de fenobarbital; não houve modificação significativa da prescrição de fenitoína. Houve uma clara tendência à não prescrição de primidona após 1985. No final do estudo prescrevemos clobazam no período pré-menstrual para cinco pacientes.

#### 5.3.9. Controle das crises (Quadro 9)

Apenas nove pacientes (11,25%) estavam controladas, isto é, não tiveram crises nos últimos cinco meses, antes de abril de 1987.

Comparando a frequência das crises mensais no início e no final do estudo, observamos que 24 (30%) tiveram uma diminuição em metade ou mais do número de crises epiléticas e em 19 pacientes (23,75%) houve um aumento das crises de pelo menos o dobro em relação ao mês inicial.

#### 5.3.10. Tempo de inclusão no estudo

O início e o final da inclusão de pacientes no estudo foi respectivamente em outubro de 1984 e fevereiro de 1987.

Até o final de outubro de 1985 iniciamos o estudo de 29 pacientes (36,25%). Até o final de abril de 1986, 46 pacientes (57,5%) estavam incluídas no estudo. Até o final de outubro de 1986, 71 pacientes (88,75%) estavam incluídas. Até o final de dezembro de 1986, 77 pacientes (96,25%) estavam sendo avaliadas no presente estudo. A mediana do período de inclusão foi março de 1986. O tempo mediano de seguimento foi de 13 meses, variando de dois a 30 meses.

#### 5.3.11. Aderência ao tratamento e número de consultas

Seis pacientes (7,79%) não vieram à consulta em 1986, de um total de 77 pacientes incluídas até então. Quatorze pacientes (17,5%) não compareceram à consulta em 1987. Consideramos que estas 14 pacientes abandonaram o nosso ambulatório.

De abril de 1986 a abril de 1987 registramos 293 consultas para as 74 pacientes que frequentaram o ambulatório (média de 3,95 consultas por ano por paciente).

## 5.4. EXAMES COMPLEMENTARES

### 5.4.1. Tomografia computadorizada craniana (Quadro 5)

De um total de 57 TCCs realizadas (71,25%) 28 (49,12%) mostraram-se anormais e sugeriram o diagnóstico de forma inativa de neurocisticercose em 22 pacientes. As demais TCCs estão descritas no Quadro 5.

### 5.4.2. Radiografia de crânio (Quadro 5)

Oito pacientes apresentaram uma ou mais calcificações na radiografia de crânio. Sete destas pacientes tiveram as anormalidades confirmadas pela TCC. Uma paciente com calcificação no Rx de crânio não realizou TCC.

### 5.4.3. Líquido cefalorraqueano (Quadro 5)

Quatro pacientes apresentaram LCR anormais. Três apresentaram discreta hiperproteínoorraquia e uma discreta pleocitose linfomonocitária.

### 5.4.4. Eletrencefalograma (Quadro 4)

Setenta e quatro pacientes (92,5%) apresentaram pelo menos um EEG anormal. Destas, 14 pacientes apresentaram alterações ditas inespecíficas, isto é, alterações que não são características das epilepsias, geralmente ondas lentas, intermitentes ou contínuas. Sessenta pacientes (75%) tiveram pelo menos um EEG com alterações específicas, isto é, espículas ou ondas agudas ou complexos espícula-onda lenta. Destas 60 pacientes, 55 (68,75%) mostraram nos EEGs alterações focais

e cinco (6.25) mostraram alterações epileptiformes compatíveis com crises primariamente generalizadas.

Dezoito pacientes apresentaram alterações no EEG exclusivamente no hemisfério esquerdo, 19 exclusivamente no hemisfério direito e 41 alterações bilaterais ou generalizadas.

Seis pacientes (7,5%) tiveram todos os EEGs normais.

## **5.5. RESULTADOS DA RELAÇÃO CRISE EPILEPTICA E CICLO MENSTRUAL**

### **5.5.1. Distribuição de crises epiléticas no ciclo menstrual**

(Tabela I e II)

A Tabela I mostra a distribuição de crises epiléticas no ciclo menstrual dividido em sextos. Nota-se uma significativa maior incidência das crises no período pré-menstrual, isto é, no sexto final.

A Tabela II mostra os dados das pacientes do Grupo A e Grupo B, sem diferença estatística, ou seja, o resultado independe do número de ciclos analisados.

### **5.5.2. Relação da distribuição das crises epiléticas em sextos versus faixa etária, tempo de doença, resultado da TCC, EEG, frequência das crises e referência de relação peri-menstrual das crises**

Não houve diferença significativa da distribuição das crises epiléticas no ciclo em pacientes com 30 anos ou menos em relação às pacientes com 31 anos ou mais (Tabela III). Também não houve diferença significativa dos resultados considerando as faixas etárias de 16 a 20, 21 a 25, 26 a 30, 31 a 35 e mais de 36 anos de idade.

A Tabela IV mostra que as pacientes com 11 ou mais anos de doença têm tendência à piora pré-menstrual, o que não ocorre naquelas com um a 10 anos de doença.

Na Tabela V observamos que as pacientes cujas TCC foram anormais tiveram tendência a ter crises no período pré-menstrual, o que não ocorreu nas pacientes com TCC normais. Naquelas em que a TCC não foi realizada também houve concentração significativa de crises no período pré-menstrual.

As pacientes com EEGs anormais mostraram tendência à piora pré-menstrual, o que não ocorreu com as pacientes com EEGs normais (Tabela VI).

Na Tabela VII vemos que as pacientes que apresentaram crises com frequência de 20 ou mais por ciclo apresentaram piora perimenstrual assim como as pacientes com frequência menor que 20 por ciclo. Também não mostrou diferença significativa a análise das pacientes com frequência de 0 a 2, 2 a 4,16, 4,17 a 8, 8,1 a 12 e 12,1 a 20 crises por ciclos.

Tanto nas pacientes do Grupo I como nas pacientes do Grupo II houve significativa piora pré-menstrual (Tabela VIII). Portanto nos dois grupos de pacientes houve piora pré-menstrual independente da referência prévia desta ocorrência.

#### 5.5.3. Pacientes com e sem piora peri-menstrual (Quadro I)

A relação dos ciclos com e sem piora peri-menstrual por paciente está no Quadro 15.

As pacientes dos grupos 1, 2, 3 e 4 estão apresentadas no Quadro I. Respectivamente há quatro, seis, 30 e 19 pacientes em cada grupo.

Não encontramos diferença significativa nos grupos de pacientes com ou sem síndrome pré-menstrual e piora peri-menstrual severa ou não (Tabela X).

Da mesma forma não encontramos diferença nos grupos de pacientes com ou sem dismenorréia e piora peri-menstrual severa ou não (Tabela XI).

#### 5.5.4. Pacientes com e sem piora ovulatória (Quadro II)

A relação dos ciclos com e sem piora ovulatória por paciente está no Quadro 15.

As pacientes dos grupos 1, 2, 3 e 4 constam do Quadro II. Há respectivamente 15, 17, 21 e seis pacientes em cada grupo.

5.5.5. Pacientes que registraram apenas crises parciais (CP) ou crises tônico-clônicas (CTCG) ou crises de ausência (CA) (Quadro III)

O Quadro III mostra as pacientes que tiveram apenas um único tipo de crise (CP ou CTCG ou CA). CA exclusivamente ocorreu em apenas uma paciente. Dezenove pacientes registraram exclusivamente CP. Três pacientes registraram apenas CTCG. Note que a diferença dos ciclos com piora peri-menstrual não é maior nas pacientes que tiveram apenas CTCG documentadas.

## 5.6. RESULTADOS DOS ELETRENEFALOGRAMAS, DOSAGENS SÉRICAS DE DROGAS ANTIEPILEPTICAS E DOSAGENS SÉRICAS HORMONAIS

### 5.6.1. Eletrencefalogramas

Os resultados das 51 pacientes que tiveram EEGs anormais com índices comparáveis estão no Quadro 16.

Não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao IEEG nos diversos períodos dos ciclos menstruais estudados (Prob > F > 0,74).

### 5.6.2. Dosagens séricas de drogas antiepilépticas

Os resultados das dosagens séricas estão exibidos nos Quadros 10, 11, 12 e 13.

Não houve diferenças das dosagens séricas de fenitoína, fenobarbital e carbamazepina no período peri-menstrual quando comparadas com o restante do ciclo menstrual (respectivamente Prob > F =



0,67; Prob > F = 0,45 e Prob > F = 0,32). Não foram analisadas as dosagens de ácido valpróico por serem em pequeno número.

### 5.6.3. Dosagens séricas hormonais

Os resultados das dosagens séricas hormonais estão apresentados no Quadro 14.

Não houve correlação estatisticamente significativa entre o IEEG e o índice E/P ( $R = 0,0016$ ).

TABELA I

SEXTO

	1	2	3	4	5	6	TOTAL
CRISES	820	901	890	896	941	1182	5630
%	14,56	16,00	15,80	15,91	16,71	20,99	

(p < 0,001)

Tabela I - Distribuição das crises epiléticas observadas segundo a época de ocorrência em relação ao ciclo menstrual (tomado em períodos correspondentes a um sexto do total em dias).

TABELA II

SEXTO

Nº CICLOS	1	2	3	4	5	6	TOTAL
5 OU MAIS CICLOS	720	796	788	771	837	1052	4964
%	14,50	16,03	15,87	15,53	16,86	21,19	
1 A 4 CICLOS	100	105	102	125	104	130	666
%	15,01	15,76	15,31	18,76	15,61	19,51	
TOTAL							5630

(p < 0,02)

Tabela II - Distribuição das crises epiléticas observadas segundo a época de ocorrência em relação ao ciclo menstrual e o número de ciclos analisados por paciente.

TABELA III

## SEXTO

FAIXA ETÁRIA	1	2	3	4	5	6	TOTAL
<= 30 ANOS	509	606	572	558	546	732	3523
%	14,44	17,20	16,23	15,83	15,49	20,77 (p < 0,001)	
31 ANOS OU +	311	295	318	338	395	450	2107
%	14,76	14,00	15,09	16,04	18,74	21,35 (p < 0,001)	
TOTAL	920	901	890	896	941	1182	5630
%	14,56	16,00	15,81	15,91	16,71	20,99	

Tabela III - Distribuição das crises epilépticas observadas segundo a época de ocorrência em relação ao ciclo menstrual e grupo etário.

TABELA IV

## SEXTO

TEMPO DE DOENÇA	1	2	3	4	5	6	TOTAL
1-10 ANOS	190	193	178	168	166	181	1076
%	17,66	17,94	16,54	15,61	15,43	16,82 (p = 0,44)	
11 OU + ANOS	630	708	712	728	775	1001	4554
%	13,83	15,54	15,63	15,98	17,01	21,98 (p < 0,001)	
TOTAL							5630

Tabela IV - Distribuição das crises epilépticas observadas segundo a época de ocorrência em relação ao ciclo menstrual e tempo de doença.

TABELA V

SEXTO

RESULTADOS DA TCC	1	2	3	4	5	6	TOTAL
NORMAL	201	176	186	167	158	193	1081
%	18,59	16,28	17,20	15,44	14,61	17,85 (p = 0,14)	
ANORMAL	467	601	557	574	642	777	3618
%	12,90	16,61	15,39	15,86	17,74	21,47 (p < 0,001)	
NÃO REALIZADO	152	124	147	155	141	212	931
%	16,32	13,31	15,78	16,64	15,14	22,77 (p < 0,001)	
TOTAL	820	901	890	896	941	1182	5630
%	14,56	16,00	15,80	15,91	16,71	20,99	

Tabela V - Distribuição das crises epilépticas observadas segundo a época de ocorrência em relação ao ciclo menstrual e resultados da TCC.

TABELA VI

SEXTO

RESULTADOS DO EEG	1	2	3	4	5	6	TOTAL
NORMAL	19	25	18	19	17	11	109
%	17,43	22,93	16,51	17,43	15,59	10,09 (p = 0,03)	
ANORMAL GRAU II	134	91	76	80	92	145	618
%	21,68	14,72	12,29	12,94	14,88	23,43 (p < 0,001)	
ANORMAL GRAU III	667	785	796	797	832	1026	4903
%	13,60	16,01	16,23	16,25	16,96	20,92 (p < 0,001)	

Tabela VI - Distribuição das crises epilépticas observadas segundo a época de ocorrência em relação ao ciclo menstrual e resultados do EEG.

TABELA VII

## SEXTO

FREQUENCIA (CRISES/CICLO)	1	2	3	4	5	6	TOTAL
1 - 20	432	437	451	463	477	675	2935
%	14,71	14,88	15,36	15,77	16,25	22,99 (p < 0,001)	
20 OU MAIS	388	464	439	433	464	507	2695
%	14,39	17,21	16,28	16,06	17,21	18,81 (p = 0,001)	
TOTAL							5630

Tabela VII - Distribuição das crises epilépticas observadas segundo a época de ocorrência em relação ao ciclo menstrual e frequência das crises.

TABELA VIII

## SEXTO

REFERENCIA PIORA MENSTRUAL	1	2	3	4	5	6	TOTAL
SIM (GRUPO I)	699	799	721	756	794	1012	4781
%	14,62	16,71	15,08	15,81	16,60	21,16 (p < 0,001)	
NÃO (GRUPO II)	121	102	169	140	147	170	849
%	14,25	12,02	19,90	16,48	17,31	20,02 (p = 0,004)	
TOTAL							5630

Tabela VIII - Distribuição das crises epilépticas observadas segundo a época de ocorrência em relação ao ciclo menstrual e referência de piora peri-menstrual.

## TABELA IX

## CICLOS

	COM PIORA	SEM PIORA	TOTAL
CP	68	117	185
CTCG	11	10	21
TOTAL	79	127	206

Tabela IX - Distribuição dos ciclos segundo piora peri-menstrual e o tipo de crise epiléptica (crises parciais - CP e crises tônico-clônica generalizadas - CTCG).  
(Qui Quadrado = 1.342; p = 0.1629)

TABELA X

SPM	PIORA PERI-MENSTRUAL		TOTAL
	SEVERA	AS DEMAIS	
SIM	17	33	50
NÃO	02	07	09
TOTAL	19	40	59

Tabela X = Distribuição das pacientes com piora peri-menstrual (severa ou não) segundo a presença de síndrome pré-menstrual (SPM).  
 Teste de Fisher - 0,75 a 0,46.

TABELA XI

DISMENORRÉIA	PIORA MENSTRUAL		TOTAL
	SEVERA	AS DEMAIS	
SIM	11	21	32
NÃO	08	19	27
TOTAL	19	40	59

Tabela XI = Distribuição das pacientes com piora peri-menstrual (severa ou não) segundo a presença de dismenorréia.  
 Teste de Fisher - 0,86 a 0,39.

### QUADRO I

#### RELAÇÃO DAS PACIENTES COM E SEM PIORA PERI-MENSTRUAL

---

1 - Pacientes sem piora peri-menstrual  
(nenhum dos ciclos com piora peri-menstrual)  
4 29 75 79 (TOTAL = 04)

2 - Pacientes com piora peri-menstrual leve  
(entre 05 e 20% dos ciclos com piora peri-menstrual)  
31 33 42 47 55 73 (TOTAL = 06)

3 - Pacientes com piora peri-menstrual moderada  
(entre 20 e 50% dos ciclos com piora peri-menstrual)  
01 05 06 09 10 16 19 22 23 26 27  
28 34 35 38 39 45 46 48 49 52 59  
61 64 65 67 68 71 74 80 (TOTAL = 30)

4 - Pacientes com piora peri-menstrual severa  
(50% ou mais dos ciclos com piora peri-menstrual)  
02 07 11 12 18 21 24 25 30 32 37  
40 41 43 54 56 62 66 70 (TOTAL = 19)

---

### QUADRO II

#### RELAÇÃO DAS PACIENTES COM E SEM PIORA OVULATÓRIA

---

1 - Pacientes sem piora ovulatória  
(nenhum dos ciclos com piora ovulatória)  
04 07 18 19 21 29 33 35 37  
39 41 43 70 71 80 (TOTAL = 15)

2 - Pacientes com piora ovulatória leve  
(entre 05 e 20% dos ciclos com piora ovulatória)  
01 05 11 23 25 28 30 32 42 45  
46 47 48 52 54 61 68 (TOTAL = 17)

3 - Pacientes com piora ovulatória moderada  
(entre 20 e 50% dos ciclos com piora ovulatória)  
02 06 09 10 12 16 22 24  
27 34 38 40 49 55 56 59  
67 73 74 75 79 (TOTAL = 21)

4 - Pacientes com piora ovulatória severa  
(50% ou mais de ciclos com piora ovulatória)  
26 31 62 64 65 66 (TOTAL = 06)

---



## QUADRO III

PACIENTES APENAS COM CRISES PARCIAIS OU TÔNICO-CLÔNICAS GENERALIZADAS  
OU CRISES DE AUSÊNCIA DOCUMENTADAS

Pacientes apenas com crises  
parciais documentadas

Nº CASO      CICLOS COM PIORA PERI-  
                  MENSTRUAL/ TOTAL CICLOS

08	01/02
15	-
29	0/08
32	14/15
33	02/12
34	05/25
38	01/03
39	04/12
41	02/03
45	05/13
48	02/05
54	07/12
56	02/03
58	0/01
59	01/03
61	02/07
63	02/02
64	02/06
70	07/07
73	02/12
74	06/14
75	0/08
76	-
79	0/09
80	01/03

TOTAL                    68/185

Pacientes apenas com CTCG  
documentadas

Nº CASO      CICLOS COM PIORA PERI-  
                  MENSTRUAL/ TOTAL CICLOS

21	04/05
40	05/10
68	02/06

TOTAL                    11/21

Pacientes apenas com crises de  
ausência documentadas

Nº CASO      CICLOS COM PIORA PERI-  
                  MENSTRUAL/ TOTAL CICLOS

14	0/01
53	-
57	01/02

TOTAL                    01/03

**VI - D I S C U S S I O**

=====

As características gerais das pacientes estudadas refletem a população que procura os serviços médicos do HC da FCM - UNICAMP.

Apesar do trabalho ser baseado num diagnóstico clínico de epilepsia, o grau de segurança é, na nossa opinião, plenamente satisfatório por vários motivos: longo tempo de evolução (mínimo de um ano, com média de 17,58 anos), crises frequentes e a maioria das pacientes apresentou EEGs alterados. Em apenas uma paciente, a de nº 41, apesar de quatro EEGs focais, tivemos dúvida com relação aos episódios críticos. Esta paciente, diabética tipo I, tinha antecedente de poucas crises convulsivas generalizadas. As "tonturas" que a paciente não caracterizava bem poderiam estar relacionadas aos distúrbios metabólicos do diabetes, tais como a hipoglicemia. Suspendemos a medicação antiepiléptica e assistimos pessoalmente uma salva de crises que,

inadvertidamente poderiam ser classificadas como psicogênicas. Porém eram características de crises parciais complexas de origem frontal, com alteração de consciência, automatismos alimentares e faciais, com duração de poucos segundos (Geir et al., 1976; Geir et al., 1977; Quesney et al., 1984 e Williamson et al., 1985).

As pacientes incluídas no estudo provavelmente espelham o perfil das diversas formas de crises de difícil controle numa população epiléptica adulta do nosso meio. Setenta e cinco das 80 pacientes (93,75%) tinham epilepsias focais de lobo frontal, temporal, parietal e occipital segundo Williamson, Wieser & Delgado-Escueta (1987). Cinco pacientes (6,25%) tinham epilepsias generalizadas idiopáticas (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1985). Estas últimas cinco pacientes tiveram suas crises rapidamente controladas, o que fez com que tivessem menos que três ciclos analisados. Portanto, na verdade, o estudo trata basicamente de pacientes com epilepsias focais, particularmente de lobo temporal, as mais frequentes (Gastaut et al., 1975), em todas as suas formas clínicas (Penry, 1975 e Delgado-Escueta, Bacsal & Treiman, 1982). A média de idade (28,25 anos) relativamente alta e o tempo de doença (média de 17,5) mostram tratar-se de um subgrupo especial dentro das epilepsias. Durante o estudo as pacientes foram tratadas segundo os princípios básicos do tratamento medicamentoso das epilepsias (Schomer, 1983 e Porter, 1984), procurando manter sempre que possível a monoterapia (Reynolds & Shorvon, 1980).

Num estudo clínico, baseado na marcação de crises epilépticas e do período menstrual pela paciente, há inevitáveis erros. Supõe-se que a marcação de crises generalizadas tônico-clônicas seja correta. Por vários motivos inerentes à condição, o controle do registro das crises parciais é mais difícil, aumentando a chance de erro, principalmente quando estas são numerosas. Parece-nos improvável que uma paciente assinale mais crises do que realmente teve. Neugebauer et al. (1984) relataram confiabilidade e validade nos registros diários de pacientes epilépticos quando confirmados por outros métodos. O quanto este dado de um país desenvolvido pode ser aplicado à nossa população pode ser questionado. De qualquer modo o "erro" do método teoricamente pode ser amenizado pelo grande número de crises e ciclos menstruais assinalados. Outro aspecto difícil é a colaboração ao longo do tempo. Algumas vezes a paciente, ao obter melhora no controle das crises, sente-se menos motivada para a rigorosa marcação, assim como aquelas em que o tratamento não está sendo satisfatório. Ainda há a possibilidade da paciente anotar pseudocrises juntamente com as crises epilépticas. Este fato é bem ilustrado pela paciente nº 80, que apresentou uma crise histérica durante uma consulta. Espontaneamente ela reconheceu este episódio como não epiléptico e referiu anotar de modo diverso estas "crises". Porém isto pode ter eventualmente ocorrido com outras pacientes, sem a devida noção crítica.

Torna-se patente a dificuldade na obtenção de dados sobre a ocorrência das crises epilépticas no ciclo menstrual, à luz da ética médica. Mesmo em países desenvolvidos a obtenção destes dados com monitorização intensiva, por exemplo com EEG por telemetria, seria

impraticável do ponto de vista técnico, econômico e ético. A dificuldade em se obter tais dados parece ser comum a vários pesquisadores (comunicação pessoal do Dr. Roger Porter).

