



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**FATORES PREDITIVOS DA DISFUNÇÃO SEXUAL EM
PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA**

Fábio Cavalcanti de Faria Vieira

Orientador: Prof. Dr. Roger Walz
Departamento de Clínica Médica, CCS

FLORIANÓPOLIS
2015

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

**FATORES PREDITIVOS DA DISFUNÇÃO SEXUAL EM
PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA**

FÁBIO CAVALCANTI DE FARIA VIEIRA

Dissertação de Mestrado submetida ao
Programa de Pós-Graduação em
Ciências Médicas da Universidade
Federal de Santa Catarina para a
obtenção do Grau de Mestre em
Ciências Médicas área de Departamento
de Clínica Médica, CCS
Orientador: Prof. Dr. Roger Walz

FLORIANÓPOLIS
2015

Fábio Cavalcanti de Faria Vieira

**FATORES PREDITIVOS DA DISFUNÇÃO SEXUAL EM
PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA**

Esta Dissertação foi julgada adequada para obtenção do Título de “Mestre em Ciências Médicas”, e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas.

Florianópolis, 23 de Abril de 2015.

Prof. Dr.
Coordenador do Curso

Banca Examinadora:

Prof. Dr.

Prof. Dr.

Prof. Dr.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Prof. Dr. Roger Walz, pela confiança mesmo distante.

Aos meus coautores neste trabalho e amigos, Prof. Dr. Alexandre Hohl e Dr. Marcelo Fernando Ronsoni, pelas orientações e suporte nos momentos de maiores dificuldades.

Aos colegas do Núcleo de Pesquisas em Neurologia Experimental e Clínica da UFSC (NUPNEC) pelo trabalho em equipe realizado nestes últimos três anos. Particularmente, agradeço ao Marcelo Fernando Ronsoni e a Flávia Mahatma pelas orientações na estatística e nas coletas.

Ao Laboratório de Análises Clínicas do HU e sua equipe, em particular à Jussara e à Cida que tanto me ajudaram nas coletas de sangue.

Aos familiares e responsáveis dos pacientes com Epilepsia que consentiram com as coletas de sangue e os questionários para a pesquisa.

A toda minha família que sempre acreditou e apoiou o meu trabalho.

Em especial à minha esposa – Ivanessa – que sempre incentivou e acreditou que eu seria capaz desta empreitada.

RESUMO

A disfunção erétil é relatada com frequência por pacientes com epilepsia e sua etiologia provavelmente é multifatorial, incluindo anormalidades do sistema endocrinológico, efeitos colaterais de fármacos antiepilépticos, comorbidades psiquiátricas e dificuldades familiares e sociais do paciente. Neste trabalho avaliamos a função erétil em 38 pacientes (idade média de 40 anos) portadores de epilepsia atendidos nos ambulatórios de epilepsia (média de 6 crises epilépticas por mês) do Hospital Governador Celso Ramos e do Hospital Universitário da UFSC utilizando o Índice Internacional de Função Erétil (IIFE). Oito pacientes (21,1%) não apresentavam disfunção erétil. Dentre os pacientes sintomáticos, em 11 a disfunção foi leve (28,9%), 10 moderada (26,3%) e 9 apresentaram grave disfunção erétil (23,7%). O modelo de regressão linear múltipla incluindo renda familiar ($B = 0,005$; $p = 0,05$), escolaridade ($B = 0,54$; $p = 0,03$), sintomas depressivos da sub-escala HADS de depressão ($B = - 0,49$; $p = 0,03$), e níveis de prolactina ($B = - 0,45$; $p = 0,07$) mostrou uma associação moderada ($r = 0,64$) com o IIFE, explicando 41% da variação dos escores dos pacientes no IIFE. Os achados indicam uma prevalência elevada de disfunção erétil na amostra de pacientes avaliados pelo IIFE. Variáveis sócio-demográficas, clínicas, sintomas psiquiátricos e neurorradiológicas são capazes de predizer no máximo 41% da variação da função erétil avaliada pelo IIFE. Níveis de testosterona livre calculada não se mostraram associados de forma significativa e independente à IIFE. Trabalhos adicionais são necessários para identificar outros fatores preditivos e potenciais alvos terapêuticos para o tratamento da disfunção erétil em pacientes com epilepsia.

Palavras Chave: Epilepsia, Hormônios, Disfunção erétil.

ABSTRACT

Erectile dysfunction is often reported by patients with epilepsy and probably is multifactorial including the endocrine system abnormalities, side effects of antiepileptic drugs, psychiatric co morbidities, family and social difficulties of the patients. Here we evaluate the erectile function in 36 patients (mean age 40 years) with epilepsy (mean of 6 seizures per month) treated at Hospital Governador Celso Ramos and the University Hospital of UFSC using International Index of Erectile Function (IIEF). Eight patients (21.1%) did not have erectile dysfunction. Among symptomatic patients, 11 were mild dysfunction (28.9%) Moderate 10 (26.3%) and 9 showed severe erectile dysfunction (23.7%). The multiple linear regression model shows that only family income ($B = 0.005$; $p = 0.05$), education levels in years ($B = 0.54$; $p = 0.03$), depressive symptoms determined by HADS depression subscale ($B = - 0.49$; $p = 0.03$), and prolactin levels ($B = - 0.45$; $p = 0.07$) levels disclose a moderate association ($r = 0.64$) with the IIEF, explaining 41% ($r^2 = 0.41$) of its variation. The findings indicate a high prevalence of erectile dysfunction in the sample of patients assessed by the IIEF. Socio-demographic, clinical, psychiatric symptoms and neuroradiological variables are able to predict only up to 41% of the erectile function assessed by IIEF. The free testosterone levels were not associated to IIEF scores. Additional studies are needed to identify additional predictive factors and potential therapeutic targets for the treatment of erectile dysfunction in patients with epilepsy.

Keywords: Epilepsy, Hormones, Erectile dysfunction

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Classificação das crises epiléticas de acordo com a manifestação clínica..... **21**
- Tabela 2:** Associação entre o IIFE e as variáveis demográficas, clínicas, sintomas psiquiátricos, neuroimagem e dosagens hormonais de pacientes masculinos portadores de epilepsia **34**
- Tabela 3:** Modelo de regressão linear que melhor explica a associação entre o IIFE e as variáveis demográficas, clínicas, sintomas psiquiátricos, neuroimagem e dosagens hormonais de pacientes masculinos portadores de epilepsia..... **39**

LISTA DE ABREVIATURAS

CCS	Centro de Ciências da Saúde
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CYP 450	Citocromo P450
DHEA	Dehidroepiandrostenediona
DHT	Dihidrotestosterona
DPC	<i>Diagnosics Products Corporation</i>
DSM IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th edition</i>
ELTM-EH	Epilepsia de lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo
EP	Erro padrão
FSH	Hormônio folículo estimulante
GH	<i>Growth hormone</i>
HADS	<i>Hospital Anxiety Depression Scale</i>
HADS A	<i>Hospital Anxiety Depression Scale - Anxiety score</i>
HADS D	<i>Hospital Anxiety Depression Scale - Depression score</i>
HADS T	<i>Hospital Anxiety Depression Scale - Total score</i>
HGCR	Hospital Governador Celso Ramos
HU	Hospital Universitário
IGF-1	<i>Insulin like growth factor type 1</i>
IIFE	Índice Internacional de Função Erétil
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
LH	Hormônio luteinizante
NUPNEC	Núcleo de Pesquisas em Neurologia Experimental e Clínica
SHBG	Globulina Ligadora dos Hormônios Sexuais
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TL	Testosterona Livre
TT	Testosterona Total
UDESC	Universidade do Estado de Santa Catarina
UFSC	Universidade Federal de Santa Catarina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	19
1.1 Aspectos sociais, definição e epidemiologia.....	19
1.2 Tipos de crise.....	20
1.3 Disfunção sexual e hormônios.....	23
1.4 Disfunção sexual e epilepsia.....	24
2. OBJETIVOS	27
3. MATERIAL E MÉTODOS	29
3.1 Desenho do estudo.....	29
3.2 Local.....	29
3.3 Amostra.....	29
3.1 Critérios de inclusão.....	29
3.3.2 Critérios de exclusão.....	29
3.4 Procedimentos.....	30
3.5 Instrumentos.....	31
3.6 Análise Estatística.....	31
3.7 Aspectos éticos.....	32
4. RESULTADOS	33
5. DISCUSSÃO	41
6. CONCLUSÃO	45
7. REFERÊNCIAS	4
8. APÊNDICES	
8.1 Apêndice A (Instrumento de coleta).....	53
8.2 Apêndice B (Termo de consentimento livre e esclarecido).....	55
9. ANEXOS	
10. Anexo A (Escala IIFE)	59
11. Anexo B (Escala HADS)	61
12. Anexo C (Parecer Comitê de ética em pesquisa)	62

1. INTRODUÇÃO

1.1 Aspectos sociais, definição e epidemiologia

A palavra epilepsia vem do grego *epi-lambanein*, que significa ser acertado, pego de surpresa. É um distúrbio descrito em diversas línguas, há milhares de anos, sendo que no passado as pessoas que sofriam de ataques epiléticos eram tidas como “escolhidas” ou “possuídas” por alguma entidade. Isto afetaria diretamente qual tratamento a sociedade daria ao indivíduo, com um olhar mais positivo ou negativo a respeito da situação (1). Algumas personalidades importantes da história como Alexandre o Grande, Júlio César, Joana D’Arc, Van Gogh, Dostoiévski e Gerswin teriam tido alguma forma de epilepsia (1).

