



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS INTERATIVOS DOS
ÓRGÃOS E SISTEMAS

ÂNGELA RODRIGUES GIFONI

EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS COM CRISES PRECIPITADAS
POR FEBRE: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA,
ELETROENCEFALOGRÁFICA E MOLECULAR DE
DIFERENTES FENÓTIPOS

Salvador
2014

ÂNGELA RODRIGUES GIFONI

**EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS COM CRISES PRECIPITADAS
POR FEBRE: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA,
ELETROENCEFALOGRÁFICA E MOLECULAR DE
DIFERENTES FENÓTIPOS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processo Interativo dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciência da Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Betânia Pereira Toralles

Coorientadora: Dr^a. Marielza Fernández Veiga

Salvador
2014

Ficha Catalográfica elaborada pela BUS – Biblioteca Universitária de Saúde da UFBA

A458 Gifoni, Ângela Rodrigues.
Epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre :
caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de
diferentes fenótipos / Ângela Rodrigues Gifoni. – Salvador,
2014.
71 p. : il.

Orientador : Prof^a Dr^a Maria Betânia Pereira Toralles.
Co-orientadora : Dra. Marielza Fernández Veiga.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal da Bahia.
Instituto de Ciências da Saúde, 2014.

1. Epilepsia. 2. Convulsões febris. 3. Canais de sódio. I.
Universidade Federal da Bahia. Instituto de Ciências da Saúde.
II. Toralles, Maria Betânia Pereira. III. Veiga, Marielza Fernan-
déz. IV. Título.

CDU 616.853

ÂNGELA RODRIGUES GIFONI

EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS COM CRISES PRECIPITADAS POR FEBRE: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, ELETROENCEFALOGRÁFICA E MOLECULAR DE DIFERENTES FENÓTIPOS

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, Instituto de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas.

Aprovada em 16 de dezembro de 2014.

Banca Examinadora

Maria Betânia Pereira Toralles – Orientadora _____

Doutora em Medicina e Saúde pela Universidade Federal da Bahia, Salvador, Bahia, Brasil
Universidade Federal da Bahia

Iscia Teresinha Lopes Cendes _____

Doutora em Neurociências pela McGill University, Montreal, Canadá
Universidade Estadual de Campinas

Emília Katiane Embiruçu de Araújo Leão _____

Doutora em Neurologia pela Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil
Universidade do Estado da Bahia

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE



PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO • ICS • UFBA

ATA DA SESSÃO PÚBLICA DO COLEGIADO DO PROGRAMA DE PÓS- GRADUAÇÃO
PROCESSOS INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS

Aos dezesseis dias do mês de dezembro de dois mil e catorze, reuniu-se em sessão pública o Colegiado do Programa de Pós- Graduação Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas com a finalidade de apreciar a **Defesa Pública da Dissertação** da Mestranda **Ângela Rodrigues Gifoni**, através da Comissão Julgadora composta pelos **Professores Maria Betânia Pereira Toralles Emília Katiane Embiruçu de Araújo Leão e Íscia Teresinha Lopes Cendes**. O título da Dissertação apresentada foi **Epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre: caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de diferentes fenótipos**. Ao final dos trabalhos, os membros da mencionada Comissão Examinadora emitiram os seguintes pareceres:

Profa. Dra. Maria Betânia Pereira Toralles

Aprovada

Profa. Dra. Emília Katiane Embiruçu de Araújo Leão

Aprovada

Profa. Dra. Íscia Teresinha Lopes Cendes

Aprovada

Franqueada a palavra, como não houve quem desejasse fazer uso da mesma lavrou-se a presente ata, que após lida e aprovada, foi assinada por todos.

Salvador, 16 de dezembro de 2014

Profa. Dra. Maria Betânia Pereira Toralles

M. B. Toralles

Profa. Dra. Emília Katiane Embiruçu de Araújo Leão

E. K. Embiruçu

Profa. Dra. Íscia Teresinha Lopes Cendes

I. T. Lopes Cendes

Aos meus entes amados:
meus pais, Ângela e Mauro,
meu marido, Octavio,
minha enteada, Victoria.

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Angela Maria e José Mauro Gifoni, meus exemplos de profissão, de amor e de vida. Impossível agradecer-lhes em palavras.

Ao meu marido Octavio, companheiro de todos os momentos, meu maior incentivador e amor da minha vida.

Aos meus queridos irmãos, Luciana e Giovanni, pelo carinho e incentivo nos momentos mais difíceis.

À Victoria pelo carinho e compreensão.

À minha orientadora, professora Betânia Toralles, que confiou em mim desde o início, me acolheu e fez todo o possível para a execução desse trabalho.

À minha coorientadora, doutora Marielza Veiga, por quem tenho grande admiração, que generosamente dividiu comigo seu conhecimento e sua experiência.

À Katya Godinho por sua disponibilidade e dedicação na escolha e aplicação das ferramentas de avaliação cognitiva e interpretação dos resultados. Sou imensamente agradecida.

À professora Iscia Cendes pela oportunidade de realização dos testes moleculares e por sua presença na banca examinadora.

Às professoras Emilia Katiane Embiruçu e Rita Lucena pelas sugestões que enriqueceram este trabalho.

À Robécia, farmacêutica do laboratório de Imunologia do ICS por possibilitar a coleta de sangue dos pacientes.

A todos os meus amigos pelo apoio e por compreenderem minha ausência nos últimos meses, em especial à Kariny Ferreira que me ajudou imensamente e com quem pude compartilhar os momentos difíceis.

Aos pacientes e pais que aceitaram participar do estudo.

RESUMO

As epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre são consideradas atualmente como parte de um espectro clínico que varia de fenótipos mais brandos como as crises febris clássicas a fenótipos graves como a Síndrome de Dravet. Mutações no gene *SCN1A* foram identificadas em muitos desses pacientes, com uma frequência variável, dependendo da gravidade fenotípica. O estudo, do tipo série de casos, objetiva identificar a frequência de mutações no gene *SCN1A* em pacientes com diferentes fenótipos dentro do espectro clínico das epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre, correlacionando a presença da mutação com a deterioração cognitiva e motora e com a gravidade do quadro epiléptico. Os casos selecionados foram submetidos a uma avaliação clínica com exame físico neurológico e aplicação da escala Wechsler para obtenção do QI estimado. A avaliação comportamental ocorreu através do questionário CBCL respondido pelos pais. Dados de história clínica foram obtidos através de anamnese e registros dos prontuários e os traçados de eletroencefalograma quando disponíveis, avaliados. O sangue venoso foi coletado para o teste molecular que pesquisou mutações no gene *SCN1A*. Mutações provavelmente deletérias foram identificadas em três participantes com fenótipos distintos, um deles com Síndrome de Dravet limítrofe, outro com epilepsia focal genética e o último com fenótipo de crise febril plus. As características clínicas e eletroencefalográficas dos casos selecionados, independentemente da presença de mutação, foram bem variadas. Crise desencadeada por pequenas elevações de temperatura foi a característica mais frequente para as crises febris em nossa amostra, entretanto a frequência, duração e tipos de crises febris em cada participante não foram determinantes para a gravidade da evolução. Não existiu correlação entre a presença da mutação em *SCN1A* e uma pior evolução clínica, sendo evidente a variabilidade, tanto no comprometimento motor, cognitivo e na frequência de crises atuais.

Palavras-chave: Epilepsia. Crises febris. Canais de sódio.

ABSTRACT

The idiopathic epilepsy with seizures precipitated by fever are currently considered as part of a clinical spectrum ranging from milder phenotypes such as the classical febrile seizures to severe phenotypes as Dravet Syndrome. Mutations in the SCN1A gene have been identified in many of these patients, with a variable frequency depending on the phenotypic severity. The study of case series, aims to identify the frequency of mutations in SCN1A gene in patients with different phenotypes within the clinical spectrum of idiopathic epilepsies with seizures precipitated by fever, correlating the presence of the mutation with cognitive and motor impairment and the severity of epileptic frame. The selected patients underwent a clinical evaluation with neurologic examination and application of the Wechsler scale to obtain the estimated IQ. The behavioral assessment was through the CBCL questionnaire answered by parents. Clinical history data were obtained by interview and medical records and electroencephalogram (EEG) tracings evaluated when available. Venous blood was collected for the molecular test that investigated mutations in SCN1A gene. Probably deleterious mutations were identified in three participants with different phenotypes, one with borderline Dravet Syndrome, one with genetic focal epilepsy and the last with phenotype of febrile seizure plus. Clinical and EEG features of selected cases, regardless of the presence of mutation, were quite varied. Seizures triggered by small temperature rises was the most frequent feature for febrile seizures in our sample; however the frequency, duration and types of febrile seizures in each participant were not determinant for the severity of evolution. There was no correlation between the presence of the mutation in SCN1A and a worse clinical outcome, with evident variability, both in motor, cognitive impairment and frequency of current crises.

Keywords: *Epilepsy. Febrile seizures. Sodium Channels.*

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1	<i>Loci</i> e genes identificados para crises febris familiares.	15
Quadro 2	Genes relacionados a epilepsias que cursam com crises precipitadas por febre.	17
Figura 1	Amostra de EEG do sujeito n° 9. Vigília. Atividade elétrica cerebral de base simétrica e desorganizada, ausência de ritmo dominante posterior.	37
Figura 2	Amostra de EEG do sujeito n° 9. Sonolência. Paroxismo epileptiforme de projeção na região fronto-central direita	38
Figura 3	Amostra de EEG do sujeito n° 1. Vigília. Atividade elétrica cerebral de base normal	38
Figura 4	Amostra de EEG do sujeito n°1. Sono. Paroxismos epileptiformes de projeção na região parieto-temporal bilateral, ocorrendo de modo independente, com predomínio à esquerda.	39
Figura 5	Amostra de EEG do sujeito n° 2. Sono. Paroxismos de poliespícula-onda de projeção generalizada.	39
Figura 6	Amostra de EEG do sujeito de n° 4. Vigília. Paroxismos epileptiformes de espícula-onda e poliespícula –onda de projeção generalizada, ocorrendo em breves surtos.	40

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Características das crises febris e história familiar nos sujeitos do estudo “Epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre: caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de diferentes fenótipos”.	29
Tabela 2	Características das crises afebris e medicações antiepilépticas utilizadas em algum momento durante a evolução da epilepsia, nos sujeitos do estudo “Epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre: caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de diferentes fenótipos”.	30
Tabela 3	Características eletroencefalográficas dos sujeitos do estudo “Epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre: caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de diferentes fenótipos”.	31
Tabela 4	Resultado da avaliação clínica, intelectual e comportamental dos sujeitos do estudo “Epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre: caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de diferentes fenótipos”.	32
Tabela 5	Evolução da epilepsia e gravidade do fenótipo clínico considerando a frequência de crises atuais e o comportamento cognitivo nos sujeitos do estudo “Epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre: caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de diferentes fenótipos”.	35
Tabela 6	Resultado da pesquisa de mutações no gene <i>SCN1A</i> nos sujeitos do estudo “Epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre: caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de diferentes fenótipos”.	36
Tabela 7	Fenótipo epilético e mutações provavelmente deletérias dos sujeitos do estudo “Epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre: caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de diferentes fenótipos”.	37

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CBCL	<i>Child Behavior Checklist</i>
CPA6	Gene da Carboxipeptidase A6
CTCG	Crise tônico-clônica generalizada
DI	Deficiência intelectual
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DNPM	Desenvolvimento neuropsicomotor
DPT	Vacina tríplice bacteriana
EEG	Eletroencefalograma
EGCF+	Epilepsia generalizada com crises febris plus
EME	Estado de mal epiléptico
<i>GABRD</i>	Gene da subunidade delta do receptor do ácido gama-aminobutírico
<i>GABRG2</i>	Gene da subunidade gama 2 do receptor do ácido gama-aminobutírico
<i>GPR98</i>	Gene do receptor acoplado a proteína G 98
ICS	Instituto de Ciência da Saúde
ILAE	<i>International League Against Epilepsy</i>
MMR	Vacina tríplice viral
<i>PCDH19</i>	Gene da protocaderina 19
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
POLYPHEN 2	<i>Polymorfism Phenotyping version 2</i>
QI	Quociente intelectual
<i>SCN1A</i>	Gene da subunidade $\alpha 1$ do canal de sódio voltagem dependente
<i>SCN1B</i>	Gene da subunidade $\beta 1$ do canal de sódio voltagem-dependente
<i>SCN9A</i>	Gene da subunidade $\alpha 9$ do canal de sódio voltagem-dependente
SIFT	<i>Sorting intolerant from tolerant</i>
SNC	Sistema nervoso central
SNP&GO	<i>Single nucleotide polymorphisms & gene ontology</i>
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	REVISÃO DA LITERATURA	12
2.1	CRISES FEBRIS	12
2.2	EPILEPSIA GENERALIZADA COM CRISES FEBRIS PLUS	16
2.3	SÍNDROME DE DRAVET	18
3	OBJETIVOS	23
3.1	OBJETIVOS PRIMÁRIOS	23
3.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	23
4	METODOLOGIA	24
5	RESULTADOS	27
6	DISCUSSÃO	41
7	CONCLUSÃO	48
	REFERÊNCIAS	59
	ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	58
	ANEXO B - Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do projeto Biorrepositório – Estudos de genética molecular em doenças neuropsiquiátricas – Fase I	61
	ANEXO C - Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto Estudos de Genética Molecular em Doenças Neuropsiquiátricas – Fase I	65
	ANEXO D - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	68

1 INTRODUÇÃO

Algumas epilepsias idiopáticas têm sua manifestação inicial na infância durante um episódio febril. Elas são consideradas atualmente como parte de um espectro clínico que varia de fenótipos mais brandos como as crises febris clássicas a fenótipos graves como a síndrome de Dravet.

As crises febris ocorrem com frequência na infância (NELSON; ELLENBERG, 1978; VERITY; BUTLER; GOLDING, 1985) e apresentam uma alta taxa de recorrência, em torno de 25 a 47% (BERG *et al.*, 1992; VERITY; BUTLER; GOLDING, 1985; WALLACE, 1974), porém apenas uma pequena porcentagem das crianças com crise febril irá evoluir com epilepsia (NELSON; ELLENBERG, 1978; VERITY; GOLDING, 1991; BERG; SHINNAR, 1996).

De um modo geral, os tipos de epilepsia nas crianças que tiveram crises febris são variados e não diferem muito das epilepsias das crianças sem esse antecedente (BERG; SHINNAR; LEVY, 1999). Entretanto, em algumas síndromes epiléticas, as crises febris são as manifestações iniciais da doença, como observado na Síndrome de Dravet e na Epilepsia Generalizada com Crises Febris Plus.

A Epilepsia Generalizada com Crises Febris Plus (EGCF+) é a síndrome epilética genética que se apresenta com uma variedade de fenótipos em que predominam crises generalizadas, ocorrendo dentro de uma mesma família (SCHEFFER; BERKOVIC, 1997). Já a Síndrome de Dravet é uma síndrome epilética rara, inicialmente chamada de Epilepsia Mioclônica Grave da Infância, que se apresenta como uma encefalopatia epilética de início na infância, com vários tipos de crises e que evolui com prejuízo cognitivo e alteração comportamental (INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY - ILAE, 1989).

Entretanto, alguns pacientes com quadro clínico, características eletroencefalográficas e evolução típica de Síndrome de Dravet não apresentam algumas das características principais como crises mioclônicas e de ausências atípicas, sendo tais formas consideradas “limítrofes” da síndrome (YAKOUB *et al.*, 1992; DRAVET, 2005). Atualmente preconiza-se que o termo Síndrome de Dravet engloba formas de diferentes gravidades dentro de um mesmo espectro (GUERRINI, 2011).

No ano 2000, foram identificadas mutações no gene da subunidade $\alpha 1$ do canal de sódio (SCN1A) em pacientes com EGCF+ (ESCAYG *et al.*, 2000). Sabendo que a elevada frequência de crises febris é uma característica comum aos pacientes com EGCF+ e Síndrome de Dravet, no ano seguinte, Claes e colaboradores pesquisaram e identificaram a mutação do

SCN1A também nesta última. (CLAES *et al.*, 2001). Atualmente, mais de 500 variações possivelmente deletérias no gene *SCN1A* já foram identificadas (CLAES *et al.*, 2009).