As caracterizações das fases do ciclo menstrual, ainda que arbitrárias, seguem conceitos fisiológicos e dinâmicos (Garcia & Rock, 1958; Phelps, 1958; Velardo, 1958 e Schnatz, 1985). Os dados da literatura dificilmente são comparáveis devido à falta de enunciados claros das fases do ciclo menstrual, da classificação dos tipos de crises epiléticas e do conceito de exacerbação menstrual das crises. Além disto, fica impossível a comparação de diversas subpopulações de epiléticos, seja no aspecto etiológico, seja em outros tais como faixa etária, nível sócio-econômico e fatores raciais.

Aproximadamente metade das pacientes da presente série apresentou TCCs anormais. Este dado é consistente com os achados da literatura em pacientes epiléticos crônicos, cujos índices de anormalidades tomográficas variam de 35,3% a 63% (Bogdanoff et al., 1975; Gastaut, 1976; Moseley & Bull, 1976; Gastaut & Gastaut, 1976; Mc Gahan, Dublin & Hill, 1979 e Bauer, Mayr & Pallua, 1980). Os maiores valores são encontrados em casuísticas de epilepsias parciais (Gastaut & Gastaut, 1976).

A radiografia de crânio e o exame de líquido cefalorraqueano não apresentam dados que mereçam discussão pormenorizada.

Com relação à etiologia das epilepsias sobressai a alta incidência de neurocisticercose (26,25%) na casuística. A neurocisticercose figura como causa provável em 15% dos pacientes epiléticos acompanhados no Ambulatório de Epilepsia do HC-UNICAMP (Quagliato, 1987). As formas clínicas dos casos de neurocisticercose do nosso estudo podem ser classificadas como formas inativas segundo Sotelo, Guerrero & Rubio (1985) ou benignas segundo Estañol, Corona & Abad (1986). Entretanto, apesar destas classificações, o comportamento do nosso grupo não se mostrou tão benigno como a maioria das epilepsias por neurocisticercose, isto é, como já salientado, as pacientes estudadas apresentavam crises epiléticas frequentes.

A despeito das dificuldades metodológicas apontadas, houve um significativo aumento de crises epiléticas no período pré-menstrual (fase lútea tardia). Vale a pena lembrar que só foram analisados ciclos regulares. A dificuldade em analisar ciclos irregulares é devida à imprecisão da fase do ciclo relacionada aos eventos críticos. Não houve diferença entre as pacientes com cinco ou mais ciclos analisados quando comparadas às pacientes com menos de cinco ciclos.

Não encontramos diferença de piora pré-menstrual das crises com relação à faixa etária das pacientes.

Quando comparamos as pacientes com 11 ou mais anos de doença às com menos de 10 anos de evolução observamos que as primeiras

mostraram tendência de piora pré-menstrual. Muitas destas pacientes com epilepsia parcial de difícil controle têm antecedentes de estados de mal epiléticos e de períodos de crises frequentes. Recentemente tem sido associado maior comprometimento neuropsicológico, intelectual, emocional e social nestes pacientes (Dodril, 1986). Questiona-se se, independente da etiologia, as crises epiléticas, quando frequentes e severas, não provocariam danos adicionais ao encéfalo com o decorrer do tempo. Além disso o número de tipos de crises também parece ser importante no ajuste emocional e psicossocial, sugerindo interação entre o dano biológico e social (Dodril, 1984).

Recentemente, Dreifuss (1987), ao analisar as epilepsias como condição progressiva, discutiu os seguintes fatores que levam à deterioração neurológica com o passar do tempo: lesão epileptogênica de base como parte de um processo em evolução, efeito neuropatológico das crises epiléticas como doença progressiva (esclerose mesial temporal), conceito de epileptogênese secundária abrangendo o processo de desenvolvimento de foco em espelho e do arrastamento ("kindling"), terapia medicamentosa crônica como causa de sintomas progressivos e outros.

Os dados com relação à presença de organicidade demonstrada pela TCC e uma maior incidência de crises pré-menstruais, reforçam a noção de que uma lesão encefálica prévia é importante nesta relação.



Estrógeno e progesterona têm um papel comprovado na ocorrência de crises epiléticas (Laidlaw, 1956; Logothetis et al., 1959; Backstrom, 1976; Newmark & Penry, 1980 e Mattson et al., 1981). Experimentalmente, Logothetis, Harner & Torres (1959) sugerem que há um efeito direto convulsígeno do estrógeno, particularmente na presença de uma lesão cortical pré-existente. Marcus, Watson & Goldman (1966) referiram que a injeção endovenosa de estrógenos em gatos teve mínimo efeito na atividade epileptiforme, a menos que a barreira hêmato-encefálica estivesse comprometida e que houvesse um foco epilético cortical previamente estabelecido.

Os achados de que as pacientes com EEG anormal mostraram maior tendência de piora pré-menstrual corroboram esta mesma linha de raciocínio.

Nossos dados sugerem, portanto, que os hormônios sexuais femininos modificam a excitabilidade cortical, particularmente quando há um prévio comprometimento anatômico evidente (TCC) ou funcional (EEG).

Schelp & Speciali (1983,b) não observaram maior incidência de lesão orgânica no grupo de pacientes com epilepsia catamenial. Os autores, entretanto, comentam que não realizaram TCC em suas pacientes; o conceito de organicidade baseou-se nos aspectos clínicos e laboratoriais disponíveis.

Infelizmente, não temos acesso à ressonância magnética craniana, que tem mostrado excelente sensibilidade na detecção de anormalidades encefálicas em pacientes com crises parciais (Mc Lachlan et al., 1985; Jabbari et al., 1986 e Sperling et al., 1986). Estes autores encontraram anormalidades na ressonância magnética craniana, em pacientes cujas TCCs foram normais.

Não encontramos, na literatura disponível, dados sobre a frequência das crises como elemento determinante das crises catameniais. Os nossos achados mostram que a frequência das crises não teve relação com a piora pré-menstrual.

Como outros autores (Sanchez Longo & Gonzalez Saldaña, 1966 e Zimmerman et al., 1973) não notamos diferença na piora catamenial entre as pacientes que apresentaram apenas crises tônico-clônicas generalizadas e as pacientes que apresentaram apenas crises parciais.

A referência prévia da relação das crises com o ciclo menstrual não mostrou ser importante, mesmo porque, independente da queixa, a piora pré-menstrual ocorreu nos dois grupos de pacientes. Além do mais, a relação crise epiléptica-menstruação pode ser eventual (Bailey, 1953 e Newmark & Penry, 1980). Das quatro pacientes que não apresentaram nenhum ciclo com piora peri-menstrual, três referiam relação menstrual prévia. Por outro lado, quatro pacientes das 19 com

piora menstrual severa negavam relação prévia das crises com o período menstrual.

Apesar de um bom relacionamento médico-paciente evidenciado pela aderência ao ambulatório, a melhora efetiva no controle das crises ocorreu em apenas um terço das pacientes, mostrando tratar-se, de um modo geral, de uma população epiléptica de difícil controle. Gomes (1987,a,b,c) discute amplamente os fatores no atendimento e na aderência ao tratamento em pacientes epiléticos em países do terceiro mundo.

Observamos um índice relativamente alto de síndrome pré-menstrual (83,33%). Apesar de não termos dados populacionais comparativos a incidência baseada em dados de questionário é entre 70 a 90% da população feminina, segundo Reid & Yen (1981).

Da mesma maneira, a prevalência de dismenorréia (55,12%) encontra-se na faixa descrita na literatura, isto é, entre seis e 70% das mulheres, segundo Dingfelder (1981).

Os nossos dados mostraram que 19 pacientes tiveram piora peri-menstrual intensa, 30 pacientes piora peri-menstrual moderada e seis pacientes com piora peri-menstrual leve. Em quatro pacientes definitivamente não houve qualquer piora relacionada com a menstruação.

Três de nossas pacientes iniciaram as crises epilépticas na menarca. Este fato foi descrito por outros autores (Bandler et al., 1957; Millichap, 1969 e Zimmerman, 1973).

Não encontramos diferença estatisticamente significativa na incidência de síndrome pré-menstrual e dismenorréia nas pacientes com piora menstrual severa quando comparadas às demais. Por outro lado é sabido que o estresse psicológico exacerba as crises epilépticas, independentemente da fase do ciclo menstrual (Mattson et al., 1981). Estes dados, ao nosso ver, falam contra a hipótese de que o componente psicológico atue como fator preponderante na explicação das crises catameniais. Além do mais, as manifestações psíquicas da síndrome pré-menstrual desaparecem com a instalação do fluxo menstrual e as crises epilépticas não. Em algumas pacientes elas ocorrem após o início da menstruação. É virtualmente impossível excluir fatores psicológicos neste tipo de manifestação. Todavia, na maioria das pacientes, não parece ser este o fator determinante da piora menstrual.

A causa da piora peri-menstrual das epilepsias é desconhecida. Além das teorias hormonais e psicogênicas já comentadas resta a hipótese de retenção hídrica. Esta postula que o distúrbio básico estaria relacionado ao metabolismo da água. Porém os achados de Ansell & Clarke (1956, a) sobre metabolismo do sódio e da água se contrapõem à hipótese de retenção hídrica.

Um aspecto teórico que merece destaque é a localização do foco cerebral. Sabe-se que a distribuição de esteróides não é uniforme no cérebro e que diferentes regiões podem ter respostas antagônicas pela injeção endovenosa de estradiol (Timiras & Hill, 1980). Uma possibilidade levantada por Backstrom et al. (1984,a) é que, se o foco estivesse relacionado a áreas com maior concentração hormonal, sofreria mais os efeitos deste acúmulo do que focos em outras regiões do cérebro.

Os nossos achados sugerem que a relação crise epiléptica-menstruação se dá num estado contínuo cujos limites estão as pacientes que definitivamente não mostram piora das crises no período peri-menstrual até o outro extremo como a nossa paciente nº 70, que apresentou crises exclusivamente no período pré-menstrual. O termo "epilepsia catamenial", introduzido por Laidlaw (1956), é impróprio porque dá a conotação de uma entidade nosológica ou de uma relação etiológica. Ao nosso ver, ainda que muitas vezes importante, é apenas um aspecto dentre os vários fatores desencadeantes das crises epiléticas. Seria o mesmo que rotularmos as epilepsias desencadeadas por estresse emocional como "epilepsias emocionais".

O reconhecimento de crises epiléticas que se intensificam no período peri-menstrual tem várias implicações que extrapolam o conhecimento de per si. Do ponto de vista terapêutico pode a paciente receber tratamento intermitente com drogas antiepiléticas apenas durante o período crítico. Isto pode ser feito com acetazolamida, cuja

eficácia não foi comprovada cientificamente (Ansell & Clarke, 1956,a), com benzodiazepínicos, tais como o clobazam (Feely & Gibson, 1984 e Dellaportas, Wilson & Rose, 1984) ou elevando-se a dosagem da droga antiepiléptica no período de exposição aumentada. Além disso, há vários tratamentos hormonais propostos, fundamentalmente, com derivados progestágenos (Zimmerman et al., 1973 e Mattson, 1984,b), clomifene, droga antiestrogênica, utilizada no tratamento de infertilidade (Sharf et al., 1969 e Check, Lublin e Mandel, 1982) e desoxicorticosterona (McQuarrie, 1932, 1946; Aird e Gordan, 1951). A paciente nº 53, teve apenas dois ciclos estudados com evidente piora peri-menstrual. Ela foi submetida, por indicação ginecológica (contracepção), a tratamento com acetato de medroxiprogesterona de depósito obtendo completo controle das crises generalizadas, mas não das parciais. Os principais efeitos colaterais foram ganho de peso e amenorréia. Hesselius & Johansson (1981) descrevem bem os achados farmacocinéticos da administração desta droga a longo prazo. Há vários relatos de pacientes epiléticas que melhoraram após a introdução de anticoncepcional oral a base de norethynodrel e mestranol (Groff, 1962; Sanchez Longo e Gonzalez Saldaña, 1966).

O achado de Majewska et al. (1986) pode abrir grande perspectiva para drogas derivadas de hormônios esteróides. Eles demonstraram que metabólitos derivados da progesterona e da desoxicorticosterona são potentes ligantes do complexo receptor GABA - canal de íon cloreto, de modo semelhante ao efeito anticonvulsivante dos barbitúricos. Metabólitos da progesterona têm diferentes efeitos antiepi-

lépticos, independentes da potência hormonal (Craig, 1976; Holmes et al., 1984,b). O efeito hormonal necessita da formação de novas proteínas e é um processo mais lento, necessitando pelo menos 10 a 15 minutos ou, mais frequentemente, de horas ou dias (Anderson, Peck & Clark, 1975; Pfaff e McEwen, 1983). A injeção endovenosa de estrógenos aumenta a atividade epileptiforme num tempo de até 30 segundos (Logothetis et al., 1959). Do mesmo modo, a injeção endovenosa de progesterona suprime as espículas de mulheres epiléticas rapidamente (Backstrom et al., 1984,b). Estes dados sugerem que o efeito epileptogênico dos hormônios se deva a um efeito direto nas membranas neuronais (Pfaff & McEwen, 1983).

Outros mecanismos pelos quais os hormônios esteróides podem agir no cérebro são basicamente os seguintes. Primeiramente, o clássico mecanismo de órgão alvo por ligação a receptores intracelulares, ativando o genoma para transcrição e posterior síntese proteica. Este mecanismo consome um tempo mínimo de poucos minutos a horas ou dias (Pfaff e McEwen, 1983). Outro mecanismo possível seria pela interação com a dinâmica e o metabolismo das monoaminas. A atividade da monoamina oxidase (MAO) e da catecol-o-metil transferase (COMT) no cérebro do rato é diminuída pelo estradiol e aumentada pela progesterona (Backstrom et al., 1984,a).

Recentemente Landgren et al. (comunicação pessoal a Backstrom et al., 1984,a) mostraram que os derivados da progesterona 5 alfa-pregnane 3,20 - diona e 3 alfa-hidroxi-5-alfa pregnane-20-ona são respectivamente 25 e 200 vezes mais potentes que a progesterona na di-

minuição da frequência de descargas de espículas do foco epiléptico induzido por penicilina em gatos. Assim a síntese de drogas antiepilépticas a partir de derivados progestágenos é, ao nosso ver, uma real perspectiva de avanço no tratamento medicamentoso das epilepsias.

Helmchen, Kunkel & Selbach (1964), no estudo de uma paciente, descreveram o aumento das crises entre o 14º e o 16º dias do ciclo menstrual, sugerindo a relação das crises com o período ovulatório. Encontramos seis pacientes com piora ovulatória intensa, 21 pacientes com piora ovulatória moderada, 17 pacientes com piora ovulatória leve e 15 pacientes sem esta relação em nenhum ciclo estudado.

Mattson (1984) cita que algumas mulheres com epilepsia catamenial tem um aumento de crises próximo à ovulação. De fato, das 55 pacientes com piora menstrual 44 (74,54%) tiveram piora ovulatória. De 15 pacientes com piora peri-menstrual moderada e severa 25 (51,02%) apresentaram piora ovulatória moderada e severa. Estes resultados ressaltam a interação entre a piora peri-menstrual e a piora ovulatória. A conceituação por nós adotada do período ovulatório baseia-se no relato de Garcia & Rock (1958), que observaram que a segunda parte do ciclo tem maior constância e regularidade do que a primeira parte e tem na imensa maioria da vezes uma duração de 14 dias.

Muitas mulheres não tomam consciência do período ovulatório. Este é, ao nosso ver, um forte argumento contra a participação de aspectos psicológicos determinando tal piora.



Teoricamente é tentador explicar a piora das crises no período ovulatório pelo pico estrogênico que ocorre nesta fase. Ainda neste período o nível de progesterona está baixo, fazendo com que a relação E/P fique elevada. Backstrom (1976) correlacionou o número de crises secundariamente generalizadas com a média do índice E/P em seis ciclos ovulatórios estudados.

Não encontramos maior quantidade de alterações eletrencefalográficas no período pré-menstrual ou peri-menstrual em relação ao resto do ciclo. Porém as crises foram mais frequentes no período pré-menstrual. O EEG não foi realizado em todos os ciclos das pacientes. Entretanto, nos ciclos analisados, não houve diferença significativa do índice nos períodos pré, menstrual, peri-menstrual e fora do período peri-menstrual, o que não significa que uma eventual associação poderia ser encontrada se a coleta de dados relativos ao EEG fosse ampliada a todos os ciclos ou mesmo a um número maior deles. Do ponto de vista operacional, porém, isto tornaria mais complexo o estudo.

O EEG, quando realizado em condições adequadas, é considerado o procedimento complementar mais importante na avaliação de pacientes com epilepsia (Pedley, 1980). É muito difícil a quantificação dos achados do EEG nas epilepsias, porque depende da qualidade técnica do laboratório e da formação do eletrencefalografista entre outros fatores (Niedermeyer, 1987). Mesmo hoje em dia reconhece-se uma considerável variação na leitura eletrencefalográfica entre vários interpre-

tadores de EEG (Williams et al., 1985). Idealmente os EEGs deveriam ter sido lidos por mais que um interpretador. Pela dificuldade prática em nosso meio, deste segundo elemento, procuramos minimizar estes aspectos interpretando os EEGs de modo cego em relação à informação clínica detalhada e por uma série de cuidados descritos pormenorizadamente em capítulo anterior. É fundamental o cuidado e o reconhecimento das variantes da normalidade que apresentam aspectos morfológicos semelhantes aos padrões epileptiformes (Klass & Westmoreland, 1985).

Gotman & Marciani (1985), estudando o índice de atividade epileptiforme no EEG, níveis séricos de drogas antiepilépticas e ocorrência de crises epilépticas, relataram que os níveis das drogas não influenciaram a quantidade de espículas. Estas não se modificaram antes das crises epilépticas, mas aumentaram marcadamente após as crises. Este aumento pode durar dias. Segundo estes autores, portanto, o índice de atividade epileptiforme não influenciou a ocorrência de crises. As espículas interictais refletiriam dano ao cérebro, mais do que estariam relacionadas à geração das crises. Stevens et al. (1972), durante monitorização eletrencefalográfica contínua por radiotelemetria, encontraram variação da atividade de espículas em intervalos harmonicamente relacionados a 90 minutos. As crises epilépticas ocorreram relacionadas a estes ciclos de 90 minutos, atribuindo uma interação entre a quantidade de espículas e estimulação sensorial.

Alguns autores mostraram acentuada flutuação da atividade epileptiforme no EEG. Podem ser determinadas por biorritmos (Martins da Silva et al., 1984), ciclo vigília-sono (Niedermeyer, 1987), entre outros fatores.

Classicamente supõe-se que a atividade epileptiforme no EEG interictal reflete a severidade da epilepsia e deveria ser reduzida pela administração de drogas antiepilépticas. Todavia, recentemente, investigadores questionam a correlação descargas epileptiformes e a frequência das crises (Gotman & Marciani, 1985). Van Wieringen et al. (1987) concluem que é razoável supor-se que a disfunção neuronal é necessária tanto para as descargas no EEG como para as crises clínicas, porém os determinantes da sincronização eletrencefalográfica disseminada e das crises são desconhecidos e não há razão para se presumir um relacionamento constante entre descargas epileptiformes e crises epilépticas.

Alguns autores estão tentando correlacionar a mudança da morfologia dos grafoelementos epileptiformes com a eficácia do tratamento medicamentoso (Frost et al., 1986).

Lin, Greenblatt & Solomon (1952) descreveram uma paciente com crises de ausência e crises tônico-clônicas generalizadas em que o número de complexos espícula-onda lenta aumentou significativamente durante os dias da menstruação se comparados ao resto do ciclo. Encontramos o mesmo achado em duas irmãs, pacientes nº 21 e 51. A primeira apresentava apenas crises tônico-clônicas generalizadas e a outra apenas crises de ausência. A primeira estava medicada e mantinha as crises, a segunda estava assintomática e sem medicação. Ambas mostraram clara acentuação dos complexos espículas-onda lenta, ao redor de três Hz, no primeiro dia do fluxo menstrual. A paciente nº 21 apre-

sentou cinco ciclos com piora peri-menstrual e quatro sem piora, num seguimento de 30 ciclos menstruais. O quanto do componente genético das crises primariamente generalizadas está ligado ao fator catamenial e ao aspecto eletrencefalográfico é desconhecido.

Não encontramos relação entre o índice de anormalidades eletrencefalográficas e o índice estrógeno/progesterona. Não dispomos de dados semelhantes para comparação na literatura consultada.

Infelizmente, o desenho do nosso experimento não possibilita a análise dos valores hormonais no sentido de determinar com segurança a frequência de ciclos anovulatórios. Chamou-nos a atenção, entretanto, a grande quantidade de níveis séricos de progesterona abaixo do esperado para a fase lútea de ciclos ovulatórios. Os nossos dados permitem apenas aventar a possibilidade de um maior número de ciclos anovulatórios em pacientes epiléticas, em concordância com os achados de Mattson et al. (1981).

Em sua publicação, Molaie, Culebras & Miller (1986) referiram que efeito cumulativo de descargas epileptiformes no EEG interictal provoca discreta elevação de prolactina sérica durante a noite. Cavallo et al. (1984) relatam que frequentes descargas epileptiformes no EEG não afetaram a secreção de prolactina e de cortisol.

Segundo os nossos achados, a flutuação dos níveis séricos de fenitoína, fenobarbital e carbamazepina não é significativa no período peri-menstrual e não foi um fator determinante da piora catamenial das crises epiléticas nas nossas pacientes. Se ela de fato ocorre, segundo evidências teóricas e dados de outros autores (Shavit et al., 1984), não assume proporções, ao nosso ver, que justifique a piora peri-menstrual das crises.