No Dicionário Michaelis o termo “estigma” apresenta a seguinte definição: “marca indelével, sinal infamante” (2). Mesmo nos dias atuais o estigma acompanha o paciente com epilepsia e contribui para o comprometimento de sua qualidade de vida e de seus familiares (1).

A imprevisibilidade das crises epiléticas e a estigmatização acarretam um impacto negativo significativo sobre a qualidade de vida dos pacientes (3). Em culturas antigas e até mesmo em tempos mais recentes, a Epilepsia tem sido uma doença extremamente estigmatizante. Muitos a consideravam uma possessão demoníaca, e até o século XVIII acreditava-se que fosse uma doença infecciosa. Do século XIX até meados da década de 70 no século XX havia proibições em países como Inglaterra e Estados Unidos quanto ao direito de pacientes com epilepsia se casar (devido a suspeita de que pudessem transmitir a doença à sua prole), frequentar lugares públicos como bares, restaurantes e parques (1).

As crises epiléticas se caracterizam por manifestações clínicas decorrentes de uma hiperexcitabilidade e hipersincronia anormal do cérebro. É uma doença cerebral caracterizada por uma predisposição para gerar crises epiléticas recorrentes. O diagnóstico de epilepsia requer (4):

1. Ao menos duas crises espontâneas (ou reflexas) ocorridas em um intervalo de tempo maior que 24 horas;
2. Uma crise espontânea e a presença de fatores associados a uma probabilidade de ocorrência de outras crises semelhantes, igual ou superior a 60% no período

de 10 anos após a ocorrência da primeira crise epiléptica são consideradas fatores de risco a presença de lesões estruturais como acidente vascular cerebral, infecção do sistema nervoso central, lesões traumáticas do cérebro. Pacientes com crises recorrentes reflexas (ex.: crises fotossensitivas), também são diagnosticados como tendo epilepsia;

3. Diagnóstico de uma síndrome epiléptica.

A prevalência da epilepsia é de 0,5 a 1% da população. Existem vários tipos de epilepsia, motivo pelo qual muitos autores recomendam a utilização do termo no plural (5).

1.2 Tipos de Crises

Em 2011 foi publicado pela Comissão sobre Classificação e Terminologia da Liga Internacional contra a Epilepsia (6) a terminologia para epilepsias, que levam em consideração a presença ou ausência das seguintes características (6):

- sintomas focais sensoriais ou motores;
- convulsões tônicas, clônicas ou tônico-clônicas;
- outros tipos de atividade motora (automatismos);
- cognição e nível de responsividade e reatividade a estímulos durante as crises.

De acordo com seu início as crises podem ser divididas em generalizadas, focais ou indeterminadas (tabela 1). As crises generalizadas iniciam com crises tônicas e/ou clônicas, as focais (que incluem as auras) com um início em um dos hemisférios e sintomas focais, mas podendo generalizar posteriormente; e as indeterminadas (onde não se consegue determinar o início das crises) (6).

Tabela 1: Classificação das crises epiléticas de acordo com a manifestação clínica.

Manifestação clínica	Crises generaliza- das	Crises focais	Crises indetermina- das
Predominante- mente Motora			
Convulsivas	Convulsivas generalizadas ^a	Início focal com generalização secundária ^b	Convulsiva Indeterminada ^c
Outras manifestações motoras	Outras manifestações motoras com generalização secundária ^d	Focais motoras ^e	Crises com manifestações motoras não convulsivas Indeterminadas ^f
Predominantemente Não- Motora			
Reatividade diminuída ^g	Generalizada do tipo ausência ^h	Discognitivas focais (parciais complexas) ⁱ	Reatividade diminuída, indeterminadas. ^j
Outras manifestações não motoras	Não se aplica	Sensoriais, psíquicas e outras, incluindo as autônômicas ^k	Não se aplica

Desconhecidas

Generalizadas convulsivas não especificadas

Crises focais não especificadas

Crises epilépticas não especificadas

Tabela Adaptada de Thurman et al. 2011

- a. Início da crise manifestado por atividades generalizada tônica e/ou clônicas (convulsiva) e inconsciência. Podem ocorrer sintomas focais.
- b. Crises iniciando com manifestações focais que evoluem para atividade convulsiva generalizada.
- c. A natureza do início focal ou generalizado das crises é incerta, mas as crises se manifestam como convulsivas generalizadas.
- d. Incluem-se crises mioclônicas, mioclonia de pálpebras, espasmos epilépticos, crises atônicas e outras crises generalizadas motoras não especificadas, com ou sem comprometimento da consciência.
- e. Crises com manifestações focais (mioclônicas, inibitórias, marcha Jacksoniana, tônica focal assimétrica, hemiclônica, hipercinética, e outras manifestações motoras focais) que não evoluem para convulsiva generalizada.
- f. Crises motoras inespecíficas, incluindo crises neonatais e outras crises.
- g. Crise com reatividade diminuída e alteração de consciência. .
- h. Incluem crises típicas e atípicas de ausência
- i. Crise focal com diminuição de nível de consciência (anteriormente chamadas de “parcial complexa”) sem generalização secundária.
- j. Caracterizada por diminuição transitória do nível de consciência, não sendo possível determinar se é uma crise discognitiva (“parcial complexa”) ou de ausência.
- k. Inclui auras sem alteração da consciência ou generalização secundária (incluindo manifestações somato-sensoriais ou crises experienciais), autonômicas e outras crises não motoras.

1.3 Disfunção Sexual e Hormônios

Segundo o DSM IV (Manual Diagnóstico e Estatístico de Distúrbios Mentais usado em psiquiatria), disfunção sexual é a perturbação em um ou mais processos que caracterizam o ciclo de respostas sexuais (desejo, excitação, orgasmo e resolução) ou dor relacionada à relação sexual (7). A disfunção sexual abrange as esferas psicológicas, hormonal, física e social.

Em estudo de perfil sexual feito com 7.103 participantes do Brasil, sendo destes 56% da região sudeste; 16,8% da nordeste; 16,2% da sul; 9,1% da centro-oeste e 1,9% da norte; demonstrou que, na população masculina, os distúrbios sexuais mais prevalentes foram disfunção erétil (46,2%), ejaculação precoce (15,8%), falta de desejo sexual (12,3%) e disfunção orgásmica (10%). Um dado importante neste estudo foi que na população masculina acima de 60 anos havia uma prevalência de 47% de disfunção erétil (8).

Para entender a ereção peniana, deve-se compreender que o estímulo sexual desencadeia uma liberação de neurotransmissores, que levam ao relaxamento da musculatura lisa peniana e os seguintes eventos que culminarão na ereção peniana (9):

1. Dilatação das artérias e arteríolas pelo aumento de fluxo sanguíneo tanto nas fases sistólica quanto diastólica;
2. Aprisionamento do sangue que entra nos capilares sinusóides;
3. Compressão dos plexos subtunicais venulares entre a túnica albugínea e os capilares sinusóides;
4. O estiramento da túnica ao seu máximo, que oclui as camadas interna circular e externa longitudinal e diminui ainda mais a saída de sangue venoso a um mínimo;
5. Um aumento na pO_2 para 90mmHg e da pressão intracavernosa de 100mmHg, que leva o pênis da posição dependente para um estado totalmente ereto (fase de ereção completa);
6. Um aumento de mais algumas centenas de milímetros de mercúrio com contração dos músculos isquiocavernosos (fase de ereção rígida).

Uma ereção normal e completa é definida como uma ereção de mais de 90° do pênis, firme à palpação. Ela é

alcançada dentro de 15 minutos e dura mais que 15 minutos (10).

Segundo Lue e Tanagho, disfunção erétil (DE) é uma incapacidade parcial ou completa, persistente ou recorrente, de manter uma ereção peniana até o término de uma relação sexual (11).