O fenótipo clínico da epilepsia associada às mutações em *SCN1A* pode variar enormemente, mesmo entre membros de uma mesma família. São encontrados desde fenótipos benignos como as crises febris típicas até os 5 anos de idade e as crises febris plus até casos com evolução desfavorável como a Síndrome de Dravet clássica, que atualmente é considerada o fenótipo mais grave dentro do espectro EGCF+ (SINGH *et al.*, 2001; ANNESI *et al.*, 2003; LOSSIN, 2009).

A variação intrafamiliar nos casos de EGCF+ sugere que indivíduos com a mutação apresentam um risco aumentado para epilepsia, mas fatores adicionais genéticos ou ambientais atuam em conjunto para o desenvolvimento de crises. Dessa forma, adultos com fenótipos leves podem gerar filhos com fenótipos mais graves.

O teste genético em *SCN1A* é considerado o de maior aplicabilidade clínica dentre os genes identificados nas diferentes síndromes epiléticas. Apesar dos diversos estudos envolvendo esse gene, ainda existem dúvidas quanto à correlação dos vários tipos de mutações encontradas e os diferentes fenótipos (OTTMAN *et al.*, 2010).

Pacientes com epilepsia frequentemente anseiam por uma explicação para as crises e o teste genético, de modo geral, traz este benefício. Um resultado positivo pode elucidar um diagnóstico, auxiliar na decisão terapêutica, prover informações quanto ao prognóstico e permitir um aconselhamento genético adequado.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 CRISES FEBRIS

As crises febris são comuns na infância, afetando entre 2 a 4 % das crianças nos Estados Unidos e Europa (NELSON; ELLENBERG, 1978; VERITY; BUTLER; GOLDING, 1985) e com incidência um pouco maior no Japão acometendo em torno de 10% das crianças (TSUBOI, 1984).

A Liga Internacional Contra Epilepsia (ILAE) define a crise febril como sendo uma crise na vigência de doença febril, na ausência de infecção do sistema nervoso central (SNC) ou distúrbio hidroeletrólítico ocorrendo numa criança com mais de 1 mês de idade, sem crises afebris prévias (ILAE, 1993). Na grande maioria dos casos essas crises acometem crianças até os 6 anos, limite máximo de idade aceito nas definições mais utilizadas (CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL, 1980; NELSON; ELLENBERG, 1978). São classificadas como simples ou complexas. A crise febril simples é generalizada, com duração inferior a 15 minutos, não recorrente em 24 horas e sem anormalidades neurológicas no pós-ictal. A crise febril complexa apresenta uma ou mais das seguintes características: focal, prolongada (duração maior que 15 minutos) ou recorrente em 24 horas (SHINNAR; GLAUSER, 2002; NELSON; ELLENBERG, 1978). As crises febris também podem apresentar-se como estado de mal epiléptico (EME), o “status febril”, ocorrendo como uma crise única com duração > 30 minutos ou uma série de crises sem que haja recuperação do nível de consciência entre elas (ILAE, 1993).

Segundo definição da ILAE, epilepsia é uma doença cerebral caracterizada por pelo menos duas crises epiléticas não provocadas ocorrendo num intervalo superior a 24 horas ou pela ocorrência de uma crise não provocada em uma situação clínica com risco aumentado de recorrência dessa crise (FISHER *et al.*, 2014). A crise febril ocorre devido um fator provocador, neste caso, a febre, atuando num cérebro em desenvolvimento, promovendo a ocorrência de crises epiléticas em pacientes susceptíveis. Portanto, crianças com crises febris clássicas não têm epilepsia.

Devido à faixa etária acometida, muito se questiona sobre a influência da vacinação na incidência das crises febris. Atualmente considera-se que a vacina tríplices bacteriana (DPT) (difteria, tétano e coqueluche) e a tríplice viral (MMR) (sarampo, caxumba e rubéola) aumentam significativamente o risco de crises febris e esse maior risco está relacionado à elevada incidência de febre após essas vacinas (PRUNA *et al.*, 2013). Apesar do risco aumentado de crises febris pós vacinação, estas não parecem ter um risco aumentado de

sequelas a longo prazo (BARLOW *et al.*, 2001). A recomendação atual é de que a vacinação não deve ser desencorajada e nem contraindicada devido a esse maior risco, mesmo nas crianças com crises febris prévias (PRUNA *et al.*, 2013).

Independentemente da etiologia do quadro febril, a maioria das crianças acometidas apresentará um único episódio de crise, porém a taxa de recorrência é alta e estimada em torno de 25 a 47% (BERG *et al.*, 1992; VERITY; BUTLER; GOLDING, 1985; WALLACE, 1974). Vários estudos tentaram identificar fatores de risco para a recorrência de crises. Entre os fatores consistentemente reportados estão a idade precoce da primeira crise (inferior a 18 meses) e a história familiar de crises febris (BERG *et al.*, 1990; BERG *et al.*, 1992; ANNEGERS *et al.*, 1990). Além desses, parece haver um aumento do risco de recorrência quando há um curto intervalo de tempo entre o início da febre e a crise (BERG *et al.*, 1992), crises desencadeadas por temperaturas mais baixas (BERG *et al.*, 1992; OFFRINGA *et al.*, 1994) e história familiar de epilepsia (PIZARRO *et al.*, 2008; VERITY; BUTLER; GOLDING, 1985).

Como opção para prevenir a recorrência de crises, a Academia Americana de Pediatria considera que a administração contínua na dose terapêutica usual de fenobarbital ou valproato, assim como a terapia com diazepam intermitente, são efetivas, porém nenhuma dessas terapias está recomendada para crianças com crises febris simples devido ao potencial de toxicidade das drogas antiepilépticas se sobrepor aos riscos associados às crises (BAUMANN; DUFFNER, 2000). Uma revisão sistemática recente confirmou que o diazepam intermitente e o fenobarbital de uso contínuo promovem algum benefício em inibir a recorrência de crises, porém esse benefício não se mantém com o tempo (OFFRINGA *et al.*, 2014). Não houve comprovação do benefício clínico em utilizar esses medicamentos na profilaxia das crises febris, nem do uso de fenitoína, valproato ou piridoxina de modo contínuo ou fenobarbital e antipiréticos de forma intermitente. Eventos adversos foram relatados em até 30% das crianças (OFFRINGA *et al.*, 2014).

O importante no acompanhamento é orientar a família sobre as características das crises febris, explicar a diferença entre crise febril e epilepsia, o prognóstico, o risco de recorrência das crises e os efeitos adversos das medicações anticonvulsivantes. Instruir adequadamente para o controle da febre visando o conforto do paciente, mesmo sem haver evidência de que o uso de antipiréticos reduza o risco de recorrência das crises e orientar sobre como agir em caso de recorrência (posicionar o paciente, afrouxar as roupas, marcar o tempo de crise, procurar o serviço de pronto-atendimento) (CAPOVILLA *et al.*, 2009).

Apesar de ser uma prática comum entre pediatras e especialistas não há evidência clínica para a recomendação da realização de eletroencefalograma (EEG) nas crianças que apresentaram crises febris e nem qual o tempo ideal após a crise para a realização do exame (SHAH PANKAJ; SAJI; ELAYARAJA, 2014). O EEG de rotina não prediz o risco de epilepsia subsequente ou de recorrência de crises (CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL, 1980; FRANTZEN; LENNOX-BUCHTHAL; NYGAARD, 1968).

De acordo com alguns estudos de coorte, 2 a 10% das crianças com crises febris irão evoluir com epilepsia. Esses estudos mostram que a ocorrência de história familiar de epilepsia e de crises febris complexas estão associadas a um risco aumentado de epilepsia subsequente (BERG; SHINNAR, 1996; NELSON; ELLENBERG, 1978; VERITY; GOLDING, 1991). Não há evidência de que a terapia possa modificar a evolução para epilepsia (PRACTICE PARAMETER, 1999).

De um modo geral, os tipos de epilepsia nas crianças que tiveram crises febris são variados e não diferem muito das epilepsias das crianças sem esse antecedente (BERG; SHINNAR; LEVY, 1999).

Entretanto, algumas síndromes epiléticas apresentam forte associação com as crises febris, pois nestas, as crises febris são as manifestações iniciais da doença, como observado na Síndrome de Dravet e na EGCF+.

A fisiopatogênese das crises febris tem sido muito estudada através de modelos animais. Dentre os mecanismos propostos estão o aumento na produção de citocinas inflamatórias, especialmente da interleucina 1 β que tem efeito proconvulsivante (HEIDA; PITTMAN, 2005) e a alcalose resultante da hiperventilação induzida pela febre (SCHUCHMANN *et al.*, 2006).

Como as crises febris ocorrem tanto de forma familiar quanto de forma esporádica, muito se discute sobre as alterações genéticas relacionadas à essa patologia. Estudos com irmãos gêmeos e famílias em que há mais de um membro afetado permitiram maior conhecimento sobre o modo de herança genética. Nas famílias com vários membros afetados ou de probandos com múltiplas crises febris parece ser uma herança autossômica dominante com penetrância reduzida. Nas famílias com poucos casos, probandos com crise única ou nos casos esporádicos parece ser poligênica ou multifatorial (JOHNSON *et al.*, 1996; RICH *et al.*, 1987).

Vários *loci* para as crises febris familiares já foram identificados, principalmente por análise de ligação nas famílias grandes. Em alguns *loci* o gene mutante foi identificado, como mostra o Quadro 1.

Quadro 1 - *Loci* e genes identificados para crises febris familiares

<i>Locus</i>	Cromossomo	Gene identificado	Estrutura afetada
FEB 1 (WALLACE <i>et al.</i> , 1996)	8q13-q21	-	-
FEB 2 (JOHNSON <i>et al.</i> , 1998)	19p13.3	-	-
FEB 3A (MANTEGAZZA <i>et al.</i> , 2005)	2q24.3	<i>SCN1A</i>	Canal de sódio
FEB 3B (PEIFFER <i>et al.</i> , 1999)	2q24.3	<i>SCN9A</i>	Canal de sódio
FEB 4 (NAKAYAMA <i>et al.</i> , 2000)	5q14.3	<i>GPR98</i>	Receptor acoplado à proteína G
FEB 5 (NABBOUT <i>et al.</i> , 2002)	6q22-q24	-	-
FEB 6 (NAKAYAMA <i>et al.</i> , 2004)	18p11.2	-	-
FEB 7 (HEDERA <i>et al.</i> , 2006)	21q22	-	-
FEB 8 (AUDENAERT <i>et al.</i> , 2006)	5q34	<i>GABRG2</i>	Receptor GABA
FEB 9 (NABBOUT <i>et al.</i> , 2007)	3p24.2-p23	-	-
FEB 10 (DAI <i>et al.</i> , 2008)	3q26.2-q26.33	-	-
FEB 11 (SALZMANN <i>et al.</i> , 2012)	8q13.2	<i>CPA6</i>	Carboxipeptidase

Ainda não foi identificado um gene específico ou *locus* que esteja relacionado à maioria dos casos de crise febril, especialmente às crises simples, sem história familiar. As mutações descritas foram identificadas em apenas um pequeno número de pacientes.

As crises febris clássicas, sejam elas familiares ou esporádicas, não são objeto do presente estudo e, como já foi explicado, esses indivíduos não recebem o diagnóstico de epilepsia.

A seguir, especificados no Quadro 2, constam os genes identificados nas epilepsias que cursam com crises precipitadas por febre.

Quadro 2 - Genes relacionados a epilepsias que cursam com crises precipitadas por febre

Síndromes Epilépticas	Genes Identificados
EGCF+	<i>SCN1B</i> (WALLACE <i>et al.</i> , 1998) <i>SCN1A</i> (ESCAYG <i>et al.</i> , 2000) <i>GABRG2</i> (BAULAC <i>et al.</i> , 2001) <i>GABRD</i> (DIBBENS <i>et al.</i> , 2004) <i>SCN9A</i> (SINGH <i>et al.</i> , 2009)
Síndrome de Dravet	<i>SCN1A</i> (CLAES <i>et al.</i> , 2001) <i>SCN1B</i> (OGIWARA <i>et al.</i> , 2012) <i>SCN2A</i> (SHI <i>et al.</i> , 2009) <i>GABRA1</i> (CARVILL <i>et al.</i> , 2014) <i>STXBP1</i> (CARVILL <i>et al.</i> , 2014)
Síndrome da epilepsia e retardo mental limitada ao sexo feminino	<i>PCDH19</i> (DEPIENNE <i>et al.</i> , 2009b)

2.2 EPILEPSIA GENERALIZADA COM CRISES FEBRIS PLUS

A epilepsia generalizada com crises febris plus é uma síndrome epiléptica genética, primeiramente descrita por Scheffer e Berkovic (1997), que se apresenta com uma variedade de fenótipos em que predominam crises generalizadas, ocorrendo dentro de uma mesma família. Os fenótipos mais comuns são de crises febris clássicas e crises febris plus, porém alguns indivíduos apresentam fenótipos mais graves (SCHEFFER; BERKOVIC, 1997).

O termo “crises febris plus” denomina o fenótipo em que as crises febris persistem além dos 6 anos de idade, ou quando há a associação de crises afebris tônico-clônicas generalizadas (SCHEFFER; BERKOVIC, 1997). As crises afebris podem se manifestar numa idade precoce enquanto ainda ocorrem crises febris, podem persistir mesmo após a idade de desaparecimento das crises febris, ou podem ter início posteriormente, após um período livre de crises. O EEG geralmente é normal nesses pacientes, mas podem ser observados complexos de espícula onda irregulares generalizados (CAMFIELD *et al.*, 2012).

O fenótipo mais frequente é o das crises febris clássicas (SCHEFFER *et al.*, 2009). Outros fenótipos EGCF+ incluem associações de crises febris ou febris plus com outros tipos

de crises generalizadas como ausências, mioclonias e crises atônicas (SCHEFFER; BERKOVIC, 1997). No extremo de maior gravidade do espectro estão a epilepsia mioclônico-astática ou Síndrome de Doose e a Síndrome de Dravet clássica (ANNESI *et al.*, 2003; SINGH *et al.*, 1999, 2001).

A Síndrome de Doose ou epilepsia mioclônico-astática é uma encefalopatia epiléptica caracterizada pelo início de crises mioclônicas e mioclônico-atônicas, numa criança com desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) normal antes do início das crises, associada na maioria das vezes com outros tipos de crises como crises tônico-clônica generalizadas (CTCG), ausências atípicas e EME não convulsivo (DOOSE, 1992; GUERRINI; AICARDI, 2003).

A mutação em *SCN1A* raramente está descrita nesses pacientes, acredita-se que o gene *SCN1A* não desempenha papel importante na etiologia da Síndrome de Doose, ao contrário do que acontece na Síndrome de Dravet (GONSALES *et al.*, 2012; HARKIN *et al.*, 2007; MARINI *et al.*, 2007).

Atualmente propõe-se uma mudança de nomenclatura, sendo defendido o uso do termo epilepsia genética com crises febris plus ao invés de epilepsia generalizada com crises febris plus, já que foram observados por alguns pesquisadores a existência de fenótipos com crises focais dentro do espectro EGCF+ (ABOU-KHALIL *et al.*, 2001; SINGH *et al.*, 1999; SUGAWARA *et al.*, 2001).

Esta é uma síndrome geneticamente heterogênea. Wallace e colaboradores (1998), estudando uma família grande, identificaram uma mutação em heterozigose no *SCN1B*, o gene da subunidade beta 1 do canal de sódio (WALLACE *et al.*, 1998). No ano 2000, Escayg e cols. identificaram mutações no gene da subunidade α tipo1 do canal de sódio (*SCN1A*) em duas famílias com EGCF+ (ESCAYG *et al.*, 2000). Foram identificadas também mutações em *GABRG2*, (BAULAC *et al.*, 2001), no gene da subunidade delta do receptor gama aminobutírico (*GABRD*), (DIBBENS *et al.*, 2004) e no gene da subunidade α tipo 9 do canal de sódio (*SCN9A*) (SINGH *et al.*, 2009).

