



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



EPILEPSIA EM PACIENTES COM SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA: UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO.

MATHEUS MENDES PIRES

Dissertação de Mestrado

Salvador (Bahia), 2020



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE



EPILEPSIA EM PACIENTES COM SÍNDROME CONGÊNITA DO ZIKA: UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO.

MATHEUS MENDES PIRES

Professor Orientador: Jmary Oliveira Filho

Dissertação apresentada ao Colegiado do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, como pré-requisito obrigatório para a obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde, na área de Neurologia.

Salvador (Bahia), 2020

COMISSÃO EXAMINADORA

Membros Titulares:

- 1) Dr. Federico Costa – Graduação e Bacharelado em Ciência Biológicas na Universidad Nacional de Rio Cuarto, URNC, Argentina. Mestrado em Controle de Pragas e Impacto Ambiental pela Universidad Nacional de General San Martin, INSAM, Argentina. Doutorado em Biotecnologia e Medicina Investigativa, Centro de Pesquisa Gonçalo Muniz / Fundação Oswaldo cruz, Bahia, Brasil.

- 2) Dr. Gustavo Balthazar – Graduado em Medicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Residência Médica em Radiologia e Diagnóstico por Imagem pela Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, Especialização em Neurorradiologia pela Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, Doutorado pela Escola Paulista de Medicina/UNIFESP, Membro Titular do Colégio Brasileiro de Radiologia.

- 3) Dr. Jamary Oliveira Filho –Doutor em Neurociências pela Universidade de São Paulo (2001) e Mestrado em Epidemiologia pela Harvard School of Public Health (2014) possui graduação em Medicina pela Universidade Federal da Bahia (1994), residência em Neurologia pela Universidade de São Paulo, especialização em doenças cerebrovasculares e neurointensivismo pela Universidade de Harvard (2000). Professor Associado da Universidade Federal da Bahia e orientador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

Membro Suplente:

- Dr. Humberto de Castro Lima Filho – Graduado em Medicina pela Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Residência Médica em Neurologia pela Universidade de São Paulo/USP, Doutorado pela Universidade de São Paulo/USP.

EQUIPE

- Profª Dr. Jmary Oliveira Filho
- Dr. Mittermayer Reis – Fiocruz- BA
- Dr. Albert Ko - Fiocruz- BA
- Dr. Federico Costa – Fiocruz- BA
- Msc. Nivison JR – Fiocruz- BA
- Msc. Ana Borja – Fiocruz- BA
- Mestranda Adriana Mattos – PPgCS – UFBA
- Mestranda Arlinda Seixas – PPGANS - UFBA
- Esp - Ana Fuentes – I.D.E

Dedico este trabalho a todos aqueles que de contribuíram para sua realização. Aos meus pais, pelo estímulo de crescimento e ensinamentos sobre a importância da família em nossas vidas. Aos meus irmãos, sobrinhos e familiares. À minha esposa, Macielly, por toda dedicação e atenção, me apoiando integralmente, fortalecendo-me nos momentos mais difíceis. Aos nossos filhos, descoberta recente, mas que já despertaram um amor indescritível. Agradeço de modo especial ao meu orientador, Prof. Dr. Jamary Oliveira Filho, pessoa de caráter, conhecimento e dedicação incomparáveis, o qual tenho uma eterna e imensa admiração.

AGRADECIMENTOS

Ao Criador, pela oportunidade de aprendizado e evolução nesta existência.

Ao Hospital Geral Roberto Santos e à Fiocruz-Ba, por nos proporcionarem a oportunidade de realização deste projeto.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa do zika vírus pela convivência, pelos ensinamentos, colaborações durante todo o processo.

Aos funcionários, pacientes e toda equipe do Hospital Geral Roberto Santos.

As fontes de fomento pela execução deste trabalho.

Aos professores, colegas e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFBA.

FONTES DE FINANCIAMENTO

CAPES: Conselho Superior da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.

Epilepsy in patients with Congenital Zika syndrome: A prospective cohort study.

Search Terms: Microcephaly, Epilepsy, Zika virus, Congenital Zika Syndrome, Evans index, Congenital infection.

