

Crises epilépticas em crianças com síndrome congênita do Zika vírus

Lucas Victor Alves ¹
Danielle Di Cavalcanti Sousa Cruz ²
Ana Maria Campos van der Linden ³
Ana Rodrigues Falbo ⁴
Maria Júlia Gonçalves de Mello ⁵
Camila Esteves Paredes ⁶
Germannna Virgínia Cavalcanti Silva ⁷
José Natal Figueiroa ⁸
Patrícia Gomes de Matos Bezerra ⁹

^{1,2,3,4,5,8,9} Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP). Rua dos Coelhos, 300. Recife, PE, Brasil. CEP: 50.070-550. E-mail: lucasvictor@hotmail.com
^{6,7} Faculdade Pernambucana de Saúde. Recife, PE, Brasil.

Resumo

Objetivos: descrever dados preliminares referentes às crises epilépticas e à probabilidade de ocorrência dessas crises nos primeiros meses de vida em crianças com síndrome congênita do Zika vírus (ZIKV).

Métodos: estudo de coorte concorrente incluindo recém-nascidos e lactentes com síndrome congênita do Zika vírus, atendidos no ambulatório especializado do IMIP, Recife, Pernambuco durante o período de outubro 2015 a maio 2016.

Resultados: foram analisados dados de 106 lactentes com diagnóstico confirmado ou provável associação da infecção pelo ZIKV. Quarenta crianças (38,7%) apresentaram crise epiléptica, classificada em 43,3% dos casos como sendo espasmo, 22,7% como crise generalizada tônica, 20,5% parcial e 4,5% crises epilépticas de outros tipos. A mediana dos dias até o primeiro relato de ocorrência de crise epiléptica foi 192 dias de vida.

Conclusões: crianças com síndrome congênita do Zika vírus apresentaram elevada incidência de crises epilépticas de aparecimento precoce, antes do final do primeiro semestre de vida, sendo o espasmo o tipo de crise mais observado.

Palavras-chave Zika vírus, Microcefalia, Epilepsia

Introdução

A mudança do padrão epidemiológico do número de recém nascidos com microcefalia foi observada principalmente no nordeste do Brasil, onde o aumento dos casos foi relatado a partir de agosto de 2015. Até março de 2016, o Ministério da Saúde do Brasil recebeu a notificação de 6776 casos suspeitos, havendo confirmação em 1489 deles.^{1,2} Pernambuco foi o estado brasileiro com maior ocorrência de casos de microcefalia durante esse período.^{3,4}

Um surto de infecção em gestantes pelo Zika vírus (ZIKV), flavivírus transmitido pelo mosquito *Aedes aegypti*, foi associado com microcefalia congênita, um dos componentes da síndrome congênita do Zika vírus.^{5,6} O ZIKV apresenta um tropismo pelas células nervosas em desenvolvimento. A microcefalia está associada com alterações de neuroimagem do encéfalo, incluindo calcificações, ventriculomegalia e anormalidades da substância branca.⁷ As manifestações neurológicas destes pacientes ainda não foram bem descritas e observou-se o frequente relato de crises epiléticas pelos cuidadores.

A epilepsia é descrita em outras infecções congênitas⁸⁻¹¹ a exemplo da toxoplasmose, cuja frequência é cerca de 40%, e do citomegalovírus, sendo encontrada em 4 a 11% dos pacientes sintomáticos. Por outro lado, na sífilis e no herpes a incidência de epilepsia é bem menor, sendo mais comum a meningite.⁸ O objetivo desse estudo foi descrever dados preliminares referentes às crises epiléticas e a probabilidade de não ocorrência dessas crises nos primeiros meses de vida em crianças nascidas com síndrome congênita do ZIKV.

Métodos

Estudo de coorte concorrente incluindo recém-nascidos e lactentes com síndrome congênita do Zika vírus, atendidos no ambulatório especializado a partir de 26 de outubro de 2015. Esses dados preliminares se referem ao acompanhamento desta coorte até 30 de maio de 2016 no Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira (IMIP), hospital quaternário localizado em Recife/Pernambuco, que contribuiu com grande número de notificações e estabeleceu um plano de acompanhamento multidisciplinar dos pacientes portadores da síndrome congênita do ZIKV.