Nas grandes famílias, com vários membros afetados, é observado um padrão de herança autossômica dominante com penetrância reduzida, porém com mais frequência o que se observa é uma herança genética complexa, supostamente com a contribuição de vários genes e fatores ambientais. Nas famílias EGCF+, as mutações identificadas mais frequentemente ocorrem no gene *SCN1A*, seguidas das mutações no gene *SCN1B*, entretanto, as alterações

envolvendo subunidades do canal de sódio estão presentes em menos de 20% dos pacientes (WALLACE *et al.*, 2001).

2.3 SÍNDROME DE DRAVET

A Síndrome de Dravet é uma síndrome epiléptica rara, descrita por Charlotte Dravet (DRAVET, 1978), inicialmente chamada de Epilepsia Mioclônica Grave da Infância. De acordo com a classificação das epilepsias da *International League Against Epilepsy* (ILAE) de 1989, é caracterizada por crises clônicas ou tônico-clônicas unilaterais e generalizadas, febris ou afebris, que ocorrem no primeiro ano de vida, numa criança com desenvolvimento normal e, posteriormente, associam-se a crises parciais, mioclônicas e ausências atípicas. Todos os tipos são resistentes a drogas antiepiléticas. O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor se apresenta no segundo ano de vida e é acompanhado de prejuízo cognitivo e alterações comportamentais (ILAE 1989). É considerada uma encefalopatia epiléptica que, na mais recente Comissão de Classificação e Terminologia da ILAE, é definida como uma condição em que a atividade epiléptica por si só pode contribuir para uma grave e progressiva alteração cognitiva e comportamental (BERG *et al.*, 2010). Não há provas de que o declínio cognitivo observado seja apenas uma consequência direta da epilepsia.

Apresenta uma incidência superior a 1:40.000 nascidos vivos (HURST, 1990), sendo estimada em 1:20.000 ou 1:30.000 (YACOUB *et al.*, 1992).

As crianças afetadas não apresentam antecedentes clínicos e alterações neurológicas prévias, mas alguns estudos mostram intercorrências pré e perinatais significativas, como retardo de crescimento intrauterino, prematuridade, anóxia neonatal, encontradas em 22% (DRAVET, 1992) a 40% dos pacientes (RAGONA *et al.*, 2010).

Antecedente familiar de crise febril ou de epilepsia é bem frequente, estando presente em uma boa proporção dos casos (DRAVET, 2005; NIETO-BARRERA *et al.*, 2000; RAGONA *et al.*, 2010), podendo chegar a 71% (OHKI *et al.*, 1997).

A maioria dos pacientes não apresenta alterações cerebrais estruturais que possam ser identificadas com os exames de imagem atualmente disponíveis. As alterações mais descritas são atrofia cortical e cerebelar, lesões com hipersinal na substância branca, alargamento de ventrículo e esclerose hipocampal (BRUNKLAUS *et al.*, 2012; DRAVET, 2005; STRIANO *et al.*, 2007).

As crises iniciam-se no primeiro ano de vida, primeiramente de tipo clônicas unilaterais ou generalizadas, tipicamente desencadeadas por febre, podendo ser prolongadas (> 20 min) em cerca de 25 % dos casos (CARABALLO; FEJERMAN, 2006; DRAVET, 2005). Crises afebris podem surgir como primeiro episódio em torno de 35% dos casos (OHKI *et al.*, 1997). Costumam ocorrer após vacinação, processo infeccioso ou banho. Mais tarde, serão associadas a crises febris em 80% dos pacientes (DRAVET, 2005). O início também pode ser com crises parciais complexas (DRAVET, 2005; OGUNI, 2001; OHKI *et al.*, 1997). O eletroencefalograma no começo é normal, independentemente da idade de início das crises. (OHKI *et al.*, 1997; RAGONA *et al.*, 2010).

As mioclonias manifestam-se como sintoma tardio. Em alguns pacientes, episódios isolados de mioclonias focais são percebidos pelos pais algumas semanas ou alguns dias antes do surgimento da primeira crise convulsiva (mioclonias sem febre). Elas também podem ocorrer durante o episódio febril, de forma repetitiva, nas horas que antecedem a primeira crise convulsiva (DRAVET, 2005).

São descritos quatro tipos de mioclonia na Síndrome de Dravet. O primeiro corresponde a movimentos mais ou menos simétricos da musculatura proximal e pálpebras, repetidos, às vezes levando à queda. Podem ocorrer flexão dos braços na altura do cotovelo, flexão e abdução das coxas e extensão das costas. Em alguns casos essas mioclonias são intensificadas ou desencadeadas por fotoestimulação ou padrões. No EEG observam-se paroxismos generalizados de espícula-onda ou poliespícula-onda a 3-3,5 Hz (OGUNI, 2001).

O segundo tipo é uma mioclonia maciça, que ocorre em clusters de crises, atingindo os braços ou todo o corpo. Às vezes, as mioclonias maciças precedem as CTCG (OGUNI, 2001).

O terceiro tipo é de movimentos mioclônicos sucessivos, envolvendo principalmente a cabeça, pálpebras e, às vezes, os braços, levando a uma retropulsão rítmica da cabeça. No eletroencefalograma observam-se espículas-onda generalizadas a 3Hz (OGUNI, 2001).

O último tipo corresponde a eventos mioclônicos não epiléticos, segmentares, mais frequentes em crianças de mais idade (OGUNI, 2001).

Entretanto, alguns pacientes com quadro clínico, características eletroencefalográficas e evolução típica de Síndrome de Dravet não apresentam mioclonias. Estas formas “limítrofes” em que estão ausentes algumas das características principais como crises mioclônicas e de ausências atípicas ou espículas-onda generalizadas no EEG foram bem descritas na literatura (DRAVET, 2005; YAKOUB *et al.*, 1992). Atualmente preconiza-se que o termo Síndrome de

Dravet engloba formas de diferentes gravidades dentro de um mesmo espectro (GUERRINI, 2011).

A partir do segundo ano de vida, as crises são recorrentes, facilitadas por febre e resistentes ao tratamento (RAGONA *et al.*, 2010). Cada paciente apresenta vários tipos de crise: CTCG; focais; mioclonias segmentares ou maciças; e ausências atípicas (CARABALLO; FEJERMAN, 2006; OGUNI, 2001; RAGONA *et al.*, 2010). Aos 24 meses todos os pacientes apresentam alterações no EEG interictal, especialmente espículas e poliespículas-onda difusas. Essas anormalidades tendem a aumentar com o curso da doença (BRUNKLAUS *et al.*, 2012; SPECCHIO *et al.*, 2012). A atividade de base se lentifica e o sono apresenta-se desorganizado (RAGONA *et al.*, 2010).

As crises epiléticas nesta síndrome são resistentes ao tratamento farmacológico. Entretanto, a politerapia com Stiripentol, Valproato de sódio e Clobazam tem apresentado boa resposta, com redução importante do número de crises e deve ser tentada tão logo se faça o diagnóstico (CHIRON *et al.*, 2000). A dieta cetogênica é uma alternativa que tem mostrado bons resultados (CARABALLO, 2005). A estimulação do nervo vago também pode ser considerada uma opção terapêutica (CARABALLO, 2011). Drogas como Carbamazepina e Lamotrigina podem agravar as crises e devem ser evitadas (BRUNKLAUS *et al.*, 2012; GUERRINI, 1998; KORFF, *et al.*, 2007)

Antes do início da epilepsia, o DNPM e o comportamento são tidos como adequados pelos pais e pediatras. No segundo ano de vida tem início um declínio cognitivo associado à hiperatividade e comportamento autista progressivos e que tendem a se estabilizar após os 4 anos de idade (WOLFF, 2006). Com o aumento da idade cresce a proporção de pacientes com retardo mental grave (RAGONA *et al.*, 2010). Apesar de alguns pacientes apresentarem um quociente de desenvolvimento na faixa de normalidade, testes cognitivos específicos detectaram prejuízos na integração motora visual, atenção visual e funções executivas (CHIEFFO *et al.*, 2011).

Há uma variabilidade grande no grau de deficiência intelectual (DI) entre pacientes com o mesmo tempo de doença. Observou-se uma correlação entre a frequência de crises convulsivas e o desempenho cognitivo, com piores resultados nos que apresentavam mais de cinco crises ao mês (WOLFF, 2006). Um estudo multicêntrico recente sugere que o fenótipo epilético contribui na determinação do desenvolvimento cognitivo, onde os casos de crises mioclônicas e de ausência de início precoce apresentam um pior prognóstico (RAGONA, 2011).

A taxa de mortalidade durante a infância e adolescência é elevada. As causas de óbito mais frequentes são a morte súbita, a encefalopatia aguda com EME e o afogamento (SAKAUCHI *et al.*, 2011).

A proporção de pacientes com a mutação *SCN1A* varia amplamente entre os estudos, com taxas de 33% (NABBOUT *et al.*, 2003) a 85-100% (CLAES *et al.*, 2003; FUJIWARA *et al.*, 2003), dependendo do tamanho da amostra e dos critérios clínicos empregados. Considerando apenas pacientes com quadro clínico clássico da Síndrome de Dravet, 70 a 80% dos casos possuem mutações de ponto ou alterações microestruturais no gene *SCN1A* (DEPIENNE *et al.*, 2009a). Nesses pacientes em torno de 40% das mutações identificadas são do tipo troca de sentido, enquanto que no fenótipo EGCF+ a grande maioria das mutações identificadas é deste tipo (CLAES *et al.*, 2009; MARINI *et al.*, 2007). A frequência de alterações microestruturais nos casos com Síndrome de Dravet em que não foram identificadas mutações de ponto é em torno de 10% (MARINI *et al.*, 2009; WANG *et al.*, 2008).

Recentemente foi sugerido que o tipo de mutação possa afetar o fenótipo (CLAES *et al.*, 2009; ZUBERI *et al.*, 2011), contudo, mutações do tipo troca de sentido podem causar desde pequenas alterações na proteína até a completa perda da função proteica, dessa forma sua consequência pode ser tão grave como a de uma mutação sem sentido.

Mutações herdadas do *SCN1A* foram identificadas em 10% dos pacientes com Síndrome de Dravet (DEPIENNE *et al.*, 2010). As mutações em mosaico de células somáticas ou germinativas podem explicar a existência de um genitor assintomático ou levemente acometido (DEPIENNE, 2006; GENNARO, 2006). Alguns desses genitores com mutação em mosaico tiveram uma epilepsia grave na infância, porém, com boa evolução, sem déficits cognitivos importantes, o que não aconteceu com seus descendentes que apresentaram fenótipos graves da doença (VERBEEK *et al.*, 2011). Com o avanço dos conhecimentos atuais torna-se importante o diagnóstico genético na idade adulta de pacientes que tiveram uma epilepsia grave na infância e que apresentaram boa evolução, para que tenham ciência do risco de transmissão à prole.

Depienne e colaboradores identificaram mutações no gene da protocaderina 19 *PCDH19*, que codifica uma proteína transmembrana de adesão celular, em pacientes do sexo feminino com fenótipo semelhante à Síndrome de Dravet e que tinham pesquisa negativa de mutação em *SCN1A* (DEPIENNE *et al.*, 2009b). As mutações em *PCDH19* haviam sido primeiramente identificadas em grandes famílias (DIBBENS *et al.*, 2008), sendo descrita uma

encefalopatia epiléptica relacionada ao *PCDH19* que ocorre mais comumente de forma esporádica ou em famílias com poucas mulheres afetadas (DEPIENNE; LEGUERN, 2012). O espectro da epilepsia relacionada ao *PCDH19* se sobrepõe ao da Síndrome de Dravet, entretanto na primeira são raras as crises de ausência, mioclônicas ou atônicas e a fotosensibilidade, além do prognóstico em longo prazo que é melhor nos pacientes com mutação em *PCDH19* se comparados aos pacientes com mutação em *SCN1A* (DEPIENNE; LEGUERN, 2012).

Foram relatados poucos casos de Síndrome de Dravet com mutações em outros genes (CARVILL, 2014; PATINO *et al.*, 2009; SHI *et al.*, 2009). A causa para a síndrome em 20 a 30% dos casos permanece indeterminada. As possibilidades incluem mutações de novo em genes desconhecidos ou uma etiologia multifatorial. Foi observado que a mesma mutação pode gerar fenótipos diferentes dentro de uma família, alertando-se para a importância de genes modificadores e fatores ambientais (KIMURA *et al.*, 2005). Sugere-se, em alguns casos, uma herança complexa em que genes modificadores contribuiriam para o quadro clínico (MULLEY *et al.*, 2013).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar a frequência de mutações provavelmente deletérias no gene *SCN1A* em pacientes com diferentes fenótipos dentro do espectro clínico das epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre.

3.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

Descrever os aspectos clínicos e eletroencefalográficos de pacientes que apresentam síndromes epiléticas com crises precipitadas por febre;

Correlacionar a presença da mutação provavelmente deletéria com a deterioração cognitiva e motora e com a gravidade do quadro epilético.

4 METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, tipo série de casos, sendo estes selecionados entre pacientes acompanhados no ambulatório de epilepsia do Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos e na clínica privada, com idade entre 3 e 18 anos, e que preenchem os seguintes critérios de inclusão:

1. Apresentam epilepsia com história de crises febris e afebris sem etiologia definida;
2. Não apresentam anormalidades ao exame de neuroimagem, sendo aceitos os casos com alterações inespecíficas, incluindo atrofia cerebral e cerebelar, associadas ou isoladas;
3. Não apresentam antecedentes pessoais ou gestacionais que possam relacionar-se com o desenvolvimento de epilepsia e atraso cognitivo;
4. Pais ou responsáveis de acordo, com assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

São excluídos os casos em que o diagnóstico etiológico para a epilepsia foi identificado durante a avaliação ou que os pais optaram por desistir da participação no estudo. Está garantida a liberdade de desistência da criança com mais de 12 anos e do adolescente com idade inferior a 18 anos que tenha assinado o termo de assentimento.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Ciências da Saúde (ICS) da Universidade Federal da Bahia (UFBA) (ANEXO A).

Os pacientes foram submetidos ao exame clínico neurológico completo e a coleta de amostra de sangue venoso para estudo de genética molecular. Foram analisados os traçados de eletroencefalograma disponíveis e coletados dados de identificação, duração e descrição das crises epiléticas, dados sobre o desenvolvimento neuropsicomotor, resultados de exames realizados anteriormente, informações sobre antecedentes gestacionais, pessoais e familiares. O exame clínico, anamnese e análise dos traçados foram realizados pela autora.

Os pacientes realizaram uma avaliação intelectual. Esse processo ocorreu através da Escala Wechsler para obtenção do Quociente Intelectivo (QI) de forma estimado (WECHSLER, 2002), método utilizado quando se deseja avaliar a inteligência de um indivíduo sem a necessidade de utilizar uma bateria completa. As provas utilizadas foram: Vocabulário (prova verbal) e Cubos (prova não verbal). Ainda, como parte da avaliação, foi entregue aos pais a versão brasileira do *Child Behavior Checklist* (CBCL) (ACHENBACH; RESCORIA, 2001) para que fosse respondido no mesmo dia da aplicação das provas. O CBCL é um questionário que avalia competência social e problemas de comportamento em indivíduos de 6 a 18 anos, a partir de informações fornecidas pelos pais.

A amostra de sangue para pesquisa molecular foi enviada para o Laboratório de Genética Molecular da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) como parte do projeto de pesquisa “Biorrepositório – Estudos de genética molecular em doenças neuropsiquiátricas – fase I”, que tem como pesquisadora responsável a professora Iscia Lopes Cendes, do Departamento de Genética Médica da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP. Esse projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, em 23 de abril de 2013 (ANEXO B). Os responsáveis pelos pacientes assinaram o TCLE específico para a análise molecular do sangue coletado (ANEXO C), juntamente com o TCLE do presente estudo (ANEXO D).