Abstract

Introduction: Congenital Zika syndrome (CZS) is associated with microcephaly and other neurologic conditions in fetuses and children. Epilepsy is one of the most frequent complications of CZS, but studies describing risk factors for developing epilepsy in this population are lacking.

Methods: Prospective cohort of patients with CZS, using gestational data, clinical characteristics at birth and neonatal head computed tomography (CT) results. Diagnosis of CZS was confirmed by serologic testing or typical clinical findings excluding other congenital infections or genetic causes. Ratio of frontal horn to maximal internal diameter of the skull (Evans index) was calculated on head CT to estimate the degree of ventricular dilatation. Patients were followed for occurrence of seizures for up to two years. Multivariable Cox regression was used to search for predictors of epilepsy.

Results: We interviewed 54 mothers age 25.9 ± 6.40 years who gave birth to 54 children with CZS, head circumference 29.5 cm (28 – 31 cm). After a mean 32 ± 14 months of follow-up (144 patient-years), 30 developed epilepsy (incidence rate 20.8 cases per 100 patient-years). Evans index showed excellent discrimination for epilepsy in ROC curve analysis [area under ROC curve = 0.90; 95% confidence interval (CI) = 0.79-0.99]. After adjustment for head circumference, rash during pregnancy and birthweight, Evans index > 0.35 was the main independent predictor of epilepsy (hazard ratio = 5.89; 95% CI = 1.97 – 17.66, $p = 0.002$).

Conclusion: Risk of epilepsy is high among CZS patients. Increased risk can be predicted by a simple early neuroimaging finding.

Epilepsia em pacientes com síndrome congênita do Zika: Um estudo de coorte prospectivo.

Resumo

Introdução: A síndrome do zika congênita (CZS) está associada à microcefalia e outras condições neurológicas em fetos e crianças. A epilepsia é uma das complicações mais frequentes da CZS, mas faltam estudos que descrevam fatores de risco para o desenvolvimento de epilepsia nessa população.

Métodos: Coorte prospectiva de pacientes com CZS, utilizando dados gestacionais, características clínicas ao nascimento e resultados da tomografia computadorizada da cabeça (RN). O diagnóstico de CZS foi confirmado por testes sorológicos ou achados clínicos típicos, excluindo outras infecções congênicas ou causas genéticas. A relação do corno frontal com o diâmetro interno máximo do crânio (índice de Evans) foi calculada na TC da cabeça para estimar o grau de dilatação ventricular. Os pacientes foram acompanhados para ocorrência de convulsões por até dois anos. A regressão multivariável de Cox foi usada para procurar preditores de epilepsia.

Resultados: Foram entrevistadas 54 mães, com idade de $25,9 \pm 6,40$ anos, que deram à luz 54 crianças com CZS, circunferência da cabeça 29,5 cm (28 - 31 cm). Após um seguimento médio de 32 ± 14 meses (144 pacientes-ano), 30 desenvolveram epilepsia (taxa de incidência de 20,8 casos por 100 pacientes-ano). O índice de Evans mostrou excelente discriminação para epilepsia na análise da curva ROC [área sob a curva ROC = 0,90; Intervalo de confiança de 95% (IC) = 0,79-0,99]. Após o ajuste da circunferência da cabeça, erupção cutânea durante a gravidez e peso ao nascer, o índice de Evans > 0,35 foi o principal preditor independente de epilepsia (taxa de risco = 5,89; IC95% = 1,97 - 17,66, $p = 0,002$).

Conclusão: O risco de epilepsia é alto entre os pacientes com CZS. O aumento do risco pode ser previsto por um simples achado inicial de neuroimagem.

Tabela 1. Características clínicas basais das mães e de seus bebês com SZC, estratificadas pelo diagnóstico de epilepsia no seguimento.