No que diz respeito à participação hormonal na função sexual masculina, apenas a hiperprolactinemia grave apresenta comprovado impacto negativo com as funções sexuais masculinas, seja pelo efeito de massa (compressão do hipotálamo, da hipófise ou da haste hipofisária por um tumor) quanto pela inibição do eixo gonadotrófico e, conseqüentemente, afetando a função erétil, libido e secreção de gonadotrofinas. A influência dos hormônios somatotrópicos: hormônio do crescimento (GH) e o *Insulin like growth factor type 1* (IGF-1); e hormônio tireoidiano sobre a função sexual ainda é controversa. A dehidroepiandrosterona (DHEA) não parece influenciar as funções sexuais (12).

A função sexual e a função erétil podem ser avaliadas de forma objetiva através de questionários padronizados. Um questionário que avalia a função sexual e a função erétil é o Índice Internacional de Função Erétil (IIFE) (13, 14). Este questionário é descrito adiante na metodologia do trabalho.

1.4 Disfunção Sexual em Epilepsia

Disfunções endocrinológicas e disfunções sexuais são frequentes em pacientes com epilepsia. Em mulheres podem manifestar-se como distúrbios menstruais, síndrome de ovários policísticos e infertilidade, enquanto em homens podem aparecer como diminuição da potência sexual ou libido, além de anormalidades no esperma (15).

As crises epilépticas podem afetar os níveis hormonais ou o seu padrão de pulsatilidade, ao passo que os níveis hormonais podem, por sua vez, modular as crises epilépticas (16).

Homens com epilepsia são mais propensos a desenvolver disfunção sexual quando comparados a controles hígidos (17, 18). Abdo e colaboradores, em estudo realizado a respeito do perfil sexual do brasileiro, mostrou em média uma prevalência de 20 a 30% de algum tipo de disfunção sexual entre homens jovens hígidos (8). Ao passo que em homens jovens portadores de epilepsia a prevalência de disfunção sexual pode chegar a 57%, comparável a indivíduos hígidos com mais de 50 anos (19).

Alguns estudos sugerem que pacientes do sexo masculino que

apresentam epilepsia do lobo temporal mesial são mais susceptíveis a apresentar diminuição da libido, níveis reduzidos de testosterona e concentrações anômalas de gonadotrofinas (18, 20, 21), possivelmente pela influência direta na função do eixo hipotálamo-hipofisário (22).

Outro aspecto importante a ser considerado é o efeito das drogas antiepilépticas sobre os hormônios sexuais e a função sexual. O uso de medicamentos antiepilépticos pode levar a alterações hormonais através da indução de enzimas do complexo do citocromo P450 (CYP 450). Como exemplo, podemos destacar a carbamazepina e o fenobarbital, que podem induzir aumento da globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG) e à diminuição da atividade de testosterona, além de aumento relativo ou absoluto das taxas de estradiol em relação à testosterona (22, 23). Outros fármacos inibidores da CYP 450, como o ácido valpróico, podem acarretar transtornos do sistema reprodutivo em mulheres, como o aumento de taxas de andrógenos livres circulantes, ovários policísticos e dismenorréia (22).

Pode-se pensar que drogas antiepilépticas em doses fisiológicas não levariam a efeitos colaterais tão graves na disfunção sexual. Mas a sensibilidade a esses esteroides pode variar entre os indivíduos, dependendo do nível de estresse, estágio de desenvolvimento, status endócrino-sexual e uso das drogas antiepilépticas (24).

Progestógenos e andrógenos exercem efeitos modificadores e/ou ativadores que podem amenizar ou potencializar algumas crises epiléticas. Os progestágenos podem proteger contra crises convulsivas a partir de estímulos nos receptores de membrana como os do ácido γ -aminobutírico (GABA). Similarmente, os andrógenos também podem ter efeito anticonvulsivante, alguns devido à aromatização da testosterona a estrógeno e/ou a redução para diidrotestosterona (DHT) e sua subsequente conversão para 3α -diol (24).

Embora plausível do ponto de vista biológico e clínico, a associação entre a disfunção sexual e erétil em pacientes com epilepsia ainda é um ponto a ser investigado.

Baseado nestas suposições as hipóteses a serem formuladas são:

1. H_0 : não há fatores preditivos para disfunção sexual em pacientes com epilepsia
2. H_1 : há fatores preditivos para disfunção sexual em pacientes com diagnóstico de epilepsia.

2. OBJETIVOS

Avaliar as variáveis sócio-demográficas, clínicas, hormonais, sintomas psiquiátricos e neurorradiológicas preditivas da função erétil em portadores de epilepsia em ambulatório específico de tratamento cirúrgico para epilepsias refratárias a tratamento clínico (HGCR) e em ambulatório geral de epilepsias (HU-UFSC).

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Estudo transversal, observacional.

3.2 Local

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de epilepsia confirmado por especialistas em neurofisiologia clínica e epileptologia, acompanhados no ambulatório de Epilepsia do Hospital Governador Celso Ramos (HGCR) e no ambulatório de Epilepsia do Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), ambos em Florianópolis/SC. Estes ambulatórios são referência em atendimento de epilepsia no estado de Santa Catarina. O HGCR para tratamento cirúrgico de pacientes com diagnóstico de epilepsias refratárias ao tratamento clínico e o HU-UFSC como ambulatório geral de epilepsias referência no estado de Santa Catarina. A equipe de profissionais envolvida no cuidado dos pacientes é a mesma nas duas instituições.

3.3 Amostra

Foi calculado o tamanho amostral pelo teste do Qui quadrado considerando-se um α de 0,05 e um poder de 0,8, utilizando-se a premissa de que em uma hipótese nula não haveria diferenças entre mono e politerapia quanto à disfunção sexual, enquanto que para uma hipótese alternativa a politerapia apresentaria 70% de prevalência de disfunção sexual, contra 30% em monoterapia. Com um poder de 80% chegou-se a um cálculo amostral de 81 indivíduos.

3.3.1. Critérios de Inclusão

Foram incluídos pacientes do sexo masculino com diagnóstico de epilepsia, atestado por neurofisiologista certificado, atendidos consecutivamente nos anos de 2013 e 2014 e que aceitaram participar do estudo. O paciente mais velho possuía 60 anos e o mais novo 21.

3.3.2. Critérios de Exclusão

Foram excluídos os pacientes do sexo feminino, com idade menor de 18 anos, pacientes com diagnóstico prévio de hipogonadismo ou em uso de reposição hormonal (1 paciente excluído) e pacientes com diagnóstico de pseudocrise epiléptica atestado por neurofisiologista certificado.

3.4 Procedimentos

A coleta dos dados clínicos e laboratoriais foi realizada em duas etapas: Na primeira, foi fornecido um termo de consentimento livre esclarecido (TCLE) para ser assinado pelo paciente ou pelo seu responsável. Após o aceite (na segunda etapa), foram aplicados os questionários sobre sexualidade, ansiedade e depressão, nível de escolaridade e faixa de renda desses pacientes. Para avaliar a função erétil foi utilizado o questionário auto aplicável de função erétil (IIFE) (13, 14). Sintomas ansiosos e depressivos foram avaliados através da "*Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (25, 26). Ambos os questionários utilizados foram validados para o português e para o uso no Brasil. A validação da IIFE no Brasil foi realizada por um grupo da Universidade do Estado de Santa Catarina (UDESC), em Florianópolis/SC (14).

As variáveis: nível de escolaridade e faixa de renda foram coletadas durante entrevista com o paciente. A escolaridade foi avaliada por anos de estudo e o nível de renda familiar foi estimado em reais. As variáveis clínicas, demográficas, neurorradiológicas e eletrofisiológicas foram obtidas do prontuário médico do paciente. Todas as informações foram coletadas durante o seguimento ambulatorial, através de protocolo padronizado por especialistas em neurofisiologia clínica e epileptologia. Após a entrevista clínica e endocrinológica, foi agendada a coleta dos exames laboratoriais (mesmo dia em que foram aplicados os questionários), a qual foi realizada com no mínimo 48 horas de intervalo entre a coleta e a última crise epiléptica do paciente (27, 28).

As dosagens séricas foram realizadas por meio do método enzimático de imunoquimioluminescência automatizada, processada em um analisador Immulite (Diagnostic Products Corporation – DPC), sendo este kit empregado para a dosagem de cada hormônio específico (Immulite® estradiol, Immulite® progesterona, Immulite® prolactina, Immulite® testosterona total, Immulite® FSH, Immulite® LH, Immulite® SHBG).