Os pacientes foram submetidos à punção venosa para coleta de sangue, em torno de 20 a 30 ml. Este material foi coletado em tubos com EDTA do tipo Vacuette de tampa roxa e ficou armazenado em geladeira com temperatura de 6 a 8°C, não congelado, no laboratório de Imunologia do ICS da UFBA, mesmo local onde foi realizada a coleta. O sangue coletado foi enviado no mesmo dia através de empresa de transporte especializada, em embalagem térmica com gelo em gel, para o Laboratório de Genética Molecular na UNICAMP. Conforme a autorização dos pais expressa no TCLE, o sangue foi descartado ou armazenado em biorrepositório para pesquisas posteriores. Esta retenção de amostras está prevista no estudo “Biorrepositório – Estudos de genética molecular em doenças neuropsiquiátricas – fase I” por um período de 10 anos. As amostras serão utilizadas para a pesquisa de mutações em outros genes relacionados à epilepsia se, por ventura, os resultados forem negativos inicialmente, sendo que as pesquisas futuras dependerão do avanço do conhecimento na área com a descrição de novos genes candidatos na literatura.

No laboratório de Genética Molecular foram realizados os seguintes procedimentos:

1. Extração do ácido desoxirribonucléico (DNA) genômico

A extração do DNA genômico foi realizada a partir dos leucócitos das amostras de sangue periférico coletadas dos pacientes e familiares.

2. Amplificação por PCR

Os fragmentos de DNA genômico foram amplificados pela técnica de PCR (*polymerase chain reaction*), utilizando *primers* específicos para os 26 éxons do gene candidato. As temperaturas de anelamento são específicas para cada par, e foram determinadas através da realização de PCRs em gradientes de temperatura. A verificação da amplificação dos fragmentos de interesse foi realizada por eletroforese em gel de agarose 1,5%.

3. Detecção de mutações: Sequenciamento dos produtos de amplificação

Os produtos de amplificação foram purificados com a utilização da enzima Exosap (GE Healthcare), de acordo com as instruções do fabricante. A reação submetida ao sequenciamento consistiu de solução pré-mix (quantidade recomendada pelo fabricante – *Life Technologies*), 5pmoles de *primer* e 2µL do produto de amplificação purificado. As sequencias direta e reversa foram amplificadas separadamente. Após um processo de precipitação por adição de EDTA 125mM e etanol 70%, e etanol 100%, as amostras foram submetidas a eletroforese capilar no sequenciador automático ABI 3500xL (*Life Technologies*).

4. Análise dos resultados

As sequências geradas pelo sequenciador foram alinhadas com o genoma de referência (*Homo Sapiens*, hg19 - *Genome Reference Consortium GRCh37*) para identificar alterações nucleotídicas de troca de aminoácidos, inserções e deleções.

Quando foram identificadas alterações do tipo substituição de base única na sequência nucleotídica dos pacientes, essa mutação foi comparada com bancos de dados de polimorfismos de base única (SNP – *single nucleotide polymorphisms*).

Foram realizadas análises computacionais das substituições potencialmente deletérias. As mutações que resultam em troca de aminoácido na proteína codificada foram submetidas a análises *in silico*, a fim de estimar seu efeito na estrutura e função da proteína, utilizando os programas SIFT (*Sorting Intolerant from Tolerant*), Polyphen 2 (*Polymorphism Phenotyping version 2*) e SPN & GO (*Single Nucleotide Polymorphism & Gene Ontology*). Essas análises levam em consideração as diferenças físico-químicas entre o aminoácido original e o novo, e, no caso das análises de bioinformática, a posição da alteração e o nível de conservação entre sequências homólogas.

Com os dados de história clínica, exame físico, avaliação do QI estimado, análise do CBCL, resultado de eletroencefalograma e teste molecular, foi feita a descrição e caracterização dos casos e a comparação com outros estudos clínicos na literatura.

5 RESULTADOS

Foram selecionados 12 participantes, com idades entre 3 e 18 anos, sendo 8 do sexo masculino e 4 do sexo feminino. Mutações provavelmente deletérias do gene *SCN1A* foram identificadas em 3 participantes, sendo eles os de números 9, 10 e 11.

As principais características das crises epilépticas febris e afebris foram registradas, sendo apresentadas nas Tabelas 1 e 2 a seguir. Quanto à duração, as crises foram distribuídas em 4 grupos: menos de 1 minuto ($< 1\text{min}$); menos de 15 minutos ($1\text{min}<15\text{min}$); maior que 15 minutos e menor que 30 minutos ($15<30\text{min}$); e maior que 30 minutos ($>30\text{min}$). Na coluna “CARACTERÍSTICAS DE COMPLEXIDADE” são relatados aspectos das crises febris que estão presentes em crises febris complexas como longa duração, lateralização e recidiva em 24 horas. Todos os sujeitos, com exceção do nº6, apresentam características de complexidade, sendo muito frequente o relato de crises desencadeadas por febre baixa, algumas vezes estados subfebris. Houve o relato, em cinco indivíduos, de crises desencadeadas por atividade física moderada ou intensa, com suor. Dois desses indivíduos apresentam mutação em *SCN1A* (nº 10 e 11). No indivíduo de nº 10 há também o relato de crises desencadeadas por dias quentes e exposição prolongada ao sol.

A maioria dos participantes fez uso de diversas medicações antiepilépticas durante sua evolução com o objetivo de controlar as crises. Na Tabela 2 estão listadas as medicações que foram consideradas pelos pais como contribuintes para uma melhora ou piora no quadro clínico, independentemente do tempo de uso de cada medicação.

Na Tabela 3 estão registradas as principais características eletroencefalográficas de cada sujeito da pesquisa, após a avaliação dos exames disponíveis realizados ao longo do curso da doença.

Nos sujeitos em que a atividade elétrica cerebral de base foi classificada como desorganizada, essa alteração ocorreu em algum momento durante sua evolução, podendo ser observada em pelo menos um dos registros do EEG.

Não foram observados registros de paroxismos durante a fotoestimulação.

Com relação à avaliação do QI estimado, dos doze participantes, nove revelaram nível intelectual preservado, números 1, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 12, variando da categoria médio inferior a muito superior, sendo que em oito destes evidenciou-se linguagem verbal superior aos resultados alcançados na função visuo-espacial. Neste grupo, um sujeito, nº 6, obteve resultado similar entre área verbal e execução e foi este o único a alcançar o QI estimado na

categoria Muito Superior. Os demais participantes foram classificados na categoria Intelectivamente Deficientes, números 2, 4, 7.

É importante ressaltar que o sujeito de nº 7 não conseguiu realizar o teste de QI em função do grau de comprometimento decorrente do espectro autista. O sujeito de nº 2 não expressava linguagem verbal, sendo assim, só foi possível realizar a prova de cubos. O sujeito de nº 4 revelou pequena discrepância entre a área verbal e a executiva, em favor da última.

Os resultados da avaliação clínica encontram-se na Tabela 4.

A Tabela 5 correlaciona a idade da primeira crise dos pacientes com a evolução clínica e epiléptica, registrando ao final a gravidade do fenótipo clínico. Foram considerados fenótipos leves os casos com crises epiléticas raras ou controladas e sem comprometimento cognitivo. Os fenótipos moderados apresentam crises não controladas ou comprometimento cognitivo e os fenótipos graves apresentam tanto o prejuízo intelectual quanto a presença de crises.

Na coluna “CRISES ATUAIS” foi utilizado o termo “ausente” para aqueles que estão sem crises há pelo menos um ano. Quanto ao desenvolvimento neuropsicomotor antes da primeira crise epiléptica foi considerada a percepção dos pais, e, quando identificado o atraso, este foi classificado em motor, cognitivo ou de linguagem.

Os exames de neuroimagem foram normais, com exceção do participante de nº 3 cujo exame mostrou alteração de sinal de substância branca periventricular podendo representar áreas de desmielinização e do participante de nº 7 cujo exame mostrou uma atrofia em lobo temporal esquerdo e uma atrofia cerebelar discreta.

O resultado da triagem de mutações provavelmente deletérias no *SCN1A* é apresentado na Tabela 6.

Tabela 1 - Características das crises febris e história familiar nos sujeitos do estudo “Epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre: caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de diferentes fenótipos”

Sujeito	Idade (anos)	Sexo	Idade da 1ª crise	História familiar		Semiologia e duração das diversas crises	Características de complexidade
				Epilepsia	Crise Febril		
1	9	M	1 ano e 6 meses	Sim (2º grau)	Não	CTCG < 15 min	
2	7	M	6 meses	Sim (2º grau)	Sim (1º grau)	CTCG < 1 min, MIO < 1min	Recidiva em 24h
3	18	F	2 anos e 2 meses	Sim (3º grau)	Não	CTCG > 30 min	Estado de mal epiléptico
4	17	M	1 ano e 3 meses	Sim (2º e 3º graus)	Sim (1º grau)	CTCG < 15 min	
5	3	M	1 ano e 6 meses	Não	Sim (1º, 2º e 3º graus)	CTCG < 15 min	
6	6	F	3 anos e 6 meses	Não	Não	AT < 15 min	
7	11	F	3 meses	Sim (2º e 3º graus)	Não	CTCG > 30 min, GS > 30min	Estado de mal epiléptico
8	4	M	1 ano e 7 meses	Sim (3º grau)	Não	CTCG < 15 min	Recidiva em 24h
9	8	M	6 meses	Não	Não	MIO+CTCG < 15 min, CTCG < 15 min	
10	3	M	5 meses	Não	Sim (3º grau)	GS > 15min < 30 min	Crise prolongada Focal/lateralizada
11	5	F	7 meses	Sim (2º grau)	Sim (1º grau)	CTCG > 30 min	Estado de mal epiléptico
12	17	M	11 meses	Sim (2º grau)	Sim (1º grau)	CTCG > 30 min, GS < 15 min	Estado de mal epiléptico Focal/lateralizada

Notas: CTCG: crise tônica clônica generalizada; AT: crise atônica; MIO: crise mioclônica; GS: crise parcial com generalização secundária.

Tabela 2 - Características das crises afebris e medicações antiepilépticas utilizadas em algum momento durante a evolução da epilepsia, que causaram melhora ou piora das crises nos sujeitos do estudo “Epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre: caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de diferentes fenótipos”

Sujeito	Idade da 1ª crise	Semiologia e duração do conjunto de crises	Melhor controle de crises	Piora das crises
1	4 anos	CTCG > 30 min, QC < 15 min, GS < 15min, FOCAL < 15 min	Valproato, Clobazam, Sulthiame	Oxcarbazepina
2	8 meses	GS < 1min, AA < 15 min	Valproato, Lamotrigina, Clobazam, Etossuximida	Não relatou
3	1 ano 10 meses	CTCG > 30 min, T < 1min,	Fenobarbital, Carbamazepina, Fenitoína	Valproato
4	3 meses	AT < 1min, HM < 15 min	Lamotrigina, Topiramato, Oxcarbazepina, Clobazam, Clonazepam	Não relatou
5	NS	FOCAL < 1min, CTCG < 15 min	Valproato	Oxcarbazepina
6	4 anos	MIO < 1min, QD < 15 min, HM > 15 < 30 min	Lamotrigina	Não relatou
7	9 meses	MIO > 30min, TCG < 15 min, FOCAL > 15 < 30 min	Valproato, Topiramato, Clobazam, Clonazepam	Carbamazepina
8	3 anos	QD < 1min, TCG < 1min	Valproato, Clobazam	Não relatou
9	1 ano e 2 meses	MIO + TCG < 15 min, HM < 15 min, FOCAL < 15 min, CTCG < 15 min	Valproato, Topiramato, Clonazepam	Carbamazepina
10	7 meses	GS > 15min < 30 min, FOCAL < 15min, MIO < 15min	Valproato	Fenobarbital
11	3 anos	CTCG > 15min < 30min, FOCAL < 15 min	Valproato, Clobazam	Carbamazepina, Lamotrigina
12	4 anos	GS < 15 min, QD < 1min, MIO < 1min, FOCAL < 15min	Valproato, Carbamazepina, Topiramato, Clonazepam	Fenobarbital, Lamotrigina

Notas: NS: não soube informar. Os pais referiram início das crises afebris após as crises febris, porém não souberam informar com que idade; CTCG: crise tônico clônica generalizada; AT: crise atônica; MIO: crise mioclônica; GS: crise focal com generalização secundária; QC: crises com queda cefálica; QD: crises de queda generalizadas; AA: crises de ausência atípica; T: crise tônica; HM: crise hemiclônica.

Tabela 3 - Características eletroencefalográficas dos sujeitos do estudo “Epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre: caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de diferentes fenótipos”

Sujeito	Atividade elétrica cerebral de base	Nº de EEG analisados	Principais paroxismos observados nos diversos traçados avaliados	Crises epilépticas registradas (padrão no EEG e características clínicas)
1	Sempre normal	8	OA focais e EOL-IR	
2	Desorganizada	10	EOL-IR, EOL-focais, OA focais	PEO (ausência atípica)
3	Desorganizada	5	EOL-IR, OA focais	
4	Desorganizada	4	EOL-IR, EOL-focais	
5	Sempre normal	2	Ausentes	
6	Desorganizada	3	ES e PES focais	PES generalizadas (mioclonias)
7	Desorganizada	4	EOL-focais, OA focais, EOL-RE a 2-2,5 ciclos por segundo	
8	Sempre normal	3	Ausentes	
9	Desorganizada	5	EOL-focais, multifocal	PEO focais com GS (mioclonias)
10	Sempre normal	4	Ausentes	
11	Sempre normal	4	OA focais	
12	Desorganizada	3	EOL-IR, OA focais, EOL-focais	EOL- RE a 2-2,5 ciclos por segundo (ausência atípica)

Notas: EOL-IR: paroxismos de espícula onda- lenta irregulares bilaterais e síncronos com propagação difusa; OA focais: paroxismos de ondas agudas de projeção focal; EOL-focais: paroxismos de espícula onda-lenta de projeção focal; PEO: paroxismo de poliespícula-onda de projeção generalizada; PEO focais com GS: paroxismos de poliespícula-onda de projeção focal com generalização secundária; ES e PES focais: paroxismos de espículas e poliespículas de projeção focal; PES generalizadas: paroxismos de poliespículas generalizadas; EOL-RE: paroxismos de espícula onda-lenta regulares bilaterais e síncronos, com propagação difusa.

Tabela 4 – Resultado da avaliação clínica, intelectual e comportamental dos sujeitos do estudo “Epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre: caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de diferentes fenótipos”

Sujeito	Exame neurológico (motor)	Avaliação intelectual QI estimado	CBCL
1	normal	106 – Médio	ANS/DEP, PS, PP, PA, AGRESS
2	normal	62 - DI leve	Normal
3	normal	80 - Médio inferior	ANS/DEP, RET, QS, PP, PA
4	AT DIS, HL, TR	52 - DI leve	RET, PS, PA, AGRESS
5	normal	118 - Médio superior	PS, RET, QR, AGRESS
6	normal	135 - Muito superior	ANS/DEP, RET, PS, PP, PA, AGRESS
7	AT DIS, HL	Não realizou as provas	RET, PS, PP, PA
8	normal	109 – Médio	Normal
9	AT DIS	83 - Médio inferior	ANS/DEP, PS, PA
10	HIP leve	82 - Médio inferior	AGRESS
11	normal	103 – Médio	Normal
12	AT DIS	80 - Médio inferior	RET, QS, PS, PA

Notas: DI leve: deficiência intelectual leve; ANS/DEP: ansioso/depressivo; PS: problema social; PP: problema de pensamento; PA: problema de atenção; AGRESS: agressividade; RET: retraimento; QS: queixas somáticas; QR: quebra de regra; AT DIS: ataxia discreta; HL: hiperlordose; TR: tremor fino nas mãos e braços; HIP leve: hipotonia leve global.

Os fenótipos epilépticos dos participantes são apresentados na Tabela 7 e em destaque encontram-se os casos que apresentam mutações provavelmente deletérias. Essas alterações patogênicas ocorreram em heterozigose e são mutações de ponto de troca de sentido (missense). Nenhum dos sujeitos do estudo apresenta o quadro clínico da Síndrome de Dravet clássica. O fenótipo crise febril plus foi considerado pelas características clínicas, independentemente da existência de história familiar.

A seguir é apresentado um resumo da história clínica dos sujeitos em que foram encontradas mutações provavelmente deletérias.