Shavit et al. (1984) relataram queda dos nível de fenitoína durante a menstruação em pacientes com piora catamenial das crises epiléticas. Os autores, entretanto, ressaltaram que os níveis séricos não caíram abaixo da faixa terapêutica de fenitoína. Rosciszewska et al. (1986) relataram, em mulheres com epilepsia catamenial, uma grande queda nos níveis de fenitoína entre os dias 27 e 28 do ciclo menstrual e acreditaram que esta queda fosse um fator adicional no aumento de frequência das crises. Por outro lado, Backstrom & Jorpes (1979) não encontraram relação dos níveis de fenitoína, fenobarbital, carbamazepina ou concentrações hormonais e frequência das crises epiléticas no ciclo menstrual. Os nossos dados são consistentes com os dados destes últimos autores.

Concluindo, pensamos ser os fatores hormonais elementos determinantes da piora das crises no ciclo menstrual. Nas mulheres em que esta relação ocorre não necessariamente há um valor hormonal fora dos limites da normalidade no que tange ao estradiol ou progesterona. Provavelmente trata-se de uma sensibilidade alterada dos receptores

hormonais encefálicos que interagem com muitos fatores, por interferir na respectiva fisiologia e em consequência na fisiopatologia do processo epileptogênico básico.

Há várias questões fundamentais em aberto. Não é conhecido como as crises epilépticas interferem nos aspectos neurofisiológicos e neuroendocrinológicos. Também não se sabe o papel das disfunções neuroendócrinas nas epilepsias. Não é claro se os ciclos anovulatórios são primários ou secundários às crises epilépticas. O entendimento da influência das drogas antiepilépticas na sexualidade é esparso e incipiente. Estas questões básicas, entre outras, deverão ser respondidas nos próximos anos através de estudos clínicos e experimentais em primatas.

VII - CONCLUDES

- 
01. No grupo de pacientes analisado houve uma tendência estatisticamente significativa a uma maior ocorrência de crises no período imediatamente anterior à menstruação.
02. Cinquenta e cinco das 59 pacientes (93,22%), com mais de três ciclos analisados, tiveram pelo menos um ciclo com piora peri-menstrual. Dezenove pacientes (32,20%) tiveram mais que 50% dos ciclos com piora peri-menstrual. Trinta pacientes (50,84%) tiveram entre 20 e 50% dos ciclos com piora peri-menstrual. Seis pacientes apresentaram entre cinco e 20% dos ciclos com piora peri-menstrual. Quatro pacientes (6,77%) não apresentaram ciclos com piora peri-menstrual.



03. Das 59 pacientes com três ciclos ou mais analisados, 44 pacientes tiveram pelo menos um ciclo com piora ovulatória. Seis pacientes (10,16%) tiveram mais que 50% dos ciclos com piora ovulatória. Vinte e uma pacientes (35,59%) apresentaram entre 20 e 50% dos ciclos com piora das crises no período ovulatório. Dezesete pacientes (28,81%) tiveram entre cinco e 20% dos ciclos com piora ovulatória. Quinze pacientes (25,42%) não apresentaram ciclo com piora ovulatória.
04. Houve tendência à piora pré-menstrual das crises nas pacientes com mais de 10 anos de doença, o que não ocorreu com as pacientes com 10 anos ou menos de doença.
05. A frequência das crises epilépticas não mostrou ser fator importante nas pacientes com piora das crises no período pré-menstrual.
06. Não foi importante a referência prévia de piora peri-menstrual. Houve aumento das crises no período pré-menstrual tanto no grupo que fez referência prévia como no grupo que não fez.
07. A relação com o período peri-menstrual foi notada tanto nas pacientes com crises parciais como nas pacientes com crises tônico-clônicas generalizadas.
08. Pacientes com Tomografias Computadorizadas Cranianas (TCC) anormais apresentaram tendência à piora pré-menstrual, o que não se verificou com aquelas cujas TCCs foram normais.

09. Pacientes com Eletrencefalogramas (EEGs) anormais mostraram piora pré-menstrual mais evidente que as pacientes com EEGs normais.
10. Em 51 pacientes os EEGs anormais permitiram quantificação através do índice de atividade epileptiforme por unidade de tempo. Não houve diferença com relação a este índice nos períodos pré-menstrual, menstrual e peri-menstrual quando comparados ao restante do ciclo menstrual.
11. A oscilação dos níveis séricos de fenitofna, fenobarbital e carbamazepina não foi significativa no período peri-menstrual comparada com o restante do ciclo menstrual. Não nos parece que este fator seja determinante da piora pré-menstrual das crises epiléticas.
12. Não encontramos correlação significativa entre o índice de anormalidades epileptiformes no EEG e o índice do valor sérico de estrógeno/progesterona.

**VIII - RESUMO**

---

Entre outubro de 1984 e abril de 1987, realizamos estudo descritivo de 80 pacientes epilépticas crônicas. Acompanhamos prospectivamente pacientes epilépticas que: frequentavam o Ambulatório de Epilepsia do HC-UNICAMP, não apresentavam distúrbio comportamental ou retardo mental evidentes, eram consideradas "retornos" no ambulatório, estavam na menacme, apresentavam crises epilépticas não controladas e compareceram a quatro sessões com intervalos semanais para colheita de amostras de soro e realização de EEGs.

O objetivo do trabalho foi descrever neste grupo de pacientes a relação entre o ciclo menstrual e crises epilépticas observando variáveis clínicas e exames subsidiários. Descrevemos detalhadamente as características sócio-econômicas, os aspectos relacionados ao ciclo menstrual, a caracterização das epilepsias e os dados dos exames complementares. Os principais resultados da relação crise epiléptica e ciclo menstrual foram:

- a) Maior incidência das crises epiléticas no sexto final do ciclo menstrual, isto é, no período pré-menstrual. Este resultado não dependeu do número de ciclos analisados (menos do que cinco versus cinco ou mais).
- b) Encontramos 19, 30 e seis pacientes com piora peri-menstrual severa, moderada e leve conforme caracterização adotada, de um total de 59 pacientes com pelo menos três ciclos menstruais analisados. Apenas quatro pacientes não tiveram ciclos com piora peri-menstrual.
- c) Não houve diferença na distribuição das crises epiléticas das pacientes segundo a faixa etária.
- d) As pacientes com 11 ou mais anos de doença têm tendência à piora pré-menstrual, o que não ocorreu com as pacientes que apresentavam um a 10 anos de doença.
- e) A frequência das crises epiléticas não mostrou ser fator importante nas pacientes com piora das crises no período pré-menstrual.
- f) A referência prévia de piora das crises próxima à menstruação não mostrou ser um dado relevante, uma vez que não houve diferença estatisticamente significante entre o grupo de mulheres que referiu relação das crises com a menstruação e o grupo que não referiu.

- g) As pacientes que apresentaram apenas crises tônico-clônicas generalizadas não tiveram maior tendência de piora peri-menstrual que as pacientes com apenas crises parciais.
- h) As pacientes cujas Tomografias Computadorizadas Cranianas (TCC) foram anormais tiveram tendência a ter crises no período pré-menstrual.
- i) As pacientes com EEGs anormais tiveram mais crises no período pré-menstrual quando comparadas com as pacientes com EEGs normais.
- j) Encontramos seis, 21 e 17 pacientes com piora ovulatória severa, moderada e leve, conforme caracterização adotada, de um total de 59 pacientes com pelo menos três ciclos menstruais analisados. Quinze pacientes não tiveram ciclos com piora ovulatória.
- k) Não encontramos no EEG maior incidência de atividade epileptiforme por unidade de tempo no período pré, menstrual ou peri-menstrual quando comparados ao restante do ciclo menstrual em 51 pacientes, cujos EEGs permitiram o estabelecimento de tal índice.
- l) Não houve diferença das dosagens séricas de fenitoína, fenobarbital e carbamazepina no período peri-menstrual quando comparadas com o restante do ciclo menstrual.

m) Não encontramos correlação significativa entre o índice de anormalidades epileptiformes no EEG e o índice estrógeno/progesterona.

Os nossos dados foram discutidos à luz da literatura disponível.

Os nossos achados sugerem que os hormônios sexuais femininos modifiquem a excitabilidade cortical, particularmente quando há um prévio comprometimento anatômico evidente (TCC) ou funcional (EEG).

**IX - S U M M A R Y**



=====

This was a prospective study with the purpose of assessing the relationship between epileptic seizures and the menstrual cycle. From October 1984 through April 1987 (a 30 month period) we studied 80 patients from the Outpatient Department of the "Hospital das Clínicas of the University of Campinas (UNICAMP)", in Campinas, São Paulo, Brazil.

We selected mentally healthy women at menacme age, with chronic epilepsy and at least one seizure in the month preceding the last visit. They underwent four EEG's and weekly blood tests during one month. Most of the patients belonged to lower socio-economic classes. The prevalence of premenstrual syndrome and dysmenorrhea was essentially the same as in the general population, according to the literature. Most of the seizures were partial with secondary generalization and many were intractable. CT scan of the skull was

done in 57 patients (71.25%) and all the patients had four EEG's. Forty-five patients on monotherapy had serum drug level determination. Sixty-nine patients had estradiol and progesterone blood levels checked.

The main conclusions may be summarized as follows:

- a - There is a higher incidence of seizures in the premenstrual period.
- b - Age did not influence the distribution of seizures during the menstrual cycle.
- c - Patients with 11 or more years of disease showed more accentuation of premenstrual seizures than patients with 10 or less years of disease.
- d - Patients with abnormal skull CT scans had more accentuation of premenstrual seizures than patients with normal exams.
- e - Patients with abnormal EEG's had more premenstrual seizures than patients with normal exams.
- f - The frequency of seizures out of the premenstrual period did not influence the occurrence of premenstrual seizures.
- g - A previous complaint of accentuation of seizures during the premenstrual period did not make any difference between patients who realized or did not realize this fact.
- h - Nineteen patients showed severe, 30 patients moderate and six patients mild exacerbation of premenstrual seizures, while only four patients showed no exacerbation during this period.

- i - Six patients showed severe, 20 patients moderate and 17 patients mild accentuation of seizures during ovulation, while 15 patients showed no ovulatory accentuation.
- j - There was no difference in premenstrual seizure frequency between patients presenting generalized tonic-clonic seizures and patients with partial seizures.
- k - Fifty-one patients showed no difference in the frequency of EEG epileptiform discharges between the premenstrual period and the rest of the menstrual cycle; we were able to formulate an EEG index (number of spikes by second).
- l - There was no statistical difference in the blood levels of phenobarbital, phenytoin and carbamazepine between the premenstrual period and the rest of the menstrual cycle.
- m - The EEG epileptiform discharge index and the estradiol/progesterone index showed no correlation.

We discussed our data in the light of the available literature.

Our findings suggested that the female sexual hormones change the cerebral cortical excitability, particularly when there is an underlying structural pathology (as revealed by CT scan) or an electrical cerebral dysfunction (as revealed by EEG).

**IX - REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS**

- 
- 1 - ABRAHAM, G.E.; SWERDLOFF, R.; TULCHINSKY, D. & ODELL, W.D. - Radioimmunoassay of plasma progesterone. J. Clin. Endocrinol. 32:619-624, 1971.
  - 2 - AIRD, R.B. & GORDAN, G.S. - Anticonvulsive properties of desoxycorticosterone. J.A.M.A. 145:715-724, 1951.
  - 3 - ALMQVIST, R. - The rhythm of epileptic attacks and its relationship to the menstrual cycle. Acta Psychiatr. Scand. (Suppl 105) 30:1-116, 1955.
  - 4 - AMINOFF, M.J.; SIMON, R.P. & Wiedmann, E. - The hormonal responses to generalized tonic-clonic seizures. Brain 107:569-578, 1984.
  - 5 - ANDERSON, D.C. - Sex-hormone-binding globulin. Clin. Endocrinol. 3:69-96, 1974.
  - 6 - ANDERSON, J.M.; PECK, E.J. & CLARK, J.H. - Estrogen-induced uterine responses and growth: relationship to receptor estrogen binding by uterine nuclei. Endocrinology 96:160-167, 1975.
  - 7 - ANGELERI, F.; GIAQUINTO, S.; MARCHESI, G.F.; CIANCHETTI, C. & GALLAI, V. - Comparative statistical study of the evolution of interictal discharges from foci induced by different epileptogenic agents. Riv. Neurol. 42:491-495, 1972.
  - 8 - ANSARI, A.H.; BOYD, J.R. & CENTA, C. J. - Electroencephalographic recording during progestation treatment. Fertil. Steril. 21:873-882, 1970.
  - 9 - ANSELL, B. & CLARK, E. - Acetazolamide in treatment of epilepsy. Br. Med. J. 1:650-654, 1956.
  - 10 - ANSELL, B. & CLARK, E. - Epilepsy and menstruation. The role of water retention. Lancet 2:1232-1235, 1956.
  - 11 - BACK, D.J.; BATES, M.; BOWDEN, A.; BRECKENRIDGE, A.M.; HALL, M.J.; JONES, H.; MACIVER, M.; ORME, M.; PERUCCA, E.; RICHENS, A.; ROWE, P.H. & SMITH, E. - The interaction of phenobarbital and other anticonvulsants with oral contraceptive steroid therapy. Contraception 22:495-503, 1980.
  - 12 - BLACKHAM, A. & SPENCER, P.S.J. - Response of female mice to anticonvulsants after pretreatment with sex steroids. (Letter to the editor) J. Pharm. Pharmacol. 22:304-305, 1970.
  - 13 - BACKSTROM, T. - Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. Acta Neurol. Scand. 54:321-347, 1976.

- 14 - BACKSTROM, T.; BOYLE, H. & BAIRD, D.T. - Persistence of symptoms of premenstrual tension in hysterectomized women. British Journal of Obstetrics and Gynaecology **88**:530-536,1981.
- 15 - BACKSTROM, T.; LANDGREN, S.; ZETTERLUND, B.; BLOM, S.; DUBROVSKY, B.; BIXO, M. & SODERGARD, R. - Effects of ovarian steroid hormones on brain excitability and their relation to epilepsy seizure variation during the menstrual cycle. In: PORTER, R.J.; WARD, A.A.Jr.; MATTSON, R.H.; DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press,1984. p.269-278.
- 16 - BACKSTROM, T & JORPES, F. - Serum phenytoin, phenobarbital, carbamazepine, albumin and plasma estradiol and progesterone concentration during menstrual cycle in women with epilepsy. Acta Neurol. Scand. **50**:63-71, 1979.
- 17 - BACKSTROM, T.; SANDERS, D.; LEASK, R.; DAVIDSON, D.; WARNER, P. & BANCROFT, J. - Mood, sexuality, hormones, and the menstrual cycle. II. Hormone levels and their relationship to the premenstrual syndrome. Psychosomatic Medicine **45**:503-507,1983.
- 18 - BACKSTROM, T. & SODERGARD, R. - The influence of antiepileptic drugs on steroid plasma levels and binding during the menstrual cycle.(Abstract) Acta Endocrinol. (Suppl 85) **212**:42,1977.
- 19 - BACKSTROM, T.; ZETTERLUND, B.; BLOM, S. & ROMANO, M. - Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with parcial epilepsy. Acta Neurol. Scand. **69**:240-248,1984,b.
- 20 - BAILEY, A.A. - Treatment of epileptic disorders of adults. Mayo Clin. Proc. **28**:39-44,1953.
- 21 - BAIRD, D.T. & GUEVARA, A. - Concentration of unconjugated estrone and estradiol in peripheral plasma in nonpregnant women throughout the menstrual cycle, castrate and postmenopausal women and in men. J. Clin. Endocr. **29**:149-156, 1969.
- 22 - BANDLER, B.; KAUFMAN, C.; DYKENS, J.W.; SCHLEIFER, M. & SHAPIRO, L.N. - Seizures and the menstrual cycle. Am. J. Psychiatry **113**:704-708, 1957.
- 23 - BAPTISTI, A.Jr. - Epilepsy and pregnancy. Am. J. Obstet. Gynecol. **35**:818-824,1938.
- 24 - BARR, W. - Pyridoxine Supplements in the premenstrual syndrome. The Practitioner **228**:425-427,1984.
- 25 - BARRAGRY, J.M.; MAKIN, H.L.J.; TRAFFORD, D.J.H. & SCOTT, D.F. - Effect of anticonvulsants on plasma testoterone and sex hormone binding globulin levels. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry **41**:913-914,1978.

26 - BATTINO, D.; BINELLI, S.; BOSSI, L.; CANGER, R.; COMO, M.L.; CROCI, D.; CUSI, C.; DE GIAMBATTISTA, M.; PARDI, G. & AVANZINI, G. - Monitoring of antiepileptic drugs and hormones in pregnant epileptic women. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A.Jr. & DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p.227-232.

27 - BAUER, G.; MAYR, U. & PALLUA, A. - Computerized axial tomography in chronic partial epilepsies. Epilepsia 21:227-233, 1980.

28 - BLUMER, D. & WALKER, E. - Sexual behavior in temporal lobe epilepsy. A study of the effects of temporal lobectomy on sexual behavior. Arch. Neurol. 16:37-43, 1967.

29 - BLYTH, W. - The pitressin diagnosis of idiopathic epilepsy. Br. Med. J. 1:100-102, 1943.

30 - BOGDANOFF, B.M.; STAFFORD, C.R.; GREEN, L. & GONZALEZ, C.F. - Computerized transaxial tomography in the evaluation of patients with focal epilepsy. Neurology 25:1013-1017, 1975.

31 - BONUCCELLI, U.; MURIALDO, G.; ROSSI, G.; BONURA, M.L.; POLLERI, A. & MURRI, L. - Prolactin secretion in epileptic subjects treated with phenobarbital: sex differences and circadian periodicity. Epilepsia 27:142-148, 1986.

32 - BUCHANAN, R.A. & SHOLITON, L.J. - Diphenylhydantoin. Interactions with other drugs in man. In: WOODBURY, D.M.; PENRY, J.K. & SCHMIDT, R.P., ed. - Antiepileptic drugs. New York, Raven Press, 1972. p.181-191.

33 - BUNTNER, B. & ROSCISZEWSKA, D. - Urinary excretion of oestrogen fractions, alpha and beta pregnanediol and pregnanetriol in women with epileptic seizures in premenstrual period. Neurol. Neurochir. Pol. 9:311-317, 1975.

34 - CANGER, R.; AVANZINI, G.; BATTINO, D.; BOSSI, L.; COMO, L.; CROSSI, D.; DE GIAMBATTISTA, M.; FRANCESCHETTI, S.; PARDI, G.; PIFAROTTI, G.; PRUNERI, C.; SPINA, S.; SPREAFICO, R. & STERZI, R. - Drug monitoring and clinical evaluation of women with epilepsy: a prospective study. In: CANGER, R.; ANGELERI, F. & PENRY, J.K., ed. - Advances in Epileptology: Xith Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1980. p.423-428.

35 - CAVALLO, A.; MOORE, D.C.; NAHORI, A.; BEAUMANOIR, A. & SIZONENKO, P.C. - Plasma prolactin and cortisol concentrations in epileptic patients during the night. Arch. Neurol. 41:1179-1182, 1984.

36 - CHECK, J.H.; LUBLIN, F.D. & MANDEL, M.M. - Clomiphene as an anticonvulsant drug. Arch. Neurol. 39:784, 1982.

37 - CLEMENS, J.A.; SHAAR, C.J.; KLEBER, J.W. & TANDY, W.A. - Reciprocal control by the preoptic area of LH and Prolactin. Exp. Brain Res. 12:250-253, 1971.

38 - COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY - Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia 22:489-501,1981.

39 - COMMISSION ON CLASSIFICATION AND TERMINOLOGY OF THE INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY - Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 26:268-278,1985.

40 - CONNEY, A.H. - Pharmacological implications of microsomal enzyme induction. Pharmacol. Rev. 19:317-366,1967.

41 - CONNEY, A.H.; JACOBSON, M.; LEVIN, W.; SCHNEIDMAN, K. & KUNTZMAN, R. - Decreased central depressant effect of progesterone and other steroids in rats pretreated with drugs and insecticides. J. Pharmacol. Exp. Ther. 154:310-318,1966.

42 - COSTA, P.J. & BONNYCASTLE, D.D. - The effect of DCA compound E, testosterone, progesterone and ACTH in modifying "agene-induced" convulsions in dogs. Arch. Int. Pharmacodyn. 91:330-338,1952.

43 - COULAM, C.B. & ANNEGERS, J.F. - Do anticonvulsants reduce the efficacy of oral contraceptives? Epilepsia 20:519-526,1979.

44 - CRAIG, C.R. - Anticonvulsant activity of steroids: separability of anticonvulsant from hormonal effects. J. Pharmac. Exp. Ther. 153:337-343,1966.

45 - CRESS, C.H.Jr. & GREENBLATT, M. - Absence of alteration in the E.E.G. with stilbesterol and progesterone. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 60:139,1945.

46 - CREUTZFELDT, O.D.; ARNOLD, P.M.; BECKER, D.; LANGENSTEIN, S.; TIRSCH, W.; WILHELM, H. & WUTTKE, W. - EEG changes during spontaneous and controlled menstrual cycles and their correlation with psychological performance. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 40:113-131,1976.

47 - DALESSIO, D.J. - Seizure disorders and pregnancy. N. Engl. J. Med. 312:559-563,1985.

48 - DANA-HAERI, J. & RICHENS, A. - Effect of antiepileptic drugs on the hypothalamic-pituitary axis in epileptic patients. In: DAM, M.; GRAM, L. & PENRY, J.K.; ed. - Advances in Epileptology: XIIth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press,1981. p.469-475.

49 - DANA-HAERI, J. & RICHENS, A. - Effect of norethisterone on seizures associated with menstruation. Epilepsia 24:377-381,1983.



