

# MÉTODOS CONTRACEPTIVOS E EPILEPSIA

## CONSIDERAÇÕES SOBRE A FISIOPATOGENIA

*JOSÉ GERALDO SPECIALI \**

*ARTHUR OSCAR SCHELP \*\**

A influência dos hormônios exógenos administrados com finalidade contraceptiva sobre as síndromes epiléticas é controvertida, não existindo ainda critérios consistentes para sua utilização em pacientes epiléticos<sup>3,5,6,8</sup>. Não há relato na literatura sobre modificações no quadro da epilepsia, relacionadas com a aplicação do Dispositivo Intra-Uterino (DIU).

O papel dos hormônios ovarianos na determinação da epilepsia catamenial está bem determinado<sup>1</sup>. Cerca de 10 a 30% das mulheres epiléticas têm crises exacerbadas no período menstrual<sup>9,22,26</sup>. Essa porcentagem aumenta com o tempo de seguimento. Laidlaw<sup>16</sup>, acompanhando mulheres epiléticas por 25 anos, observou exacerbações no período catamenial em 72% das pacientes. Os tipos clínicos das crises epiléticas que ocorrem durante o período menstrual são os mesmos que ocorrem fora desse período, como já demonstraram Schelp e Speciali<sup>26</sup>. Aquele período facilita, em certos ciclos menstruais, o aparecimento de manifestações epiléticas que são peculiares a cada paciente.

## MATERIAL, MÉTODOS E RESULTADOS

Relataremos a influência sobre as crises epiléticas do uso de contraceptivos (hormonais e DIU), em 6 pacientes seguidas no ambulatório de neurologia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto.

Nossa casuística foi selecionada entre 36 pacientes epiléticas com crises exacerbadas no período menstrual, que foram acompanhadas mensalmente por um período médio de 6 meses. As pacientes tinham diagnóstico de epilepsia catamenial não controlada (isto é, apresentando pelo menos uma crise ao mês, restritas ou exacerbadas no período pré-menstrual e início do fluxo menstrual).

Quatro mulheres faziam uso de anovulatórios hormonais. Uma destas pacientes, com epilepsia parcial com sintomatologia complexa, relatou piora das manifestações epiléticas desde o início do uso de Neovlar R. As outras três não relataram modifi-

---

Trabalho do Departamento de Neuropsiquiatria e Psicologia Médica da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, apresentado no X Congresso Brasileiro de Neurologia, outubro de 1982: \* Professor Assistente Doutor; \*\* Médico, Pós-Graduando em Neurologia.

cações na síndrome epiléptica após início do uso de anovulatórios. Em uma delas houve necessidade de substituir o anovulatório por outro com dosagens hormonais mais elevadas (Nordette R — Evanor R) devido à ocorrência de sangramento intermenstrual, o que levou a um recrudescimento das manifestações epiléticas. Uma paciente utilizou progestágeno (Micronor R), com finalidade antiepiléptica, sem apresentar, no entanto, modificações na intensidade ou número das manifestações epiléticas. Em uma paciente que fazia uso do DIU, não houve modificações nas características da epilepsia, mas as crises passaram a surgir durante o fluxo menstrual, ao invés de ocorrerem na fase pré-menstrual, como vinha acontecendo antes da colocação do DIU.

#### COMENTARIOS

Já em 1909, Gordon<sup>12</sup> afirmava não haver dúvidas sobre os efeitos diretos das secreções ovarianas sobre a córtex motora. Laidlaw<sup>16</sup>, em 1956, demonstrou diminuição no número de crises epiléticas na fase médio lútea do ciclo menstrual. As propriedades anticonvulsivantes da progesterona têm sido demonstradas em animais de experimentação e em ensaios clínicos isolados, no homem. Por outro lado, está comprovada a ação convulsiógena dos estrógenos<sup>7,13,14,15,19,21,27,28</sup>. O recrudescimento das manifestações epiléticas no período pré-menstrual, pode ser explicado pela perda dos níveis plasmáticos da progesterona<sup>1,16,20</sup> ou pela ação direta dos estrógenos sobre a córtex cerebral<sup>19</sup>. No período imediatamente anterior à menstruação, há relativo predomínio da ação estrogênica. Bäckström<sup>1</sup>, dosando os níveis plasmáticos de estrógeno e progesterona, encontrou relação positiva entre o número de crises epiléticas e a razão estrógeno/progesterona, bem como com os picos de estrógeno circulantes.