Os valores de referência dos hormônios analisados são: estradiol < 56,0 pg/mL, progesterona = 0,11 – 0,54 ng/mL, prolactina = 2,5 a 17,0 ng/mL, LH = 0,8 – 7,6 mUI/mL, FSH = 0,7 – 11,1 mUI/mL, testosterona total = 241,0 – 827,0 ng/dL, SHBG = 13 – 71 nmol/L e testosterona livre calculada = 6,5 – 25 ng/dL.

A análise dos níveis hormonais foi realizada no Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFSC como parte da avaliação clínica dos pacientes. A avaliação laboratorial foi feita sem conhecimento das variáveis clínicas, demográficas, neurorradiológicas, eletrofisiológicas,

avaliação da qualidade de vida e disfunção sexual dos pacientes e vice-versa. A testosterona livre calculada foi obtida pela fórmula de Vermeulen e utilizou os valores de testosterona total e SHBG. A albumina foi considerada normal (4,3 g/dL)(29).

Fórmula de Vermeulen para o cálculo da testosterona livre:

Fórmula de Vermeulen: $TL = TT \text{ (nM/L)} / SHBG \text{ (nM/L)} \times 100 *$

*O cálculo da testosterona livre, realizado por meio da fórmula de Vermeulen, pode ser obtido no endereço eletrônico: <http://www.issam.ch/freetesto.htm>.

3.5 Instrumentos

Os questionários foram ambos aplicados por este pesquisador no dia em que os pacientes coletavam as amostras de sangue em jejum. O pesquisador permanecia ao lado do paciente durante todo o questionário para sanar eventuais dúvidas de entendimento.

3.5.1 Índice Internacional de Função Erétil (IIFE)

O IIFE é um questionário auto aplicado sobre disfunção erétil que consiste de 6 perguntas e um escore máximo de 30 pontos. Quanto menor o escore, maior a gravidade da disfunção sexual. A gravidade é estratificada em: leve (22 a 25 pontos), leve a moderada (17 a 21 pontos), moderada (11 a 16 pontos) e grave (1 a 10 pontos) (13, 14). Pacientes que não eram casados e que não apresentavam vida sexual ativa nas últimas 4 semanas eram questionados quanto a hábito de masturbação imaginando-se em situação de relação ou atividade sexual.

3.5.2 Questionário *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)

O questionário auto aplicável HADS possui 14 perguntas no total (7 sobre depressão e 7 sobre ansiedade). Qualquer pontuação igual ou superior a 9 em qualquer uma das sub-escalas é considerado positiva para depressão ou ansiedade (25, 26).

3.6 Análise Estatística

Inicialmente foi realizada uma análise univariada para determinar a associação entre o IIFE e as características demográficas, clínicas, psiquiátricas e dosagens hormonais dos pacientes (variáveis independentes). A associação entre a IIFE (variável dependente) e as variáveis independentes foi analisada através do teste "t" de *Student*, ANOVA, teste exato de *Fisher* ou regressão Linear.

Para identificar as variáveis independentemente associadas ao IIFE, foi realizada uma regressão linear múltipla. Para esta análise, as variáveis categóricas incluídas no modelo foram classificadas como sendo 0 ou 1 (variáveis dicotômicas) ou 0, 1 e 2 para as aquelas divididas em 3 categorias. As variáveis de interesse a serem incluídas no modelo de regressão linear foram selecionadas utilizando um critério de plausibilidade biológica e clínica bem como de seleção bidirecional (do inglês "*forward*" and "*backward*" criteria). A magnitude de associação independente foi determinada pelo coeficiente B. Níveis de significância de $p \leq 0,05$ foram considerados significativos. Variáveis com nível de associação $\leq 0,10$ forma considerados relevantes para o modelo, desde que, apresentassem plausibilidade clínico-biológica. A análise estatística foi realizada com programa SPSS 17.0.

3.7 Aspectos Éticos:

O trabalho foi realizado considerando os pressupostos éticos da resolução CNS 466/12. Foi obtido TCLE do paciente para a realização de consulta aos prontuários, emprego dos questionários e a coleta das amostras de sangue. O trabalho foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSC (parecer número 764.492). O protocolo de pesquisa também foi aprovado pelo comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HGCR (parecer número 2013/0019_1).

4. RESULTADOS

Dos 38 pacientes avaliados pela IIFE, oito (21,1%) não apresentavam disfunção erétil. Dentre os pacientes sintomáticos, em 11 a disfunção era leve (28,9%), 10 moderada (26,3%) e 9 apresentaram grave disfunção erétil (23,7%). A associação entre o IIFE e as características demográficas, clínicas, psiquiátricas e dosagens hormonais dos pacientes estão apresentadas na tabela 2. A análise univariada evidenciou uma significativa ($p < 0,05$) associação positiva entre a pontuação no IIFE e escolaridade e renda mensal da família. Foi observada uma associação positiva, porém não significativa (para um nível de $p \leq 0,20$) entre a idade de início da epilepsia e níveis de estradiol. O IIFE esteve negativo, porém não significativamente associado ($p < 0,20$) à frequência mensal de crises epiléticas, sub-escala de ansiedade da HADS, tratamento com politerapia, uso de carbamazepina, níveis de prolactina e de testosterona.

A análise por regressão linear múltipla (ver tabela 3) demonstrou que a renda familiar e os anos de escolaridade positivamente e independentemente ($p < 0,05$) estão associados à pontuação no IIFE. Os sintomas depressivos medidos pela sub-escala HADS depressão foram negativamente e independentemente associados de forma independente ao IIFE ($p = 0,03$). Os níveis de prolactina circulantes mostraram uma tendência ($p = 0,07$) para associação negativa e independente com a função erétil determinada pela escala IIFE.

O modelo de regressão linear incluindo a renda familiar, a escolaridade, os sintomas depressivos (sub-escala HADS de depressão), níveis de prolactina apresenta uma associação moderadamente forte ($r = 0,64$) com a função erétil medida pelo IIFE. Este modelo foi capaz de explicar apenas 41% da variação da função erétil dos pacientes avaliada pelo IIFE.

Nenhuma das demais variáveis investigadas mostrou associação independente à variação nos escores da escala IIFE.

Tabela 2. Regressão linear simples entre o IIFE e as variáveis demográficas, clínicas, sintomas psiquiátricos, neuroimagem e dosagens hormonais de pacientes masculinos portadores de epilepsia, realizado por regressão linear simples.

VARIÁVEIS	Média ± EP	Coefficientes da Regressão Linear	Nível de <i>p</i>
Idade (anos)	39 ± 2	B = 0,12 r = 0,196 r ² = 0,021	0,38
Escolaridade (anos)	8 ± 1	B = 0,069 r = 0,405 r ² = 0,164	0,01
Renda mensal da família (Reais)	2177 ± 199	B = 0,003 r = 0,495 r ² = 0,245	0,002
Idade de início da epilepsia	18,8 ± 2,3	B = 0,17 r = 0,304 r ² = 0,092	0,08
Duração da doença (anos)	21 ± 2,0	B = -0,11 r = 0,191 r ² = 0,036	0,27
Frequência mensal de crises	5,7 ± 1,3	B = -0,22 r = 0,231 r ² = 0,053	0,16
HADS Total	16,9 ± 1,5	B = -0,14 r = 0,165 r ² = 0,027	0,32
Sub-escala HADS ansiedade	9,2 ± 0,9	B = -0,06 r = 0,040	

			$r^2 = 0,002$	0,81
Sub-escala depressão	HADS	7,7 ± 0,7	B = -0,51 r = 0,295 $r^2 = 0,087$	0,07
Variáveis categóricas		n (%)	IIEF Média (6)	Nível de "p"
Estado civil				
Solteiro, divorciado ou viúvo ^a		13 (39,5)	15,9 (2,3)	
Casado ou união estável ^b		23 (60,5)	18,9 (1,4)	0,25
Hipertensão artéria sistêmica				
Não		31 (81,6)	17,0 (1,2)	
Sim		07 (18,4)	18,7 (2,6)	0,55
Tipo de crise epiléptica				
Focal sem generalização		22 (57,9)	16,8 (1,6)	
Focal com generalização		16 (42,1)	19,3 (1,9)	0,32
Tratamento				
Monoterapia		13 (34,2)	21,00 ± 2,14	
Politerapia		25 (67,8)	16,20 ± 1,46	0,06
Benzodiazepínicos				
Não		24 (63,2)	18,50 ± 1,56	
Sim		14 (36,8)	16,71 ± 2,12	0,50