- 50 - DANIELS, O.; FENWICK, P.B.C.; LELLIOTT, P.; NDEGWA, D.; WHEELER, M; NANJEE, N. & TOONE, B. - Sex hormone replacement therapy in male epileptics. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A. Jr. & DAM, M. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p.291-297.
- 51 - DANSKY, L.V.; ANDERMANN, E. & ANDERMANN, F. - Marriage and fertility in epileptic patients. Epilepsia 21:261-271,1980.
- 52 - DELGADO-ESCUETA, A.V.; BACSAL, F.E. & TREIMAN, D.M. - Complex partial seizures on closed-circuit television and EEG: a study of 691 attacks in 79 patients. Ann. Neurol. 11:292-300,1982.
- 53 - DELLAPORTAS, C.I.; WILSON, A. & ROSE, F.C. - Clobazam as adjunctive treatment in chronic epilepsy. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A.Jr. & DAM, M. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p.353-367.
- 54 - DENNERSTEIN, L.; SPENCER-GARDNER, C. & BURROWS, G.D. - Mood and the menstrual cycle. J. Psychiat. Res. 18:1-12,1984.
- 55 - DIAMANTOPOULOS, N. & CRUMRINE, P.K. - The effect of puberty on the course of epilepsy. Arch. Neurol. 43:873-876,1986.
- 56 - DICKERSON, W.W. - The effect of menstruation on seizure incidence. J. Nerv. Ment. Dis. 94:160-169,1941.
- 57 - DINGFELDER, J.R. - Primary dysmenorrhea treatment with prostaglandin inhibitor: a review. Am. J. Obstet. Gynecol. 140:874-879,1981.
- 58 - DODRILL, C.B. - Correlates of generalized tonic-clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social function in patients with epilepsy. Epilepsia 27:399-411,1986.
- 59 - DODRILL, C.B. - Number of seizure types in relation to emotional and psychosocial adjustment in epilepsy. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A.Jr. & DAM, M. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p.541-544.
- 60 - DREIFUSS, F.E. - Goals of surgery for epilepsy. In: ENGEL, J.Jr., ed - Surgical Treatment of the Epilepsies. New York, Raven Press,1987. p.31-49.
- 61 - DUSSER DE BARENNE, D. & GIBBS, F.A. - Variations in the electroencephalogram during the menstrual cycle. Am. J. Obstet. Gynecol. 44:687-690,1942.
- 62 - EADIE, M.J.; TYRER, J.H. & HOOPER, W.D. - Diphenylhydantoin dosage. Proc. Aust. Assoc. Neurol. 10:53-59,1973.
- 63 - EDQVIST, L.E. & JOHANSSON, E.D. - Radioimmunoassay of oestrone and oestradiol in human and bovine peripheral plasma. Acta Endocrinol. 71:716-730,1972.

- 64 - ELLENDORF, F.; COLOMBO, J.A.; BLAKE, C.A.; WHITMOYER, D.I. & SAWYER, C.H. - Effects of electrical stimulation of the amygdala on gonadotropin release and ovulation in the rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 142:417-420,1973.
- 65 - ESPIR, M.; WALKER, M.E. & LAWSON, J.P. - Epilepsy and oral contraception. Brit. Med. J. 1:294-295,1969.
- 66 - ESTANOL, B.; CORONA, T. & ABAD, P. - A prognostic classification of cerebral cysticercosis: therapeutic implications. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 49:1131-1134,1986.
- 67 - FEELY, M. & GIBSON, J. - Intermittent clobazam for catamenial epilepsy: tolerance avoided. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 47:1279-1282,1984.
- 68 - FENWICK, P.B.C.; TOONE, B.K.; WHEELER, M.J.; NANJEE, M.N.; GRANT, R. & BROWN, D. - Sexual behavior in a centre for epilepsy. Acta Neurol. Scand. 71:428-435,1985.
- 69 - FERNANDEZ-POL, J.A. & ZANINOVICH, A.A. - Effects of administration of estrogen or diphenylhydantoin on the kinetics of diphenylhydantoin in man. J. Nucl. Med. 16:305-308,1975.
- 70 - FROST, J.D.; KELLAWAY, P.; HRACHOVY, R.A.; GLAZE, D.G. & MIZRAHI, E.M. - Changes in epileptic spike configuration associated with attainment of seizure control. Ann. Neurol. 20:723-726,1986.
- 71 - GALLAGHER, B.B.; MURVIN, A.; FLANIGIN, H.F.; KING, D.W. & LUNEY, D. - The effects of temporal lobectomy on pituitary and adrenal function in epileptic patients. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A.Jr. & DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p.483-487.
- 72 - GARCIA, C.R. & ROCK, J. - Ovulation. In: VELARDO, J.T., ed. - Essentials of Human Reproduction. Clinical Aspects, Normal and Abnormal. New York, Oxford University Press, 1958. p.22-54.
- 73 - GASTAUT, H. - Conclusions: computerized transverse axial tomography in epilepsy. Epilepsia 17:337-338,1976.
- 74 - GASTAUT, H. & COLLOMB, H. - étude du comportement sexuel chez les epileptiques psychomoteurs. Ann. Med. Psychol. 112:657-696,1954.
- 75 - GASTAUT, H. & GASTAUT, J.L. - Computerized transverse axial tomography in epilepsy. Epilepsia 17:325-336,1976.
- 76 - GASTAUT, H.; GASTAUT, J.L.; GONÇALVES E SILVA, G.E. & FERNANDEZ SANCHEZ, G.R. - Relative frequency of different types of epilepsy: a study employing the classification of the International League Against Epilepsy. Epilepsia 16:457-461,1975.

- 77 - GASTAUT, H. & TASSINARI, C.A. - Epilepsies. In: REMOND, A., ed. - Handbook of electroencephalography and clinical neurophysiology. Amsterdam, Elsevier Scientific Publishing Company, 1975. v.13, part A, p.11-12.
- 78 - GEIER, S.; BANCAUD, J.; TALAIRACH, J.; BONIS, A.; ENJELVIN, M. & HOSSARD-BOUCHAUD, H. - Automatismes during frontal lobe epileptic seizures. Brain 99::447-458,1976.
- 79 - GEIER, S.; BANCAUD, J.; TALAIRACH, J.; BONIS, A.; SZIKLA, G. & ENJELVIN, M. - The seizures of frontal lobe epilepsy. A study of clinical manifestations. Neurology 27:951-958,1977.
- 80 - GOMES, M.M. - Aderência à terapia anticomicial. I. Manobras para aumentar a aderência. Rev. Bras. Neurol. 23:145-149,1987.
- 81 - GOMES, M.M. - Aderência à terapia anticomicial. II. Avaliação da aderência à medicação em epilepsia. Rev. Bras. Neurol. 23:151-153,1987.
- 82 - GOMES, M.M. - Qualidade do atendimento em epilepsia. Rev. Bras. Neurol. 23:103-107,1987.
- 83 - GOTMAN, J. & MARCIANI, M.G. - Electroencephalographic spiking activity, drug levels, and seizure occurrence in epileptic patients. Ann. Neurol. 17:597-603,1985.
- 84 - GRAUDENZ, M.G. & FICHTNER, C.H. - Anticoncepcionais orais e disritmia cerebral. Rev. Ginecol. Obstet. 119:318-329,1966.
- 85 - GREENGRASS, P.M. & TONGE, S.R. - The accumulation of noradrenaline and 5-hydroxytryptamine in three regions of mouse brain after tetrabenazine and iproniazid: effects of ethinyloestradiol and progesterone. Psychopharmacologia (Berl.) 39:187-191,1974.
- 86 - GREENE, R. & DALTON, K. - The premenstrual syndrome. Br. Med. J. 1:1007-1014,1953.
- 87 - GRIFFITHS, A.; HEBDIGE, S.; PERUCCA, E. & RICHENS, A. - Quality control in drug measurement. Therapeutic Drug Monitoring 2:51-59,1980.
- 88 - GRIFFITHS, G.M. & FOX, J.T. - Rhythm in epilepsy. Lancet 2:409-416,1938.
- 89 - GROFF, D.N. - Suggestion for control of epilepsy. (Letter to the editor) New York State Journal of Medicine 62:3017,1962.
- 90 - GUERREIRO, C.A.M.; RAMOS, M.C. & QUAGLIATO, E.B. - Ciclo menstrual e crises epilépticas. Rev. Paul. Med. 105:72-74,1987.

- 91 - GUIDELINE SEVEN: A proposal for standard montages to be used in clinical EEG. J. Clin. Neurophysiol. **3** (Suppl 1): 26-33, 1986.
- 92 - GUZMAN, A. & MATUTE, M. - El estado de mal epileptico en la mujer embarazada. Revision de la literatura y experiencia personal. Rev. Obst. Gin. Venezuela **28**: 427-444, 1968.
- 93 - HALL, S.M. - Treatment of menstrual epilepsy with a progesterone-only oral contraceptive. Epilepsia **18**:235-236, 1977.
- 94 - HARDY, R.W. - Unit activity in premarin-induced cortical epileptogenic foci. Epilepsia **11**:179-186, 1970.
- 95 - HAUSER, W.A. & KURLAND, L.T. - The epidemiology of epilepsy in Rochester, Minnesota, 1935 through 1967. Epilepsia **16**:1-66, 1975.
- 96 - HEALEY, F.H. - Menstruation in relation to mental disorders. J. Ment. Sc. **74**:488-492, 1928.
- 97 - HEIM, L.M. - Effect of estradiol on brain maturation: dose and time response relationships. Endocrinology **78**:1130-1134, 1966.
- 98 - HELMCHEN, H.; KUNKEL, H. & SELBACH, H. - Periodische einflusse auf die individuelle haufigkeit cerebraler anfälle. Arch. Psychiat. Nervenkr. **206**:293-308, 1964.
- 99 - HERZOG, A.G.; RUSSEL, V.; VAITUKAITIS, J. & GESCHWIND, N. - Neuroendocrine dysfunction in temporal lobe epilepsy. Arch. Neurol. **39**:133-135, 1982.
- 100 - HERZOG, A.G.; SEIBEL, M.M.; SCHOMER, D.L.; VAITUKAITIS, J.L. & GESCHWIND, N. - Reproductive endocrine disorders in women with partial seizures of temporal lobe origin. Arch. Neurol. **43**:341-346, 1986.
- 101 - HESSELIUS, I. & JOHANSSON, D.B. - Medroxyprogesterone acetate (MPA) plasma levels after oral and intramuscular administration in a long-term study. Acta Obstet. Gynecol. Scand. Suppl. **101**:65-70, 1981.
- 102 - HIERONS, R. & SAUNDERS, M. - Impotence in patients with temporal - lobe lesions. LANCET **2**:761-764, 1966.
- 103 - HOLMES, G.L. & DONALDSON, J.O. - Effect of sexual hormones on the electroencephalogram and seizures. J. Clin. Neurophysiol. **4**:1-22, 1987.
- 104 - HOLMES, G.L.; KLOCZKO, N.; WEBER, D.A. & ZIMMERMAN, A.W. - Anticonvulsant effect of hormones on seizures in animals. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A.Jr. & DAM, M. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984, a. p.265-268.

- 105 - HOLMES, G.L. & WEBER, D.A. - Effect of pregnancy on development of seizures. Epilepsia 26:299-302,1985.
- 106 - HOLMES, G.L. & WEBER, D.A. - The effect of progesterone on kindling: a developmental study. Dev. Brain Res. 16:45-53,1984,b.
- 107 - HOM, A.C. & BUTERBAUGH, G.G. - Estrogen alters the acquisition of seizures kindled by repeated amygdala stimulation or pentylenetetrazol administration in ovariectomized female rats. Epilepsia 27:103-108,1986.
- 108 - HUHMAR, E. & JARVINEN, P.A. - Relation of epileptic symptoms to pregnancy, delivery and puerperium. Ann. Chir. Gynaecol. 50:49-64,1961.
- 109 - INABA, M. & KAMATA, K. - Effect of estradiol - 17 beta and other steroids on noradrenaline and dopamine binding to synaptic membrane fragments of rat brain. J. Steroid. Biochem. 11:1491-1497,1979.
- 110 - JABBARI, B.; GUNDERSON, C.H.; WIPPOLD, F.; CITRIN, C.; SHERMAN, J.; BARTOSZEK, D.; DAIGH, J.D. & MITCHELL, M.H. - Magnetic resonance imaging in partial complex epilepsy. Arch. Neurol. 43:869-872,1986.
- 111 - JANZ, D. & SCHMIDT, D. - Anti-epileptic drugs and failure of oral contraceptives. (Letter to the editor) Lancet 1:1113,1974.
- 112 - JASPER, H.H. - The ten-twenty electrode system of the International Federation. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 10:371-373,1958.
- 113 - JENSEN, I. & VAERNET, K. - Temporal lobe epilepsy. Follow-up investigation of 74 temporal lobe resected patients. Acta Neurochir. 37:173-200,1977.
- 114 - JULIEN, R.M.; FOWLER, G.W. & DANIELSON, M.G. - The effects of antiepileptic drugs on estrogen-induced electrographic spike-wave discharge. J. Pharmacol. Exp. Ther. 193:647-656,1975.
- 115 - KANEKO, S.; OTANI, K.; FUJITA, S.; FUKUSHIMA, Y.; SATO, T. & OGAWA, Y. - The pharmacokinetics of primidone during pregnancy. In: PORTER, R.J.; MATTSO, R.H.; WARD, A.A.Jr. & DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p.259-263.
- 116 - KAWAKAMI, M. & TERASAWA, E. - A possible role of the hippocampus and the amygdala in the androgenized rat: effect of electrical or electrochemical stimulation of the brain on gonadotropin secretion. Endocrinol. Japon. 19:349-358,1972.

- 117 - KLASS, D.W. & WESTMORELAND, B.F. - Nonepileptogenic epileptiform electroencephalographic activity. Ann. Neurol. 18:627-635,1985.
- 118 - KNIGHT, A.H. & RHIND, E.G. - Epilepsy and pregnancy: a study of 153 pregnancies in 59 patients. Epilepsia 16:99-110,1975.
- 119 - KRAMER, M.S. - Menstrual epileptoid psychosis in an adolescent girl. Am. J. Dis. Child. 131:316-317,1977.
- 120 - KUTT, H. & McDOWELL, F. - Management of epilepsy with diphenylhydantoin sodium. JAMA 203:969-972,1968.
- 121 - LAIDLAW, J. - Catamenial epilepsy. Lancet 271:1235-1237,1956.
- 122 - LAMB, W.M.; ULETT, G.A.; MASTERS, W.H. & ROBINSON, D.W. - Premenstrual tension: EEG, hormonal, and psychiatric evaluation. Am. J. Psychiatry 109:840-848,1953.
- 123 - LANDER, C.M.; EDWARDS, V.E.; EADIE, M.J. & TYRER, J.H. - Plasma anticonvulsant concentrations during pregnancy. Neurology 27:128-131,1977.
- 124 - LANDGREN, S.; BACKSTROM, T. & KALISTRATOV, G. - The effect of progesterone on the spontaneous interictal spike evoked by the application of penicillin to the cat's cerebral cortex. J. Neuro l. Sci. 36:119-133,1978.
- 125 - LANGE, S.C. & JULIEN, R.M. - Re-evaluation of estrogen -induced cortical and thalamic paroxysmal EEG activity in the cat. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 44:94-103,1978.
- 126 - LAXER, K.D.; MULLOOLY, J.P. & HOWELL, B. - Prolactin changes after seizures classified by EEG monitoring. Neurology 35:31-35,1985.
- 127 - LEITE, R.M.C. - Relação entre distúrbios da menstruação e fatores emocionais na adolescência. Campinas,1982. /Dissertação de Mestrado - Pontifícia Universidade Católica de Campinas/.
- 128 - LENNOX, W.G. & COBB, S. - Epilepsy. Medicine 7:179-180,1928.
- 129 - LENNOX, W.G. & LENNOX, M.A. - Epilepsy and related disorders. Vol. 2. Little Brown, Boston, 1960. p.645-650.
- 130 - LEVY, R.H. & YERBY, M.S. - Effects of pregnancy on antiepileptic drug utilization. Epilepsia (Suppl 1)26:52-57,1985.
- 131 - LIN, T.; GREENBLATT, M. & SOLOMON, H.C. - A polygraphic study of one case of petit mal epilepsy: effects of medication and menstruation. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 4:351-355,1952.

- 132 - LIVINGSTON, S. - Comprehensive Management of Epilepsy in Infancy, Childhood and Adolescence. C.C.Thomas, Springfield, Ill., 1972, p.101-102.
- 133 - LOGOTHETIS, J. & HARNER, R. - Electro cortical activation by estrogens. Arch. Neurol. 3:290-297, 1960.
- 134 - LOGOTHETIS, J.; HARNER, R.; MORREL, F. & TORRES, F. - The role of estrogens in catamenial exacerbation of epilepsy. Neurology (Minneapolis) 9:352-360, 1959.
- 135 - LOISEAU, MM.P.; LEGROUX, M. & HENRY, P. - épilepsies et grossesses. Bordeaux Médical 7:1157-1164, 1974.
- 136 - LUINE, V.N.; McEWEN, B.S. & BLACK, I.B. - Effect of 17 beta-estradiol on hypothalamic tyrosine hydroxylase activity. Brain Res. 120:188-192, 1977.
- 137 - MACEDO, G. - Menstruação e epilepsia; suas correlações psicodinâmicas. Obst. Ginec. Latino Amer. 8:360-365, 1950.
- 138 - MAJEWSKA, M.D.; HARRISON, N.L.; SCHWARTZ, R.D.; BARKER, J.L. & PAUL, S.M. - Steroid hormone metabolites are barbiturate-like modulators of the GABA receptor. Science 232:1004-1007, 1986.
- 139 - MARCUS, E.M. & JACOBSON, S. - An experimental model of petit mal epilepsy: electrical and behavioral correlates of acute bilateral epileptogenic foci in monkey cerebral cortex. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 24:735, 1969.
- 140 - MARCUS, E.M. & WATSON, C.W. - Bilateral synchronous spike wave electrographic patterns in the cat. Arch. Neurol. 14:601-610, 1966.
- 141 - MARCUS, E.M.; WATSON, C.W. & GOLDMAN, P.L. - Effects of steroids on cerebral electrical activity: epileptogenic effects of conjugated estrogens and related compounds in the cat and rabbit. Arch. Neurol. 15:521-532, 1966.
- 142 - MARCUS, E.M.; WATSON, C.W. & SIMON, S.A. - Behavioral correlates of acute bilateral symmetrical epileptogenic foci in monkey cerebral cortex. Brain Res. 9:370-373, 1968.
- 143 - MARGERISON, J.H.; ANDERSON, W.McC. & DAWSON, J. - Plasma sodium and the EEG during the menstrual cycle of normal human females. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 17:540-544, 1964.
- 144 - MARINO Jr., R.; CUKIERT, A. & PINHO, E. - Aspectos epidemiológicos da epilepsia em São Paulo: um estudo da prevalência. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 44:243-254, 1986.
- 145 - MARONI, E. & MARKOFF, R. - Epilepsie und schwangerschaft. Gynaecologia 168:418-421, 1969.

- 146 - MARQUES-ASSIS, L. - Influência da menstruação sobre as epilepsias. Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 3:390-395, 1981.
- 147 - MARTINS DA SILVA, A.; AARTS, J.H.P.; BINNIE, C.D.; LAKHINARAYAN, R.; LOPES DA SILVA, F.H.; MEIJER, J.W.A. & NAGELKERKE, N. - The circadian distribution of interictal epileptiform EEG activity. Electroenceph. Clin. Neurophysiol. 58:1-13, 1984.
- 148 - MATSUMOTO, A.; KUMAGAI, T.; TAKEUCHI, T.; MIYAZAKI, S. & WATANABE, K. - Clinical effects of thyrotropin-releasing hormone for severe epilepsy in childhood: a comparative study with ACTH therapy. Epilepsia 28:49-55, 1987.
- 149 - MATSUMOTO, S.; SATO, I.; ITO, T. & MATSUOKA, A. - Electroencephalographic changes during long term treatment with oral contraceptives. Int. J. Fertil. 11:195-204, 1966.
- 150 - MATTSON, R.H. - Overview of the interrelationship among seizures, hormones, and pregnancy. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A.Jr. & DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p.197-199.
- 151 - MATTSON, R.H. & CRAMER, J.A. - Epilepsy, sex hormones, and antiepileptic drugs. Epilepsia (Suppl 1) 26:40-51, 1985.
- 152 - MATTSON, R.H.; CRAMER, J.A.; CALDWELL, B.V. & SICONOLFI, B.C. - Treatment of seizures with medroxyprogesterone acetate: preliminary report. Neurology 34:1255-1258, 1984, a.
- 153 - MATTSON, R.H.; CRAMER, J.A.; COLLINS, J.F.; SMITH, D.B.; DELGADO-ESCUETA, A.V.; BROWNE, T.R.; WILLIAMSON, P.D.; TREIMAN, D.M.; McNAMARA, J.O.; McCUTCHEN, C.B.; HOMAN, R.W.; CRILL, W.E.; LUBOZYNSKY, M.F.; ROSENTHAL, N.P. & MAYERSDORF, A. - Comparison of carbamazepine, phenobarbital, phenytoin, and primidone in partial and secondarily generalized tonic-clonic seizures. N. Engl. J. Med. 313:145-151, 1985.
- 154 - MATTSON, R.H.; CRAMER, J.A.; SICONOLFI, B.C. & CALDWELL, B.V. - Medroxyprogesterone therapy for catamenial epilepsy. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A.Jr. & DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984, b. p.279-282.
- 155 - MATTSON, R.H.; KAMER, J.A.; CALDWELL, B.V. & CRAMER, J.A. - Seizure frequency and the menstrual cycle: a clinical study. (Abstract) Epilepsia 22:242, 1981.
- 156 - MAURANGES, P. - Le mariage des épileptiques. Sem. Med. Prof. Med. Soc. 42:221-223, 1966.
- 157 - McCLURE, J.H. - Idiopathic epilepsy in pregnancy. Summary of the literature and clinical study of twenty patients. Amer. J. Obst. Gynec. 70:296-301, 1955.