Estudos eletrencefalográficos (EEG) seqüenciais durante ciclos menstruais, evidenciam aumento na incidência de descargas paroxísticas generalizadas durante os dias do fluxo menstrual, em relação aos outros dias do ciclo<sup>17</sup>. Ros-ciszwiiska (comunicação pessoal a Newmark e Penry<sup>23</sup>) observou aumento do número de descargas paroxísticas também na época da ovulação. Portanto, observa-se aumento na incidência de crises epiléticas e dos paroxismos EEG durante as fases em que a relação estrógeno/progesterona está elevada — ovulação e período pré-menstrual. Para os hormônios atuarem em nível cerebral há necessidade de ultrapassarem a barreira hemo-liquórica (BHL). Trabalhos experimentais de Marcus e cols.<sup>21</sup> indicam que a passagem dos hormônios pela BHL depende de algumas variáveis: dose de hormônio administrado; estado da BHL; ligação do hormônio às proteínas plasmáticas. Pardridge<sup>24</sup> acrescenta ainda algumas generalidades sobre o transporte de hormônios através da BHL, quais sejam: a fração livre (dialisável) de hormônio é trivial, comparada com a grande quantidade que é disponível para ser transportada ao cérebro; hormônio ligado à albumina é facilmente transportado aos tecidos; hormônios ligados a globulinas como a TBG (thyroid binding globulin), SHBG (sex hormone binding globulin) ou CBG (corticosteroid binding globulin) não são transportados para tecidos como o cérebro. A administração crônica de baixas doses de hormônio (4-5  $\mu\text{g}/1000\text{ g}$ ) diminuem o limiar convulsiógeno

de ratos machos<sup>31</sup>. Uma vez atravessada a BHL, os hormônios têm de atuar em nível celular. Timinas e col.<sup>29</sup> admitem a presença de receptores específicos de estrógenos em nível encefálico. Uma das hipóteses de trabalho destes autores, foi a de que os receptores hormonais específicos podem ser mais abundantes ou mais sensíveis durante o período crítico do desenvolvimento cerebral. A ausência do hormônio durante o período de maturação, leva os receptores a um contínuo estado de hipersensibilidade ou abundância. Uma exposição subsequente ao hormônio, poderia superativar esses receptores sensíveis e induzir crises convulsivas. O mecanismo de ação da progesterona, que não tem receptores específicos demonstrados, pode ser através da inibição da ligação estrógeno-receptor. Os estrógenos no encéfalo alteram o "turnover" da dopamina e da norepinefrina, influenciando nos processos de neurotransmissão e podendo estar assim relacionados com a atividade convulsivante deste hormônio<sup>11</sup>. Estudos sobre o efeito dos estrógenos sobre os sistemas GABAérgicos ainda não foram estudados. A relação entre esses sistemas e a epilepsia já é bem definido<sup>29</sup>. Os efeitos dos estrógenos e progesterona em nível encefálico dependem do estado da BHL, da sensibilidade dos receptores proteicos e, talvez, dos níveis de neurotransmissores. Tais achados experimentais extrapolados para o homem, explicariam a relativa inconstância das pioras das manifestações epiléticas durante sucessivos ciclos menstruais. Para alguns autores como Zimmerman<sup>32</sup>, Groff<sup>13</sup>, Hall e Livingston<sup>18</sup>, os contraceptivos hormonais combinados ou à base de progesterona podem reduzir ou mesmo controlar as crises em pacientes com epilepsia catamenial. Outros autores<sup>20</sup>, no entanto, não encontraram um controle mais efetivo da epilepsia catamenial, com o uso de anovulatórios orais combinados. A influência dos contraceptivos hormonais sobre a epilepsia não catamenial parece melhor definida. Na maioria das pacientes não provoca qualquer modificação significativa. Algumas, no entanto, podem melhorar enquanto que outras pioram<sup>4,30</sup>.