Participante nº 9, sexo masculino, 8 anos. Primeira crise febril aos 6 meses de idade. As crises febris eram do tipo CTCG, por vezes precedidas de mioclonias e duravam menos de 15 minutos. A primeira crise afebril ocorreu com 14 meses, o início da crise foi do tipo mioclônica focal com evolução para CTCG e durou menos de 5 minutos. O participante apresentou a partir de então diversos tipos de crises, febris e afebris, sendo estas do tipo parciais complexas, mioclônicas, CTCG, tônicas, e, atualmente, as crises são raras, com intervalo de meses, e do tipo hemiclônicas à direita. Está em uso de Valproato e Clonazepam.

No exame físico foi observada uma ataxia discreta e o QI estimado é de 83. Os pais referiram no questionário CBCL sintomas de ansiedade/depressão, problema social e problema de atenção. O EEG apresenta uma desorganização discreta da atividade elétrica cerebral de base e paroxismos epileptiformes de projeção multifocal. Apesar de apresentar várias características no quadro clínico condizentes com a Síndrome de Dravet, estão ausentes as crises de ausência atípica, o padrão de espícula-onda generalizada no EEG e a deficiência intelectual, sendo portanto classificado como Síndrome de Dravet limítrofe. Alteração molecular encontrada: c. 1178 G>A.

Participante nº 10, sexo masculino, 3 anos e 7 meses. A primeira crise febril ocorreu aos 5 meses de idade, com uma temperatura de 37,5° C, teve início com uma clonia em membro inferior esquerdo, evoluindo com marcha jacksoniana e generalização secundária, durou em torno de 25 minutos e cedeu após receber medicação no hospital, apresentou parada respiratória que foi revertida durante a tentativa de intubação. Um mês depois apresentou outra crise febril com as mesmas características semiológicas que durou em torno de 20 minutos. Aos 7 meses de vida apresentou a primeira crise afebril, também com a mesma semiologia e duração de 25 minutos. A partir de então apresentou várias crises, que foram aumentando em frequência, ocorrendo em média a cada 15 dias e com redução na duração dos episódios. Com 1 ano de idade passou a ter crises parciais discognitivas e atualmente apresenta crises mensais do tipo mioclônica. Os pais referem que as crises nos dois primeiros anos de vida eram desencadeadas por atividade física com suor e nos dias muito quentes. A melhora das crises ocorreu com o uso de Valproato. No exame físico foi observada uma hipotonia leve global e QI estimado de 82. Os pais referiram sintomas de agressividade no questionário CBCL. Os exames de EEG são normais. Em síntese, o quadro clínico é caracterizado por crises focais, sem alterações eletroencefalográficas e sem deficiência intelectual, com o fenótipo epilepsia focal genética. Alteração molecular encontrada: c. 301C>T.

Participante nº 11, sexo feminino, 5 anos. A primeira crise febril foi aos 7 meses de idade, durou em torno de 1 hora, foi do tipo CTCG e cedeu no hospital após Diazepam endovenoso. A segunda crise febril durou 30 minutos, ocorreu com 13 meses de idade, também CTCG e cedeu após o uso de medicação. A partir de então passou a ter crise sempre que tinha febre. Os pais referem que as crises também eram desencadeadas por atividade física com suor. Foi internada 6 vezes por pneumonia e está em investigação para imunodeficiência. A primeira crise afebril ocorreu com 3 anos e 5 meses de idade durou mais

de 20 minutos, do tipo CTCG e teve recidiva em menos de 24 horas. Durante essa internação evoluiu com parada respiratória, ficou intubada por 12 dias e recebeu o diagnóstico de encefalite. Após a alta hospitalar, em uso de Carbamazepina, passou a ter crises focais discognitivas com olhar parado, cianose labial e automatismos oromastigatórios, ocorrendo numa frequência de 1 vez por mês. A medicação foi trocada para Lamotrigina e ficou 3 meses sem crises. Em seguida passou a apresentar tanto as crises focais discognitivas quanto crises clônicas em membros superiores e face que duravam de 5 a 10 minutos. Apresentou boa resposta ao tratamento com Valproato e Clobazam, sendo raras as crises atuais, a última foi em vigência de febre, há 9 meses, do tipo focal discognitiva. Sem alterações ao exame físico. O QI estimado é de 103 e os pais não referiram sintomas no CBCL. No EEG, a atividade elétrica cerebral de base é normal e em um dos exames apresentou paroxismos epileptiformes de projeção focal. Possui história familiar importante para crises febris. A irmã gêmea monozigótica também participou da pesquisa “Estudos de genética molecular em doenças neuropsiquiátricas – Fase I” e foi identificada nela a mesma alteração molecular do gene *SCN1A*, porém a gêmea já teve várias crises febris, sem crises afebris até o momento. A mãe e o avô materno da participante também possuem história de crises febris, mas ainda não foram avaliados quanto à presença da mutação. Em resumo, o quadro clínico da participante é caracterizado por crises febris associadas a crises afebris focais e generalizadas, sem déficit intelectual e com vários membros na família acometidos, sendo classificada como EGCF+. Alteração molecular encontrada: c. 4915C>T.

Tabela 5 - Evolução da epilepsia e gravidade do fenótipo clínico considerando a frequência de crises atuais e o comportamento cognitivo nos sujeitos do estudo “Epilepsias idiopáticas com crises febris precipitadas por febre: caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de diferentes fenótipos”

Sujeitos	Idade da 1ª crise - em meses - (febril ou afebril)	Crises atuais (frequência)	DNPM antes da 1ª crise	QI estimado	Fenótipo clínico (grau de comprometimento)
1	18	Raras	Normal	Médio	Leve
2	6	Raras	Atraso cognitivo	DI leve	Moderado
3	22	Ausente	Normal	Médio inferior	Leve
4	3	Semanais	Normal	DI leve	Grave
5	18	Raras	Normal	Médio superior	Leve
6	42	Ausente	Normal	Muito superior	Leve
7	3	Mensais	Normal	Não realizou provas	Grave
8	19	Ausente	Atraso de linguagem	Médio	Leve
9	6	Raras	Normal	Médio inferior	Leve
10	5	Mensais	Normal	Médio inferior	Moderado
11	7	Raras	Normal	Médio	Leve
12	11	Diárias	Normal	Médio inferior	Moderado

Notas: DI leve: deficiência intelectual leve; DNPM: desenvolvimento neuropsicomotor.

Tabela 6 - Resultado da pesquisa de mutações no gene *SCN1A* nos sujeitos do estudo “Epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre: caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de diferentes fenótipos”

EXON	Alteração nucleotídica	Alteração proteica	Registro em banco de dados	Análise de predição			Quantidade de sujeitos com alteração	
				SIFT ¹	SNP&GO ²	Polyphen2 ³		
2	c.301C>T	p.Arg101Trp	R101W	rs121917918	PREJUDICIAL	DOENÇA	PROVAVELMENTE PREJUDIAL	1
9	c.1178G>A	p.Arg393His	R393H	rs121917927	PREJUDICIAL	DOENÇA	PROVAVELMENTE PREJUDIAL	1
26	c.4915C>T	p.Arg1639Cys	R1639C	CM096162	PREJUDICIAL	DOENÇA	PROVAVELMENTE PREJUDIAL	1

Notas: SIFT: Sorting Intolerant from Tolerant; SPN & GO: Single Nucleotide Polymorphism & Gene Ontology; Polyphen2: Polymorphism Phenotyping version 2.

¹ Disponível em: < <http://sift.bii.a-star.edu.sg/>> Acesso em 24/11/2014.

² Disponível em: < <http://snps.biofold.org/snps-and-go/snps-and-go.html>> Acesso em 24/11/2014.

³ Disponível em: < <http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/>> Acesso em 24/11/2014.

Tabela 7 - Fenótipo epiléptico e mutações provavelmente deletérias dos sujeitos do estudo “Epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre: caracterização clínica, eletroencefalográfica e molecular de diferentes fenótipos”

Sujeitos	Fenótipo epiléptico	Mutação provavelmente Deletéria em <i>SCN1A</i>
1	Epilepsia focal de causa desconhecida	
2	Síndrome de Dravet limítrofe	
3	Epilepsia focal de causa desconhecida	
4	Síndrome de Dravet limítrofe	
5	Crise Febril Plus	
6	Epilepsia focal de causa desconhecida	
7	Síndrome de Dravet limítrofe	
8	Crise Febril Plus	
9	Síndrome de Dravet limítrofe	c.1178G>A
10	Epilepsia focal genética	c.301C>T
11	Crise Febril Plus	c.4915C>T
12	Epilepsia com crises focais e generalizadas de causa desconhecida	

Figura 1 – Amostra de EEG do sujeito nº 9. Vigília. Atividade elétrica cerebral de base simétrica e desorganizada, ausência de ritmo dominante posterior

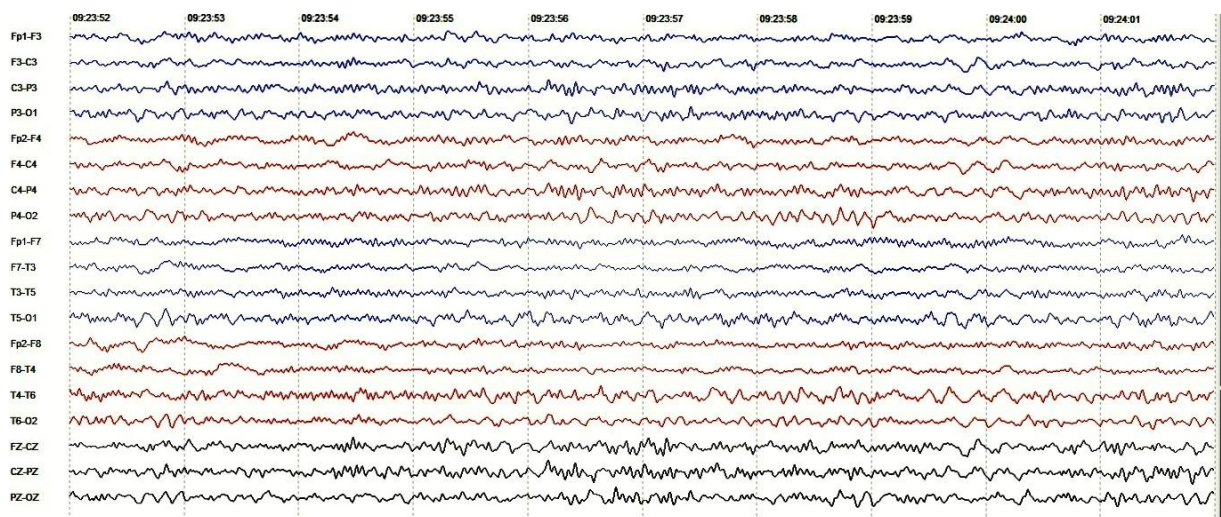


Figura 2 – Amostra de EEG do sujeito n° 9. Sonolência. Paroxismo epileptiforme de projeção na região fronto-central direita

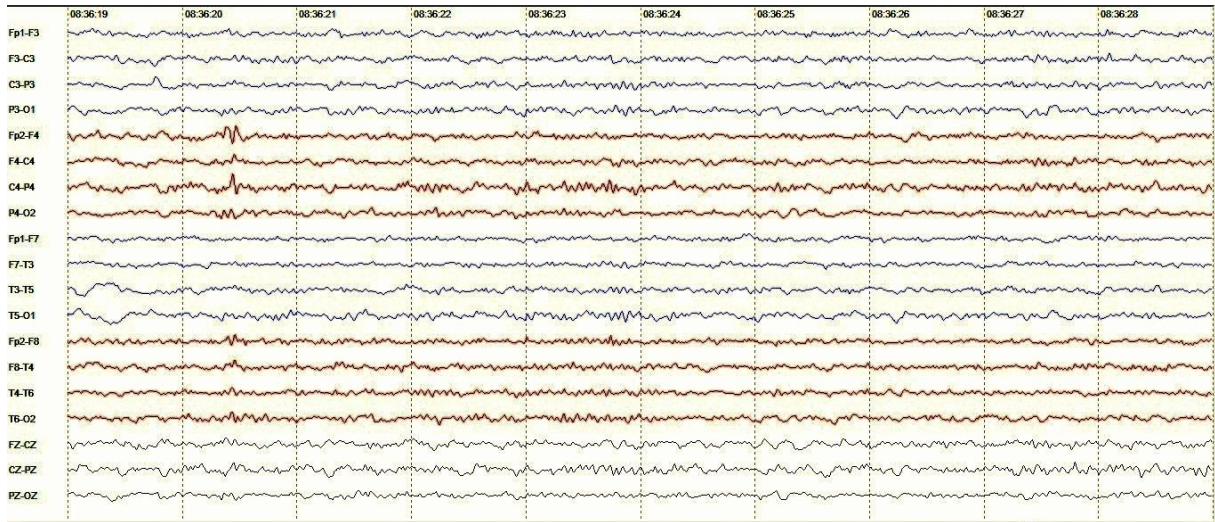


Figura 3 – Amostra de EEG do sujeito n° 1. Vigília. Atividade elétrica cerebral de base normal

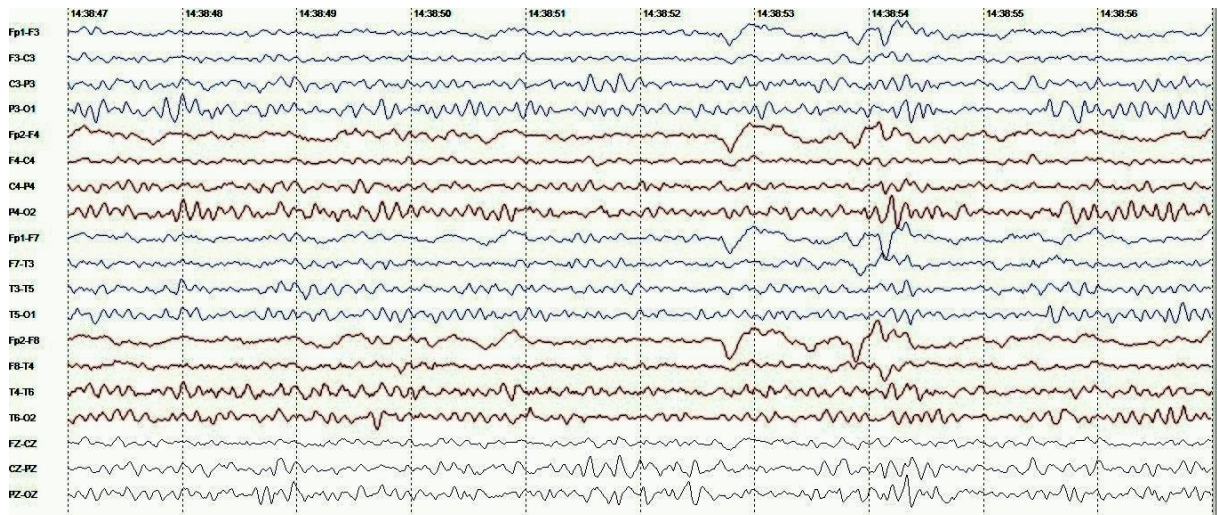


Figura 4 – Amostra de EEG do sujeito n°1. Sono. Paroxismos epileptiformes de projeção na região parieto-temporal bilateral, ocorrendo de modo independente, com predomínio à esquerda

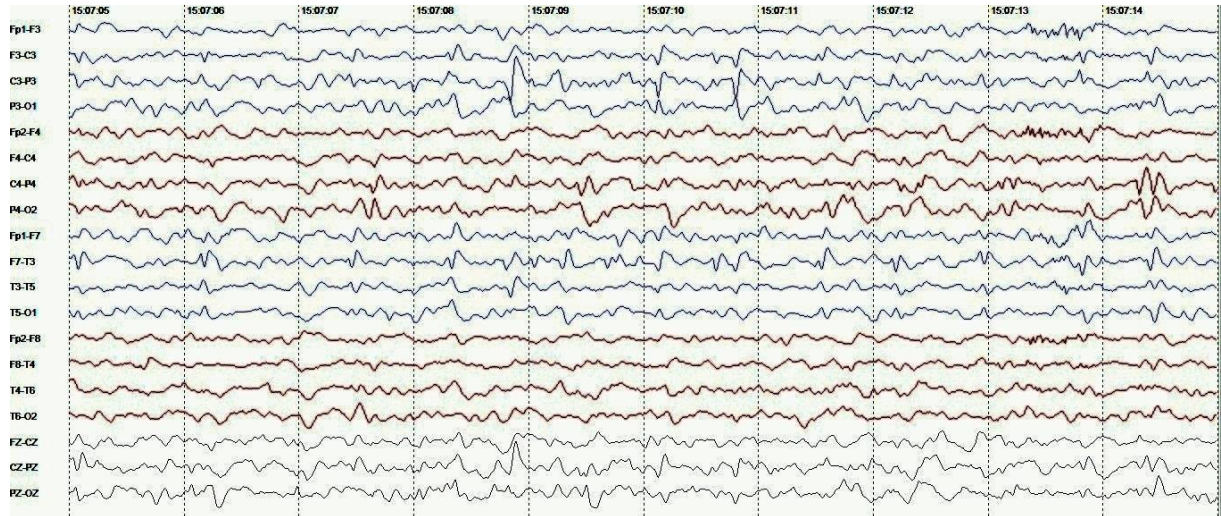


Figura 5 – Amostra de EEG do sujeito n° 2. Sono. Paroxismos de poliespícula-onda de projeção generalizada

