

Desvendam mecanismos da epilepsia

Prova para novas opções de diagnóstico e tratamento

Foto: Antoninho Perri



departamentos ligados ao Laboratório de Neuroimagem (acima) e integram o projeto Cinapce



...des, orientadora, e Marina Coelho
pacientes com EMGI e EMA



O professor Fernando Cendes, orientador, e Clarissa Lin Yasuda:
comparação entre tratamentos clínico e cirúrgico



Fotos: Antonio Scarpinelli

controle e a previsibilidade das situações, diferentemente do que acontece na epilepsia. Sua incerteza clínica, aliada ao significado moral e social, faz com que o impacto na vida do paciente ultrapasse seu limite físico, influenciando também os aspectos psicológicos e sociais", disse.

Na opinião de Paula, para que esse quadro possa ser revertido, é preciso primeiro entender os fatores operantes do estigma. A falta de informação, a percepção que as pessoas têm

sobre epilepsia e as estratégias de enfrentamento são importantes mecanismos do estigma. As atitudes sociais diante de uma pessoa com epilepsia fazem a diferença na perpetuação ou não do estigma, isso porque o esse processo não envolve apenas a pessoa que está tendo crises, mas todo o contexto social no qual esta pessoa está inserida.

"O melhor conhecimento da epilepsia tem efeito positivo no comportamento e na percepção das pessoas diante do paciente. Com isso, conseguimos melhoras

nas oportunidades de participação social e, consequentemente, na qualidade de vida do paciente e de sua família. Apenas dessa maneira, teremos influências positivas na diminuição do estigma, construindo uma sociedade mais justa e tolerante, na qual as diferenças sejam respeitadas", concluiu.

SERVIÇO

Mais informações sobre epilepsia:
www.aspebrasil.org

2 A epilepsia generalizada com crises febris plus (EGCF+) compreende um espectro clínico entre a epilepsia mioclônica grave da infância (EMGI), que atinge pelo menos uma em cada 40 mil crianças com menos de seis anos e costuma ser resistente aos medicamentos, e a epilepsia mioclônico-astática (EMA), forma mais branda de doença que representa, aproximadamente, 1% a 2% de todas as epilepsias infantis.

Estudos moleculares sugerem uma base genética comum para ambas. Mutações no gene que codifica a subunidade a-1 do canal de sódio voltagem-dependente neuronal (SCN1A) foram identificadas em pacientes com essas síndromes. Entretanto, o prognóstico dessas mutações e uma possível correlação com os diferentes subtipos clínicos permanecem controversos. A bióloga Marina Coelho Gonsales se propôs a estudar e testar pacientes com EMGI e EMA para mutações no gene SCN1A e estabelecer possíveis correlações entre o conjunto de genes, chamado genótipo e pelas condições ambientais que acabam determinando as características de um indivíduo, chamado de fenótipo.

Para isso, a pesquisadora selecionou 21 pacientes atendidos nos ambulatórios de neurologia infantil e de neurologia do HC da Unicamp, sendo nove diagnosticados com epilepsia mioclônica grave da infância e 12 com epilepsia mioclônico-astática. A triagem de mutações no gene SCN1A foi realizada por meio da técnica de *Denaturing High Performance Liquid Chromatography* (DHPLC) e posterior sequenciamento automático dos fragmentos alterados. As alterações que resultam em troca de aminoácido foram submetidas a análises computacionais a fim de estimar seu efeito na estrutura e função da proteína. Além disso, análises

por *Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification* (MLPA) foram realizadas com o intuito de averiguar a presença de variações de número de cópias no gene SCN1A. A análise do gene SCN1A revelou seis alterações potencialmente nocivas. De acordo com os resultados, a principal característica clínica associada a mutações prejudiciais no gene SCN1A foi a ocorrência de crises com febre baixa (37,5-38°C) e foram encontradas apenas em pacientes com epilepsia mioclônica grave da infância.

Segundo Íscia Lopes Cendes, a grande dúvida do neurologista infantil e do epileptologista ao atender crianças com essas crises é saber se deve ou não pedir a triagem de mutações genéticas para saber se de fato se trata de uma crise epilética ou não. "Esse exame não é barato e não pode ser feito em qualquer lugar. Muitas vezes o neurologista é pressionado a pedir e ele não sabe se deve ou não, se o exame vai trazer vantagem para o paciente. A maior parte dos neurologistas formados que atuam na área infantil não aprenderam isso na faculdade, pois não era discutido na escola médica. Nós estamos começando a viver isso hoje", comentou Íscia, para quem o trabalho de Marina corrobora a recomendação da Liga Internacional de Epilepsia, que sugere que o teste de mutações no gene SCN1A seja feito para os genes identificados nas diferentes síndromes de epilepsia.