Carbamazepina

Não	16 (42,1)	20,50 ± 2,03	
Sim	22 (57,9)	15,91 ± 1,47	0,06

Fenitoína

Não	31 (81,6)	17,71 ± 1,40	
Sim	7 (18,4)	18,43 ± 2,94	0,83

Ácido Valpróico

Não	30 (78,9)	17,73 ± 1,42	
Sim	08 (21,1)	18,25 ± 2,72	0,87

Fenobarbital

Não	24 (63,2)	18,96 ± 1,92	
Sim	14 (36,8)	15,93 ± 2,14	0,25

Ressonância Nuclear Magnética

Não realizada	07 (18,4)	23,00 ± 3,15	
Normal	09 (23,7)	15,67 ± 2,45	
ELTM-EH ^c	18 (47,4)	16,28 ± 1,74	
Lesão extra-temporal	04 (10,5)	20,75 ± 2,95	0,16

Situação Profissional

Ativo	15 (39,5)	17,47 ± 2,40	
Desempregado	5 (13,2)	14,60 ± 3,76	
Aposentado	7 (18,4)	15,71 ± 2,46	

Afastado	11 (28,9)	18,45 ± 1,70	0,56
Dosagens Hormonais			
FSH			
Normal (0,7 a 11,1 mIU/mL)	29 (76,3)	18,0 (1,4)	
Alto (> 11,1 mIU/mL)	9 (23,7)	17,5 (2,6)	0,86
LH			
Normal (0,8 a 7,6 mIU/mL)	31 (81,6)	17,9 (1,4)	
Alto (>7,6 mIU/mL)	7 (18,4)	17,6 (2,7)	0,90
Prolactina			
Baixo (< 2,5 ng/mL)	3 (7,5)	21,0 (3,8)	
Normal (2,5 a 17 ng/mL)	33 (82,5)	18,2 (1,3)	
Alto (>17 ng/mL)	2 (5,0)	7,5 (2,5)	0,12
Estradiol			
Normal (≤ 56 pg/mL)	36 (94,7)	17,4 (1,3)	
Alto (> 56 pg/mL)	2 (5,3)	25,0 (2,0)	0,18
Progesterona			
Normal (0,11 a 0,54 ng/mL)	35 (92,1)	17,5 (1,3)	
Alto (> 0,54 ng/mL)	7 (7,9)	22,3 (4,4)	0,30
Testosterona total			
Normal (> 300	10	17,2 (1,4)	

ng/dL)	(26,3)		
Baixo (\leq 300	28	19,6 (2,6)	0,41
ng/mL)	(73,7)		
SHBG			
Baixo (\leq 71	3 (7,9)	14.7 (6,2)	
ng/mL)			
Normal (13 a	24	19.3 (1,6)	
71 nmol/L)	(63,2)		
Alto (71	11	15.4 (1,9)	0,30
nmol/L)	(28,9)		
Testosterona			
Livre	7,0 \pm		
	0,6		
Normal ($>$ 6,5	22	15,7 (1,9)	
ng/dL)	(57,9)		
Baixo (\leq 6,5	16	19,4 (1,6)	0,15
ng/mL)	(42,1)		

^a Dentre os não casados, um era divorciado e um viúvo.

^b Treze pacientes eram casados e nove viviam em união estável.

^c ELTM-EH = Epilepsia de lobo temporal mesial associada à esclerose do hipocampo.

Tabela 3. Modelo de regressão linear múltipla que melhor explica a associação entre o IIFE e as variáveis demográficas, clínicas, sintomas psiquiátricos, neuroimagem e dosagens hormonais de pacientes masculinos portadores de epilepsia, realizado por regressão linear múltipla.

VARIÁVEIS	Coefficiente "B"	Nível de "p"
Constante	15,52	< 0,0001
Escolaridade (anos)	0,54	0,03
Renda mensal familiar (Reais)	0,005	0,05
HADS sub-escala depressão	- 0,49	0,03
Nível de prolactina	- 0,45	0,07

Coefficientes de regressão linear: $r = 0,64$; $r^2 = 0,41$; $p < 0,0001$.

5. DISCUSSÃO

Neste trabalho foi observado uma elevada prevalência de disfunção erétil (DE) em nossa amostra de pacientes com epilepsia cujas crises epilépticas não estavam controladas no momento da avaliação. Ao menos 79% deles apresentavam algum grau de disfunção erétil sendo: 28,9% leve; 26,3% moderada e 23,7% grave. Prevalência elevada (50-66%) de disfunção erétil já havia sido reportada por Herzog e colaboradores há mais de uma década (20), mas esta problemática nunca havia sido investigada de forma sistemática em pacientes brasileiros. Embora não tenha sido incluído um grupo controle de homens hígidos em nosso estudo, esta prevalência pode ser considerada significativamente elevada quando comparada à observada em estudos prévios realizados em amostras de homens brasileiros hígidos.

Comparativamente, em um estudo realizado em 9 cidades brasileiras incluindo 1.286 homens; 46,2% dos entrevistados apresentavam algum grau de disfunção erétil, sendo leve em 31,5%, moderada em 12,1% ou grave em 2,6% (30). Outro estudo brasileiro com 1.947 homens (idade de 18 a 40 anos) que incluiu 18 grandes cidades brasileiras, 35% dos entrevistados apresentavam algum grau de disfunção erétil avaliada pelo IIFE, sendo moderada 24,2% e grave em apenas 2,1% (31). Pesquisadores do mesmo grupo avaliaram doadores de sangue com idade de 40 a 60 anos de um hospital privado de São Paulo utilizando o IIFE e identificaram 30,2% de disfunção erétil leve e apenas 1,7% de disfunção erétil moderada a grave (32).

Em nossa análise, no modelo final de regressão logística múltipla, a escolaridade e a renda familiar mensal estiveram positivamente associadas ao IIFE, já os sintomas depressivos e os níveis de prolactina foram negativamente associados à escala. A associação entre baixos níveis de escolaridade e disfunção erétil avaliada pelo IIFE foi observada por Martins e colaboradores (31) em seu estudo epidemiológico brasileiro. Em nossa interpretação a associação entre a escolaridade e os escores da IIFE observada tanto em nossos pacientes quanto na amostra avaliada por Martins e colaboradores pode estar relacionada ao fato de que a escolaridade seja um marcador indireto de ascensão social e das facilidades a ela relacionadas e, conseqüentemente, sobre a função erétil. Neste sentido, a renda familiar também se mostrou positivamente associada aos escores da IIFE em nossos pacientes. Interessantemente, ambos os fatores, nível de escolaridade e renda familiar permaneceram no modelo de regressão linear múltipla, indicando que ambos sejam causa ou estejam associados

a fatores que atuam de forma independente sobre a função erétil.

É plausível admitir que num país como Brasil a baixa renda e escolaridade prejudicam direta e indiretamente inúmeros aspectos do cotidiano das pessoas, o que trás repercussões negativas sobre o desempenho sexual masculino e, conseqüentemente, disfunção erétil. No caso da escolaridade, entretanto, além de ser um marcador de ascensão social, acredita-se que também possa estar associado à maior capacidade de lidar com as dificuldades do cotidiano que não são relacionadas diretamente com o aspecto financeiro, o que em última análise pode contribuir positivamente para vários aspectos da sexualidade, incluindo a função erétil. Esta interpretação deve-se ao fato de que a escolaridade manteve-se positivamente associada ao IIFE, independentemente da renda familiar, variável que está diretamente relacionada a aspectos financeiros.

No sentido oposto, observa-se a associação negativa entre os sintomas depressivos e os escores no IIFE. Para nossa surpresa, após a correção para os fatores de confusão, os níveis de testosterona livre não estiveram associados aos escores do IIFE. A ausência de associação entre os níveis de testosterona e os escores do IIFE também foi observada em uma amostra de brasileiros (idade 50-84 anos) avaliados por Claupauch e colaboradores (33), embora neste estudo os pesquisadores tenham avaliado apenas os níveis de testosterona total e não de testosterona livre. Uma associação entre sintomas depressivos avaliados pela mesma escala utilizada em nosso estudo (HADS) e os escores de IIFE foi observada por Fernandes e colaboradores em pacientes renais crônicos brasileiros (34). A associação entre sintomas depressivos e ausência de associação entre os níveis de testosterona livre e a ocorrência de disfunção erétil também foi descrita em uma amostra de homens de uma comunidade na Finlândia (35).

Em conjunto, estes resultados parecem indicar que tanto para amostras comunitárias de homens vindos de países desenvolvidos, como de pacientes de países em desenvolvimento (como o Brasil) portadores de uma doença neurológica crônica ou não neurológica (insuficiência renal), bem como de epilepsia, os níveis de testosterona livre não são um biomarcador útil para predizer a DE avaliada pela escala IIFE. Portanto, os sintomas depressivos parecem ser um marcador independente de DE, porém o desenho experimental dos estudos demonstrando esta associação não permite estabelecer uma relação de causa e efeito entre sintomas depressivos e DE. Também não é possível estabelecer qual destes dois problemas seria a causa primária, ou se ambos estão associados a outra variável não identificada.