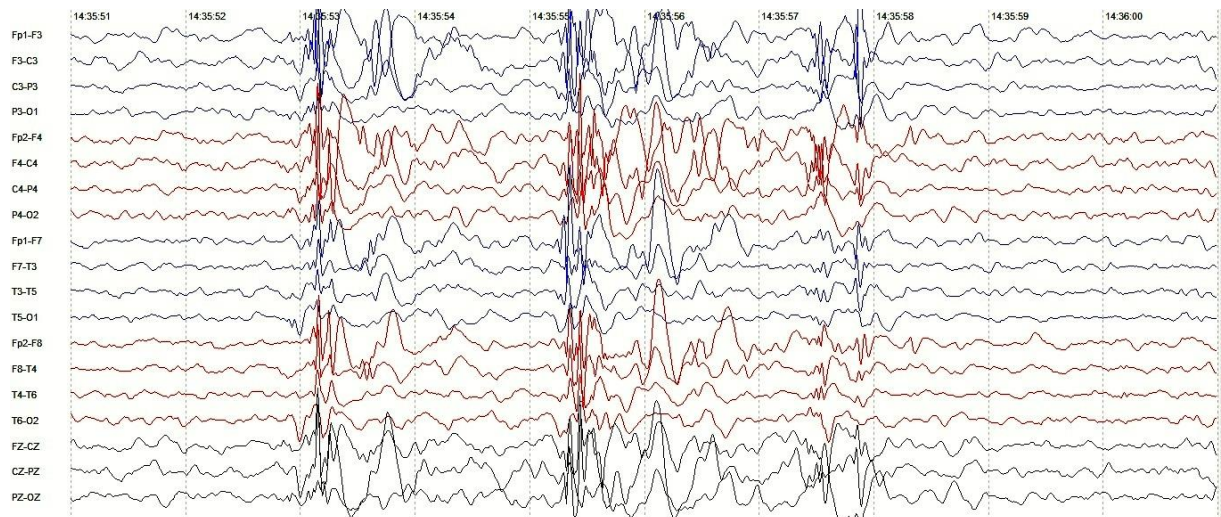
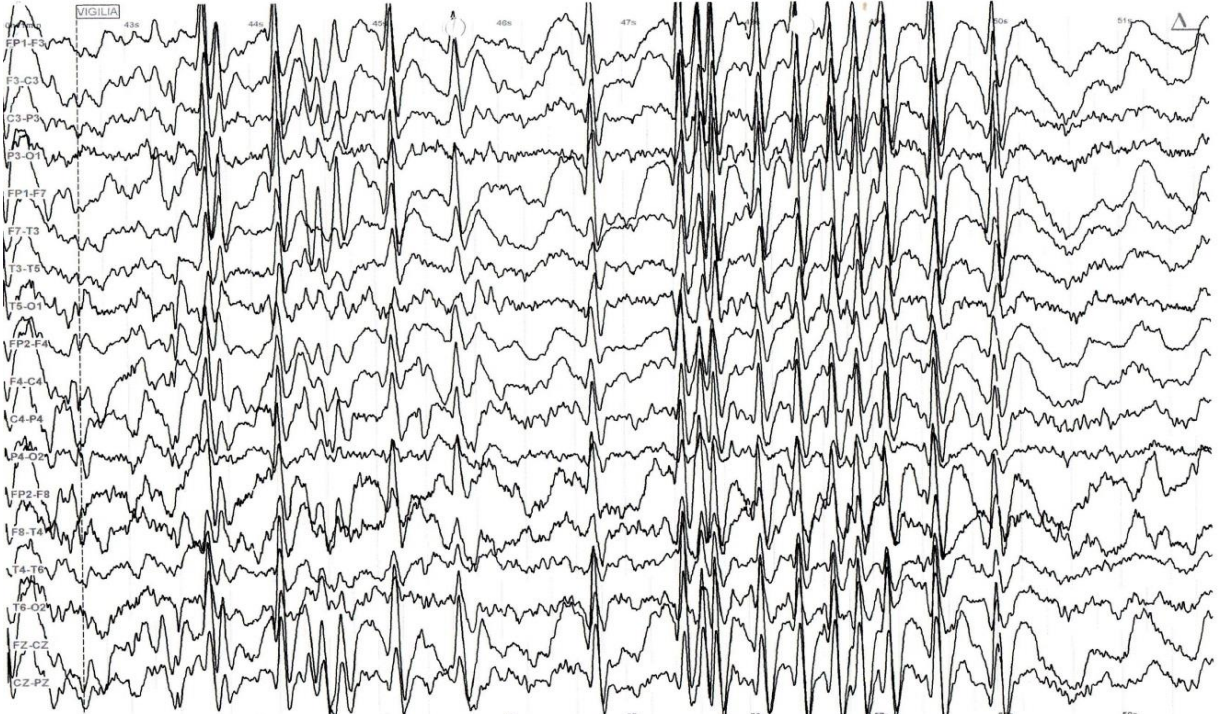


Figura 6 – Amostra de EEG do sujeito de nº 4. Vigília. Paroxismos epileptiformes de espícula-onda e poliespícula –onda de projeção generalizada, ocorrendo em breves surtos



6 DISCUSSÃO

Nesta série de casos, apesar do pequeno número de participantes, foi observada uma boa variabilidade clínica e eletroencefalográfica. Não foram selecionados casos com a síndrome de Dravet clássica, pois buscou-se a identificação de mutação do gene *SCN1A* nos fenótipos epiléticos de menor gravidade, incluindo aqueles considerados na literatura como formas “limítrofes” da Síndrome de Dravet, nos quais também é comum a dificuldade de diagnóstico. (GUERRINI; OGUNI, 2011; MARINI *et al.*, 2007; NICITA *et al.*, 2010). Estudos consideram “formas leves” da Síndrome de Dravet, os casos em que o quadro clínico é menos grave ou incompleto, estando ausentes algumas das características principais como crises mioclônicas, atividade de espícula-onda generalizada no EEG ou declínio cognitivo (DRAVET, 2005; GUERRINI; OGUNI, 2011).

Na determinação do fenótipo epilético, os casos com características clínicas e eletroencefalográficas que não condizem com síndromes epiléticas bem descritas e em que não há uma alteração estrutural cerebral ou metabólica determinante de crises foram classificados como epilepsias de causa desconhecida, de acordo com a mais recente Classificação da ILAE (BERG *et al.*, 2010).

Com relação às crises precipitadas por febre, nos participantes em que foi identificada a mutação em *SCN1A*, estas ocorreram no primeiro ano de vida. Entretanto, esta precocidade também foi observada em três crianças do grupo sem a presença de mutação. Todos os participantes do estudo têm história de crises desencadeadas por febre baixa e, na maioria deles, as crises ocorreram também com pequenas elevações de temperatura, em estados subfebris.

No Japão, é comum o relato de crises desencadeadas pelo banho nas crianças com Síndrome de Dravet, devido o costume de tomar banho com imersão em água quente, o que produz uma elevação da temperatura corporal (FUJIWARA *et al.*, 1990). Em território brasileiro, na Bahia, estado de temperaturas climáticas elevadas, a associação com atividade física pode produzir efeito semelhante. Este fator foi relatado como desencadeante de crises em cinco indivíduos, sendo que dois destes apresentam mutações em *SCN1A*. Não houve associação com o uso de *topiramato*.

Na literatura, a atividade física como fator desencadeante de crises é descrita em pacientes que são sensíveis às elevações de temperatura corporal (OGUNI *et al.*, 2001), inclusive quando presente a mutação em *SCN1A* (GRANT; VAZQUEZ, 2005). Para os casos

sem a mutação em *SCN1A* fica o questionamento de que outros genes podem estar implicados no desencadeamento de crises com pequenas elevações de temperatura corporal.

Ohno e colaboradores (2011) observaram em experimentos com ratos que possuíam mutação missense no gene *SCN1A* que a hiperexcitabilidade de neurônios do sistema límbico pode estar implicada na patogênese das crises febris (OHNO *et al.*, 2011).

Por não existir uma característica típica das crises febris nos pacientes com a mutação no gene *SCN1A* (GOLDBERG-STERN *et al.*, 2014; NICITA *et al.*, 2010; PASSAMONTI *et al.*, 2005), é difícil a distinção no primeiro ano de vida dos casos que apresentarão apenas crises febris daqueles que evoluirão com outros tipos de epilepsia como crises febris plus, Síndrome de Dravet ou epilepsia com mutação em outros genes, como a relacionada à mutação *PCDH19* (DEPIENNE *et al.*, 2009).

Hattori e colaboradores identificaram características que podem auxiliar na predição da Síndrome de Dravet, como o início das crises febris numa idade inferior a 7 meses, mais do que 5 crises no primeiro ano de vida, e crises que duram mais de 10 min (HATTORI *et al.*, 2008). Nesses pacientes, o início mais típico é de crises febris, hemiclônicas ou tônico-clônico generalizadas que podem ser prolongadas em cerca de 25% dos casos (CARABALLO; FEJERMAN, 2006; DRAVET, 2005). Mesmo os casos que iniciam com crises afebris apresentarão crises febris posteriormente.

Crises febris prolongadas estiveram presentes em cinco indivíduos neste estudo, dois deles apresentando a mutação em *SCN1A*. Crises febris e afebris prolongadas, inclusive estado de mal epiléptico (EME), são características que chamam a atenção para a hipótese de uma epilepsia relacionada à mutação em *SCN1A*. Na família com Epilepsia Generalizada com Crise Febril Plus (EGCF+) descrita por Abou-Khalil e colaboradores (2001), a maioria dos membros afetados apresentou crises febris complexas, particularmente prolongadas e recorrentes (ABOU-KHALIL *et al.*, 2001). Porém, famílias com vários membros afetados pela mutação também apresentam casos com fenótipos sem crises prolongadas (GOLDBERG-STERN *et al.*, 2014; NICITA *et al.*, 2010).

Dessa forma, a ausência de crises prolongadas não deve descartar a investigação da mutação em *SCN1A*. No participante de nº 9 foi detectada a mutação, apresentando o fenótipo Dravet limítrofe, sem história de crises febris prolongadas. Contudo, teve o início com idade

precoce (seis meses) e apresentou mioclonias durante o episódio febril precedendo a crise TCG, características descritas em pacientes com Síndrome de Dravet (DRAVET, 2005).

A epilepsia da participante de nº 3 teve início com crises generalizadas febris e afebris, prolongadas, inclusive EME, nos primeiros anos de vida. Atualmente o quadro clínico é de uma epilepsia focal de causa desconhecida, controlada com o uso de *Carbamazepina*. Este caso ilustra o quão difícil pode ser o diagnóstico, especialmente no início da manifestação das crises, enquanto ainda não se estabeleceu o fenótipo clínico e epilético. Vale ressaltar, que esta participante teve piora das crises com o uso de Valproato de Sódio.

Em experimentos avaliando a ação de drogas antiepiléticas em crises induzidas por hipertermia utilizando ratos com a mutação em *SCN1A*, Ohno e colaboradores observaram que diazepam e valproato de sódio reduziram a incidência de crises relacionadas à hipertermia, enquanto fenitoína e etossuximida não produziram essa redução (OHNO *et al.*, 2011). Valproato, Diazepam e Topiramato potencializam a neurotransmissão GABAérgica. Como foi visto em outro experimento com ratos, a mutação em *SCN1A* prejudica a função dos neurônios inibitórios GABAérgicos (MASHIMO *et al.*, 2010).

A Carbamazepina e a Lamotrigina atuam através do bloqueio dos canais de sódio voltagem-dependentes. Ambas não possuem efeitos no sistema GABAérgico.

Lamotrigina tem uma tendência a agravar as crises nos pacientes com Síndrome de Dravet e deve ser evitada (GUERRINI, 1998).

Diferentemente dessas drogas com ação nos canais de sódio, o Stiripentol mostrou-se útil no tratamento da Síndrome de Dravet. Esta droga atua através da inibição do sistema enzimático P450 no fígado, elevando a concentração plasmática e duração da ação de outras drogas, especialmente o Clobazam (TROJNAR *et al.*, 2005), e também através de uma ação moduladora no receptor GABA_A (FISHER, 2009).

Os participantes em que foi identificada a mutação em *SCN1A* apresentaram um bom controle de crises em uso de Valproato, Clobazam e Clonazepam.

As alterações presentes nos exames de neuroimagem dos participantes de nº 3 e 7 (hipersinal de substância branca e atrofia hipocampal) são comuns a pacientes avaliados em outros estudos (BRUNKLAUS *et al.*, 2012; DRAVET, 2005; STRIANO *et al.*, 2007).

Não existe uma alteração específica no EEG de pacientes com epilepsia relacionada à mutação em *SCN1A*. Os achados encontrados apresentam uma variação individual. Mesmo

nos casos com diagnóstico de Síndrome de Dravet clássica não há descrito na literatura um achado eletroencefalográfico que seja típico. Alguns poucos pacientes irão apresentar precocemente paroxismos epileptiformes generalizados e fotossensibilidade, o que pode auxiliar na suspeição diagnóstica.

Com relação à atividade elétrica cerebral de base, se for considerada a Síndrome de Dravet que é o espectro mais grave, os registros podem estar sempre normais ou com um pequeno alentecimento em até 50% dos casos, ou ainda podem evoluir com uma desorganização, geralmente a partir do 2º ano de vida (BUREAU; BERNARDINA, 2011). Essa desorganização na atividade de base pode inclusive ser flutuante, dependendo da frequência de crises e do tratamento farmacológico instituído (BUREAU; BERNARDINA, 2011).

Em nossa série, tivemos casos em que a atividade elétrica cerebral de base apresentou-se normal em todos os registros, mesmo com uma elevada frequência de crises, com destaque para o participante de nº 10, que apresenta mutação em *SCN1A* e possui todos os registros de EEG (quatro no total) sem anormalidades, apesar dos vários tipos de crises e elevada frequência das mesmas, o que mostra que os casos podem inclusive apresentar dissociação clínico-eletroencefalográfica.

Na Síndrome de Dravet os achados interictais podem ser focais, multifocais ou generalizados, e os achados variam muito, tanto no início quanto durante o curso da doença, não havendo diferenças no EEG de pacientes com ou sem a mutação em *SCN1A* (SPECCHIO *et al.*, 2012). Os paroxismos generalizados são constituídos de espículas-onda ou poliespículas-onda, isoladas ou em breves surtos, difusas ou com predomínio nas regiões fronto-centrais e que podem ser desencadeadas pelo fechamento ocular (BUREAU; BERNARDINA, 2011). Como exemplo temos o EEG do participante nº 4.

Essa variabilidade nos achados eletroencefalográficos também ocorre nos casos de EGCF+. A maioria dos casos, principalmente aqueles com o fenótipo crise febril plus, apresentam EEG normal (ABOU-KHALIL *et al.*, 2001). Entretanto, são relatados paroxismos de espícula-onda generalizadas, inclusive com ativação por fotoestimulação (SCHEFFER; BERKOVIC, 1997) e alterações focais, ocorrendo numa minoria dos casos dos diferentes fenótipos que compõem a EGCF+ (SINGH *et al.*, 1999).