Características	Total (54)	Com epilepsia (N = 30)	Sem epilepsia (N = 24)	P-valor
Gestação				
Idade materna em anos, média ± DP	25.9 ± 6.40	24.5 ± 6.64	27.8 ± 5.71	0.060
Primeira gravidez, n / N (%)	29/54 (54%)	20 (67%)	9 (38%)	0.054
Erupção cutânea presente durante a gravidez, n / N (%)	35 /54 (65%)	26 (87%)	9 (38%)	< 0.001
Nascimento				
Prematuridade n / N (%)	6/54 (11.1%)	5 (16.7%)	1 (4.2%)	0.210
Idade gestacional em semanas, mediana (IQR)		38.5 (38 -39)	39 (38 – 40)	0.339
Sexo feminino, n / N (%)	27/54 (50%)	15 (50%)	12 (50%)	1.000
Perímetro cefálico em cm, mediana (IQR)	29.5 (28 – 31)	28 (27-30.5)	31 (29.5-31)	< 0.001
Perímetro cefálico em DP abaixo da média, média ± DP		-3.66 ± 1.02	-2.64 ± 0.73	< 0.001
Microcefalia grave [§]	26/54 (48%)	21 (70%)	5 (21%)	< 0.001
Peso (gr)		2668 ± 421	2495 ± 586	0.228
Estatura (cm)		46.5 (44-49)	48 (46-49)	0.006
Qualquer sorologia positiva para o zika, n / N (%)	39/47 (83%)	26/28 (93%)	13/19 (68%)	0.047
- Sorologia do cordão umbilical IgM	21/44 (48%)	18/28 (64%)	3/16 (19%)	0.005
- Sorologia IgG materna	18/21 (85%)	8/8 (100%)	13/10 (77%)	0.257
- sorologia IgG em > 6 meses de acompanhamento	3/16 (19%)	0/5 (0%)	3/11 (27%)	0.509

[§] Perímetro cefálico abaixo de 3 desvios-padrão abaixo da média do padrão InterGrowth21.

Tabela 2. Características da TC de crânio e eletroencefalograma de lactentes com SZC, estratificadas pelo diagnóstico de epilepsia no seguimento

Achados da tomografia computadorizada de crânio	Total (54)	Com epilepsia (N = 30)	Sem epilepsia (N = 24)	p-valor
Qualquer calcificação	36/38 (95%)	29/29 (100%)	7/9 (78%)	0.051
Calcificação cortical	31/38 (82%)	24/29 (83%)	7/9 (78%)	1.000
Malformação do corpo caloso (Agenesia / disgenesia)	30/38 (79%)	26/29 (90%)	4/9 (44%)	0.010
Lisencefalia-paquigiria	30/38 (79%)	25/29 (86%)	5/9 (56%)	0.071
Ventriculomegalia	32/38 (84%)	28/29 (97%)	4/9 (44%)	0.001
Hipoplasia cerebelar	12/38 (32%)	11/29 (38%)	1/9 (11%)	0.223
Índice de Evans	0.36 ± 0.06	0.38 ± 0.06	0.30 ± 0.04	< 0.001
Eletroencefalograma				
	Total (54)	Com epilepsia (N = 30)	Sem epilepsia (N = 24)	P-valor
Desorganização da atividade cerebral	24/33 (73%)	22/25 (88%)	2/8 (25%)	0.002
Atividade epileptiforme	14/33 (42%)	14/25 (56%)	0/8 (0%)	0.010
Generalizada	1/33 (3%)	1/25 (4%)	0/8 (0%)	1.000
Focal	4/33 (12%)	4/25 (16%)	0/8 (0%)	0.550
Multifocal	11/33 (33%)	11/25 (44%)	0/8 (0%)	0.031

Tabela 3. Análise univariada com variáveis associadas à epilepsia em crianças com SZC.