Em nosso estudo, níveis de prolactina estiveram negativamente associados à disfunção erétil avaliada pelo IIFE. Os resultados estão de acordo com o um conceito bem aceito de que a hiperprolactinemia crônica está associada a uma redução nas funções sexuais (36). Entretanto, achados mais recentes de Corona e colaboradores (36) são conflitantes com este histórico conceito de que a prolactina afete negativamente a reprodução e a sexualidade. Este estudo europeu com 2.948 homens evidenciou uma associação entre baixos níveis de prolactina e disfunção sexual.

Interessantemente o modelo final de regressão logística que melhor explicou a função erétil de nossos pacientes com epilepsia não incluiu inúmeras variáveis empiricamente consideradas como relacionadas à função erétil como: a idade, variações hormonais, frequência de crises epiléticas (e seu tipo), uso de mono ou politerapia. A pequena variação na faixa etária de nossa amostra pode justificar a não participação desta variável como um fator preditivo dos escores do IIFE. A inclusão de pacientes mais velhos ajudaria a confirmar ou refutar estes achados negativos. O mesmo se aplica à frequência de crises, que foi relativamente elevada em nossa amostra de pacientes. A inclusão de pacientes com um melhor controle de crises ou mesmo em remissão completa das crises poderia evidenciar o potencial preditivo desta variável para a função erétil.

O fato de a avaliação ter sido executada em uma população muito específica de epiléticos e do tempo para execução do trabalho ser de no máximo 2 anos, limitou a coleta de dados em números, o que poderia levar a um viés ao lembrarmos do cálculo amostral (n de 81).

Apesar de ser uma ferramenta muito boa para o diagnóstico e avaliação de função erétil, o IIFE possui questionamentos mais voltados para o público heterossexual, o que limitaria o seu poder de avaliação sobre a população masculina geral.

Os pacientes com epilepsia apresentam geralmente uma lentificação do cognitivo, principalmente aqueles com epilepsia do lobo temporal e esclerose hipocampal, com doenças de difícil manuseio (37-39). Isto em muitos momentos foi uma barreira para a avaliação desses pacientes, uma vez que uma parte importante da avaliação baseava-se em aplicação de questionários, onde a concentração e a prontidão em responder aos questionamentos ajudariam a eliminar possíveis vieses de aplicação. Não obstante a dificuldade cognitiva de certos questionamentos, alguns deles poderiam ser interpretados pelos pacientes como constrangedores, devido ao seu impacto moral subjetivo.

Nem todos os prontuários estavam devidamente preenchidos e algumas informações acabavam sendo consideradas como “*missing*” por falha de preenchimento correto e padronizado de prontuário. Informações como laudos de exames e diagnósticos acabavam perdidas.

O fato de esses pacientes serem provenientes de grandes centros de referência e não da população geral poderia impor certo viés ao trabalho. Ao observar a tabela 2, percebe-se que a maior parte dos pacientes analisados apresentam epilepsia de lobo temporal mesial associada a esclerose hipocampal. Este tipo de lesão está associado a maior prevalência de disfunção sexual (20).

6. CONCLUSÃO

O nível de escolaridade, a renda familiar, os sintomas depressivos e os níveis de prolactina são fatores preditivos independentes da disfunção sexual em nossa amostra de pacientes com epilepsia. Tais variáveis, entretanto, explicam apenas 41% da variação da função erétil avaliada pelo IIFE. Outros fatores clínicos, demográficos e neurorradiológicos rotineiramente avaliados em pacientes com epilepsia não contribuem para prever esta importante variável relacionada às funções fisiológicas de nossos pacientes epiléticos do sexo masculino. O desenho do estudo não permite estabelecer relação de causa e efeito entre as associações observadas, mas confirma achados prévios mostrando o envolvimento de fatores sociais e sintomas psiquiátricos em detrimento dos níveis de testosterona livre circulante como preditores da disfunção erétil. Estudos futuros são necessários para identificar novos biomarcadores e alvos terapêuticos com potencial de intervenção para a melhora da disfunção erétil em pacientes com epilepsia.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 The HISTORY and Stigma of Epilepsy. *Epilepsia*, v.44, p.12-14, 2003.
- 2 MICHAELIS. *Dicionário de português on line*. São Paulo: Melhoramentos, 2012. Disponível em: <<http://www.editoramelhoramentos.com.br>> Acesso em: 04 jan. 2015.
- 3 GENERAL Considerations. *Epilepsia*, v.44, p.57-58, 2003.
- 4 FISHER R.S. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, v.55, n.4, p.475-482, 2014.
- 5 LUEF, G.; RAUCHENZAUNER M. Epilepsy and hormones: a critical review. *Epilepsy & behavior : E&B*, v.15, n.1, p.73-77, 2009.
- 6 THURMAN, D.J. et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*, v.7, Suppl.7, p.2-26, 2011.
- 7 DIAGNOSTIC and statistical manual of mental disorders. 4. ed. Arlington: American Psychiatric Association, 1994.
- 8 ABDO, C.H.N. et al. Perfil sexual da população brasileira: resultados do Estudo do Comportamento Sexual (ECOS) do brasileiro. *Revista Brasileira de Medicina*, v.59, n.4, p.250-257, 2002.
- 9 DEAN, R.C.; LUE, T.F. Physiology of penile erection and pathophysiology of erectile dysfunction. *The Urologic clinics of North America*, v.32, n.4, p.379-395, 2005.

- 10 HAMED, S.A. et al. Evaluation of penile vascular status in men with epilepsy with erectile dysfunction. *Seizure*, v.25, p.40-48, 2015.
- 11 LUE, T.F.; Tanagho E.A. Physiology of erection and pharmacological management of impotence. *The Journal of urology*, v.137, n.5, p.829-836, 1987.
- 12 MAGGI, M. et al. Hormonal causes of male sexual dysfunctions and their management (hyperprolactinemia, thyroid disorders, GH disorders, and DHEA). *The journal of sexual medicine*, v.10, n.3, p.661-677, 2013.
- 13 ROSEN, R.C. et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*, v.49, n.6. p.822-830, 1997.
- 14 GONZALES, A.I. et al. Validation of the International Index of Erectile Function (IIFE) for use in Brazil. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, v.101, n.2, p.176-182, 2013.
- 15 SVALHEIM, S. et al. Differential effects of levetiracetam, carbamazepine, and lamotrigine on reproductive endocrine function in adults. *Epilepsy & behavior : E&B*. v.16, n.2, p.281-287, 2009.
- 16 SIVARAAMAN, K.; MINTZER, S. Hormonal consequences of epilepsy and its treatment in men. *Current opinion in endocrinology, diabetes, and obesity*, v.18, n.3, p.204-209, 2011.
- 17 TOONE, B.K.; WHEELER, M.; FENWICK, P.B. Sex hormone changes in male

- epileptics. *Clinical endocrinology*, v.12, n.4, p.391-395, 1980.
- 18 TALBOT, J.A. et al. Sexual function in men with epilepsy: how important is testosterone? *Neurology*, v.70, n.16, p.1346-1352, 2008.
- 19 SMALDONE, M. et al. Epilepsy and erectile dysfunction: a review. *Seizure*, v.13, n.7, p.453-459, 2004.
- 20 HERZOG, A.G. et al. Differential effects of antiepileptic drugs on sexual function and hormones in men with epilepsy. *Neurology*, v.65, n.7, p.1016-1020, 2005.
- 21 HERZOG, A.G. A hypothesis to integrate partial seizures of temporal lobe origin and reproductive endocrine disorders. *Epilepsy research*, v.3, n.2, p.151-159, 1989.
- 22 VERROTTI, A, et al. Antiepileptic drugs, sex hormones, and PCOS. *Epilepsia*, v.52, n.2, p.199-211, 2011.
- 23 HERZOG, A.G. et al. A comparison of anastrozole and testosterone versus placebo and testosterone for treatment of sexual dysfunction in men with epilepsy and hypogonadism. *Epilepsy & behavior : E&B*, v.17, n.2, p.264-271, 2010.
- 24 FRYE, C.A. Effects and mechanisms of progestogens and androgens in ictal activity. *Epilepsia*, v.51, suppl.3, p.135-140, 2010.
- 25 MARCOLINO, J.A. et al. Hospital Anxiety and Depression Scale: a study on the validation of the criteria and reliability on preoperative patients. *Revista*

brasileira de anestesiologia, v.57, n.1, p.52-62, 2007.