Em nossa amostra houve uma limitação na análise do padrão evolutivo dos exames de EEG pela pequena quantidade de exames disponíveis e, por vezes, um longo intervalo de tempo entre os registros.

A fotossensibilidade é um achado inconsistente em pacientes com Síndrome de Dravet. A porcentagem de pacientes que apresentam essa alteração durante a evolução varia bastante entre as séries. Caraballo e Fejerman (2006) encontraram essa alteração em 26% dos casos, enquanto Specchio e colaboradores em 41% dos casos (CARABALLO; FEJERMAN, 2006; SPECCHIO *et al.*, 2012). Nas famílias com EGCF+ foram descritos alguns casos em que foi observada fotossensibilidade (SCHEFFER; BERKOVIC, 1997; ABOU-KHALIL *et al.*, 2001). Em nossa amostra nenhum paciente apresentou essa alteração.

Os casos selecionados apresentaram características clínicas bem variadas. Uma ataxia discreta foi observada nos participantes de nº 4 e 7, que possuem um fenótipo clínico grave; no sujeito de nº 12, com fenótipo moderado; e no sujeito de nº 9, que possui uma mutação provavelmente deletéria e apresenta características de Síndrome de Dravet limítrofe, porém com grau de comprometimento leve se considerarmos o controle atual de crises e a ausência de deficiência intelectual.

O sujeito de nº 10, que também possui mutação em *SCN1A*, apresenta uma hipotonia global leve e um grau de comprometimento moderado devido à ocorrência de crises mensais. Já a participante de nº 11, também com mutação em *SCN1A*, não tem alterações motoras e apresenta fenótipo clínico com grau de comprometimento leve, sem crises atuais e sem déficit intelectual.

Portanto, fica evidente a variabilidade clínica, tanto no comprometimento motor, cognitivo e na gravidade da evolução, independentemente da presença de mutações em *SCN1A*.

Na Tabela 4 é importante observar a presença considerável de alterações comportamentais, mesmo nos sujeitos em que não há déficit intelectual. Com relação ao questionário CBCL, deve-se ressaltar o fato de que a avaliação é feita pelos pais e o resultado expressa a percepção que eles têm do filho.

Na interpretação dos resultados foram considerados comprometidos os escores limítrofes e clínicos. Nos participantes de nº 5, 8, 10, 11 e 12, os achados devem ser considerados de forma qualitativa, pois a avaliação só contempla crianças de 6 anos em

diante. Isso significa que um comportamento pontuado como prejudicial pode, na realidade, ser adequado para crianças mais jovens.

O participante de n° 1, com nove anos, tem na história clínica relato de atraso na alfabetização, dificuldade de leitura e escrita, além de comportamento inadequado em sala de aula. Foi constatado durante a avaliação intelectual que o mesmo apresenta QI médio, o que indica um transtorno de aprendizagem sem deficiência intelectual, com grande chance de superação após intervenções adequadas. Os pais foram devidamente orientados e a criança está em acompanhamento especializado.

O participante de n° 2, de sete anos, apresenta um grau de comprometimento moderado, com uma deficiência intelectual leve e, apesar de ter boa compreensão, não expressa linguagem verbal. Tem um fenótipo de Síndrome de Dravet limítrofe, com vários tipos de crise durante a evolução, inclusive crises febris mioclônicas, e atualmente apresenta crises raras do tipo ausência atípica no despertar. Essa criança interage muito pouco com as pessoas à sua volta, sendo melhor a interação com os pais. Não mantém o interesse por muito tempo numa mesma atividade, com exceção para os jogos eletrônicos no celular. Chama a atenção que o comportamento relatado pelos pais na escala CBCL foi normal, indicando a dificuldade de percepção dos mesmos sobre o comportamento do filho, o que pode retardar uma intervenção adequada.

Na Tabela 6 consta o resultado da análise molecular do gene *SCN1A* nos sujeitos do estudo. O gene *SCN1A* possui 26 exons codificantes.

Todas as alterações nucleotídicas identificadas em testes moleculares devem ser analisadas por ferramentas para a predição do possível impacto de uma substituição de aminoácido na estrutura e função de uma proteína humana.

Após a análise foram constatadas mutações provavelmente deletérias do tipo troca de sentido nos participantes de n° 9, 10 e 11, estando presentes, respectivamente, nos éxons 9, 2 e 26. Vale ressaltar que pela técnica molecular utilizada - o sequenciamento de DNA - são passíveis de identificação apenas mutações de sequência, sendo que alterações estruturais, tais como pequenas deleções e duplicações do gene *SCN1A*, não podem ser identificadas e requerem outra técnica.

Em nossa série, os casos positivos para mutação provavelmente deletéria em *SCN1A* apresentam fenótipo de Síndrome de Dravet limítrofe, crise febril plus e epilepsia focal.

Marini e colaboradores (2007) pesquisaram a presença de mutação em *SCN1A* nos pacientes com epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre em uma amostra de 132 pacientes e encontraram alterações apenas nos casos com fenótipos de Síndrome de Dravet clássica ou limítrofe e fenótipo de EGCF+ (MARINI *et al.*, 2007). Já Harkin e colaboradores (2007) encontraram alterações no gene *SCN1A* em outros fenótipos além daqueles descritos por Marini e colaboradores (2007), como epilepsias criptogênicas focais e generalizadas (HARKIN *et al.*, 2007).

Já está bem definido na literatura que mutações do tipo troca de sentido no gene *SCN1A* causam tanto fenótipos graves como Síndrome de Dravet quanto fenótipos mais brandos, como crises febris plus (CLAES *et al.*, 2009; MARINI *et al.*, 2007).

A variabilidade fenotípica relacionada à mutação em *SCN1A* nos mostra a importância de se pesquisar essa alteração nos casos de epilepsia com crises precipitadas por febre, mesmo nos casos sem história familiar de crises febris e epilepsia, ressaltando ainda, que possivelmente outros genes podem estar relacionados aos casos sem alterações em *SCN1A*.

7 CONCLUSÃO

Nesta série de casos de epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre, mutações deletérias no gene *SCN1A* foram identificadas em três sujeitos com fenótipos distintos: participante de nº 9 com o fenótipo Síndrome de Dravet limítrofe; participante de nº 10 cujo fenótipo é de epilepsia idiopática focal com sensibilidade à febre; e participante de nº 11 cujo fenótipo é de crise febril plus, dentro de uma família com outros casos de crises febris, caracterizando a síndrome genética familiar EGCF+.

As características clínicas e eletroencefalográficas entre os sujeitos selecionados foram variadas, com fenótipos apresentando graus de comprometimento leve, moderado ou grave a depender do controle atual de crises e do comprometimento intelectual.

A frequência, duração e tipo de crises febris em cada participante não foram determinantes para a gravidade da evolução.

Não foi possível identificar nos traçados de EEG analisados uma alteração específica ou sugestiva de qualquer um dos fenótipos das epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre. Os achados encontrados representam uma variação individual, de acordo com o que é descrito na literatura.

Não existiu correlação entre a presença da mutação em *SCN1A* e uma pior evolução clínica, ficando evidente a variabilidade, tanto no comprometimento motor, cognitivo e na frequência de crises.

REFERÊNCIAS

ABOU-KHALIL, B. *et al.* Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. **Neurology**, Minneapolis, v. 57, n. 12, p. 2265-72, Dec. 2001.

ACHENBACH, T. M.; RESCORIA, L. A. Manual for the ASEBA School-Age Forms & Profiles. Burlington, VT: University of Vermont, Research Center for Children, Youth & Families, 2001.

ANNEGERS, J. F. *et al.* Recurrence of febrile convulsions in a population-based cohort. **Epilepsy Res**, Amsterdam, v. 5, n. 3, p. 209-16, Apr. 1990.

ANNESI, G. *et al.* Two novel SCN1A missence mutations in generalized epilepsy with febrile seizure plus. **Epilepsia**, Malden, v. 44, n. 9, p. 1257-58, Dec. 2003.

AUDENAERT, D. *et al.* A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures. **Neurology**, Minneapolis, v. 67, n. 4, p. 687-90, Aug. 2006.

BARLOW, W. E. *et al.* The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 345, n. 9, p. 656-61, Aug. 2001.

BAULAC, S. *et al.* First genetic evidence of GABA (A) receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the γ 2- subunit gene. **Nat. Genet.**, New York, v. 28, n. 1, p. 46-8, May 2001.

BAUMANN, R. J.; DUFFNER, P. K. Treatment of Children With Simple Febrile Seizures: The AAP Practice Parameter. **Pediatr. Neurol.**, New York, v. 23, n. 1, p. 11-7, Jul. 2000.

BERG, A. T. *et al.* Predictors of recurrent febrile seizures: A metaanalytic review. **J. Pediatr**, St. Louis, v. 116, n. 3, p. 329-37, Mar. 1990.

_____. A prospective study of recurrent febrile seizures. **N. Engl. J. Med.**, Boston, v. 327, n. 16, p. 1122-27, Oct. 1992.

_____.; SHINNAR, S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: Short-term outcome. **Neurology**, Minneapolis, v. 47, n. 2, p. 562-68, Aug. 1996.

_____.; SHINNAR, S.; LEVY, S.R.. Childhood-onset epilepsy with and without preceding febrile seizures. **Neurology**, Minneapolis, v.53, p. 1742-1748, 1999.

_____. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. **Epilepsia**, Malden, v. 51, n. 4, p. 676-85, 2010.

BRUNKLAUS, A. *et al.* Prognostic, Clinical and Demographic Features in SCN1A Mutation Positive Dravet Syndrome. **Brain**, Oxford, v.135, p. 2329-2336, 2012.

BUREAU, M.; BERNARDINA, B. D. Electroencephalographic characteristics of Dravet syndrome. **Epilepsia**, Malden, v. 52, suppl. 2, p. 13-23, Apr. 2011.

CAMFIELD, P. R. *et al.* Febrile seizures and genetic epilepsy with febrile seizures plus (GEFS+). In: BUREAU, M. *et al.* (Ed.). **Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence**. 5th ed. John Libbey Eurotext Ltd, 2012. p. 175-87.

CAPOVILLA, G. *et al.* Recommendations for the management of “febrile seizures”. Ad hoc Task Force of LICE Guidelines Commission. **Epilepsia**, Malden, v. 50, Suppl. 1, p. 2-6, Jan. 2009.

CARABALLO, R. H.; FEJERMAN, N. Dravet syndrome: A study of 53 patients. **Epilepsy Res.**, Amsterdam, v. 70, spppl. 1, p. S231-8, Aug. 2006.

_____. Ketogenic diet in patients with Dravet syndrome. **Epilepsia**, Malden, v. 46, n. 9, p. 1539-44, Sep. 2005.

_____. Nonpharmacologic treatments of Dravet syndrome: Focus on Ketogenic diet. **Epilepsia**, Malden, v. 52, Suppl. 2, p. 79-82, Apr. 2011.

CARVILL, G. L *et al.*. GABRA1 and STXBP1: Novel genetic causes of Dravet syndrome. **Neurology**, Minneapolis, v. 82, n. 14, p. 1245-53, Apr. 2014.

CHIEFFO, D. *et al.* Neuropsychological development in children with Dravet syndrome. **Epilepsy Res**, Amsterdam, v. 95, n. 1-2, p. 86-93, Jun. 2011.

CHIRON, C. *et al.* Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome dedicated trial, STICLO study group. **Lancet**, London, v. 356, n. 9242, p. 1638-42, Nov. 2000.

CLAES, L. *et al.* Mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v. 68, n. 6, p. 1327-32, Jun. 2001.

_____. SCN1A mutations are a major cause of severe myoclonic epilepsy of infancy. **Hum. Mutat.**, New York, v. 21, p. 615-21, 2003.

_____. The SCN1A Variant Database: a Novel Research and Diagnostic Tool. **Hum Mutat**, New York, v.30, p. E904–E920, Oct. 2009.

CONSENSUS DEVELOPMENT PANEL. American Academy of Pediatrics. Febrile Seizures: Long-term management of children with fever-associated seizures. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v.66, n.6, p. 1009-1012, Dec. 1980.

DAI, X.-H. *et al.* A novel genetic locus for familial febrile seizures and epilepsy on chromosome 3q26.2- q26.33. **Hum. Genet.**, New York, v. 124, p. 423-29, Oct. 2008.

DEPIENNE, C. Parental mosaicism can cause recurrent transmission of SCN1A mutations associated with severe myoclonic epilepsy of infancy. **Hum Genet**, New York, v. 27, n. 4, p. 389, Apr. 2006.

_____. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. **J. Med. Genet.**, London, v. 46, n. 3, p. 183-191, Mar. 2009a.

_____. Sporadic Infantile Epileptic Encephalopathy Caused by Mutations in PCDH19 Resembles Dravet Syndrome but Mainly Affects Females. **Plos Genet.**, San Francisco, v. 5, n. 2, p. e1000381, Feb. 2009b.

_____. Mechanism for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. **J. Med. Genet.**, London, v. 47, n. 6, p. 404-10, Jun. 2010.

_____; LEGUERN, E. PCDH19-Related Infantile Epileptic Encephalopathy: An Unusual X-Linked Inheritance Disorder. **Hum. Mutat.**, New York, v. 33, n.4, p.627-34, Apr. 2012.

DIBBENS, L. M. *et al.* GABRD encoding a protein for extra- or peri-synaptic GABA-A receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. **Hum. Molec. Genet.**, Oxford, v. 13, n. 13, p. 1315-19, Jul. 2004.

_____. X-linked protocadherin 19 mutations cause female-limited epilepsy and cognitive impairment. **Nat. Genet.**, New York, v. 40, n. 6, p. 776-81, Jun. 2008.

DOOSE, H. Myoclonic astatic epilepsy of early childhood. In: ROGER, J. (Ed.). **Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence**. 2nd ed. London: John Libbey & Company Ltd, 1992. p. 103-14.

DRAVET, C. Les épilepsies graves de l'enfant. **Vie Med**, Paris, v. 8, p. 543-48, 1978.

_____. Severe myoclonic epilepsy in infancy. In: ROGER, J. (Ed.). **Epilepsy syndromes in infancy, childhood and adolescence**. 2nd ed. London: John Libbey & Company Ltd, 1992. p. 75-88.

_____. Severe myoclonic epilepsy in infancy. In: Roger, J.; Bureau, M.; Dravet, C.; Dreifuss, F.; Perret, A.; Wolf, P. (Eds) **Epilepsy syndromes in infancy, childhood and adolescence**. 4th ed. London: John Libbey Eurotext Ltd, 2005. p. 89-113.

ESCAYG, A. *et al.* Mutations of SCN1A encoding a neuronal sodium channel in two families with GEFS+2. **Nat. Genet.**, New York, v. 24, n. 4, p. 343-45, Apr. 2000.

_____. A novel SCN1A mutation associated with generalized epilepsy with febrile seizures plus and prevalence of variants in patients with epilepsy. **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v. 68, n. 4, p. 866-73, Apr. 2001.

FISHER, J. L. The anti-convulsant stiripentol acts directly on the GABA_A receptor as a positive allosteric modulator. **Neuropharmacology**, Oxford, v. 56, n. 1, p. 190-97, Jan. 2009.

FISHER, R. S. *et al.* A practical clinical definition of epilepsy. **Epilepsia**, Malden, v. 55, n. 4, p. 475-82, Jun. 2014.

FRANTZEN, E.; LENNOX-BUCHTHAL, M.; NYGAARD, A. Longitudinal EEG and clinical study of children with febrile convulsions. **Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.**, Limerick, v. 24, n. 3, p. 197-212, Mar. 1968.

FUJIWARA, T. *et al.* Clinicoelectrographic concordance between monozygotic twins with severe myoclonic epilepsy in infancy. **Epilepsia**, Malden, v. 31, n. 3, p. 281-86, May-Jun. 1990.

_____. Mutations of sodium channel alpha subunit type 1 (SCN1A) in intractable childhood epilepsies with frequent generalized tonic-clonic seizures. **Brain**, Oxford, v. 126, (Pt.3), p. 531-546, Mar. 2003.

GENNARO, E. Somatic and germline mosaicisms in severe myoclonic epilepsy of infancy. **Biochem. Biophys Res Commun.**, San Diego, v. 341, n. 2, p. 489-93, Mar. 2006.