Foram incluídos no estudo os pacientes que apresentavam perímetro cefálico (PC) ou circunferência occipitofrontal compatível com microcefalia segundo os critérios inicialmente determinados pela

Secretaria Executiva de Vigilância em Saúde (SEVS) da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco (SES/PE), em seguida pelo Ministério da Saúde do Brasil e pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e/ou com suspeita de fetopatia pelo ZIKV nascidos no IMIP (*inborn*) ou encaminhados por outros centros (*outborn*) e que tiveram acompanhamento multiprofissional no IMIP para investigação diagnóstica.⁸ Em outubro de 2015, a SEVS tornou obrigatória a notificação em Pernambuco de todo caso suspeito de microcefalia, ou seja, todo nascido vivo com PC igual ou inferior a 33 cm; em dezembro de 2015, a definição de caso foi alterada para recém-nascido, entre 37 e 42 semanas de gestação com PC igual ou menor que 32 cm ou aqueles com menos de 37 semanas de gestação, PC igual ou menor que o percentil 3 (dois desvios-padrão) considerando a curva de crescimento de Fenton. Na segunda versão do Protocolo Clínico e Epidemiológico da SES/PE e em seguida pelo protocolo do Ministério da Saúde e da OMS adotou-se a curva de crescimento da OMS para os nascidos a termo, onde o ponto de corte é 31,9 cm para meninos e 31,5 cm para meninas. Os lactentes foram agendados para acompanhamento mensal por equipe de pediatra e neuropediatras no ambulatório especializado. Foram excluídos do estudo pacientes não infectados pelo ZIKV, aqueles com microcefalia associada à infecção por outras etiologias e pacientes em investigação diagnóstica.

Considerou-se que o paciente foi infectado quando o resultado do ELISA (ensaio de imunoabsorção enzimática) de captura IgM líquórica foi positivo e/ou quando as alterações de neuroimagem na tomografia computadorizada de crânio eram sugestivas com as potencialmente associadas com a infecção pelo ZIKV.¹²

O desfecho analisado foi o diagnóstico clínico pelo neuropediatria de crise epilética através do relato das genitoras e a instituição de medicamentos anti epiléticos de acordo com o tipo de crise.

Realizou-se a análise de distribuição de frequência para as variáveis categóricas e medidas de tendência central e dispersão para as contínuas. Foi realizada a curva de sobrevida utilizando-se o método de Kaplan-Meier para estimar a mediana da idade do relato da primeira crise epilética, considerando o tempo decorrido em dias a partir da data de nascimento até a data do relato da primeira crise (falha) na consulta médica de seguimento ou até a data da última consulta para os que não apresentaram crise epilética (censura). Foram calculadas as probabilidades de sobrevida livre de crise epilética durante o seguimento dos lactentes.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética

em Pesquisa em Seres Humanos do IMIP (CAAE: 54701516.1.0000.5201).

Resultados

Durante o período da coleta de dados, 183 pacientes foram encaminhados para o ambulatório especializado. Foram excluídos deste estudo um lactente com confirmação da infecção congênita pelo citomegalovírus, 52 que tiveram esse diagnóstico afastado pelos critérios diagnósticos estabelecidos acima enquanto 21 ainda estavam sob investigação.

Foram analisados dados de 106 dos 109 lactentes com diagnóstico confirmado ou provável associação da infecção pelo ZIKV visto que três pacientes foram considerados como perdas (2,8%) por não retorno ao ambulatório mesmo após esforços de contato pelo serviço social. Não houve relato de óbito durante o estudo.

Em maio de 2016, a mediana da idade das crianças em acompanhamento foi 147 dias com extremos entre 29 e 299 dias na data da última consulta. Aproximadamente metade (48,6%) era procedente da região metropolitana do Recife. Em relação aos antecedentes maternos observou-se que as genitoras tinham entre 14 e 40 anos de idade, com mediana de 24 e intervalo interquartil 20 a 29 anos; 43,0% relataram a presença de febre durante a

gestação; 70,5% referiram a ocorrência de *rash* cutâneo que ocorreu em 69,4% das vezes no primeiro trimestre da gravidez.