Nossas observações foram feitas em pacientes com características peculiares: as síndromes epiléticas, nestas pacientes, parecem guardar estrita relação com as flutuações hormonais do ciclo menstrual. Os contraceptivos hormonais combinados pioraram a síndrome epilética em duas das quatro pacientes de nosso estudo. Outra paciente que não apresentou modificação do quadro epilético, fez uso de anovulatório à base de progesterona. Em um dos poucos relatos na literatura<sup>14</sup> de paciente a qual fez uso de norethindrone indicou, ao contrário da nossa observação, controle das manifestações epiléticas. Estes achados, tão contraditórios, talvez possam ser explicados pelo desconhecimento da atuação dos produtos de degradação dos hormônios exógenos na BHL, nos receptores cerebrais específicos e mesmo das modificações dos níveis hormonais endógenos induzidas pelos anovulatórios<sup>2</sup>.

Na literatura encontramos referências apenas ao aparecimento de crises quando da inserção do DIU<sup>25</sup>, mas não há relato sobre modificações do quadro epilético em pacientes portadoras de DIU. Em uma paciente de nossa casuística ocorreu modificação, com deslocamento da incidência de crises epiléticas do período pré-menstrual para o período menstrual propriamente dito. Faundes e col.<sup>10</sup> encontraram, após a instalação do DIU, redução da fase lútea com

alongamento da fase proliferativa, sem haver modificação na duração total do ciclo. Estas mudanças levam a uma assincronia entre os eventos endometriais e a produção ovariana de esteróides, com níveis plasmáticos de progesterona e 17 beta-estradiol, ao tempo da menstruação, significativamente mais elevados entre as portadoras de DIU. As modificações hormonais em pacientes com DIU servem para justificar nosso achado. Lembramos ainda que não determinamos os níveis plasmáticos das drogas antiepilépticas versus anovulatórios, o que pode alterar o comportamento da epilepsia <sup>6</sup>.

#### RESUMO

Os autores apresentam seis casos ilustrativos de pacientes em uso de métodos contraceptivos hormonais e DIU (dispositivo intrauterino). É feita também uma revisão crítica dos aspectos fisiopatogênicos. Os autores concluem que: 1 — Parece não haver dúvidas sobre a influência dos hormônios ovarianos na epilepsia. 2 — Não há previsibilidade quanto às conseqüências do uso de contraceptivos (hormonais e DIU) em pacientes com epilepsia catamenial. 3 — Há necessidade ainda de estudos complementares que elucidem melhor os fatores de risco na utilização de métodos contraceptivos pelas pacientes epiléticas.

#### SUMMARY

##### *Contraceptive methods and epilepsy.*

The authors present six cases of patients with catamenial epilepsy, that use contraceptive methods (hormonal and intrauterin device). A critical report of the physiopathogenic aspects of hormones and epilepsy is also made. The authors conclude that: 1 — It seems there is no doubt about the influence of sexual hormones in epilepsy. 2 — There is no previsibility about the consequence of the use of contraceptives (hormonal and IUD) in patients with catamenial epilepsy. 3 — Further studies are still necessary to demonstrate the risk factors of contraceptive methods in epileptic patients.

#### REFERÊNCIAS

1. BACKSTRÖM, T. — Epileptic seizures in women related to plasma estrogen and progesterone during the menstrual cycle. *Acta neurol. scand.* 54:321, 1976.
2. BALIN, H. — Oral contraceptives. *Am. famil. Phys.* 13:109, 1976.
3. BECK, W. W. — Complications and contraindications of oral contraception. *Clin. obst. Gynecol.*, 24:893, 1981.
4. BICKERSTATT, E. R. — *Neurological Complications of Oral Contraceptives* Clarendon Press, Oxford, 1975, pg. 87-90.
5. CHICK, P. — Prescribing and oral contraceptive for the individual woman. *Austr. famil. Phys.* 9 (supl. 2):8, 1980.
6. COULAM, C. B. & ANNEGERS, J. F. — Do anticonvulsivants reduce the efficacy of oral contraceptives? *Epilepsia* 20:519, 1979.
7. CRAIG, C. R. — Anticonvulsivant activity of steroids: separability of anticonvulsivant from hormonal effects. *Pharmacol. exp. Ther.* 153:337, 1966.
8. CROSIGNANI, P. G. — Follow-up during oral contraception. *J. endocrinol. Inv.* 1:97, 1978.