- 158 - MCGAHAN, J.P.; DUBLIN, A.B. & HILL, R.P. - The evaluation of seizure disorders by computerized tomography. J. Neurosurg. 50:328-332,1979.
- 159 - McLACHLAN, R.S.; NICHOLSON, R.L.; BLACK, S.; CARR, T. & BLUME, W.T. - Nuclear magnetic resonance imaging, a new approach to the investigation of refractory temporal lobe epilepsy. Epilepsia 26:555-562,1985.
- 160 - McQUARRIE, I. - Some recent observations regarding the nature of epilepsy. Ann. Intern. Med. 6:497-505,1932.
- 161 - McQUARRIE, I. - Observations on the therapeutic effect of desoxycorticosterone acetate in epilepsy. Amer. J. Dis. Child. 72:472,1946.
- 162 - MILLICHAP, J.G. - Metabolic and endocrine factors. In: VINKEN, P.J. & GRUYN, G.W., ed. - Handbook of Clinical Neurology. Amsterdam, North-Holland,1974. (vol.15 of The Epilepsies, edited by DeHAAS, L. & MAGNUS, O.), chapter 19, p.311-324.
- 163 - MILLICHAP, J.G. - Systemic electrolyte and neuroendocrine mechanisms. In: JASPER, H.H.; WARD, A.A.Jr. & POPE, A., ed. - Basic Mechanisms of the Epilepsies. Boston, Little, Brown and Company, 1969. p.709-726.
- 164 - MIRSKY, A.F.; BLOCH, S.; TECCE, J.J.; LESSELL, S. & MARCUS, E. - Visual evoked potentials during experimentally induced spike-wave activity in monkeys. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. 35:25-37,1973.
- 165 - MOLAIE, M.; CULEBRAS, A. & MILLER, M. - Effect of interictal epileptiform discharges on nocturnal plasma prolactin concentrations in epileptic patients with complex partial seizures. Epilepsia 27:724-728,1986.
- 166 - MOSELEY, I.F. & BULL, W.D. - Summary: computerized transverse axial tomography in epilepsy. Epilepsia 17:339-342,1976.
- 167 - MUSE, K.N.; CETEL, N.S.; FUTTERMAN, L.A. & YEN, S.S.C. - The premenstrual syndrome. Effects of "medical ovariectomy". N. Engl. J. Med. 311:1345-1349,1984.
- 168 - MUSKENS, L.J.J. - Epilepsy. New York, William Wood and Co, 1928. p.235-241
- 169 - MYGIND, K.I.; DAM, M. & CHRISTIANSEN, J. - Phenytoin and phenobarbitone plasma clearance during pregnancy. Acta Neurol. Scand. 54:160-166,1976.

- 170 - NAMBA, H. & SOKOLOFF - Acute administration of high doses of estrogen increases glucose utilization throughout brain. Brain Res. 291:391-394, 1984.
- 171 - NAU, H.; SCHMIDT - GOLLWITZER, M.; KUHNZ, W.; KOCH, S.; HELGE, H. & RATING, D. - Antiepileptic drug disposition, protein binding and progesterone/estradiol serum concentration during pregnancy. In: PORTER, R. J.; WARD, A.A.Jr.; MATTSON, R.H.; DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p. 239-250.
- 172 - NEWMARK, M.E. & PENRY, J.K. - Catamenial epilepsy: a review. Epilepsia 21:281-300, 1980.
- 173 - NEUGEBAUER, R.; ZYBERT, P.; O'CONNOR, P.; HAUSER, W.A.; LEPPIK, I.E.; BERLIN, M.; BREGSTEIN, J.; LAVINE, J.; MICHALOW, M. & WICKS, J. - Reliability and validity of patients' daily seizure and event reports. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A.Jr. & DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p. 535-539.
- 174 - NICOLETTI, F. & MEEK, J.L. - Estradiol benzoate decreases nigral GABAergic activity in male rats. Brain Res. 332:179-183, 1985.
- 175 - NICOLETTI, F.; SPECIALE, C.; SORTINO, M.A.; SUMMA, G.; CARUSO, G.; PATTI, F. & CANONICO, P.L. - Comparative effects of estradiol benzoate, the antiestrogen clomiphene citrate, and the progestin medroxyprogesterone acetate on kainic acid-induced seizures in male and female rats. Epilepsia 26:252-257, 1985.
- 176 - NIEDERMEYER, E. - Epileptic seizure disorders. In: NIEDERMEYER, E.; LOPES DA SILVA, F., ed. - Electroencephalography. Basic Principles, Clinical Applications and Related Fields. Baltimore, Urban & Schwarzenberg, 1987. p. 405-511.
- 177 - OHMAN, R.; WALINDER, J.; BALLDIN, J. & WALLIN, L. - Prolactin response to electroconvulsive therapy. Lancet 2:936-937, 1976.
- 178 - ORME, M.L.E. - The clinical pharmacology of oral contraceptive steroids. Brit. J. Clin. Pharmacol. 14:31-42, 1982.
- 179 - PASTRNAK, M. - The influence of lunar and seasonal periodicity on epileptic seizures. Cesk. Neurol. 30:268-276, 1967.
- 180 - PARTRIDGE, J.C. - Epilepsy and the endocrines. Am. J. Psychiat. 8:137-139, 1928.
- 181 - PEDLEY, T.A. - Interictal epileptiform discharges: discriminating characteristics and clinical correlations. Am. J. EEG Technol. 20:101-119, 1980.

- 182 - PENRY, J.K. - Perspectives in complex partial seizure.  
In: PENRY, J.K. & DALY, D.D., ed. - Complex Partial Seizures and their Treatment. New York, Raven Press, 1975. vol.11, Advance in Neurology, p.1-11.
- 183 - PFAFF, D.W. & McEwen, B.S. - Actions of estrogens and progestins on nerve cells. Science **219**:808-814, 1983.
- 184 - PHELPS, D. - Menstruation. In: VELARDO, J.T., ed. - Essentials of Human Reproduction Clinical Aspects. Normal and Abnormal. New York, Oxford University Press, 1958. p.55-87.
- 185 - PHILBERT, A.; ANDERSEN, J.; RASMUSSEN, S.N.; FLACHS, H. & DAM, M. - Disposition of phenytoin during pregnancy: a pharmacokinetic study. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A. Jr. & DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p.251-257.
- 186 - PHILBERT, A. & DAM, M. - The epileptic mother and her child. Epilepsia **23**:85-99, 1982.
- 187 - PITOT, M. & GASTAUT, H. - EEG changes during the menstrual cycle. Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. **6**:162, 1954.
- 188 - PORTER, R.J. - Epilepsy: 100 Elementary Principles. W.B. Saunders Company Ltd, Philadelphia, 1984.
- 189 - PRITCHARD, P.B.III - Hyposexuality: a complication of complex partial epilepsy. Trans. Am. Neurol. Assoc. **105**:193-195, 1980.
- 190 - PRITCHARD, P.B.III; WANNAMAKER, B.B.; SAGEL, J. & DANIEL, C.M. - Serum prolactin and cortisol levels in evaluation of pseudoepileptic seizures. Ann. Neurol. **18**:87-90, 1985.
- 191 - QUAGLIATO, E.M.A.B. - Forma epiléptica da cisticercose encefálica. Análise de 96 casos. Campinas, 1987. Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.
- 192 - QUESNEY, L.F.; KRIEGER, C.; LEITNER, C.; GLOOR, P. & OLIVIER, A. - Frontal lobe epilepsy: clinical and electrographic presentation. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A. Jr. & DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p.503-508.
- 193 - QUINN, D.L. - Influence of diphenylhydantoin on spontaneous release of ovulating hormone in the adult rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. **119**:982-985, 1965.
- 194 - RAMSAY, R.E. - Effect of hormones on seizure activity during pregnancy. J.Clin. Neurophysiol. **4**:23-25, 1987.

- 195 - RAMSAY, R.E.; PERCHALSKI, R.J.; RESILLEZ, M. & COHEN, H. - Changes in hormone levels and anticonvulsant metabolism during pregnancy. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A.Jr. & DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium New York, Raven Press, 1984. p.233-237.
- 196 - RAMSAY, R.E.; STRAUSS, R.G.; WILDER, B.J. & WILLMORE, L.J.- Status epilepticus in pregnancy: effect of phenytoin malabsorption on seizure control. Neurology 28:85-89,1978.
- 197 - REBATTU, M.M.; MOLLON & SÉDAILLIAN - Epilepsie et fonctions ovariennes. Lyon Med. 131:1028-1030,1922.
- 198 - REID, R.L. & YEN, S.S.C. - Premenstrual syndrome. Am. J. Obstet. Gynecol. 139:85-104,1981.
- 199 - RENNER, K.J.; GERHARDT, G.A. & QUADAGNO, D.M. - Brain catecholamine content during the estrous cycle and in steroid-primed rats. Brain Res. Bull. 12:363-368,1984.
- 200 - REYNOLDS, E.H. & SHORVON, S.D. - Monotherapy or polytherapy for epilepsy? In: CANGER, R.; ANGELERI, F. & PENRY, J.K., ed. - Advances in Epileptology: XIth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1980. p.407-413.
- 201 - RICHENS, A. - Enzyme induction and sex hormones. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A.Jr. & DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p.215-219.
- 202 - ROSCISZEWSKA, D. - The course of epilepsy at the age of puberty in girls. Neurol. Neurochir. Pol. 9:597-602,1975.
- 203 - ROSCISZEWSKA, D. & BUNTNER, B. - Urinary excretion of 17-hydroxycorticosteroids and 17-ketosteroids in women with epileptic seizures in premenstrual period. Neurol. Neurochir. Pol. 9:305-309,1975
- 204 - ROSCISZEWSKA, D.; BUNTNER, B.; GUZ, I. & ZAWISZA, L. - Ovarian hormones, anticonvulsants drugs, and seizures during the menstrual cycle in women with epilepsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 49:47-51,1986.
- 205 - RUPRAH, M.; PERUCCA, E. & RICHENS, A. - Decreased serum protein binding of phenytoin in late pregnancy. Lancet 2:315-317,1980.
- 206 - SAARNI, H.U.; RAUTIO, A.; KARKI, N.T. & SOTANIEMI, E.A. - Disposition of medroxyprogesterone acetate and drug metabolism activity. Res. Com. Chem. Pathol. Pharmacol. 39:251-260,1983.
- 207 - SANCHEZ LONGO, L.P. & GONZALEZ SALDANA, L.E. - Hormones and their influence in epilepsy. Acta Neurol. Lat. Am. 12:29-47,1966.

208 - SANDERS, D.; WARNER, P.; BACKSTROM, T. & BANCROFT, J. - Mood, sexuality, hormones and the menstrual cycle. I. Changes in mood and physical state: description of subjects and method. Psychosomatic Medicine 45:487-501, 1983.

209 - SCHELP, A.O. & SPECIALI, J.G. - Estudo clínico da epilepsia catamenial: tipos clínicos das crises epilépticas. Arg. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 41:152-157, 1983, a.

210 - SCHELP, A.O. & SPECIALI, J.G. - Estudo clínico da epilepsia catamenial: significado da presença de lesão cerebral prévia. Arg. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 41:158-162, 1983, b.

211 - SCHIMIDT, D. - Effect of antiepileptic drugs on estrogen and progesterone metabolism and on oral contraception. In: DAM, M.; GRAM, L. & PENRY, J.K., ed. - Advances in Epileptology: XIIth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1981. p.423-431.

212 - SCHIMIDT, D.; CANGER, R.; CORNAGGIA, C.; AVANZINI, G.; BATTINO, D.; CUSI, C.; BECK-MANNAGETTA, G.; KOCH, S.; RATING, D. & JANZ, D. - Seizure frequency during pregnancy and puerperium. The role of noncompliance and sleep deprivation. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A.Jr. & DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p.221-225.

213 - SCHNATZ, P.T. - Neuroendocrinology and the ovulation cycle - advances and review. Adv. psychosom. Med. 12:4-24, 1985.

214 - SCHOMER, D.L. - Partial epilepsy. N. Engl. J. Med. 309:536-539, 1983.

215 - SCHULTZ-KROHN, W.A.; THOMPSON, J. & HOLMES, G.L. - Effect of systemic estrogen on seizure susceptibility in the immature animal. Epilepsia 27:538-541, 1986.

216 - SELYE, H. - The antagonism between anesthetic steroid hormones and pentamethylenetetrazol (metrazol). J. Lab. Clin. Med. 27:1051-1053, 1942.

217 - SICHLER, D.W. & PIPPENGER, C.E. - Phenobarbital, carbamazepine, primidone and phenitoin: simultaneous determination with on-column methylation (TMPAH). In: PIPPENGER, C.E.; PENRY, J.K. & KUTT, H., ed. - Antiepileptic drugs: quantitative analysis and interpretation. Raven Press, New York, 1978. p.335-338.

218 - SHARF, M.; SHARF, B.; BENTAL, E. & KUZMINSKY, T. - The electroencephalogram in the investigation of anovulation and its treatment by clomiphene. Lancet 1:750-753, 1969.

219 - SHAVIT, G.; LERMAN, P.; KORCZYN, A.D.; KIVITY, S.; BECHAR, M. & GITTER, S. - Phenytoin pharmacokinetics in catamenial epilepsy. Neurology 34:959-961, 1984.

- 220 - SHERWIN, A.L.; LOYND, J.S.; BOCK, G.W. & SOKOLOWSKI, C.D. - Effects of age, sex, obesity, and pregnancy on plasma diphenylhydantoin levels. Epilepsia 15:507-521,1974.
- 221 - SO, E.L. & PENRY, J.K. - Epilepsy in adults. Ann. Neurol. 9:3-16,1981.
- 222 - SOTELO, J.; GURREIRO, V. & RUBIO, F. - Neurocysticercosis: a new classification based on active and inactive forms. A study of 753 cases. Arch. Intern. Med. 145:442-445,1985.
- 223 - SPECIALI, J.G. & SCHELP, A.O. - Métodos contraceptivos e epilepsia: considerações sobre fisiopatologia. Arg. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 41:332-336,1983.
- 224 - SPERLING, M.R.; PRITCHARD, P.B.III; ENGEL, J.Jr.; DANIEL, C. & SAGEL, J. - Prolactin in partial epilepsy: an indicator of limbic seizures. Ann. Neurol. 20:716-722,1986.
- 225 - SPERLING, M.R.; WILSON, G.; ENGEL, J.Jr.; BABB, T.L.; PHELPS, M. & BRADLEY, W. - Magnetic resonance imaging in intractable partial epilepsy: correlative studies. Ann. Neurol. 20:57-62,1986.
- 226 - SPIEGEL, E. - Anticonvulsant effects of desoxycorticosterone, testosterone and progesterone. Fed. Proc. 2:47,1943.
- 227 - SPIEGEL, E. & WYCIS, H. - Anticonvulsant effects of steroids. J. Lab. Clin. Med. 36:947-953,1945.
- 228 - STEVENS, J.R.; LONSBURY, B.L. & GOEL, S.L. - Seizure occurrence and interspike interval. Arch. Neurol. 26:409-419,1972.
- 229 - STITT, S.L. & KINNARD, W.J. - The effect of certain progestins and estrogens on the threshold of electrically induced seizure patterns. Neurology (Minneapolis) 18:213-216,1968.
- 230 - STONE, S.; NAKAMURA, R.M. & MISHELL, D.R.J. - A modified technique for the assay of progesterone in blood using celite column chromatography. Steroids 17:411-422,1971.
- 231 - STRUVE, F.A.; SARAF, K.R.; ARKO, R.S.; KLEIN, D.F. & BECKA, D.R. - Electroencephalographic correlates of oral contraceptive use in psychiatric patients. Arch. Gen. Psychiatry 33:741-745,1976.
- 232 - SUGERMAN, A.A.; deBRUIN, A.T. & ROTH, C.W. - Quantitative EEG changes in the human menstrual cycle. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 1:526-534,1970.
- 233 - SUTER, C. & KLINGMAN, W.O. - Seizure states and pregnancy. Neurology 7:105-118,1957.
- 234 - TARTARA, A.; MANNI, R.; DELODOVICI, M.L.; BONURA, M.L. & MURIALDO, G. - Pituitary function, testosterone, and SHBG levels in treated epileptic male subjects. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A.Jr. & DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p.209-214.

235 - TAYLOR, G.W.; THOMPSON, J.L. & HOLMES, G.L. - Effect of testosterone on the development of seizures in the immature animal. Epilepsia 27:609-610,1986.

236 - TERASAWA, E. & TIMIRAS, P.S. - Electrical activity during the estrous cycle of the rat; cyclic changes in limbic structures. Endocrinology 83:207-216,1968.

237 - TIMIRAS, P.S. - Role of hormones in development of seizures. In: JASPER, H.H.; WARD, A.A.Jr. & POPE, A., ed. - Basic Mechanisms of the Epilepsies. Boston, Little Brown,1969. p.727-736.

238 - TIMIRAS, P.S. & HILL, H.F. - Hormones and epilepsy. In: GLASER, R.H.; PENRY, J.K. & WOODBURY, D.M., ed. - Antiepileptic Drugs: Mechanisms of Action. New York, Raven Press, 1980. p.655-666.

239 - TOONE, B.K.; EDEH, J.; FENWICK, P.; GRANT, R.; NANJEE, N.; PURCHES, A.C. & WHEELER, M. - Hormonal and behavioural changes in male epileptics. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A.Jr. & DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p.283-289.

240 - TOONE, B.K.; WHEELER, M. & FENWICK, P.B.C. - Sex hormone changes in male epileptics. Clin. Endocrinol. 12:391-395,1980.

241 - TRAVERS, R.D.; REYNOLDS, E.H. & GALLAGHER, B.B. - Variation in response to anticonvulsants in a group of epileptic patients. Arch. Neurol. 27:29-33,1972.

242 - TRIMBLE, M.R. - Serum prolactin in epilepsy and hysteria. Br. Med. J. 2:1682,1978.

243 - TRIMBLE, M.R.; DANA-HAERI, J.; OXLEY, J. & BAYLIS, P.H. - Some neuroendocrine consequences of seizures. In: PORTER, R.J.; MATTSON, R.H.; WARD, A.A.Jr. & DAM, M., ed. - Advances in Epileptology: XVth Epilepsy International Symposium. New York, Raven Press, 1984. p.201-208.

244 - TSANACLIS, L.M. & GARCIA, T.G. - Determinação dos níveis plasmáticos do ácido valpróico (ácido dipropilacético) por cromatografia em fase gasosa. Arg. Neuro-Psiquiat. (São Paulo) 39:301-304,1981.

245 - VAITUKAITIS, J.L. - Premenstrual syndrome. N.Engl. J. Med. 311:1371-1373,1984.

246 - VAN WIERINGEN, A.; BINNIE, C.D.; DE BOER, P.T.E.; VAN EMDE BOAS, W.; OVERWEG, J. & DE VRIES, J. - Electroencephalographic findings in antiepileptic drug trials: a review and report of 6 studies. Epilepsy Res. 1:3-15,1987.

- 247 - VELARDO, J.T. - Endocrines and reproduction. In: VELARDO, J.T., ed. - Essential of Human Reproduction: Clinical Aspects. Normal and Abnormal. New York, Oxford University Press, 1958. p.3-21.
- 248 - VICTOR, A.; LUNDBERG, P.O. & JOHANSSON, E.D.B. - Induction of sex hormones binding globulin by phenytoin. Br. Med. J. 11:934-935,1977.
- 249 - VOGEL, W.; BROVERMAN, D.M. & KLAIBER, E.L. - EEG responses in regularly menstruating women and in amenorrheic women treated with ovarian hormones. Science 172:388-391,1971.
- 250 - WEBBER, M.P.; HAUSER, W.A.; OTTMAN, R. & ANNEGERS, J.F. - Fertility in persons with epilepsy: 1935-1974. Epilepsia 27:746-752,1986.
- 251 - WERBOFF, J. & CORCORAN, J.B. - Effects of sex hormone manipulation on audiogenic seizures. Am. J. Physiol. 201:830-832,1961.
- 252 - WERBOFF, J.; HEDLUND, L. & HAVLENA, J. - Audiogenic seizures in adult male castrated rats treated with various hormones. Gen. Comp. Endocrinol. 3:389-397,1963.
- 253 - WEST, J. & WEST, E.D. - The electroencephalogram and personality of women with headaches on oral contraceptives. Lancet 1:1180-1182,1966.
- 254 - WILLIAMS, J.W.; LUDERS, H.O.; BRICKNER, A.; GOORMASTIC, M. & KLASS, D.W. - Interobserver variability in EEG interpretation. Neurology 35:1714-1719,1985.
- 255 - WILLIAMSON, P.D.; SPENCER, D.D.; SPENCER, S.S.; NOVELLY, R.A. & MATTSON, R.H. - Complex partial seizures of frontal lobe origin. Ann. Neurol. 18:497-504,1985.
- 256 - WILLIAMSON, P.D.; WIESER, H. & DELGADO-ESCUETA, A.V. - Clinical characteristic of partial seizures. In: ENGEL, J.Jr., ed. - Surgical Treatment of the Epilepsies. New York, Raven Press, 1987. p.101-120.
- 257 - WOOLLEY, D.E. & TIMIRAS, P.S. - Estrous and circadian periodicity and electroshock convulsions in rats. Am. J. Physiol. 202:379-382,1962,a.
- 258 - WOOLLEY, D.E. & TIMIRAS, P.S. - The gonad-brain relationship: effects of female sex hormones on electroshock convulsions in the rat. Endocrinology 70:196-209,1962,b.
- 259 - WRIGHT, K.; ROBINSON, H.; COLLINS, D.C. & PREEDY, J.R.K. - Investigation of a radioimmunoassay for plasma estrone and estradiol-17 beta in males and nonpregnant females. Comparison with an independent method using fluorimetry. J. Clin. Endocr. Metab. 36:165-173,1973.