A maior parte dos participantes desta coorte nasceu na maternidade do IMIP (56,0%), era do sexo feminino (56,9%) e com peso de nascimento entre 1135 a 3855 gramas (mediana de 2740 gramas e intervalo interquartil 2430 a 2969 g). A medida do perímetro cefálico ao nascer foi 22 cm até 34 cm, mediana de 29 cm e intervalo interquartil 27 e 34 cm. Em aproximadamente 70,0% dos casos o diagnóstico de microcefalia foi feito intraútero.

Quarenta crianças (37,7%) apresentaram crise epiléptica, que foi classificada em 43,3% dos casos como sendo espasmo, em 22,7% como crise generalizada tônica, em 20,5% parcial e em 4,5% outros tipos de crises.

A mediana dos dias até o primeiro relato de ocorrência de crise epiléptica foi 192 dias a partir da data do nascimento e com extremos iguais a um e 271 dias (intervalo interquartil 103 a 217 dias). Dos 106 lactentes, 96,4% estavam livres do episódio epiléptico até o segundo mês de vida. Por outro lado, 41,8% dos que estavam em risco apresentaram crise até o sexto mês de vida (Figura 1).

Na Tabela 1 estão apresentadas as estimativas de probabilidade para a não ocorrência de crise epiléptica ao longo do período observado.

Figura 1

Curva de sobrevida para probabilidade de não ocorrência de crises epilépticas durante os primeiros nove meses de vida de crianças com síndrome congênita do ZIKV.

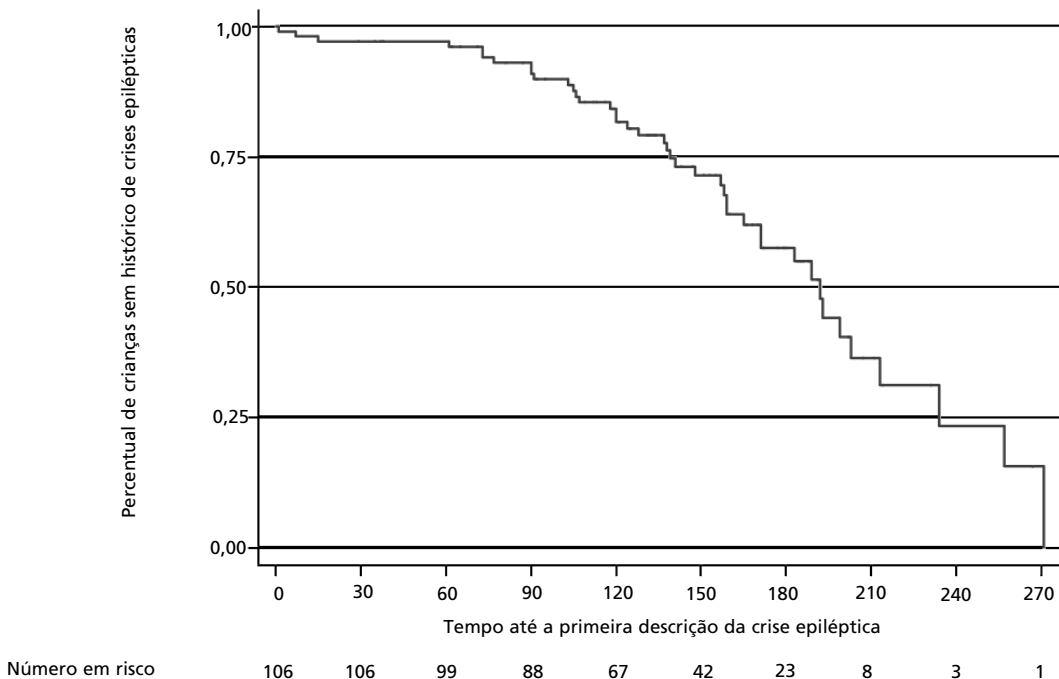


Tabela 1

Estimativa de probabilidade para a não ocorrência de crise epiléptica em crianças com síndrome congênita do ZIKV.

