



EDITORIAL

Epidemiology of febrile seizures and epilepsy: a call for action^{☆,☆☆}



Epidemiologia das convulsões febris e epilepsia: um apelo à ação

Pierre-Marie Preux^{a,b}, Voa Ratsimbazafy^{a,b,c} e Jeremy Jost^{a,b,c,*}

^a INSERM, UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Limoges, França

^b Université de Limoges, UMR 1094, Tropical Neuroepidemiology, Instituto de Neuroepidemiologia e Neurologia Tropical, CNRS FR 3503 GEIST, Limoges, França

^c Departamento de Farmácia, Centre Hospitalier Universitaire Limoges (CHU Limoges), Limoges, França

As convulsões desencadeadas por febre e qualificadas como convulsões febris têm sido, há décadas, um grande problema para crianças em países desenvolvidos e ainda mais em locais com recursos limitados. Cerca de 2% a 5% das crianças sofrem desse tipo de convulsão. Vários estudos visaram a descrever, medir e analisar várias hipóteses que incluem a avaliação dos mecanismos fisiopatológicos, os indicadores epidemiológicos, a gestão de cuidados e seu impacto sobre suas deficiências neurológicas posteriores, como epilepsia, porém muitos continuam conhecidas.

Nesta edição do *Jornal de Pediatria*, Dalbem et al.¹ relataram um estudo transversal de base populacional feito na cidade de Barra do Bugres, Brasil, para avaliar a prevalência de convulsões febris benignas durante a infância. O principal resultado foi uma prevalência de 6,4/1.000 habitantes [intervalo de confiança (IC) de 95%, 3,8-10,1], que é muito menor do que os resultados relatados em dois estudos também feitos no Brasil, que variaram de 13,9 a 16/1.000,^{2,3} porém na literatura, de 3,5/1.000 em uma população árabe⁴ a 17/1.000 em uma população rural americana.⁵ Um dos

pontos fortes do estudo é que quase toda a população pediátrica na área estudada foi incluída. Várias hipóteses foram discutidas para explicar esse menor resultado. Os autores relataram um viés de seleção, a falta de um método padronizado que não possibilitaria comparações entre os estudos. Além dessas divergências, admite-se que as pesquisas com entrevistas e/ou questionários têm níveis menores de comprovação principalmente nesse caso. As convulsões febris com manifestações motoras foram especialmente identificadas, levaram a uma subseleção de casos prevalentes e geraram um viés de informação. Com isso, a fase de seleção deste estudo usou um histórico de convulsão febril para identificar casos que podem levar a um viés de memória. Contudo, esses estudos foram essenciais para aumentar os dados epidemiológicos. Dentre 12 dos principais estudos que avaliaram convulsões febris em todo o mundo, apenas cinco avaliaram a prevalência, o recrutamento de pacientes foi amplamente diferente e não houve homogeneidade com relação aos dados registrados. Essas variações nos resultados não necessariamente resultam irremediavelmente dos problemas metodológicos, porém, com mais frequência do que o esperado, podem estar relacionados às características da população (idade, razão sexual, fatores genéticos, origens, impactos ambientais etc.), diferentes etiologias (por exemplo, heterogeneidade da prevalência de doenças infecciosas) e/ou fatores desconhecidos. A título de exemplo e para comparação, Yemadje et al.⁶ investigaram as diferenças na prevalência da epilepsia em regiões tropicais. Suas conclusões corroboram as suposições mencionadas aprimoradas pela

DOI se refere ao artigo:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2015.08.003>

[☆] Como citar este artigo: Preux P-M, Ratsimbazafy V, Jost J. Epidemiology of febrile seizures and epilepsy: a call for action. *J Pediatr* (Rio J). 2015;91:512–4.

^{☆☆} Ver artigo de Dalbem et al. nas páginas 529–34.

* Autor para correspondência.

E-mail: jostjeremy@gmail.com (J. Jost).

estigmatização das pessoas com epilepsia, que fazem com que a prevalência seja subestimada, mesmo em estudos bem conduzidos.

Uma convulsão febril é uma convulsão em uma criança causada por febre, normalmente ocorre em famílias e muito comumente em crianças entre nove meses e cinco anos, de acordo com os Institutos Nacionais de Saúde (INS).