260 - YERBY, M.; KOEPESELL, T. & DALING, J. - Pregnancy complications and outcomes in a cohort of women with epilepsy. Epilepsia **26**:631-635,1985.

261 - YONG, D.D. & REAME, N. - Psychoendocrinology and the menstrual cycle. Adv. psychosom. Med. **12**:25-34,1985.

262 - ZIMMERMAN, A.W.; HOLDEN, K.R.; REITER, E.O. & DE KABAN, A.S. - Medroxyprogesterone acetate in the treatment of seizures associated with menstruation. J. Pediatr. **83**:961-963,1973.

Os periódicos indexados foram citados segundo as abreviações preconizadas pela "List of Journals Indexed in Index Medicus", publicado pela National Library of Medicine, edição de 1986, com exceção do periódico Arquivos de Neuro-psiquiatria (São Paulo), cuja abreviação seguiu as normas propostas pelos editores.

**A P E N D I C E**

## QUADRO 1

## IDENTIFICAÇÃO, IDADE, COR, TEMPO DE DOENÇA E IDADE DE INÍCIO

Nº CASO	INICIAIS	RG/HC	IDADE (ANOS)	COR	TEMPO DE DOENÇA	INÍCIO DOENÇA
01	CR	01.06.00	31	Bca	26	05
02	MLXP	08.44.43	19	Bca	15	04
03	RCLM	06.27.54	47	Bca	43	04
04	ZQ	01.39.61	37	Bca	24	13
05	JL	08.33.71	36	Bca	14	22
06	VLO	04.19.23	25	Bca	16	09
07	SAR	05.44.27	21	Bca	13	08
08	MLV	05.77.17	29	Bca	13	16
09	MES	07.78.09	28	Bca	15	13
10	MGS	01.46.10	30	Bca	24	06
11	CJS	03.36.68	18	Bca	17	01
12	ACS	03.69.53	42	Pda	30	12
13	LLM	11.41.41	33	Bca	12	11
14	MIM	05.65.87	16	Bca	13	03
15	RAC	11.39.74	28	Bca	16	12
16	CFMZ	08.41.50	28	Bca	26	02
17	ORS	08.39.46	26	Pda	24	02
18	MDM	07.05.62	23	Bca	03	02
19	IFSA	08.27.58	22	Bca	22	0*
20	AS	07.02.15	43	Bca	39	04
21	SRM	09.13.91	17	Bca	06	11
22	RMJBS	01.13.15	28	Bca	07	21
23	MTST	01.89.12	37	Bca	21	16
24	DFM	07.69.65	23	Bca	17	06
25	AMU	04.16.75	45	Pta	39	06
26	APL	08.21.73	29	Pta	16	13
27	ZS	11.65.17	26	Bca	23	03
28	DAS	09.70.22	29	Bca	16	13
29	MMM	08.21.69	17	Bca	11	06
30	TS	08.41.03	22	Bca	12	10
31	ECB	12.96.35	20	Bca	09	11
32	DAC	07.98.62	16	Bca	16	0*
33	MVSO	13.89.44	30	Bca	03	27
34	MZGR	06.78.68	29	Bca	21	08
35	TFD	06.75.80	40	Bca	17	23
36	HAQ	14.14.34	27	Bca	21	06
37	MM	13.60.76	17	Bca	15	02
38	CCC	04.44.09	36	Bca	34	02
39	VNT	14.76.10	33	Bca	20	13
40	RMS	03.59.72	22	Bca	14	08

QUADRO 1 (continuação)

Nº CASO	INICIAIS	RG/HC	IDADE (ANOS)	COR	TEMPO DE DOENÇA	INÍCIO DOENÇA
41	CB	04.04.19	28	Pda	18	10
42	TFS	11.65.31	33	Bca	32	01
43	ABSM	13.09.46	46	Bca	42	04
44	MLFL	14.01.29	23	Bca	09	14
45	MNR	12.57.05	34	Bca	23	11
46	BCGS	13.44.67	30	Bca	15	15
47	RZS	10.48.30	28	Bca	04	24
48	RLMR	13.37.10	34	Bca	31	03
49	VC	06.03.52	24	Bca	23	01
50	SMS	09.13.89	22	Bca	20	02
51	SM	08.72.58	17	Bca	10	07
52	MBF	11.70.01	36	Pta	18	18
53	ASR	03.30.94	25	Bca	12	13
54	VS	14.54.93	17	Pda	16	01
55	AMO	13.75.29	29	Bca	06	26
56	MEA	15.27.30	33	Bca	32	01
77	KCC	15.06.74	17	Bca	14	03
58	MJS	15.56.32	36	Bca	08	28
59	MAS	12.62.57	26	Bca	06	20
60	EGFN	04.25.16	29	Bca	09	20
61	LFF	15.21.16	19	Bca	12	07
62	AFPMC	15.70.15	23	Bca	09	14
63	MCRJ	13.60.83	25	Bca	10	15
64	WAR	10.61.17	17	Bca	01	16
65	MAR	16.53.33	18	Bca	13	05
66	MAMRZ	14.93.37	33	Bca	17	16
67	IFC	13.14.75	21	Pda	17	04
68	IZR	03.92.44	45	Bca	15	30
69	MHLS	14.93.58	29	Bca	28	01
70	NAMS	14.27.31	32	Bca	29	03
71	MAJ	15.49.44	30	Bca	09	21
72	NS	14.93.60	36	Bca	12	24
73	ADZZ	14.09.04	41	Bca	14	27
74	EAS	05.49.48	39	Pta	39	0x
75	ELS	14.65.39	29	Bca	24	05
76	ICSR	16.46.22	26	Bca	23	03
77	NSA	16.46.37	31	Pda	17	14
78	SHS	08.94.31	17	Bca	04	13
79	GCJ	14.32.65	34	Bca	21	17
80	SZ	17.23.38	23	Bca	05	18

RG/HC: Registro no Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Bca = Branca      Pda = Parda      Pta = Preta

0x = No primeiro ano de vida

## QUADRO 2

## MENARCA, SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL E DISMENORRÉIA

Nº CASO	MENARCA*	SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL	DISMENORRÉIA
01	13	+	+
02	13	+	-
03	11	-	+
04	x 12	-	+
05	13	+	-
06	x 09	+	-
07	12	+	-
08	14	+	+
09	12	+	+
10	13	+	+
11	12	+	-
12	14	-	+
13	12	+	+
14	11	+	+
15	12	-	+
16	12	+	+
17	14	-	-
18	15	+	+
19	12	+	+
20	**	**	**
21	11	+	+
22	13	+	-
23	13	-	-
24	12	-	-
25	11	+	-
26	13	+	-
27	15	+	+
28	14	+	+
29	10	+	+
30	12	+	+
31	11	+	-
32	12	+	+
33	14	+	+
34	13	-	-
35	17	+	+
36	14	+	-
37	11	+	+
38	10	+	-
39	13	+	+
40	12	+	+
41	x 10	+	+
42	12	+	+
43	16	+	-
44	14	+	+
45	11	+	+

QUADRO 2 (continuação)

Nº CASO	MENARCA*	SÍNDROME PRÉ-MENSTRUAL	DISMENORRÉIA
46	14	+	+
47	12	+	+
48	13	+	-
49	12	+	-
50	11	+	-
51	14	+	+
52	13	+	-
53	13	+	-
54	14	+	+
55	16	+	-
56	16	+	-
57	13	+	+
58	14	+	-
59	13	+	+
60	12	+	+
61	11	+	+
62	09	+	+
63	**	**	**
64	14	+	+
65	12	-	-
66	10	+	+
67	15	+	-
68	15	+	-
69	14	+	+
70	16	+	-
71	11	+	+
72	10	+	-
73	13	+	-
74	12	-	-
75	13	+	+
76	11	+	+
77	14	+	-
78	11	-	-
79	13	-	-
80	13	-	-

+ = presente

- = ausente

\* = idade em anos

\*\* = dado não disponível

x = primeira crise na menarca

## QUADRO 3

## DIVISÃO EM GRUPOS, CICLOS REGULARES, IRREGULARES E CRISES EPILEPTICAS

Nº CASO	GRUPOS	CICLOS REGULARES	CICLOS IRREGULARES	TOTAL CICLOS	TOTAL CRISES
01	A I	14	03	17	243
02	A I	19	10	29	199
03	B I	01	--	01	6
04	B I	03	--	03	20
05	A I	20	03	23	181
06	A I	08	--	08	10
07	B II	03	07	10	6
08	B II	08	--	08	2
09	A II	18	02	20	86
10	A II	17	01	18	17
11	A I	18	--	18	63
12	A I	19	04	23	61
13	B II	05	02	07	10
14	B I	01	--	01	408
15	B I	06	01	07	
16	A I	24	02	26	128
17	B II	02	01	03	1
18	A I	10	01	11	12
19	A I	14	--	14	225
20	B II	01	--	01	20
21	A I	24	--	24	5
22	A I	11	02	13	15
23	A I	12	05	17	47
24	A I	09	--	09	95
25	A I	06	04	10	54
26	B I	04	--	04	10
27	A II	22	02	24	15
28	A I	16	01	17	158
29	A I	08	06	14	420
30	A I	17	01	18	49
31	A I	07	--	07	38
32	A I	22	--	22	108
33	A I	12	02	14	744
34	A II	25	02	27	152
35	A I	18	--	18	10
36	B I	01	01	02	12
37	B II	11	01	12	22
38	B II	04	03	07	11
39	A I	14	01	15	26
40	A II	15	--	15	23
41	B II	10	--	10	3
42	A I	23	01	24	863
43	B I	05	02	07	6
44	B I	02	03	05	6
45	A II	13	--	13	262

QUADRO 3 (continuação)

Nº CASO	GRUPOS	CICLOS REGULARES	CICLOS IRREGULARES	TOTAL CICLOS	TOTAL CRISES
46	A I	05	02	07	36
47	A II	03	--	13	65
48	A I	05	02	07	17
49	A II	14	01	15	54
50	B II	06	02	08	-
51	B II	09	02	11	-
52	A I	09	03	12	25
53	B II	--	02	02	-
54	A I	12	02	14	25
55	A I	12	--	12	84
56	B I	03	02	05	13
57	B II	06	02	08	3
58	B II	01	--	01	4
59	B II	06	--	06	5
60	B I	02	02	04	2
61	A II	11	--	11	10
62	B I	03	--	03	48
63	B I	05	01	06	3
64	A II	06	01	07	25
65	B I	04	01	05	10
66	B I	05	02	07	9
67	A I	06	02	08	60
68	A II	08	02	10	7
69	B I	06	--	06	13
70	A I	09	--	09	14
71	A I	07	--	07	12
72	B I	02	--	02	12
73	A I	12	01	13	119
74	A I	14	--	14	28
75	A I	09	01	10	23
76	B I	--	02	02	-
77	B I	--	01	01	-
78	B II	01	--	01	-
79	A II	09	01	10	46
80	B I	03	01	04	13

GRUPO A: Pacientes com 5 ou mais ciclos regulares contendo crises.

GRUPO B: Pacientes com 1 a 4 ciclos regulares contendo crises.

I - Pacientes que previamente notaram piora, ainda que eventual, das crises no período ao redor da menstruação.

II - Pacientes que negavam a relação acima.



**QUADRO 4**  
**CLASSIFICAÇÃO DAS CRISES EPILEPTICAS**

Nº CASO	TIPOS DE CRISES	EEG
01	CPS (M) + CPC + CTCG	III OARTAD - OLIRTD
02	CPS (M) + CPC + CTCG	III CE-OLG max. RTD OLIRTE e D
03	CPS (AU) + CPC + CTCG	III OARFTE e D
04	CPS (AU) + CPC + CTCG	III OARTAD
05	CPC	III OARTAD
06	CPC + CTCG	III OARTAE e D
07	CPC + CTCG	III CE-OLG max. F - OLIG
08	CPS (M) + CPC + CTCG	III OARTE - OLIRTE
09	CPS (M+AU) + CPC + CTCG	III OARTE - OLIRTE e D
10	CPC + CTCG	III OARTE OLIRTE
11	CPS (M+AU) + CPC + CTCG	III ES e OARTD - OLIRTD
12	CPC + CTCG	II OLIG e ALF
13	CPS (AU) + CPC + CTCG	III ESRTAD - OLIRTD e E
14	CA + CTCG	III CE-OL 3-4 Hz
15	CPS (AU) + CPC	Normal
16	CPS (M) + CPC + CTCG	III ES e OARTA E
17	CPS (AU) + CPC + CTCG	III OARTAD OLIRTD e E
18	CPS (M) + CPC + CTCG	III OARTE
19	CPS (AU) + CPC + CTCG	III OARFTE + OLIRFTE e D
20	CPS (AU) + CPC + CTCG	III ESROE + ALF
21	CTCG	III CEOL 3Hz
22	CPC + CTCG	Normal
23	CPC + CTCG	III OARTE + OLC*ARTE + ALF e E
24	CPS (M) + CPC + CTCG	III OARTD + OLIRTD + OLIG
25	CPS (AU) + CPC + CTCG	III OARTAE - OLIRTAE
26	CPC + CTCG	Normal
27	CPC + CTCG	III OARFTE + OLIRFTE
28	CPC + CTCG	III OARTD e E + OLIRTD e E
29	CPS (PS) + CPC + CTCG	III OARFCD e E
30	CPC + CTCG	III OLIRFTE e D + OLIG
31	CPS (M,PS) + CPC + CTCG	Normal
32	CPS (M,S) + CPC + CTCG	II OLIRFTE e D
33	CPS (M,PS) + CPC + CTCG	III OART e OD + OLIROD
34	CPS (M,PS) + CPC	III OARFTD + OLRFTD
35	CPC + CTCG	II OLIRTE
36	CPS (AU) + CPC + CTCG	III OARTE + OLIRTE
37	CPS (AU) + CPC + CTCG	III OARTD + OLIRFE e D
38	CPS (PS) + CPC	III OARFTD + OLIRFTD
39	CPC + CTCG	III OARTE + OLIRTE e D
40	CP + (cl clinicamente apenas CTCG)	III OARFTE + OLIRFTE
41	CPC + CTCG	III OARTD e E + OLIRTD e E
42	CPC + CTCG	III OARTD + OLIRTD
43	CPS (S) + CPC + CTCG	Normal
44	CPS (S) + CPC + CTCG	III OARFD/E+OARFTD/E+OLIRFTD/E
45	CPS (M+AU+PS) + CPC + CTCG	III OARTD + OLIRTD
46	CPC + CTCG	II OLIRTD e E + OLIG
47	CPC + CTCG	II OLIRTD
48	CPC + CTCG	III ES e ORTE
49	CPS (M+S+AU+PS) + CPC + CTCG	III OARFTD + OLIRFTD

**QUADRO 4** (continuação)

Nº CASO	TIPOS DE CRISES	EEG
50	CA + CTCG	III CE-OL 3,0-4,5 Hz
51	CA	III CE-OL 4-5 Hz
52	CPS (M) + CPC + CTCG	III OARTD e E + OLIRTD e E
53	CA + CTCG	III CE-OL 3,5 Hz max. D
54	CPS (M) + CPC + CTCG	III ES e OARFD/E+OLIRTD/ES+OARTE
55	CPS (PS) + CPC + CTCG	III OARFTE e D + OLIRFTE e E
56	CPS (M) + CPC + CTCG	III OARFD + OLIRTD
57	CA (?) + CTCG	II OLIG + OLIFTD e E
58	CPS (AU) + CPC + CTCG	III OARTE + OLIFTE e D
59	CPC + CTCG	II OLIRTE e D
60	CPS (S) + CPC + CTCG	II OLIRTE
61	CPS (M) + CTCG	II OLIRTD
62	CPS (M) + CPC + CTCG	II OLIRFTE e D
63	CPS (P) + CPC + CTCG (?)	III OARTD e E + OLIRTD e E
64	CPC + CTCG (?)	III OARTE + OLIRTE
65	CPC + CTCG	III OARTD + OLIRFTD
66	CPS (PS) + CPC + CTCG	III OARTE + OLIFTE
67	CPS (M) + CTCG	III OLIRTE + OLIG max.E + CE-OLG
68	CP + (cl clinicamente apenas CTCG)	II OLIRFTE e D
69	CPS (M) + CPC + CTCG (mais à E)	III ES e OARFTE + OLIRFTE
70	CPS (M+AU) + CPC + CTCG	II OLIRTD
71	CPS (M) + CPC + CTCG	III OARTE/ D+OLIRTE/ D+OLC*RFTE
72	CPS (AU) + CPC + CTCG	II OLIRTE
73	CPS (AU) + CPC + CTCG	III OARTE e D + OLIRTE e D
74	CPC + CTCG	III OARFTD + OLIRFTD
75	CPC + CTCG	III ES e OARFD + ERO bilateralmente + CE-OLG + OLIRTE e D
76	CPS (M+PS) + CPC + CTCG	III OARFTE + OLIRTE e D
77	CPS (AU) + CPC + CTCG	III ES e OARFTE + OLIRFTE e D
78	CPC + CTCG	III OARTE e D + OLIRTE e D
79	CPC	Normal
80	CPS (AU) + CPC	III OARTD + OLIRTD

CPS = Crise Parcial Simples  
 CPC = Crise Parcial Complexa  
 CTCG = Crise Tônica ou Clônica ou Tônico-Clônica  
 CA = Crise Ausência

CE-OL = Complexos Espícula Onda-Lenta

OA = Ondas Agudas

ES = Espículas

R = Região

C = Central

OL = Ondas Lentas

F = Frontal

P = Parietal

O = Occipital

T = Temporal

D = Direita

E = Esquerda

max. = Máximo

(?) = Duvidoso

**TIPOS DE CPS**

M = Motora

S = Sensitiva

AU = Autonômica

PS = Psíquica

Cx = Contínua

I = Intermitente

A = Anterior

G = Generalizada

AL = Atividade Lenta de Fundo

II = Anormalidade Grau II

III = Anormalidade Grau III

**QUADRO 5**  
**ETIOLOGIA, EXAME NEUROLÓGICO, TCC E ANTECEDENTES**

Nº CASO	ETIOLOGIA PROVAVEL	EXAME NEUROLÓGICO	TCC	ANTECEDENTES OU OUTROS ACHADOS DE INTERESSE
01	Neurocisticercose	Normal	Calcificação nodular região temporal E	LCR: normal RX Crânio: calcificação região temporal E
02	?	Monoparesia crural E	Atrofia cerebelar	LCR: normal RX Crânio: normal
03	Neurocisticercose	Normal	Não realizado	LCR: normal RX Crânio: calcificação região frontal D
04	?	Normal	Não realizado	Pai, mãe e 8 irmãos de uma prole de 9 tiveram crises epil. LCR: normal RX Crânio: normal
05	Neurocisticercose	Normal	Calcificações múltiplas e bilaterais	LCR: 52 mg proteína RX Crânio: calcificações
06	? Acentuação pós-traumática	Normal	Discreta atrofia cortical difusa	Trauma crânio-encefálico grave (8 dias em coma) convulsão febril 2 anos LCR: normal RX Crânio: normal
07	?	Normal	Normal	Tia e avó paterna com convulsões LCR: normal RX Crânio normal
08	?	Normal	Normal	LCR: normal RX Crânio: normal
09	?	Normal	Discreto alargamento de sulcos corticais parietais	LCR: normal RX Crânio: normal
10	?	Normal	Hemiatrofia cerebral e craniana à D + nódulos calcificados fronto-parietais à D	Hemiparesia pós-crítica (fenômeno de Todd) LCR: normal RX Crânio: hiperostose frontal interna
11	Neurocisticercose	Normal	Calcificação puntiforme em polo frontal D	LCR: normal RX Crânio: discreta microcefalia segundo dados normativos de Taveras
12	?	Discreto rebaixamento mental	Calcificação puntiforme na região temporal D	LCR: normal RX Crânio: normal
13	?	Normal	Normal	LCR: normal

QUADRO 5 (continuação)

Nº CASO	ETIOLOGIA PROVAVEL	EXAME NEUROLÓGICO	TCC	ANTECEDENTES OU OUTROS ACHADOS DE INTERESSE
14	? Pós-traumática	Normal	Não realizado	Filha adotiva. Trauma crânio-encefálico com perda de consciência na idade de início das crises (4 anos) LCR: normal
15	?	Normal	Não realizado	LCR: normal RX Crânio: normal
16	Neurocisticercose	Normal	Calcificações regiões frontal D e parietal E	LCR: normal RX Crânio: normal
17	?	Normal	Não realizado	LCR: normal RX Crânio: normal
18	?	Normal	Não realizado	Um irmão e uma irmã com convulsões que se iniciaram aos 19 e 21 anos LCR: normal RX Crânio: normal
19	?	Hemiparesia D	Calcificação núcleo caudado E	LCR: normal
20	?	Normal	Não realizado	LCR: normal RX Crânio: normal
21	?	Normal	Normal	Uma irmã com crises de ausência e uma irmã com CTCC RX Crânio: normal
22	?	Normal	Normal	LCR: 53 mg % RX Crânio: normal
23	?	Normal	Não realizado	LCR: normal RX Crânio: normal
24	Sequela de Encefalite	Normal	Não realizado	Encefalite aos 7 anos, após o que se iniciaram as crises LCR: normal
25	?	Normal	Normal	LCR: normal RX Crânio: normal
26	?	Normal	Normal	LCR: normal RX Crânio: normal

QUADRO 5 (continuação)