Tempo em dias	Pacientes em risco	Evento (crise epiléptica)	Probabilidade de não ocorrência do evento	IC95%
30	103	3	0,97	0,91 - 0,99
60	100	0	0,97	0,91 - 0,99
90	88	6	0,91	0,83 - 0,95
120	67	8	0,81	0,72 - 0,88
150	43	7	0,71	0,60 - 0,80
180	23	7	0,57	0,44 - 0,68
210	9	6	0,36	0,21 - 0,51
240	4	2	0,23	0,08 - 0,42
270	2	1	0,15	0,03 - 0,36

Discussão

Foi observada elevada frequência de crises epilépticas nas crianças com microcefalia. Segundo pesquisa nas bases de dados no Medline e SciELO, este é um dos primeiros relatos das manifestações neurológicas em crianças com síndrome congênita pelo ZIKV. Segundo relatório de junho de 2016 da OMS, nasceram 1520 pacientes em todo o mundo com microcefalia secundário à infecção congênita pelo ZIKV, nosso estudo contempla 7% de todas essas crianças.²

As crises epilépticas tiveram início no primeiro semestre de vida sendo o espasmo o tipo mais frequentemente relatado (43,3%). Crises epilépticas ocorrem mais frequentemente no período neonatal do que em qualquer outro período de vida, com uma maior frequência na primeira semana de vida com incidência estimada de 1,5 a 5,5 por 1.000 nascidos vivos.^{13,14}

O espasmo epiléptico é uma condição rara, com uma incidência de 0,16 a 0,42 para 1.000 nascidos vivos. Foram descritos espasmos epilépticos em associação com outras infecções congênitas como citomegalovírus e toxoplasmose.^{8,15,16} Na infecção congênita pelo citomegalovírus, nos pacientes que apresentam lesões cerebrais, são observadas crises epilépticas em uma frequência de 4% a 11%.^{15,16} Diferente da síndrome congênita pelo ZIKV, as crises epilépticas mais observadas nas crianças com infecção congênita pelo citomegalovírus são do tipo generalizada.

Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Boletim Microcefalia: Ministério da Saúde investiga 4.291 casos suspeitos no país. [acesso em 26 mai 2016]. Disponível em: [http://portal-](http://portal-saude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/22869-microcefalia-ministerio-da-saude-investiga-4-291-casos-suspeitos-no-pais)

Seria importante destacar como limitações do estudo atual, o fato de o diagnóstico da infecção pelo ZIKV não ter sido comprovado sorologicamente em 41 pacientes, embora todos apresentassem alterações de neuroimagem na tomografia computadorizada de crânio, compatíveis com a infecção.⁷ Outro aspecto se deve a dificuldade técnica, por conta do reduzido perímetro cefálico e agitação do paciente, para a realização do eletroencefalograma, porém ressalta-se que todas as cuidadoras que relataram a ocorrência de crises foram capazes de descrevê-las e várias apresentaram os vídeos obtidos com os telefones celulares. Finalmente, como o período de observação no presente estudo abrangeu os nove primeiros meses de vida, não é possível assegurar que outras crianças não venham a apresentar crise epiléptica mais tarde durante a sua evolução.

Os autores pretendem apresentar em outro estudo dados do exame neuroevolutivo, enfatizando que quanto mais grave o acometimento neurológico, maior a prevalência de crises epilépticas. Além disso, serão descritos o tipo de medicamento anti epiléptico usado pelos pacientes e se apresentaram controle das crises epilépticas.

Em conclusão, foi verificado que mais de um terço das crianças com síndrome congênita pelo ZIKV apresentou crises epilépticas (38,7%), sendo a mediana dos dias até o primeiro relato de ocorrência de crise epiléptica de 192 dias a partir da data do nascimento. Novos estudos se fazem necessário para melhor elucidação dos aspectos neurológicos envolvidos na infecção pelo ZIKV.