- 26 ZIGMOND, A.S.; SNAITH, R.P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica, v.67, n.6, p.361-370, 1983.*
- 27 QUIGG, M. et al. Interictal and postictal alterations of pulsatile secretions of luteinizing hormone in temporal lobe epilepsy in men. *Annals of neurology, v.51, n.5, p.559-566, 2002.*
- 28 SPERLING, M.R. et al. Prolactin in partial epilepsy: an indicator of limbic seizures. *Annals of neurology, v.20, n.6, p.716-722, 1986.*
- 29 VERMEULEN, A.; VERDONCK, L.; KAUFMAN, J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism, v.84, n.10, p.3666-3672, 1999.*
- 30 MOREIRA JR, E.D. et al. Prevalence and correlates of erectile dysfunction: results of the Brazilian study of sexual behavior. *Urology, v.58, n.4, p.583-588, 2001.*
- 31 MARTINS, F.G.; ABDO, C.H. Erectile dysfunction and correlated factors in Brazilian men aged 18-40 years. *The journal of sexual medicine, v.7, n.6, p.166-173, 2010.*
- 32 REIS, M.M.; ABDO, C.H. Prevalence of erectile dysfunction as defined by the International Index of Erectile Function (IIEF) and self-reported erectile dysfunction in a sample of Brazilian men who consider themselves healthy.

Journal of sex & marital therapy, v.36, n.1, p.87-100, 2010.

- 33 CLAPAUCH, R. et al. Risk of late-onset hypogonadism (andropause) in Brazilian men over 50 years of age with osteoporosis: usefulness of screening questionnaires. *Arquivos brasileiros de endocrinologia e metabologia*, v.52, n.9, p.1439-1447, 2008.
- 34 FERNANDES, G.V. et al. The impact of erectile dysfunction on the quality of life of men undergoing hemodialysis and its association with depression. *The journal of sexual medicine*, v.7, n.12, p.4003-4010, 2010.
- 35 SUIJA, K. et al. The association between erectile dysfunction, depressive symptoms and testosterone levels among middle-aged men. *Scandinavian journal of public health*, v.42, n.7, p.677-682, 2014.
- 36 CORONA, G. et al. Low prolactin is associated with sexual dysfunction and psychological or metabolic disturbances in middle-aged and elderly men: the European Male Aging Study (EMAS). *The journal of sexual medicine*, v.11, n.1, p.240-253, 2014.
- 37 THOMPSON, P.J.; DUNCAN, J.S. Cognitive decline in severe intractable epilepsy. *Epilepsia*, v.46, n.11, p.1780-1787, 2005.
- 38 MARQUES, C.M. et al. Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy & behavior : E&B*, v.10, n.3, p.477-485, 2007.

- 39 DODRILL, C.B. Progressive cognitive decline in adolescents and adults with epilepsy. *Progress in brain research*, v.135, p.399-407, 2002.

APÊNDICE A – Instrumento de Coleta

Registro paciente na amostra: _____ ()HGCR ()HU – UFSC
 Data: _____

Nome: _____
 Tel1: _____ Tel2: _____
 Tel3: _____ Cel: _____
 Fax: _____ Email: _____
 Skype: _____ Face: _____
 Sexo: ()M ()F Raça: ()B ()N ()Pardo ()A
 RG Hospitalar: _____ CPF: _____
 Mãe: _____
 Idade (anos): _____ Data de Nascimento: _____ Estado Civil: ()S ()C ()UE ()D ()V
 Profissão: ()N ()S ()AP ()AF _____ Escolaridade (anos): _____
 Renda Familiar: ()NS () _____ Peso(Kg): _____
 Altura(m): _____
 Comorbidades: ()HAS ()DM ()Andropausa ()T. Psiquiátrico: _____
 ()Tireoidopatia ()Neoplasia SNC ()Trauma: C/TCE() S/TCE()
 () Outros: _____
 Última Crise Epiléptica (data e hora): _____ Periodicidade das Crises(intervalo em horas): _____
 Medicamentos: ()S ()N
 () Antihipertensivos: _____
 () Antidiabéticos: _____
 () Hormonal: _____
 () Antiepilépticos: ()IE ()AE _____
 Dose: _____ Última Dose (data e hora): _____ Última Dose antes da coleta(data e hora): _____
 () Outros: _____
 Exames pré cirúrgicos: ()N ()S Data: _____ Sem crise há(horas): _____
 FSH: _____ LH: _____ Prolac: _____ Testo total: _____ E2: _____
 Progesterona: _____ SHBG: _____
 ()SD ()Ac Valp ()Carb ()Fenit ()Fenobarb
 ()Outros: _____ Dose: _____ Níveis séricos: _____
 HADS: ()Ans: _____ ()Dep: _____ ()Total: _____
 AMS: _____

IIFE: _____

QoLIE 31: _____

Exames pós cirúrgicos: ()N ()S Data: _____ Sem crise
há(horas): _____FSH: _____ LH: _____ Prolac: _____ Testo total: _____ E²: _____

Progesterona: _____ SHBG: _____

()SD ()Ac Valp ()Carb ()Fenit ()Fenobarb

()Outros: _____ Dose: _____ Níveis séricos: _____

HADS: ()Ans: _____ ()Dep: _____ ()Total: _____

AMS: _____

IIFE: _____

QoLIE 31: _____

APÊNDICE B – TCLE
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO (HU-UFSC)
HOSPITAL ESTADUAL GOVERNADOR CELSO RAMOS
(HGCR)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr. está recebendo um convite para participar de um estudo de pesquisa chamado “Avaliação de disfunção sexual em pacientes com diagnóstico de epilepsia”. Este termo tem o objetivo de fornecer informações sobre o estudo que está sendo proposto.

Leia atentamente este termo de consentimento e, se tiver alguma dúvida, peça explicações a alguém da equipe de estudo. Se concordar em participar do estudo e autorizar o uso e divulgação das informações obtidas durante o estudo, assine ao final deste termo de consentimento.

Problemas sexuais e hormonais são comumente observados em pessoas com epilepsia, causando assim real preocupação entre os profissionais da Saúde. A dificuldade imposta por essas complicações associadas à epilepsia - fadiga, fraqueza, impotência, perda da vontade sexual - faz com que esta doença apresente um enorme impacto social.

Objetivo e justificativa do estudo:

O objetivo deste estudo é avaliar possíveis alterações clínicas sexuais e hormonais relacionadas à epilepsia. Sua participação nos permitirá entender os problemas hormonais relacionados a epilepsia e melhorar o atendimento dos pacientes.

Procedimento a ser seguido:

Serão realizados alguns questionários sobre hábito sexual, sintomas emocionais e qualidade de vida. Serão feitas algumas perguntas sobre renda familiar, sua saúde, verificado peso e medicamentos em uso atualmente.

Você deverá comparecer no ambulatório em jejum de 12h no dia agendado para a coleta de dados e dos exames laboratoriais (questionários e exames hormonais). Estes exames e questionários já são utilizados na rotina dos ambulatórios de Epilepsia e de Endocrinologia do HU – UFSC. Não será feita nenhuma coleta adicional após esta data. Os dados clínicos poderão ser obtidos diretamente na entrevista ou de registros em prontuário médico.

Não existem outros métodos alternativos para a investigação de distúrbios sexuais que não abranjam questionários específicos e exames laboratoriais.

Pela sua participação, você não receberá qualquer valor em dinheiro, da mesma forma que não terá nenhuma despesa com o que for necessário para o estudo.

Possíveis efeitos indesejáveis:

Pode haver desconforto causado pela coleta das amostras de sangue. Os riscos possíveis relacionados à coleta de sangue são inflamação da veia, dor, manchas roxas na pele ou sangramento local. Se eles ocorrerem, você será orientado quanto a melhor forma de trata-los.

Pode haver constrangimento em responder a alguma questão do questionário. Você será orientado caso surjam dúvidas nas respostas e pode reservar-se ao direito de não respondê-las.

Benefícios esperados:

O maior benefício é o conhecimento sobre as doenças hormonais relacionadas à epilepsia. Se for diagnosticado algum distúrbio hormonal, você poderá optar por ser acompanhado no ambulatório de Endocrinologia do HU-UFSC ou ser encaminhado para a unidade de referência mais próxima de sua casa.

Privacidade e confidencialidade dos seus dados:

A equipe do estudo obterá informações suas como nome, endereço, telefone de contato, data de nascimento, dados sobre sua saúde e história médica, além das informações verificadas durante o estudo. Ao apresentar os resultados da pesquisa em congressos ou publicações, **a equipe nunca citará seu nome ou dados pessoais.**

Rubrica do Paciente

Rubrica do Pesquisador

Posso me recusar a participar do estudo?