Nº CASO	ETIOLOGIA PROVÁVEL	EXAME NEUROLÓGICO	TCC	ANTECEDENTES OU OUTROS ACHADOS DE INTERESSE
27	?	Normal	Normal	LCR: normal RX Crânio: normal
28	Neurocisticercose	Normal	Calcificação puntiforme região frontal D	LCR: normal RX Crânio: normal
29	Neurocisticercose	Normal	Calcificação única grande região parietal E	LCR: normal RX Crânio: calcificação intracerebral
30	?	Normal	Normal	Convulsão febril aos 2 anos LCR: normal RX Crânio: normal
31	Paralisia cerebral	Síndrome cerebelar global + síndrome piramidal bilateral	Não realizado	Parto hospital problemático RX Crânio: normal
32	?	Normal	Área hipodensa hipocaptante na região parietal posterior D	LCR: normal RX Crânio: normal
33	?	Normal	Normal	LCR: normal RX Crânio: calcificação intraorbitária
34	Neurocisticercose	Normal	Calcificação puntiforme na convexidade parietal D	LCR: normal RX Crânio: normal
35	?	Normal	Normal	LCR: normal RX Crânio: normal
36	Pós-traumática	Normal	Não realizado	Trauma crânio encefálico com perda de consciência por 2 h e 1/2 na infância LCR: normal RX Crânio: normal
37	?	Normal	Não realizado	LCR: normal RX Crânio: normal
38	?	Normal	Não realizado	RX Crânio: normal
39	Neurocisticercose	Normal	Calcificações múltiplas bilateralmente	LCR: normal RX Crânio: normal

QUADRO 5 (continuação)

Nº CASO	ETIOLOGIA PROVAVEL	EXAME NEUROLÓGICO	TCC	ANTECEDENTES OU OUTROS ACHADOS DE INTERESSE
40	?	Normal	Não realizado	LCR: normal RX Crânio normal
41	?	Normal	Normal	Diabética insulino-dependente desde 19 anos LCR: normal RX Crânio: normal
42	Neurocisticercose	Normal	Calcificação puntiforme parietal D	RX Crânio: calcificação região parietal
43	?	Normal	Normal	Hipertensão arterial leve LCR: 43 mg %, Pandy positivo
44	?	Normal	Não realizado	Mãe e irmão tiveram convulsões RX Crânio: normal
45	Neurocisticercose	Normal	Calcificação puntiforme parieto-occipital D	8 gestações: 5 natimortos (4-7 meses de gravidez); 3 nasceram vivas com morte aos 3, 4 e 9 meses. (2 com morte súbita, 1 com malformações de linha média facial) LCR: normal
46	?	Normal	Normal	Irmã com convulsões RX Crânio: velamento de seios frontais, hiperostose de tábuas e ossa frontal interna
47	Neurocisticercose	Normal	Calcificação puntiforme nos limites do estriado com cápsula externa à D e lobo parietal E	LCR: normal RX Crânio: normal
48	?	Normal	Normal	Pai e 3 irmãos (toda a família) tem convulsões LCR: normal RX Crânio: normal
49	?	Normal	Normal	LCR: normal RX Crânio: normal
50	?	Normal	Não realizado	Uma irmã com CTCC, e uma irmã com crises de ausência RX Crânio: normal
51	?	Normal	Não realizado	Uma irmã com CTCC, e uma irmã com crise de ausência e CTCC LCR: normal

QUADRO 5 (continuação)

Nº CASO	ETIOLOGIA PROVÁVEL	EXAME NEUROLÓGICO	TCC	ANTECEDENTES OU OUTROS ACHADOS DE INTERESSE
52	?	Normal	Normal	Mãe tinha convulsões LCR: 8 células (86,6 % linfócitos, 13,4 % monócitos) RX Crânio: normal
53	?	Normal	Normal	LCR: normal RX Crânio: normal
54	Neurocisticercose	Normal	Calcificação puntiforme região frontal D	LCR: normal RX Crânio: normal
55	?	Normal	Não realizado	LCR: normal RX Crânio: normal
56	?	Normal	Não realizado	LCR: normal RX Crânio: normal
57	?	Normal	Normal	LCR: normal RX Crânio: normal
58	?	Normal	Normal	RX Crânio: normal
59	?	Normal	Normal	LCR: normal
60	?	Normal	Normal	LCR: normal RX Crânio: normal
61	Neurocisticercose	Normal	Calcificação puntiforme parietal para-sagital E	Irmã mais velha teve convulsão na infância RX Crânio: normal
62	Neurocisticercose	Normal	Calcificação na região parietal profunda D	Sofreu interrupção da gravidez no 8º mes por estado de mal epiléptico RX Crânio: normal
63	Neurocisticercose	Normal	Nódulo hiperatenuante temporo-parieto-occipital E	RX Crânio: múltiplas calcificações intracranianas
64	?	Normal	Normal	LCR: normal RX Crânio: normal
65	?	Normal	Normal	Irmã com convulsões até à 5 anos LCR: normal RX Crânio: normal
66	? Cisto x AVC	Normal	Área de hipotenuação parietal E na convexidade	LCR: normal RX Crânio: normal

QUADRO 5 (continuação)

Nº CASO	ETIOLOGIA PROVAVEL	EXAME NEUROLÓGICO	TCC	ANTECEDENTES OU OUTROS ACHADOS DE INTERESSE
67	Neurocisticercose	Normal	Calcificação múltiplas bilaterais	Irmão com convulsões LCR: normal RX Crânio: normal
68	?	Normal	Normal	LCR: normal RX Crânio: normal
69	Neurocisticercose	Normal	Calcificação múltiplas bilaterais	LCR: normal RX Crânio: calcificação região parietal D
70	?	Normal	Não realizado	LCR: normal RX Crânio: normal
71	?	Normal	Não realizado	LCR: normal RX Crânio: normal
72	Pós-traumática	Normal	Normal	Aos 16 anos acometida por relâmpago ficou uma noite em coma e sem falar 1 semana RX Crânio: normal
73	? Pós-traumática (?)	Normal	Não realizado	Trauma crânio-encefálico com perda de consciência 2 anos antes do início das crises LCR: normal RX Crânio: normal
74	?	Normal	Normal	LCR: normal RX Crânio: normal
75	?	Normal	Normal	LCR: normal RX Crânio: normal
76	Neurocisticercose	Normal	Calcificações múltiplas bilaterais	LCR: normal RX Crânio: Calcificações múltiplas
77	Neurocisticercose	Normal	Calcificações puntiformes na região frontal e parietal D	LCR: normal RX Crânio: normal
78	?	Normal	Normal	LCR: normal RX Crânio: normal
79	?	Normal	Não realizado	LCR: normal RX Crânio: normal
80	Neurocisticercose	Normal	Calcificações puntiformes nas regiões frontal parietal e parieto-occipital D	LCR: normal RX Crânio: calcificações múltiplas

? = desconhecida



**QUADRO 6**  
**FREQUÊNCIA DAS CRISES**

Nº CASO	Nº CRISES	CICLOS REGULARES	FREQUÊNCIA (CRISES/CICLO)
01	243	14	17,35
02	199	19	10,47
03	6	1	6,00
04	20	3	6,66
05	181	20	9,05
06	10	7	1,42
07	6	3	2,00
08	2	2	1,00
09	86	17	5,05
10	17	10	1,70
11	63	18	3,50
12	61	12	5,08
13	10	1	10,00
14	408	1	408,00
16	128	24	5,33
17	1	1	1,00
18	12	5	2,40
19	225	14	16,07
20	20	1	20,00
21	5	5	1,00
22	15	7	2,14
23	47	12	3,91
24	95	10	9,50
25	54	6	9,00
26	10	4	2,50
27	15	10	1,50
28	158	16	9,87
29	420	8	52,50
30	49	16	3,06
31	38	7	5,42
32	108	15	7,20
33	744	12	62,00
34	152	25	6,08
35	10	7	1,42
36	12	1	12,00
37	22	4	5,50
38	11	3	3,66
39	36	12	2,16
40	23	10	2,30

QUADRO 6 (continuação)

Nº CASO	Nº CRISES	CICLOS REGULARES	FREQUÊNCIA (CRISES/CICLO)
41	3	3	1,00
42	863	23	37,52
43	6	3	2,00
44	6	1	6,00
45	262	13	20,15
46	36	5	7,20
47	65	13	5,00
48	17	5	3,40
49	54	11	4,90
52	25	5	5,00
54	25	12	2,08
55	84	12	7,00
56	13	3	4,33
57	3	2	1,50
58	4	1	4,00
59	5	3	1,66
60	2	1	2,00
61	10	7	1,42
62	48	3	16,00
63	3	2	1,50
64	25	6	4,16
65	10	4	2,50
66	9	4	2,25
67	60	6	10,00
68	7	6	1,16
69	3	2	1,50
70	14	7	2,00
71	12	5	2,40
72	12	2	6,00
73	119	12	9,91
74	28	14	2,00
75	23	8	2,87
79	46	9	5,11
80	13	3	4,33

## QUADRO 7

## MEDICAÇÃO ANTIEPILEPTICA

NºCASO	OCASIAO DA MONITORIZACAO SÉRICA	CONSULTA ANTERIOR A ABRIL/87
01	CBZ-800 + F-100	(10/84) CBZ-1200 + F-100 (03/87)
02	DPH-400	(10/84) DPH-400 + CBZ-600 (02/87)
03	CBZ-400 + DPH-400	(10/84) DPH-400 + CNZ-4 (03/87)
04	CBZ-600 + PMD-750	(10/84) CBZ-600 + PMD-750 (11/84)
05	CBZ-1000	(11/84) CBZ-1000 + F-100 (01/87)
06	CBZ-600 + F-150	(10/84) CBZ-1200 (02/87)
07	CBZ-800 + VPA-500	(12/84) CBZ-1000 + VPA-1000 (03/87)
08	CBZ-600	(12/84) CBZ-800 (08/86)
09	CBZ-600 + PMD-250	(12/84) CBZ-1200 (03/87)
10	F-150	(12/84) DPH-400 (02/87)
11	CBZ-600 + F-100	(02/85) CBZ-800 + F-50 + CNZ-1 (01/87)
12	DPH-300 + F-100	(02/85) DPH-300 + CNZ-1 (01/87)
13	CBZ-1200	(03/85) CBZ-1200 (03/87)
14	VPA-500	(03/85) VPA-1500 (03/85)
15	CBZ-400	(03/85) CBZ-400 (04/85)
16	DPH-400 + F-150	(04/85) CBZ-1200 (02/87)
17	DPH-300 + PMD-750	(04/85) DPH-300 + PMD-750 (04/85)
18	DPH-350	(05/85) DPH-350 + CLO-20 (04/86)
19	CBZ-800 + F-100	(05/85) CBZ-1600 (01/87)
20	DPH-200 + F-200	(06/85) DPH-300 + F-200 (07/85)
21	F-200	(06/85) VPA-1000 + F-150 (03/87)
22	F-100	(07/85) CBZ-600 (05/86)
23	F-100	(07/85) CBZ-1000 + CLO-10 (08/86)
24	DPH-300 + PMD-1000	(07/85) DPH-300 + PMD-1000 (10/85)
25	PMD-1000	(09/85) CBZ-600 + PMD-750 (02/87)
26	F-200	(09/85) DPH-300 + F-100 (02/87)
27	DPH-400	(10/85) CBZ-1000 (03/87)
28	CBZ-600 + F-100	(10/85) CBZ-1000 (02/87)
29	CBZ-800 + DPH-300	(10/85) CBZ-1200 (01/87)
30	CBZ-400 + F-100	(11/85) CBZ-800 (11/86)
31	DPH-350	(12/85) DPH-350 (05/86)
32	CBZ-400 + F-100	(01/86) CBZ-1000 (01/87)
33	CBZ-600	(01/86) DPH-250 + CLO-20 (02/87)
34	DPH-300	(01/86) CBZ-1000 (03/87)
35	DPH-200 + F-100	(01/86) CBZ-600 (12/86)
36	DPH-200 + F-200	(01/86) CBZ-1000 + DPH-300 (01/87)
37	DPH-300 + F-100	(03/86) DPH-300 + F-100 (02/87)
38	DPH-400 + PMD-125	(03/86) DPH-400 (01/87)
39	CBZ-1000 + F-100	(03/86) CBZ-1200 + CLO-20 (01/86)
40	F-200	(03/86) CBZ-800+VPA-400+F-100 (01/87)
41	CBZ-1200	(03/86) CBZ-1200 (02/87)
42	CBZ-500	(04/86) CBZ-1200 + CNZ-2 (02/87)
43	F-100 + CNZ-1	(04/86) F-150 + CNZ-2 (03/87)
44	CBZ-200 + F-200	(04/86) CBZ-600 + F-100 (11/87)
45	CBZ-1200	(04/86) CBZ-1000 + F-50 (02/87)

## QUADRO 7 (continuação)

NºCASO	OCASIO DA MONITORIZAÇÃO SÉRICA	CONSULTA ANTERIOR A ABRIL/87
46	DPH-400	(04/86) CBZ-600 (12/86)
47	CBZ-200 + F-100	(05/86) CBZ-1000 (02/87)
48	DPH-400 + F1-2	(05/86) CBZ-1200 (02/87)
49	F-150	(05/86) DPH-300 (01/87)
50	S/MEDICAÇÃO	(05/86) S/MEDICAÇÃO (12/86)
51	S/MEDICAÇÃO	(05/86) S/MEDICAÇÃO (12/86)
52	F-100	(05/86) CBZ-1000 (01/87)
53	VPA-1500	(06/86) F-150 (02/87)
54	CBZ-1000	(06/86) CBZ-1200 + DPH-300 (02/87)
55	DPH-300	(07/86) DPH-300 (02/87)
56	CBZ-600 + F-200 + D-10	(07/86) DPH-300+F-200+CLO-10 (09/86)
57	F-100	(07/86) F-100 (03/87)
58	CBZ-600	(07/86) CBZ-800 (09/86)
59	F-100	(07/86) CBZ-400 (02/87)
60	DPH-450	(08/86) DPH-400 (12/86)
61	F-100	(08/86) F-100 (03/87)
62	CBZ-1200 + CNZ-6	(08/86) CBZ-1200 (01/87)
63	CBZ-800	(03/86) CBZ-600 (03/87)
64	DPH-350	(09/86) DPH-400 (02/87)
65	CBZ-600 + F-100	(09/86) CBZ-1200 + F-100 (02/87)
66	CBZ-800	(10/85) CBZ-1000 (03/87)
67	CBZ-1000	(10/86) DPH-300 (01/87)
68	F-200	(10/86) CBZ-600 + F-100 (02/87)
69	DPH-350	(10/86) DPH-300 (03/87)
70	F-150	(10/86) CBZ-600 + F-100 (01/87)
71	DPH-300 + F-100	(09/86) DPH-350 (03/87)
72	DPH-300	(10/86) CBZ-1200 + F-100 (02/87)
73	DPH-200	(10/86) CBZ-1000 (01/87)
74	F-150	(11/86) CBZ-1000 + F-100 (02/87)
75	DPH-300 + F-100	(11/86) DPH-400 (01/87)
76	CBZ-600	(11/86) CBZ-1200 (01/87)
77	CBZ-1200 + F-100	(12/86) DPH-350 + F-50 (02/87)
78	VPA-1500	(01/87) VPA-1500 (03/87)
79	DPH-400	(01/87) DPH-400 (02/87)
80	CBZ-600	(03/87) CBZ-600 (03/87)

D = Diazepam

F = Fenobarbital

F1 = Flunitrazepam

PMD = Primidona

VPA = Ácido Valpróico

DPH = Fenitoína

CNZ = Clonazepam

CBZ = Carbamazepina

CLO = Clobazam

**QUADRO 8**  
**MEDICAÇÃO ANTIEPILEPTICA**

DROGA	INÍCIO DO ESTUDO		FINAL DO ESTUDO	
	DOSE MÉDIA PRESCRITA (mg)	Nº DE PACIENTES	DOSE MÉDIA PRESCRITA (mg)	Nº DE PACIENTES
CBZ	720	34	937	48
F	125	36	109	21
DPH	340	26	354	26
PMD	646	06	812	04
VPA	1000	04	1080	05
CLO	-	-	16	05

CBZ = Carbamazepina

F = Fenobarbital

DPH = Fenitoína

PMD = Primidona

CLO = Clobazam

VPA = Ácido Valpróico

**QUADRO 9**  
**CONTROLE DAS CRISES**

Nº CASO	INÍCIO DO ESTUDO		FINAL DO ESTUDO	
	Nº DE CRISES	(MÊS, ANO)	Nº DE CRISES	(MÊS, ANO)
01	16	(11/84)	28	(03/87)
02	04	(11/84)	47	(03/87)
03	14	(11/84)	04	(03/87)
04	11	(11/84)	05	(01/87)
05	06	(11/84)	13	(03/87)
06	02	(11/84)	01	(03/87)
07	03	(12/84)	00	(03/87)
08	05	(12/84)	01	(08/86)
09	04	(12/84)	09	(03/87)
10	01	(12/84)	06	(03/87)
11	04	(02/85)	07	(03/87)
12	00	(03/85)	09	(12/86)
13	08	(03/85)	00	(03/87)
14	301	(03/85)	-	-
15	00	(04/85)	00	(10/85)
16	03	(04/85)	06	(03/87)
17	02	(04/85)	-	-
18	01	(05/85)	02	(04/86)
19	12	(05/85)	15	(03/87)
20	23	(06/85)	21	(07/85)
21	01	(06/85)	00	(03/87)
22	00	(07/85)	01	(04/86)
23	05	(07/85)	05	(06/86)
24	05	(07/85)	27	(09/85)
25	08	(09/85)	05	(03/85)
26	02	(09/85)	01	(03/87)
27	01	(10/85)	02	(03/87)
28	11	(10/85)	03	(03/87)
29	63	(10/85)	40	(03/87)
30	05	(11/85)	07	(10/86)
31	06	(12/85)	04	(03/86)
32	13	(01/86)	00	(03/87)
33	145	(01/86)	11	(03/87)
34	09	(02/86)	08	(03/87)
35	03	(02/86)	03	(03/87)
36	00	(01/86)	15	(03/87)
37	04	(04/86)	00	(03/87)
38	00	(03/86)	06	(03/87)
39	04	(04/86)	04	(03/87)
40	04	(04/86)	01	(12/86)

QUADRO 9 (continuação)

Nº CASO	INÍCIO DO ESTUDO		FINAL DO ESTUDO	
	Nº DE CRISES	(MÊS, ANO)	Nº DE CRISES	(MÊS, ANO)
41	00	(04/86)	05	(03/87)
42	27	(04/86)	45	(03/87)
43	00	(04/86)	01	(03/87)
44	05	(04/86)	01	(03/87)
45	17	(04/86)	26	(03/87)
46	09	(04/86)	06	(08/86)
47	05	(05/86)	05	(03/87)
48	12	(06/86)	10	(03/87)
49	02	(06/86)	02	(02/87)
50	00	(06/86)	00	(03/87)
51	00	(06/86)	00	(03/87)
52	05	(06/86)	09	(03/87)
53	02	(06/86)	00	(03/87)
54	03	(07/86)	02	(03/87)
55	04	(07/86)	09	(01/87)
56	02	(07/86)	02	(07/86)
57	00	(07/86)	00	(03/87)
58	03	(08/86)	01	(03/87)
59	02	(08/86)	00	(03/87)
60	02	(08/86)	01	(09/86)
61	01	(09/86)	01	(03/87)
62	24	(09/86)	14	(03/87)
63	02	(09/86)	00	(03/87)
64	05	(10/86)	00	(01/87)
65	04	(10/86)	03	(03/87)
66	05	(10/86)	02	(03/87)
67	00	(10/86)	01	(03/87)
68	00	(10/86)	01	(12/86)
69	01	(10/86)	00	(03/87)
70	00	(10/86)	02	(03/87)
71	03	(10/86)	00	(03/87)
72	09	(11/86)	04	(03/87)
73	03	(11/86)	22	(03/87)
74	03	(11/86)	02	(03/87)
75	05	(12/86)	03	(03/87)
76	13	(12/86)	-	-
77	00	(12/86)	00	(03/87)
78	00	(01/87)	00	(03/87)
79	04	(01/87)	-	-
80	03	(04/87)	-	-
TOTAL	894	MÉDIA=11.17	818	MÉDIA=10.2

Frequência das crises epiléticas no mês da monitorização sérica (início do estudo) e no final do estudo (mês imediatamente anterior a abril/87).