- [saude.saude.gov.br/index/php/cidadao/principal/agencia-saude/22869-microcefalia-ministerio-da-saude-investiga-4-291-casos-suspeitos-no-pais](http://portal-saude.saude.gov.br/index.php/cidadao/principal/agencia-saude/22869-microcefalia-ministerio-da-saude-investiga-4-291-casos-suspeitos-no-pais).

2. WHO (World Health Organization). WHO Situation Report Zika Virus microcephaly guillain-barré syndrome 2 June 2016. [acesso em 2 jun 2016]. Disponível em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/208816/1/zika-sitreprep_2Jun2016_eng.pdf?ua=1.
3. Pernambuco. Secretaria Estadual de Saúde. Nota técnica SEVS/DGCDA N°47/15 [Internet]. Pernambuco: Secretaria Estadual de Saúde; 2015 [acesso em 2 jun 2016]. Disponível em: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/nota_tecnica_47_2015.pdf.
4. Pernambuco. Secretaria Estadual de Saúde. Protocolo Clínico e Epidemiológico para investigação de casos de microcefalia no Estado de Pernambuco. Versão N° 02 [Internet]. Pernambuco: Secretaria Estadual de Saúde; 2015 [acesso em 2 jun 2016]. Disponível em: http://portal.saude.pe.gov.br/sites/portal.saude.pe.gov.br/files/protocolo_microcefalia_versao02.pdf.
5. Zika virus spreads to new areas - region of the Americas. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2016; 65: 55-8.
6. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popović M, Poljšak-Prijatelj M, Mraz J, Kolenc M, Resman Rus K, Vipotnik TV, Vodusek VF, Vizjak A, Pizem J, Petrovec M, Županc TA. Zika virus associated with microcephaly. N Engl J Med 2016; 374: 951-8.
7. Hazin AN, Poretti A, Turchi Martelli CM, Huisman TA, Microcephaly Epidemic Research Group, Di Cavalcanti Souza Cruz D, Tenorio M, van der Linden A, Pena LJ, Brito C, Gil LH, Barros Miranda-Filho D, Marques ET, Alves JG. Computed Tomographic Findings in Microcephaly Associated with Zika Virus. N Eng J Med. 2016; 374 (22): 2193-5.
8. Goldstein J, Slomski J. Epileptic spasms: a variety of etiologies and associated syndromes. J Child Neurol. 2008; 23: 407-14.
9. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. Clin Infect Dis 2013; 57 Suppl 4:S178.
10. Woods CR. Syphilis in children: congenital and acquired. Semin Pediatr Infect Dis 2005; 16:245.
11. Guerina NG, Lee J. Congenital toxoplasmosis: treatment, outcome, and prevention. Update 2016 [acesso jun 2016]. Disponível em: http://www.update.com/contents/congenital-toxoplasmosis-treatment-outcome-and-prevention?source=see_link#H4829752
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Protocolo de vigilância e resposta à ocorrência de microcefalia e/ou alterações do sistema nervoso central (SNC) / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Brasília, DF; 2016. 55p. Disponível em: <http://combateades.saude.gov.br/images/sala-de-situacao/Microcefalia-Protocolo-de-vigilancia-e-resposta-10mar2016-18h.pdf>
13. Vasudevan C, Levene M. Epidemiology and aetiology of neonatal seizures. Semin Fetal Neonatal Med. 2013; 18: 185.
14. Russ SA, Larson K, Halfon N. A national profile of childhood epilepsy and seizure disorder. Pediatrics. 2012; 129: 256.
15. Bale JF, Blackman JA, YutakaSato MPH. Outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. J Child Neurol. 1989; 4: 131-6.
16. Suzuki Y, Toribe Y, Mogami Y, Yanagihara K, Nishikawa M. Epilepsy in patients with congenital cytomegalovirus infection. Brain Dev. 2008; 30 (6): 420-4.

Recebido em 22 de Junho de 2016

Versão final apresentada em 28 de Setembro de 2016

Aprovado em 29 de Setembro de 2016