"O grande achado desta pesquisa seria a aplicação clínica do gene que altera o canal de sódio", diz Marina.

Estudo:

Usando o sequenciamento da mutação do gene SCN1A na prática clínica
Autora: Marina Coelho Gonsales
Orientadora: Íscia Lopes-Cendes
Unidade: FCM (Departamento de Genética Médica, Laboratório de Neuroimagem)
Financiamento: Fapesp, CNPq

3 Clarissa Lin Yasuda já é veterana em congressos e, consequentemente, acumula prêmios. Para o Congresso Americano de Epilepsia, Clarissa

inscreveu dois trabalhos relacionados à cirurgia. O premiado foi "Comparação prospectiva a longo prazo entre tratamentos clínico e cirúrgico para pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) refratária". A orientação do trabalho foi do neurologista Fernando Cendes. Segundo Clarissa, há estudos que comprovam que a cirurgia é a melhor forma de controlar as crises epiléticas ao invés de medicamentos. Por vezes, a cirurgia é o último recurso adotado pelo médico após verificar que os medicamentos já não fazem mais efeito. De acordo com Clarissa, a cirurgia é recomendada quando se tentou dar várias medicações nas doses máximas e o paciente continua tendo crise. Antes, deve-se fazer uma série de investigações por neuroimagem ou eletroencefalograma para indicar a cirurgia. "Estudos têm mostrado que a cirurgia precoce, além de controlar as crises, melhora a recuperação das áreas lesadas do cérebro, pois a plasticidade cerebral está relacionada à idade. Quanto mais idoso, menor a recuperação", explicou a médica neurocirurgiã.

A cirurgia mais recorrente é a retirada de um dos hipocampus do cérebro para o controle das crises. O hipocampo é uma região do cérebro relacionada com a memória. Entretanto, 30% dos pacientes, mesmo após a cirurgia, continuavam apresentando crises. Clarissa queria saber o que acontecia com o hipocampo que ficou depois da cirurgia nos pacientes que continuavam tendo crises. Será que a doença é uma estática ou ocorrem fenômenos dinâmicos?

Para isso, a pesquisadora acompanhou por cinco anos um grupo de 46 pacientes após a cirurgia de retirada do hipocampo e 85 pacientes que estavam na fila de espera para a cirurgia ou que passavam apenas por tratamento clínico, todos atendidos no Hospital de Clínicas (HC) da Unicamp. Os grupos estavam balanceados quanto à idade, à frequência de crises, à duração de epilepsia e à politerapia. Os pacientes operados

apresentaram melhor controle total de crises. Em relação ao controle parcial de crises, o tratamento cirúrgico também foi superior em relação ao tratamento clínico. As complicações cirúrgicas com recuperação total ocorreram em 6% dos pacientes. Este grupo apresentou início mais precoce de crises além de maior incidência de convulsão febril.

"Comparamos o volume do hipocampo contralateral – o que ficou depois da cirurgia, dos pacientes que permaneceram com crises controladas com os pacientes que continuaram com crises. Vimos que a doença progrediu para o outro lado da cabeça e, com o tempo, o outro hipocampo começou a ser afetado. Isso é um dado novo que ainda não foi demonstrado por outros pesquisadores e mostra que a doença é dinâmica", explicou Clarissa.

De acordo com Fernando Cendes, todas as pesquisas estão correlacionadas e são importantes para descobrir como a epilepsia aparece e evolui e porque alguns pacientes não respondem ao tratamento clínico, enquanto outros são candidatos à cirurgia.

"Existem indivíduos que, por razões possivelmente genéticas, associadas a outras características, não respondem à medicação. Então, deveria haver uma maneira mais simples de diagnosticar precocemente a doença e oferecer a cirurgia. Os trabalhos do Renato e da Marina são peças fundamentais para isso. Mas daí vem a pergunta: a cirurgia vai ter complicação? É o último recurso? Observamos que no grupo de indivíduos que continua com medicação, há um maior índice de complicações comparado à cirurgia. Nenhum paciente morreu por conta da cirurgia. Uma crise epilética pode matar, causar acidentes e tem efeitos psicossociais. Com essas evidências, você pode aconselhar melhor os pacientes", comentou Fernando Cendes.

Estudo:

"Comparação prospectiva a longo prazo entre tratamentos clínico e cirúrgico para pacientes com epilepsia de lobo temporal mesial (ELTM) refratária"
Autora: Clarissa Lin Yasuda
Orientador: Fernando Cendes
Unidade: FCM (Departamento de Neurologia, Departamento de Cirurgia, Laboratório de Neuroimagem)
Financiamento: Fapesp, CNPq