Sim. A sua participação neste estudo é **voluntária**. A qualquer momento você tem o direito de se retirar da pesquisa. Se decidir por não mais participar, **não haverá, sob hipótese alguma, nenhum prejuízo do seu atendimento e tratamento médico aos quais tem direito.**

Como poderei tirar dúvidas a respeito do estudo?

Em caso de dúvida entre em contato com os médicos que estão conduzindo o estudo – Dr Roger Walz, Dr Alexandre Hohl e Dr Fábio Cavalcanti de Faria Vieira, Rua Menino Deus, 63, Baía Sul Medical Center, sala 302, no telefone (48) 3225-0163. Se você tiver alguma dúvida sobre a ética da pesquisa, pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Biblioteca Universitária Central (UFSC) – Setor de Periódicos (térreo), fone (48) 3721-9206.

Os pesquisadores cumprirão as determinações combinadas por este termo e regidas pela RES CNS 466/2012.

Você receberá uma cópia assinada deste termo de consentimento livre e esclarecido. A primeira página deverá ser rubricada por você e pelo pesquisador e a segunda página assinada por ambos.

Eu li e compreendi este termo de consentimento. Fui devidamente informado sobre os objetivos, as finalidades do estudo e os termos de minha participação. **Sou voluntário para participar deste estudo.**

Nome do Voluntário: _____

Assinatura: _____ Data: ____/____/____

Nome do Pesquisador Responsável (ou delegado):

Assinatura: _____ Data: ____/____/____

ANEXO A - ÍNDICE INTERNACIONAL DE FUNÇÃO ERÉTIL (IIFE)

1. Com que frequência você consegue uma ereção durante a atividade sexual?

1 = Quase nunca / nunca	2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)	3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)	4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)	5 = Quase sempre / sempre
-------------------------	---	--	--	---------------------------

2. Quando você tem ereções após estímulo sexual, com que frequência suas ereções são suficientemente rígidas para penetração?

0 = Nenhuma atividade sexual	1 = Quase nunca / nunca	2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)	3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)	4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)	5 = Quase sempre / sempre
------------------------------	-------------------------	---	--	--	---------------------------

3. Quando você tentou Ter uma relação sexual, com que frequência você conseguiu penetrar sua companheira ?

1 = Quase nunca / nunca	2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)	3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)	4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)	5 = Quase sempre / sempre
-------------------------	---	--	--	---------------------------

4. Durante a relação sexual, com que frequência você consegue manter a ereção depois de ter penetrado sua companheira ?

0 = Não tentei ter relação sexual	1 = Quase nunca / nunca	2 = Poucas vezes (muito menos que a metade das vezes)	3 = Algumas vezes (aproximadamente metade das vezes)	4 = Na maioria das vezes (muito mais que a metade das vezes)	5 = Quase sempre / sempre
-----------------------------------	-------------------------	---	--	--	---------------------------

5. Durante a relação sexual, qual seu grau de dificuldade para manter a ereção até completar a relação sexual ?

0 = Não tentei ter relação sexual	1 = Extremamente difícil	2 = Muito difícil	3 = Difícil	4 = Um pouco difícil	5 = Não é difícil
-----------------------------------	--------------------------	-------------------	-------------	----------------------	-------------------

6. Qual seu grau de confiança de que você pode conseguir e manter uma ereção ?

1 = Muito baixo	2 = Baixo	3 = Moderado	4 = Alto	5 = Muito alto
-----------------	-----------	--------------	----------	----------------

TOTAL =	GRAVIDADE =
Normal = 26-30 Leve = 22-25 Leve a Moderada = 17-21 Moderada = 11-16 Grave = 1-10	

ANEXO B – ESCALA HADS

Quadro 1 – Escala Hospitalar de Ansiedade e Depressão

Este questionário ajudará o seu médico a saber como você está se sentindo. Leia todas as frases. Marque com um "X" a resposta que melhor corresponder a como você tem se sentido na ÚLTIMA SEMANA. Não é preciso ficar pensando muito em cada questão. Neste questionário as respostas espontâneas têm mais valor do que aquelas em que se pensa muito. Marque apenas uma resposta para cada pergunta.

- | | |
|--|--|
| <p>A 1) Eu me sinto tenso ou contraído:
 3 () A maior parte do tempo
 2 () Boa parte do tempo
 1 () De vez em quando
 0 () Nunca</p> <p>D 2) Eu ainda sinto gosto pelas mesmas coisas de antes:
 0 () Sim, do mesmo jeito que antes
 1 () Não tanto quanto antes
 2 () Só um pouco
 3 () Já não sinto mais prazer em nada</p> <p>A 3) Eu sinto uma espécie de medo, como se alguma coisa ruim fosse acontecer:
 3 () Sim, e de um jeito muito forte
 2 () Sim, mas não tão forte
 1 () Um pouco, mas isso não me preocupa
 0 () Não sinto nada disso</p> <p>D 4) Dou risada e me divirto quando vejo coisas engraçadas:
 0 () Do mesmo jeito que antes
 1 () Atualmente um pouco menos
 2 () Atualmente bem menos
 3 () Não consigo mais</p> <p>A 5) Estou com a cabeça cheia de preocupações:
 3 () A maior parte do tempo
 2 () Boa parte do tempo
 1 () De vez em quando
 0 () Raramente</p> <p>D 6) Eu me sinto alegre:
 3 () Nunca
 2 () Poucas vezes
 1 () Muitas vezes
 0 () A maior parte do tempo</p> <p>A 7) Consigno ficar sentado à vontade e me sentir relaxado:
 0 () Sim, quase sempre
 1 () Muitas vezes
 2 () Poucas vezes
 3 () Nunca</p> <p>D 8) Eu estou lento para pensar e fazer as coisas:
 3 () Quase sempre
 2 () Muitas vezes
 1 () De vez em quando
 0 () Nunca</p> | <p>A 9) Eu tenho uma sensação ruim de medo, como um frio na barriga ou um aperto no estômago:
 0 () Nunca
 1 () De vez em quando
 2 () Muitas vezes
 3 () Quase sempre</p> <p>D 10) Eu perdi o interesse em cuidar da minha aparência:
 3 () Completamente
 2 () Não estou mais me cuidando como deveria
 1 () Talvez não tanto quanto antes
 0 () Me cuido do mesmo jeito que antes</p> <p>A 11) Eu me sinto inquieto, como se eu não pudesse ficar parado em lugar nenhum:
 3 () Sim, demais
 2 () Bastante
 1 () Um pouco
 0 () Não me sinto assim</p> <p>D 12) Fico esperando animado as coisas boas que estão por vir:
 0 () Do mesmo jeito que antes
 1 () Um pouco menos do que antes
 2 () Bem menos do que antes
 3 () Quase nunca</p> <p>A 13) De repente, tenho a sensação de entrar em pânico:
 3 () A quase todo momento
 2 () Várias vezes
 1 () De vez em quando
 0 () Não sinto isso</p> <p>D 14) Consigno sentir prazer quando assisto a um bom programa de televisão, de rádio ou quando leio alguma coisa:
 0 () Quase sempre
 1 () Várias vezes
 2 () Poucas vezes
 3 () Quase nunca</p> |
|--|--|

ANEXO C – PARECER CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
SANTA CATARINA - UFSC

**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP****DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Avaliação de disfunção sexual em pacientes com diagnóstico de epilepsia

Pesquisador: Roger Walz

Área Temática:

Versão: 5

CAAE: 15758813.0.1001.0121

Instituição Proponente: Universidade Federal de Santa Catarina

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 764.492

Data da Relatoria: 25/08/2014

Continuação do Parecer: 764.492

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

FLORIANOPOLIS, 25 de Agosto de 2014

Assinado por:
Washington Portela de Souza
(Coordenador)



ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL GOVERNADOR CELSO RAMOS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

PROTOCOLO Nº

2013/0019_1

DE: COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA	DATA: 22/04/2014
PARA PESQUISADORES: FABIO CAVALCANTI DE FARIA VIEIRA E ROGER WALZ	
ASSUNTO: PARECER CONSUBSTANCIADO	
PROJETO: "AVALIAÇÃO DA DISFUNÇÃO SEXUAL EM PACIENTES COM DIAGNÓSTICO DE EPILEPSIA."	



ESTADO DE SANTA CATARINA
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
HOSPITAL GOVERNADOR CELSO RAMOS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP

Parte conclusiva: Diante do exposto somos de parecer que o projeto enquadra-se no disposto do item X.3 b da Res. n.º 466 de 12 de outubro de 2012 (e atribuições conferidas pela Lei n.º 8.080, de 19 de setembro de 1990, e pela Lei n.º 8.142, de 28 de dezembro de 1990) como **APROVADO**.

CARLA PAULI
Coordenadora do CEP/HGCR