A maioria das convulsões febris ocorre nas primeiras 24 horas de uma doença e a febre representa um importante fator de risco; temperatura corporal acima de 38,3 °C aumenta o fator de risco em comparação com a febre abaixo de 38,3 °C. Infecções virais das vias aéreas superiores, como resfriados, bem como suas complicações, representam os principais fatores motivadores. Mais comumente, a convulsão febril apresenta remissão espontânea e não exige tratamento com medicamentos. Em alguns casos, quando a duração da convulsão ultrapassa cinco minutos, infusão de lorazepam ou midazolam pode controlar as convulsões. Caso não haja remissão espontânea, a convulsão febril deve ser considerada epilética e o tratamento deve seguir a recomendação médica adequada para esse tipo de convulsão. Contudo, nesse sentido, várias orientações recomendam o uso de fenobarbital. Farwell et al.⁷ relataram em 1990 que um tratamento com fenobarbital (em comparação com placebo) pode ser pior para casos de convulsões febris e observaram deficiências cognitivas iatrogênicas. Esse resultado pode ser explicado pelo efeito farmacológico fundamental do barbitúrico, um anticonvulsivante com efeito colateral hipnótico, em vez de qualquer ação sobre a febre.

A evolução mais frequente é mais convulsões, porém existe um risco de recorrência de 15 a 70% nos dois primeiros anos após uma convulsão febril inicial. Neste trabalho, apenas um caso (5,5%) de 18 apresentou mais de uma convulsão e outro (5,5%) uma terceira convulsão. Os fatores preditores de recorrência normalmente são idade no início (maior risco para crianças que sofrem de convulsão febril antes dos 18 meses), temperatura (curiosamente, febre baixa está mais relacionada a recorrência do que febre alta) e histórico familiar positivo de convulsões febris.^{8,9}

Bem como convulsão e epilepsia não provocadas, as convulsões provocadas são muito comuns em países com recursos limitados, em áreas tropicais, devido principalmente às elevadas taxas de infecções no sistema nervoso central (SNC), como malária cerebral, tuberculose, esquistossomose, HIV e, na maioria das vezes, neurocisticercose (NCC). A NCC é um elevado fator de risco para a epilepsia, porém leva a uma convulsão afebril. Vale destacar que a convulsão febril deve ser diferenciada da convulsão que ocorre durante uma infecção intracraniana ou um distúrbio metabólico. De fato, a convulsão febril foi reconhecida como uma síndrome distinta separada da epilepsia. A Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE) a definiu como uma convulsão que ocorre na infância após um mês de idade associada a uma doença febril não causada por infecção do SNC, sem convulsões neonatais anteriores ou convulsão não provocada anterior e sem atender aos critérios de outras convulsões sintomáticas agudas. Contudo, apesar da existência de uma divergência de origem, a relação significativa entre ambas as infecções é que a convulsão febril representa um importante fator de risco para o desenvolvimento de epilepsia.