QUADRO 10  
DOSAGEM SÉRICA DE FENOBARBITAL

Nº CASO	AMOSTRA	RESULTADO	Nº CASO	AMOSTRA	RESULTADO
10	1 D	16,9	52	1 F	12,8
	2 F	22,0		2 A	9,9
	3 F	28,7		3 F	13,5
	4 F	27,8		4 F	15,4
21	1 D	28,2	57	1 F	3,8
	2 F	31,8		2 F	1,4
	3 F	34,6		3 D	4,6
	4 F	-		4 F	5,2
22	1 F	6,7	59	1 F	8,7
	2 F	4,5		2 A	5,6
	3 F	3,0		3 F	12,6
	4 A	2,0		4 F	10,0
23	1 *	11,5	61	1 F	15,2
	2 *	0,7		2 F	14,4
	3 *	4,6		3 F	14,4
	4 *	9,4		4 D	17,4
25	1 D	17,6	68	1 A	24,9
	2 F	18,3		2 D	17,4
	3 F	15,7		3 F	27,8
	4 F	22,2		4 *	-
26	1 D	45,8	70	1 D	14,1
	2 F	46,4		2 F	14,6
	3 F	37,9		3 F	15,9
	4 F	39,8		4 F	15,3
40	1 D	6,2	74	1 D	29,6
	2 F	6,8		2 F	27,6
	3 F	5,4		3 F	25,9
	4 F	6,0		4 *	-
49	1 A	12,8			
	2 F	9,9			
	3 F	13,5			
	4 F	15,4			

A - Amostra pré-menstrual  
D - Amostra menstrual

F - Amostra fora do período peri-menstrual  
\* - Amostra não analisada



## QUADRO 11

## DOSAGEM SÉRICA DE FENITOÍNA

Nº CASO	AMOSTRA	RESULTADO	Nº CASO	AMOSTRA	RESULTADO
02	1	39,1 *			
	1 *	1,8		1 A	11,6
	2 *	2,4		2 F	14,2
18	3 *	0,0	60	3 F	17,6
	4 *	1,3		4 F	17,8
	1 F	9,0		1 F	22,6
	2 D	12,8		2 F	21,7
27	3 F	15,1	64	3 D	21,8
	4 F	13,4		4 F	23,0
	1 A	33,3		1 A	20,7
	2 F	37,0		2 D	24,8
31	3 F	32,2	69	3 D	17,4
	4 F	29,1		4 D	29,9
	1 F	26,6		1 *	0,0
	2 D	29,0		2 *	0,0
34	3 F	19,7	72	3 *	-
	4 F	28,9 (FENO=3,3)		4 *	-
	1 F	25,9		1 F	25,0
	2 A	31,7		2 F	29,8
46	3 F	37,8	73	3 F	28,6
	4 F	34,2		4 D	24,0
	1 F	11,9		1 *	0,0
	2 A	15,7		2 *	0,0
55	3 D	9,5	79	3 *	0,0
	4 F	7,9		4 *	0,0

A - Amostra pré-menstrual F - Amostra fora do período peri-menstrual  
 D - Amostra menstrual \* - Amostra não analisada

## QUADRO 12

## DOSAGEM SÉRICA DE ÁCIDO VALPRÓICO

NºCASO	AMOSTRA	RESULT.	NºCASO	AMOSTRA	RESULT.	NºCASO	AMOSTRA	RESULT.
	1 *	0,0		1 *	75,0		1 *	0,0
	2 *	66,1		2 *	100,2		2 *	0,0
14	3 *	79,8	53	3 *	48,4	78	3 *	0,0
	4 *	114,6		4 *	77,0		4 *	0,0

\* - Não foram analisadas as amostras de ácido valpróico

**QUADRO 13**  
**DOSAGEM SÉRICA DE CARBAMAZEPINA**

Nº CASO	AMOSTRA	RESULTADO	Nº CASO	AMOSTRA	RESULTADO
08	1 F	11,0	54	1 *	19,0
	2 F	3,6		2 *	INTERFERENTE
	3 D	6,0		3 *	-
	4 F	12,5		4 *	13,8
13	1 *	4,7	58	1 F	6,7
	2 *	0,0		2 F	3,8
	3 *	4,1		3 F	3,1
	4 *	8,9		4 D	6,1
15	1 F	6,4	63	1 F	11,6
	2 D	13,7		2 D	11,3
	3 F	-		3 F	5,3
	4 F	-		4 F	5,3
33	1 F	5,0	66	1 F	5,4
	2 D	6,9		2 F	8,3
	3 F	9,1		3 A	8,2
	4 F	7,9		4 F	12,7
41	1 F	12,2	67	1 F	9,2
	2 F	17,5		2 F	8,6
	3 F	11,5		3 A	12,0
	4 D	7,7		4 F	19,2
42	1 *	0,0	76	1 A	10,8
	2 *	0,0		2 F	3,7
	3 *	4,8		3 F	17,2
	4 *	4,6		4 A	13,3
			3	(FENO=1,9)	
45	1 A	13,3	80	1 *	3,3
	2 F	10,7		2 *	7,1
	3 F	13,6		3 *	4,2
	4 F	12,3		4 *	INTERFERENTE

A - Amostra pré-menstrual  
D - Amostra menstrual

F - Amostra fora do período peri-menstrual  
\* - Amostra não analisada

## QUADRO 14

## DOSAGEM SÉRICA DE ESTRADIOL (E), PROGESTERONA (P) E ÍNDICE E/P

Nº CASO	AMOSTRA (DIA)	RESULTADO	E/P	Nº CASO	AMOSTRA (DIA)	RESULTADO	E/P
01	1 (-24)	P < 0,50*		10	1	E = 32,50	43,33 D
	2 (-17)	P = 0,68*			1 (+ 2)	P = 0,75	
	3 (-10)	P = 1,68*			2	E = 17,50	20,11 F
	4	E = 22,50*	68,18*		2 (+ 9)	P = 0,87	
	4 (- 3)	P = 0,33*		4	E = 87,50	141,12 F	
				4 (-20)	P = 0,62		
02	1 (- 5)	P < 0,50*		11	1	E = 45,00	52,32 A
	2 (+ 3)	P < 0,50*			1 (- 3)	P = 0,86	
	3	P < 0,50*			3	E = 42,50	58,21 F
	4	P = 1,44*			3 (-16)	P = 0,73	
03	1 (- 2)	P < 0,50*		13	4 (- 9)	P = 2,14*	
	2 (+ 6)	P < 0,50*			2	E = 40,00*	51,94*
	3 (+13)	P < 0,50*			2 (-12)	P = 0,77*	
	4 (+20)	P < 0,50*			3	E = 45,00*	27,10*
04	1 (-12)	P = 1,90*		13	3 (- 5)	P = 1,66*	
	2 (- 5)	P = 6,20*					
05	1 (-16)	P = 0,68*		14	1	E = 32,50	35,71 F
	2 (- 9)	P = 11,00*			1 (-12)	P = 0,91	
			2		E = 52,50	22,72 F	
06	1 (- 2)	P < 0,50*			2 (- 5)	P = 2,31	
	2 (-21)	P < 0,50*		3	E = 25,00	15,62 D	
	3 (-14)	P < 0,50*		3 (+ 3)	P = 1,60		
07	1 (-11)	P = 1,04*		15	4	E = 7,50	4,43 F
	2	E = 17,50*	30,17*		4 (+10)	P = 1,69	
	2 (- 4)	P = 0,58*			1 (+ 6)	P < 0,50*	
08	1	E = 22,50	30,40 F	16	2 (-19)	P < 0,50*	
	1 (-13)	P = 0,74			3 (-12)	P = 3,60*	
	2	E = 32,50	34,57 F		1	E = 22,50	38,79 D
	2 (- 6)	P = 0,68			1 (+ 3)	P = 0,58	
	3	E = 77,50	44,28 D		3	E = 197,50	75,67 F
	3 (+ 2)	P = 1,75		3 (-17)	P = 2,61		
09	2	E = 67,50	70,31 F	17	4 (-10)	P = 0,58*	
	2 (-13)	P = 0,96			1	E = 45,00	66,17 D
	3	E = 52,50	77,20 F		1 (+ 2)	P = 0,68	
	3 (- 5)	P = 0,68			3	E = 7,50	11,71 F
	4	E = 67,50	46,87 D		3 (+16)	P = 0,64	
	4 (+ 3)	P = 1,44		4 (+23)	P = 0,62*		

A - Amostra pré-menstrual F - Amostra fora do período peri-menstrual  
D - Amostra menstrual \* - Amostra não analisada  
DIA (dia do ciclo menstrual): + = nº de dias do ciclo em questão, - = nº de dias em relação à próxima menstruação

QUADRO 14 (continuação)

Nº CASO	AMOSTRA (DIA)	RESULTADO	E/P	Nº CASO	AMOSTRA (DIA)	RESULTADO	E/P	
18	1 (- 8)	P = 0,94*		27	3	E = 137,50	140,30 F	
	2	E = 32,50*	63,72*		3 (-17)	P = 0,98		
	2 (- 1)	P = 0,51*			4	E = 90,00	24,86 F	
19	1	E = 20,00	29,41 A	28	4 (-10)	P = 3,62		
	1 (- 3)	P = 0,68			2	E = 45,00	45,45 F	
	3	E = 62,50	68,68 F		2 (-17)	P = 0,99		
	3 (-16)	P = 0,91			3 (-10)	P = 0,21		
20	4 (-10)	P = 0,73*		4	E = 32,50	120,37 A		
	1	E = 17,50*	25,00*	4 (- 3)	P = 0,27			
	1 (+ 1)	P = 0,70*		1	E = 25,00	41,66 A		
21	4 (- 9)	P = 0,56*		1 (- 4)	P = 0,60			
	1	E = 17,50	33,01 D	29	4	E = 27,50	63,95 F	
	1 (+ 1)	P = 0,53		4 (-22)	P = 0,43			
22	2	E = 77,50	89,08 F	3	E = 25,00	35,71 F		
	2 (+ 8)	P = 0,87		3 (-10)	P = 0,70			
	4 (- 7)	P = 0,71*		30	4	E = 67,50	84,37 A	
23	3 (-10)	P = 1,05*		4 (- 3)	P = 0,80			
	4	E = 20,00*	27,39*	31	1	E = 17,50*	58,33*	
	4 (- 3)	P = 0,73*		1 (- 2)	P = 0,30*			
24	1	E = 45,00*	34,35*	4 (-12)	P = 0,25*			
	1 (- 9)	P = 1,31*		2	E = 32,50	25,79 F		
	3 (- 2)	P = 0,30*		2 (-17)	P = 1,26			
	4	E = 32,50*		3	E = 32,50	70,68 F		
25	1	E = 32,50	30,09 F	32	3 (-10)	P = 0,46		
	1 (- 5)	P = 1,08		4	E = 45,00	125,00 A		
	2	E = 42,50	23,74 D	4 (- 3)	P = 0,36			
	2 (+ 3)	P = 1,79		33	1 (- 5)	P = 0,51		
	3	E = 67,50	88,81 F	2	E = 70,00	63,06 D		
26	3 (-15)	P = 0,76		33	2 (+ 3)	P = 1,11		
	4 (- 8)	P = 0,18*		4	E = 7,50	12,93 F		
	4 (- 8)	P = 0,18*		4 (-16)	P = 0,58			
27	1 (+ 4)	P = 1,08*		34	4	E = 32,50*	38,69*	
	4 (+25)	P = 0,47*		4 (-22)	P = 0,84*			
28	3 (-10)	P = 0,74*		35	4	E = 12,50*	26,04*	
	4	E = 45,00*	26,31*	4 (- 3)	P = 0,48*			
	4 (- 3)	P = 1,71*		37	1	E = 40,00	160,00 A	
29	1	E = 32,50	73,86 F	1 (- 4)	P = 0,25			
	1 (- 6)	P = 0,44		2	E = 57,50	63,18 D		
	2	E = 95,00	110,46 D	2 (+ 4)	P = 0,91			
30	2 (+ 2)	P = 0,86						

QUADRO 14 (continuação)

Nº CASO	AMOSTRA (DIA)	RESULTADO	E/P	Nº CASO	AMOSTRA (DIA)	RESULTADO	E/P	
37	3	E = 32,50	46,42 F	48	1	E = 12,50*	13,02*	
	3 (-26)	P = 0,70			1 (+ 5)	P = 0,96*		
	4	E = 17,50	14,83 F		4 (+26)	P = 0,46*		
	4 (-19)	P = 1,18						
39	3	E = 22,50*	36,26*	49	1 (- 3)	P = 0,63*		
	3 (- 3)	P = 0,62*			3	E = 67,50*	85,44*	
40	1	E = 45,00	75,00 D		3 (-16)	P = 0,79*		
	1 (+ 2)	P = 0,60			4 (-10)	P = 0,57*		
	2	E = 57,50	85,82 F	50	4	E = 37,50*	96,15*	
	2 (-22)	P = 0,67			4 (- 7)	P = 0,39*		
	3	E = 40,00	40,81 F	51	1	E = 70,00	162,79 F	
	3 (-15)	P = 0,98			1 (-14)	P = 0,43		
4	E = 45,00	42,45 A	2 (- 7)		P = 0,46			
4 (- 4)	P = 1,06		3		E = 32,50	98,48 D		
41	1	E = 27,50	43,65 F	3 (+ 1)	P = 0,33			
	1 (-21)	P = 0,63		52	1 (-11)	P = 0,86*		
	2	E = 45,00	51,72 F		2	E = 27,50*	25,00*	
	2 (-14)	P = 0,87			2 (- 4)	P = 1,10*		
	3 (- 7)	P = 1,36*			3	E = 55,00*	60,43*	
	4	E = 22,50	112,50 D	3 (+ 4)	P = 0,91*			
4 (+ 1)	P = 0,20		54	3	E = 7,50*	3,12*		
42	2	E = 80,00		121,21 F	3 (+ 5)	P = 2,40*		
	2 (-11)	P = 0,66			55	1	E = 60,00	57,69 F
	3	E = 7,50	8,06 A	1 (-11)		P = 1,04		
	3 (- 4)	P = 0,93		2		E = 12,50	21,55 A	
1	E = 70,00	148,93 F	2 (- 4)	P = 0,58				
44	1 (- 7)	P = 0,47		3	E = 57,50	60,52 D		
	2	E = 17,50	16,35 D	3 (+ 3)	P = 0,95			
	2 (+ 1)	P = 1,05		56	1	E = 7,50	12,50 F	
	3	E = 17,50	41,66 F		1 (- 8)	P = 0,60		
	3 (+ 8)	P = 0,42			2	E = 67,50	55,78 D	
	4	E = 42,50	41,66 F		2 (+ 1)	P = 1,21		
4 (-29)	P = 1,02		3	E = 80,00	65,04 F			
45	1	E = 12,50	23,58 A	3 (-11)	P = 1,23			
	1 (- 3)	P = 0,53		4	E = 87,50	102,94 A		
	3	E = 87,50	143,44 F	4 (- 4)	P = 0,85			
	3 (-21)	P = 0,61		57	1	E = 27,50	25,22 F	
	4 (-15)	P = 1,26*			1 (-13)	P = 1,09		
47	1	E = 82,50*	66,53*					
	1 (- 6)	P = 1,24*						

QUADRO 14 (continuação)

Nº CASO	AMOSTRA (DIA)	RESULTADO	E/P	Nº CASO	AMOSTRA (DIA)	RESULTADO	E/P
	2	E = 17,50	29,66 F		1	E = 22,50	35,71 A
	2 (- 6)	P = 0,59			1 (- 1)	P = 0,63	
	3	E = 22,50	23,68 D	69	3	E = 62,50	52,08 F
57	3 (+ 2)	P = 0,92			3 (-16)	P = 1,20	
	4	E = 62,50	54,34 F		4 (-10)	P = 0,64*	
	4 (+ 9)	P = 1,15			1 (+ 2)	P = 0,21*	
	3 (- 7)	P = 0,52*		70	4 (- 8)	P = 0,22*	
58	4	E = 7,50*	23,43*		2	E = 37,50	32,89 F
	4 (+ 2)	P = 0,32*			2 (-14)	P = 1,14	
	1 (- 9)	P = 2,23*		71	3 (- 7)	P = 0,64*	
59	2 (- 2)	P = 0,58*			4	E = 25,00	54,34 D
	1 (- 2)	P = 0,31*			4 (+ 1)	P = 0,46	
	3 (- 6)	P = 0,52*			3 (- 6)	P = 1,09*	
61	4	E = 17,50*	175,00*	72	4 (+ 1)	P = 0,47*	
	4 (+ 2)	P = 0,10*			2	E = 172,50	151,31 F
	1 (-10)	P = 0,27*			2 (-13)	P = 1,14	
62	2	E = 32,50*	46,42*	73	3 (- 6)	P = 0,80*	
	2 (- 3)	P = 0,70*			4	E = 45,00	48,91 D
	1 (- 5)	P = 0,53*			4 (+ 2)	P = 0,92	
	2 (- 6)	P = 0,74*		74	3 (-10)	P = 0,97	
64	3 (+ 1)	P = 1,64*			1	E = 8,75*	
	1	E = 50,00	32,67 F		2 (- 9)	P = 2,31*	
	1 (-16)	P = 1,53		75	3	E = 20,00*	18,69*
65	2 (- 9)	P = 0,50*			3 (- 2)	P = 1,07*	
	3	E = 37,50	73,52 A		1	E = 57,50*	
	3 (- 2)	P = 0,51		76	3 (- 5)	P = 1,01*	
	1	E = 127,50	105,37 F		1 (- 7)	P = 0,97*	
	1 (-16)	P = 1,21		78	2 (+ 1)	P = 2,87*	
66	2 (-10)	P = 0,15*			79	2 (-11)	P = 0,78*
	3	E = 50,00	156,25 A		80	3 (- 6)	P = 2,07*
	3 (- 3)	P = 0,32					
	2 (- 8)	P = 0,41*					
67	3	E = 37,50*	34,72*				
	3 (- 1)	P = 1,08*					
68	4 (-10)	P = 1,61*					

A - Amostra pré-menstrual F - Amostra fora do período peri-menstrual  
D - Amostra menstrual \* - Amostra não analisada  
DIA (dia do ciclo menstrual): + = nº de dias do ciclo em questão, - = nº de dias em relação à próxima menstruação

## QUADRO 15

## QUANTIFICAÇÃO DOS CICLOS COM PIORA PERI-MENSTRUAL E PIORA OVULATÓRIA

Nº CASO	CICLOS COM PIORA PERI-MENSTRUAL	CICLOS COM PIORA OVULATÓRIA	TOTAL DE CICLOS ANALISADOS
01	03	01	14
02	09	05	19
04	0	0	03
05	05	02	20
06	02	02	07
07	02	0	03
09	06	05	17
10	03	03	10
11	11	02	18
12	06	03	12
16	08	06	24
18	03	0	05
19	05	0	14
21	04	0	05
22	02	02	07
23	05	01	12
24	06	03	10
25	04	01	06
26	01	02	04
27	04	04	10
28	07	01	16
29	0	0	08
30	14	01	16
31	01	05	07
32	14	01	15
33	02	0	12
34	05	08	25
35	03	0	07
37	03	0	04
38	01	01	03

QUADRO 15 (continuação)

Nº CASO	CICLOS COM PIORA PERI-MENSTRUAL	CICLOS COM PIORA OVULATÓRIA	TOTAL DE CICLOS ANALISADOS
39	04	0	12
40	05	03	10
41	02	0	03
42	02	04	23
43	03	0	03
45	05	02	13
46	02	01	05
47	01	02	13
48	02	01	05
49	04	04	11
52	02	01	05
54	07	01	12
55	02	03	12
56	02	01	03
59	01	01	03
61	02	01	07
62	02	02	03
64	02	03	06
65	01	03	04
66	04	02	04
67	02	02	06
68	02	01	06
70	07	0	07
71	01	0	05
73	02	04	12
74	06	06	14
75	0	03	08
79	0	03	09
80	01	0	03



## QUADRO 16

RESULTADOS DOS ÍNDICES DE ANORMALIDADES EPILEPTIFORMES NO EEG (IEEG)

Nº CASO	IEEG (AMOSTRAS)			
	1	2	3	4
01	F 0,14	F 0,0	F 0,08	A 0,0
02	F 0,02	D 0,08	F 0,01	F 0,01
03	A 0,16	F 0,01	F 0,02	F 0,02
04	F 0,01	F 0,02	D 0,08	F 0,12
05	F 0,0	F 0,02	A 0,09	F 0,08
06	A 0,52	F 0,0	F 0,06	F 0,05
07	F 0,14	F 0,05	D 0,29	F 0,0
08	F 0,02	F 0,0	D 0,0	F 0,01
09	F 0,3	F 0,4	F 0,15	D 0,25
10	D 0,05	F 0,008	F 0,0	F 0,0
11	A 0,2	F 0,43	F 0,39	F 0,57
13	F 0,03	F 0,0	F 0,008	F 0,008
14	F 0,05	F 0,14	D 0,0	F 0,02
16	D 0,38	F 0,08	F 0,04	F 0,03
17	D 0,02	F 0,1	F 0,01	F 0,0
19	A 0,0	F 0,02	F 0,01	F 0,0
20	D 0,008	F 0,01	F 0,01	F 0,0
21	D 0,03	F 0,005	F 0,004	F 0,006
23	F 0,027	F 0,0	A 0,38	F 0,30
24	F 0,04	D 0,01	F 0,0	F 0,0
25	D 0,0	F 0,26	F 0,46	F 0,21
27	F 0,0	D 0,0	F 0,04	F 0,17
28	D 0,17	F 0,34	F 0,22	A 0,17
29	A 0,22	D 0,12	F 0,04	F 0,56
30	F 0,14	F 0,17	F 0,18	A 0,26
32	F 0,05	F 0,0	F 0,02	A 0,08
33	F 0,48	D 0,42	F 0,2	F 0,1
34	F 0,20	D 0,23	F 0,05	F 0,16
37	A 0,0	D 0,01	F 0,05	F 0,0
40	D 0,1	F 0,11	F 0,0	A 0,01

## QUADRO 16 (continuação)

Nº CASO	IEEG (AMOSTRAS)			
	1	2	3	4
41	F 0,009	F 0,01	F 0,05	D 0,0
42	F 0,07	F 0,24	A 0,13	D 0,0
44	F 0,48	D 0,05	F 0,13	F 0,45
45	A 0,02	F 0,01	F 0,12	F 0,03
49	A 0,0	F 0,14	F 0,06	F 0,13
51	F 0,1	F 0,02	D 0,13	F 0,09
52	F 0,11	A 0,04	D 0,0	F 0,01
54	F 0,0	F 0,02	A 0,0	F 0,007
55	F 0,03	A 0,11	D 0,01	F 0,04
56	A 0,04	F 0,21	F 0,01	F 0,2
57	F 0,06	F 0,08	F 0,06	F 0,07
63	F 0,06	D 0,09	F 0,04	F 0,11
65	F 0,23	F 0,35	A 0,51	F 0,05
66	F 0,05	F 0,05	A 0,06	F 0,18
68	A 0,64	D 0,78	F 0,78	F 0,82
69	A 0,09	F 0,11	F 0,01	F 0,0
71	F 0,22	F 0,2	F 0,02	D 0,0
73	F 0,12	F 0,0	F 0,0	D 0,07
74	D 0,06	F 0,0	F 0,01	A 0,01
76	A 0,01	F 0,03	F 0,03	F 0,03
78	F 0,05	A 0,11	F 0,03	F 0,05

IEEG - índice de anormalidade no EEG (em grafoelementos por segundo)

A - Amostra pré-menstrual

D - Amostra menstrual

F - Amostra fora do período peri-menstrual