9. DICKERSON, W. W. — The effect of menstruation on seizure incidence. *J. nerv. ment. Dis.* 94:160, 1941.
10. FAUNDES, A.; SEGAL, S. J.; ADEJUWON, C. A.; BRACHE, V.; LEON, P. & ALVAREZ-SANCHEZ, F. — The menstrual cycle in women using an intrauterine device. *Fertil. Steril.* 34:427, 1980.
11. FUXE, K.; HOKFELT, T. & NILSSON, O. — Castration, sex hormones and tubero infundibular dopamine neurons. *Neuroendocrinol.* 5:107, 1969.
12. GORDON, A. — Epilepsy in its relation to menstrual periods. A study of twenty-three cases. *New York J. Med.* 90:733, 1909.
13. GROFF, D. N. — Suggestion for control of epilepsy. *New York J. Med.* 62:3017, 1962.
14. HALL, S. M. — Treatment of menstrual epilepsy with a progesterone only oral contraceptive. *Epilepsia* 18:235, 1977.
15. JULIEN, R. M.; FOWLER, G. W. & DANIELSON, G. — The effects of anti-epileptic drugs on estrogen-induced electrographic spike-wave discharge. *J. Pharmacol. exp. Ther.* 193:647, 1975.
16. LAIDLAW, J. — Catamenial epilepsy. *Lancet* 271:1235, 1956.
17. 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, 1952.
18. LIVINGSTON, S. — Comprehensive Management of Epilepsy in Infancy, Childhood and Adolescence. C. C. Thomas, Springfield, 1972, pg. 101-102.
19. LOGOTHETIS, J.; HARNER, R.; MORREL, F. & TORRES, F. — The role of estrogens in catamenial exacerbation epilepsy. *Neurology (Minneapolis)* 9:352, 1959.
20. LONGO, L. P. S. & SALDAÑA, L. E. G. — Hormones and their influence in epilepsy. *Acta neurol. lat. am.* 12:29, 1966.
21. MARCUS, M. E.; WATSON, C. W. & GOLDMAN, P. L. — Effects of steroids on cerebral electrical activity. *Arch. Neurol. (Chicago)* 15:521, 1966.
22. MARQUES-ASSIS, L. — Influência da menstruação sobre as epilepsias. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 39:390, 1981.
23. NEWMARK, M. E. & PENRY, J. K. — Catamenial epilepsy: a review. *Epilepsia* 21:281, 1980.
24. PARDRIDGE, W. M. — Transport of nutrients and hormones through the blood-brain carrier. *Diabetologia* 20:246, 1981.
25. RICHARDSON, J.; MORRISON, J. & CHANG, A. — Epileptiform convulsions during inserction of intrauterine device. *Lancet* 2:148, 1977.
26. SCHELP, A. O. & SPECIALI, J. G. — Contribuição ao estudo clínico da epilepsia catamenial: tipos clínicos das crises convulsivas. *Arq. Neuro-Psiquiat. (São Paulo)* 41:152, 1983.
27. SPIEGEL, E. & WYCIS, H. — Anticonvulsivant effects of steroids. *J. Lab. clin. Med.* 36:947, 1945.
28. STITT, S. L. & KINNARD, W. J. — The effect of certain progestius and estrogens on the threshold of electrically induced seizure patterns. *Neurology (Minneapolis)* 18:213, 1968.
29. TIMINAS, P. S. & HILL, H. F. — Hormones and epilepsy. *In: Glaser, G. H.; Paury, J. K. & Woodbury, P. M. (eds.) — Antiepileptic Drugs: Mechanisms of Action.* Raven Press, New York, 1980.
30. TOIVAKKA, E. — Oral contraception in epileptics. *Arzneim. Forsch.* 17:1085, 1967.
31. WOOLLEY, D. E. & TIMINAS, P. S. — The gonad brain relationship: effects of female sex hormones on electroshock convulsions in the rat. *Endocrinology* 70:196, 1962.
32. ZIMMERMAN, A. W.; HOLDEN, K. R.; REITER, E. O. & DEKABAN, A. S. — Medroxyprogesterone acetate in the treatment of seizures associated with menstruation. *J. Pediatr.* 83:961, 1973.