A epilepsia infecciosa é uma das principais etiologias descritas em vários estudos. Bhalla et al.¹⁰ descreveram em 2011, dentre fator genético, tumores cerebrais e traumatismo craniano, que as infecções cerebrais têm um peso significativo sobre a carga mundial de epilepsia. Conforme mencionado, a NCC está altamente associada a epilepsia (30-50% de toda epilepsia em zonas endêmicas) e a América do Sul é profundamente afetada por essa questão de saúde pública, bem como a Ásia e a África. Mac et al.¹¹ relataram, em uma revisão da literatura publicada em 2007 sobre a epidemiologia, a etiologia e o tratamento clínico da epilepsia na Ásia, que as principais causas foram trauma ao nascimento, trauma cranioencefálico e infecções intracranianas, como NCC ou meningoencefalite. Adicionalmente, a revisão destaca a escassez de estudos metodológicos e de maior poder analítico nesses países, que fortaleceriam as comprovações. Esses são os mesmos problemas enfrentados na África subsaariana sugeridos por Preux & Druet-Cabanac e publicados em 2005¹² em uma revisão e atualizados por Ba-Diop et al. em 2014.¹³ Os principais fatores de risco para epilepsia nessa região do mundo são histórico familiar de convulsão, convulsões febris anteriores, trauma perinatal, trauma cranioencefálico e infecções no SNC, como NCC. Eles confirmaram que as convulsões febris normalmente estão associadas a convulsões epiléticas na população pediátrica (6-38% dos pacientes com epilepsia apresentam um histórico de convulsões febris). Em áreas endêmicas de malária, a maioria das convulsões agudas é causada por malária, porém ainda não está claro se elas são convulsões febris ou convulsões sintomáticas agudas. Alguns estudos avaliaram a relação entre a epilepsia e a malária cerebral (MC) como consequência principalmente na África subsaariana. Em Gabon, um estudo caso-controle mostrou um razão de chance ajustado de 3,9 ([IC de 95%, 1,7-89,0], $p = 0,001$) para o desenvolvimento de epilepsia após MC. Um fator de risco adicional foram convulsões febris (RCa = 9,2, [IC de 95%, 4,0-21,1], $p < 0,0001$).¹⁴ Um estudo exposto e não exposto feito em Mali relatou um risco relativo de 14,3 ([IC de 95%, 1,6-132,0], $p = 0,01$) ajustado com relação à idade e à duração do acompanhamento para o desenvolvimento de epilepsia após MC.¹⁵ Da mesma forma, as convulsões causadas por infecções por malária podem resultar apenas de febre (e, então, convulsões febris), porém as convulsões também podem ocorrer sem febre na malária.¹⁶ Eles assumiram que as interleucinas envolvidas em uma reação inflamatória podem estar associadas a convulsões e MC e epilepsia sequelar, as mesmas interleucinas envolvidas na geração de convulsões febris e epileptogênese.

Avaliar a epidemiologia da doença é um dever para aprofundar o conhecimento da medicina, porém toda doença pode ter uma variabilidade de expressão e uma variabilidade de etiologia devido a muitos fatores conhecidos e desconhecidos. Esse postulado enfatiza a importância de fazer estudos em muito mais países, áreas (rural, urbana) e populações para obter o máximo de dados úteis e relevantes possível. Os exemplos da NCC, que é endêmica em muitas regiões nas quais são criados porcos, incluindo a América Latina, África e Ásia, porém mais comumente um problema de saúde pública em regiões com recursos limitados, têm sido bastante investigados. Até agora, além dos dados epidemiológicos que foram avaliados, novas abordagens de pesquisa foram indicadas, como NCC humana, e oferecem