Variável	Hazard ratio; 95% intervalo de confiança	p-valor
Erupção cutânea durante a gravidez	3.57; 1.22 – 10.45	0.008
ELISA positivo para o vírus Zika	2.17; 1.001 – 4.71	0.044
Prematuridade	0.41; 0.16 – 1.10	0.080
Sexo feminino	1.16; 0.56 – 2.39	0.688
Perímetro cefálico (escore Z)	0.59; 0.42 – 0.80	0.001
Peso ao nascer (g)	0.99; 0.998 – 1.0	0.311
Estatura de nascimento (cm)	0.93; 0.86 – 1.005	0.066
Malformação do corpo caloso (Agenesia / disgenesia)	2.86; 0.86 – 9.50	0.085
Lisencefalia-paquigiria	1.43; 0.49 – 4.15	0.506
Hipoplasia cerebelar	3.29; 1.47 – 7.36	0.006
Índice de Evans $\geq 0,35$	3.97; 1.80 – 8.76	< 0.001

Tabela 4. Regressão multivariável de Cox mostrando preditores de epilepsia em crianças com SZC.

Variável	Hazard ratio; 95% Intervalo de confiança de 95%	p-valor
Erupção cutânea durante a gravidez	1.14; 0.30 – 4.33	0.845
Perímetro da cabeça (escore Z)	0.81; 0.56 – 1.18	0.277
Hipoplasia cerebelar	3.44; 1.35 – 8.77	0.010
Índice de Evans $\geq 0,35$	5.89; 1.97 – 17.66	0.002

Figura 1. Curva ROC mostrando a associação entre o Índice de Evans na tomografia computadorizada de crânio de base e o desenvolvimento de epilepsia no seguimento de crianças com Síndrome do Zika Congênito (área sob a curva = 89,5%, intervalo de confiança de 95% = 79,4 - 99,5%, $p < 0,001$).

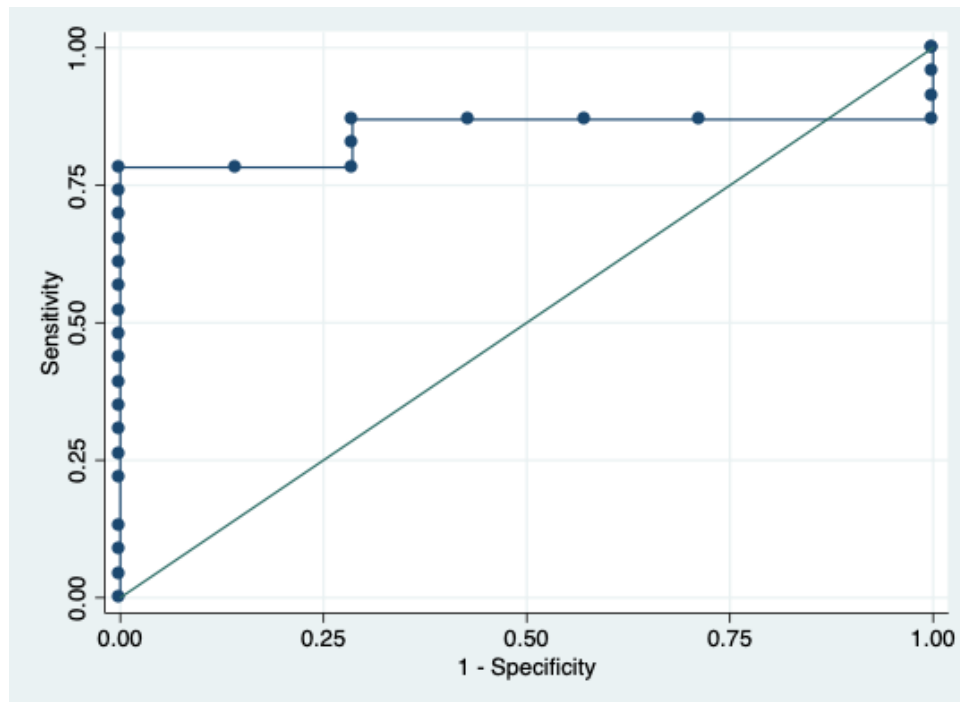


Figura 2. Curva de Kaplan Meier mostrando a associação entre um alto Índice de Evans ($\geq 0,35$) na tomografia computadorizada de crânio de base e desenvolvimento de epilepsia no seguimento, ajustado para a circunferência da cabeça da linha de base (score Z do intergrowth), hipoplasia cerebelar e presença de erupção cutânea durante a gravidez.