oportunidades para entender os mecanismos básicos das convulsões.¹⁷ O Brasil não tem as mesmas preocupações que os países de renda baixa e média renda (PRBMs). Contudo, as afecções neurológicas, como a epilepsia, não são insignificantes. Em uma avaliação transversal das doenças neurológicas em uma região rural do Brasil, os grupos de doenças mais comuns foram cefaleia (32,2%) e epilepsia (16,3%).¹⁸ Porém, em contrapartida com áreas tropicais e subtropicais, doenças tropicais (inclusive a malária) foram observadas em uma menor proporção do que o esperado nesse estudo, apesar de o Brasil ser um país que apresenta a maioria das principais doenças tropicais, segundo a OMS. Cada um desses elementos destaca as dificuldades e o risco de generalizar um resultado em todas as situações, devido principalmente a eventos aleatórios e imprevisíveis. Fazer um estudo bem conduzido exige várias características que não são facilmente atingíveis em todas as circunstâncias. Bharucha et al.¹⁹ listaram as dificuldades metodológicas na condução de estudos epidemiológicos em PRBMs. Para especificar, os LMICs enfrentam questões regulatórias e falta de infraestrutura (falta de dados do censo, falta de um sistema de saúde bem desenvolvido etc.), com uma grande variedade de características principais (percepção da doença, idioma, padrões migratórios etc.) que dependem das condições regionais e dos fatores ambientais. As ferramentas médicas frequentemente usadas nos principais estudos, como o questionário para identificar os casos no estudo de Dalbem, devem ser adaptadas e validadas nas condições locais para fornecer dados relevantes e significativos. Apenas com uma metodologia uniforme e comparável os principais estudos podem fornecer dados úteis para as revisões sistemáticas e metanálises. Essas recomendações são ainda mais importantes para questões de saúde pública, pois a epilepsia continua a ser uma das doenças negligenciadas mais importantes. De fato, aproximadamente 70 milhões de pessoas em todo o mundo podem ter epilepsia e quase 80% vivem em países com recursos limitados. Thurman et al.²⁰ estabeleceram, em 2011, padrões (definições operacionais, métodos, análises úteis etc.) que consideraram a variabilidade dos recursos do país e as diferentes finalidades dos estudos. Cada estudo, como o estudo de Dalbem feito no Brasil, deve ser apoiado e incentivado para fornecer as informações essenciais necessárias para aprimorar o entendimento da doença, para promover prevenção e assistência médica efetiva e para contribuir para o desenvolvimento de programas operacionais de apoio.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- Dalbem JS, Siqueira HH, Espinosa MM, Alvarenga RP. Febrile seizures: a population-based study. *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91:529–34.
- Sampaio LP, Caboclo LO, Kuramoto K, Reche A, Yacubian EM, Manreza ML. Prevalence of epilepsy in children from a Brazilian area of high deprivation. *Pediatr Neurol*. 2010;42:111–7.
- Nunes ML, Geib LT, Grupo Apego. Incidence of epilepsy and seizure disorders in childhood and association with social determinants: a birth cohort study. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:50–6.
- Al Rajeh S, Awada A, Bademosi O, Ogunniyi A. The prevalence of epilepsy and other seizure disorders in an Arab population: a community-based study. *Seizure*. 2001;10:410–4.
- Baumann RJ, Marx MB, Leonidakis MG. Epilepsy in rural Kentucky: prevalence in a population of school age children. *Epilepsia*. 1978;19:75–80.
- Yemadje LP, Houinato D, Quet F, Druet-Cabanac M, Preux PM. Understanding the differences in prevalence of epilepsy in tropical regions. *Epilepsia*. 2011;52:1376–81.
- Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures – effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med*. 1990;322:364–9.
- Berg AT, Shinnar S, Hauser WA, Alemany M, Shapiro ED, Salomon ME, et al. A prospective study of recurrent febrile seizures. *N Engl J Med*. 1992;327:1122–7.
- Berg AT, Shinnar S, Darefsky AS, Holford TR, Shapiro ED, Salomon ME, et al. Predictors of recurrent febrile seizures. A prospective cohort study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151:371–8.
- Bhalla D, Godet B, Druet-Cabanac M, Preux PM. Etiologies of epilepsy: a comprehensive review. *Expert Rev Neurother*. 2011;11:861–76.
- Mac TL, Tran DS, Quet F, Odermatt P, Preux PM, Tan CT. Epidemiology, aetiology, and clinical management of epilepsy in Asia: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6:533–43.
- Preux PM, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol*. 2005;4:21–31.
- Ba-Diop A, Marin B, Druet-Cabanac M, Ngougou EB, Newton CR, Preux PM. Epidemiology, causes, and treatment of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet Neurol*. 2014;13:1029–44.
- Ngougou EB, Koko J, Druet-Cabanac M, Assengone-Zeh-Nguema Y, Launay MN, Engohang E, et al. Cerebral malaria and sequelar epilepsy: first matched case-control study in Gabon. *Epilepsia*. 2006;47:2147–53.
- Ngougou EB, Dulac O, Poudiougou B, Druet-Cabanac M, Dicko A, Mamadou Traore A, et al. Epilepsy as a consequence of cerebral malaria in area in which malaria is endemic in Mali, West Africa. *Epilepsia*. 2006;47:873–9.
- Ngougou EB, Preux PM. Cerebral malaria and epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49:19–24.
- Nash TE, Mahanty S, Loeb JA, Theodore WH, Friedman A, Sander JW, et al. Neurocysticercosis: a natural human model of epileptogenesis. *Epilepsia*. 2015;56:177–83.
- Siqueira HH, Dalbem JS, Papais-Alvarenga RM, Neto NF, Preux PM. Frequency of neurological diseases in a rural region of Brazil. *UNOPAR Cient Ciênc Biol Saúde*. 2014;16:107–11.
- Bharucha N, Odermatt P, Preux PM. Methodological difficulties in the conduct of neuroepidemiological studies in low and middle-income countries. *Neuroepidemiology*. 2014;42:7–15.
- Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:2–26.