GOLDBERG-STERN, H. *et al.* Broad phenotypic heterogeneity due to a novel *SCN1A* mutation in a family with genetic epilepsy with febrile seizures plus. **J. Child Neurol.**, v. 29, n. 2, p. 221-26, Mar. 2014.

GONSALES, M. C. *et al.* Correlações entre o Genótipo e o Fenótipo na Síndrome de Dravet com Mutações em *SCN1A* Aumentam a Acurácia do Diagnóstico Molecular. **J. Epilepsy Clin. Neurophysiol**, Porto Alegre, v. 18, n. 2, p. 60-2, 2012.

GRANT, A.; VAZQUEZ, B. A case of extended spectrum GEFS+. **Epilepsia**, Malden, v. 46, suppl. 10, p. 39-40, 2005.

GUERRINI, R. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. **Epilepsia**, Malden, v. 39, p. 508-512, 1998.

GUERRINI, B.; OGUNI, H. Boderline Dravet syndrome: a useful diagnostic category? **Epilepsia**, Malden, n. 52, Suppl. 2, p. 10-2, Apr. 2011.

_____; AICARDI, J. Epileptic Encephalopathies with Myoclonic Seizures in Infants and Children (Severe Myoclonic Epilepsy and Myoclonic-Astatic Epilepsy). **J. Clin. Neurophysiol.**, Hagerstown, v. 20, n. 6, p. 449-61, Nov.-Dec. 2003.

HARKIN, L. A. *et al.* The spectrum of *SCN1A*-related infantile epileptic encephalopathies. **Brain**, Oxford, v. 130, (Pt. 3), p. 843-52, Mar. 2007.

HATTORI, J. *et al.* A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. **Epilepsia**, Malden, v. 49, n. 6, p. 626-33, Apr. 2008.

HEDERA, P. *et al.* Identification of a novel locus for febrile seizures and epilepsy on chromosome 21q22. **Epilepsia**, Malden, v. 47, n. 10, p. 1622-28, 2006.

HEIDA, J. G.; PITTMAN, Q. J. Causal Links between Brain Cytokines and Experimental Febrile Convulsions in the Rat. **Epilepsia**, Malden, v. 46, n. 12, p. 1906-13, Out. 2005.

HURST, D. L. Epidemiology of severe myoclonic epilepsy of infancy. **Epilepsia**, Malden, v. 31, n. 4, p. 397-400, Jul.-Aug. 1990.

INTERNATIONAL LEAGUE AGAINST EPILEPSY (ILAE). Commission on Epidemiology and Prognosis. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. **Epilepsia**, Malden, v. 34, n. 4, p. 592-596, Jul.-Aug. 1993.

_____. Commission on Classification and Terminology. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. **Epilepsia**, Malden, v. 30, n. 4, p. 389-99, Jul.-Aug. 1989.

JOHNSON, W. G. *et al.* Pedigree Analysis in Families With Febrile Seizures. **Am. J. Med. Genet.**, New York, v. 61, p. 345-52, Feb. 1996.

JOHNSON, E. W. *et al.* Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. **Hum. Molec. Genet.**, Oxford, v. 7, p. 63-67, 1998.

KORFF, C. *et al.* Dravet Syndrome (Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy): A Retrospective Study of 16 Patients. **J. Child Neurol.**, Thousand Oaks, v. 22, n. 2, p. 185-94, Feb. 2007.

KIMURA, K. *et al.* A missense mutation in SCN1A in brothers with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) inherited from a father with febrile seizures. **Brain Dev.**, Amsterdam, v. 27, n. 6, p. 424-30, Sep. 2005.

LOSSIN, C. A catalog of SCN1A variants. **Brain Dev.**, Amsterdam, v. 31, n. 2, p. 114-30, Feb. 2009.

MASHIMO, T. *et al.* A Missense Mutation of the Gene Encoding Voltage-Dependent Sodium Channel (Nav1.1) Confers Susceptibility to Febrile Seizures in Rats. **J. Neurosci.**, Washington, v. 30, n. 16, p. 5744-53, Apr. 2010.

MANTEGAZZA, M. *et al.* Identification of an Na(v)1.1 sodium channel (SCN1A) loss-of-function mutation associated with familial simple febrile seizures. **Proc. Nat. Acad. Sci.**, Washington, v. 102, n. 50, p. 18177-82, Dec. 2005.

MARINI, C. *et al.* Idiopathic Epilepsies with Seizures Precipitated by Fever and SCN1A Abnormalities. **Epilepsia**, Malden, v. 48, n. 9, p. 1678-85, Sep. 2007.

_____. SCN1A duplications and deletions detected in Dravet syndrome: Implications for molecular diagnosis. **Epilepsia**, Malden, v. 50, n. 7, p. 1670-78, Jul. 2009.

MULLEY, J. C. *et al.* Role of the sodium channel SCN9A in genetic epilepsy with febrile seizures plus and Dravet syndrome. **Epilepsia**, Malden, v. 54, n. 9, p. e122-26, Sep. 2013.

NABBOU, R. *et al.* A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. **Brain**, Oxford, v. 125, (Pt.12), p. 2668-80, Dec. 2002.

_____. Spectrum of SCN1A mutations in severe myoclonic epilepsy of infancy. **Neurology**, Minneapolis, v. 60, n. 12, p. 1961-1967, Jun. 2003.

_____. New locus for febrile seizures with absence epilepsy on 3p and a possible modifier gene on 18p. **Neurology**, Minneapolis, v. 68, n. 17, p. 1374-81, Jun. 2007.

NAKAYAMA, J. *et al.* Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. **Hum. Molec. Genet.**, Oxford, v. 9, n. 1, p. 87-91, Jan. 2000.

_____. Linkage and association of febrile seizures to the IMPA2 gene on human chromosome 18. **Neurology**, Minneapolis, v. 63, n. 10, p. 1803-07, Nov. 2004.

NELSON, K.; ELLENBERG, J. Prognosis in children with febrile seizures. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 61, n. 5, p. 720-27, May 1978.

NICITA, F. *et al.* Genotype-Phenotype Correlations in a Group of 15 SCN1A-Mutated Italian Patients with GEFS+ Spectrum (Seizure Plus, Classical and Borderline Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy). **J. Child Neurol.**, v. 25, n. 11, p. 1369-76, Nov. 2010.

NIETO-BARRERA, M. *et al.* Epilepsia mioclónica severa de la infancia. Estudio epidemiológico analítico. **Ver. Neurol.**, Barcelona, v. 30, n. 7, p. 620-24, 2000.

OFFRINGA, M. *et al.* Risk factors for seizure recurrence in children with febrile seizures: A pooled analysis of individual patient data from five studies. **J. Pediatr**, St. Louis, v. 124, n. 4, p. 574-84, 1994.

_____; RICHARD, N. Prophylactic drug management for febrile seizures in children. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Chichester, Issue 6, Apr. 2014.

OGIWARA, I. *et al.* A homozygous mutation of voltage-gated sodium channel $\beta 1$ gene SCN1B in a patient with Dravet syndrome. **Epilepsia**, Malden, v. 53, n. 12, p. e200-3, Dec. 2012.

OGUNI, H. Severe myoclonic epilepsy in infants – a review based on the Tokyo Women's Medical University series of 84 cases. **Brain Dev.**, Amsterdam, 23, n. 7, p. 736-48, Nov. 2001.

OHKI, T. *et al.* Severe myoclonic epilepsy in infancy: evolution of seizures. **Seizure**, London, n. 6, n. 3, p. 219-24, Jun. 1997.

OHNO, Y. *et al.* Scn1a missense mutation causes limbic hyperexcitability and vulnerability to experimental febrile seizures. **Neurobiol. Dis.**, San Diego, v. 41, n. 2, p. 261-69, Feb. 2011.

OTTMAN, R. *et al.* Genetic testing in the epilepsies- report of the ILAE genetics commission. **Epilepsia**, Malden, v. 51, n. 4, p. 655-70, Apr. 2010.

PASSAMONTI, C. *et al.* A novel inherited SCN1A mutation associated with different neuropsychological phenotypes: Is there a common core deficit? **Epilepsy Behav.**, v. 43, n. 2, p. 89-92, Feb. 2005.

PATINO, G. A. *et al.* A functional null mutation of SCN1B in a patient with Dravet syndrome. **J. Neurosci.**, Washington, v. 29, n. 34, p. 10764-778, Aug. 2009.

PEIFFER, A. *et al.* A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. **Ann. Neurol.**, New York, v. 46, n. 4, p. 671-8, Oct. 1999.

PIZARRO, M. E. *et al.* Recurrencia de crisis febriles en una población chilena. **Rev. Chil. Pediatr.**, Santiago, v. 79, n. 5, p. 488-94, Sep.-Oct. 2008.

PRACTICE PARAMETER: Long-term Treatment of the Child With Simple Febrile Seizures. American Academy of Pediatrics. **Pediatrics**, Elk Grove Village, v. 103, n. 6, p. 1307-09, Jun. 1999.

PRUNA, D. *et al.* Epilepsy and vaccinations: Italian guidelines. **Epilepsia**, Malden, v. 54, Suppl. 7, p. 13-22, Oct. 2013.

RAGONA, F. *et al.* Dravet syndrome: Early clinical manifestations and cognitive outcome in 37 Italian patients. **Brain Dev.**, Amsterdam, v. 32, n. 1, p. 71-7, Jan. 2010.

_____. Cognitive development in Dravet syndrome: A retrospective, multicenter study of 26 patients. **Epilepsia**, Malden, v. 52, n. 2, p. 386-92, Feb. 2011.

RICH, S. S. *et al.* Complex segregation analysis of febrile convulsions. **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v. 41, n. 2, p. 249-57, Aug. 1987.

SAKAUCHI, M. *et al.* Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. **Epilepsia**, Malden, v. 52, n. 6, p. 1144-49, Jun. 2011.

SALZMANN, A. *et al.* Carboxypeptidase A6 gene (CPA6) mutations in a recessive familial form of febrile seizures and temporal lobe epilepsy and in sporadic temporal lobe epilepsy. **Hum. Mutat.**, New York, v. 33, n. 1, p. 124-35, Jan. 2012.

SCHEFFER, I. E.; BERKOVIC, S. F. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogeneous clinical phenotypes. **Brain**, Oxford, v. 120, (Pt.3), p. 479-90, Mar. 1997.

_____. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? **Brain Dev.**, Amsterdam, v. 31, n. 5, p. 394-400, May 2009.

SCHUCHMANN, S. *et al.* Experimental febrile seizures are precipitated by a hyperthermia-induced respiratory alkalosis. **Nat. Med**, New York, v. 12, n. 7, p. 817-23, Jul. 2006.

SHAH, P. B.; JAMES, S.; ELAYARAJA, S. EEG for children with complex febrile seizures. **Cochrane Database Syst. Rev.**, Chichester, v. 24, n. 1, Issue 6, Jan. 2014.

SHI, X. *et al.* Missense mutation of the sodium channel gene SCN2A causes Dravet syndrome. **Brain Dev.**, Amsterdam, v. 31, n. 10, p. 758-62, Sep. 2009.

SHINNAR, S.; GLAUSER, T. A. Febrile Seizures. **J. Child Neurol.**, Thousand Oaks, v. 17, suppl. 1, p. S44-S52, Jan. 2002.

SINGH, R. *et al.* Generalized Epilepsy with Febrile Seizures Plus: A Common Childhood-Onset Genetic Epilepsy Syndrome. **Ann. Neurol.**, New York, v. 45, p. 75-81, Jan. 1999.

_____. A Role of SCN9A in Human Epilepsies, As a Cause of Febrile Seizures and As a Potential Modifier of Dravet Syndrome. **PLoS Genet.**, San Francisco, v. 5, n. 9, e1000649, Sep. 2009.

_____. Severe myoclonic epilepsy of infancy: Extended spectrum of GEFS+? **Epilepsia**, Malden, v. 42, n. 7, p. 837-44, Jul. 2001.

SPECCHIO, N. *et al.* Electroencephalographic Features in Dravet Syndrome. Five-Year

Follow-Up Study in 22 Patients. **J. Child Neurol.**, Thousand Oaks, v. 27, n. 4, p. 439-44, Apr. 2012.

STRIANO, P. *et al.* Brain MRI Findings in Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy and Genotype-Phenotype Correlations. **Epilepsia**, Malden, v. 48, n. 6, p. 1092-96, Jun. 2007.

SUGAWARA, T. *et al.* Na_v1.1 mutations cause febrile seizures associated with afebrile partial seizures. **Neurology**, Minneapolis, v. 57, n. 4, p. 703-05, Aug. 2001.

TROJNAR, M. K. *et al.* Stiripentol. A novel antiepileptic drug. **Pharmacol. Rep.**, Krakow, v. 57, n. 2, p. 154-60, Mar.-Apr. 2005.

TSUBOI, T. Epidemiology of febrile and afebrile convulsions in children in Japan. **Neurology**, Minneapolis, v. 34, n. 2, p. 175-81, Fev. 1984.

VERBEEK, N. E. *et al.* Adults with a history of possible Dravet syndrome: An illustration of the importance of analysis of the SCN1A gene. **Epilepsia**, Malden, v. 52, n. 4, p. e23-e25, Apr. 2011.

VERITY, C. M.; BUTLER, N. R.; GOLDING, J. Febrile convulsions in a national cohort followed up from birth. I – Prevalence and recurrence in the first five years of life. **Br. Med. J.**, London, v. 290, n. 6478, p. 1307-10, May 1985.

_____. ; GOLDING, J. Risk of epilepsy after febrile convulsions: a national cohort study. In: **Br. Med. J.**, London, v. 303, n. 6814, p. 1373-76, Nov. 1991.

WALLACE, S. J. Recurrence of febrile convulsions. **Arch. Dis. Child**, London, v. 49, n. 10, p. 763-65, Oct. 1974.

WALLACE, R. H. *et al.* Suggestio of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. **J. Med. Genet**, London, v. 33, n. 4, p. 308-12, Apr. 1996.

_____. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺ - channel β1 subunit gene SCN1B. **Nat. Genet.**, New York, v. 19, n. 4, p. 366-70, Aug. 1998.

_____. Neuronal sodium-channel α1-subunit mutations in generalized epilepsy with febrile seizures plus. **Am. J. Hum. Genet.**, Chicago, v. 68, n. 4, p. 859-65, Apr. 2001.

WECHSLER, D. WISC III - Escala de Inteligência Wechsler para crianças: Manual. 3. ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002. 309 p.

WOLFF, M. Severe Myoclonic Epilepsy of Infants (Dravet Syndrome): Natural History and Neuropsychological Findings. **Epilepsia**, Malden, v. 47, Suppl. 2, p. 45-48, Nov. 2006.

WANG, J. W. *et al.* Microchromosomal deletions involving SCN1A and adjacent genes in severe myoclonic epilepsy in infancy. **Epilepsia**, Malden, v. 49, n. 9, p. 1528-1534, Sep. 2008.

YAKOUB, M. *et al.* Early diagnosis of severe myoclonic epilepsy in infancy. **Brain Dev.**, Amsterdam, n. 14, n. 5, p. 299-303, Sep. 1992.

ZUBERI, S. M. *et al.* Genotype–phenotype associations in SCN1A-related epilepsies. **Neurology**, Minneapolis, v. 76, n. 7, p. 594-600, Feb. 2011.

ANEXOS

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Fl. 1)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS COM CRISES PRECIPITADAS POR FEBRE: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, ELETROENCEFALOGRAFICA E MOLECULAR DE DIFERENTES FENÓTIPOS

Pesquisador: Ângela Rodrigues Gifoni

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 2

CAAE: 35555514.3.0000.5662

Instituição Proponente: Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 791.552

Data da Relatoria: 25/09/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto que pretende identificar a mutação do gene SCN1A dentro da grande variação fenotípica dos pacientes com epilepsia idiopática e crises precipitadas por febre com a intenção de ampliar a utilização do teste molecular, possibilitando assim que mais pacientes tenham os benefícios da definição diagnóstica.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRINCIPAL:

Pesquisar a presença de mutações no gene SCN1A em pacientes com diferentes fenótipos dentro do espectro clínico das epilepsias idiopáticas com crises precipitadas por febre.

OBJETIVOS SECUNDÁRIOS:

1. Descrever os aspectos clínicos e eletroencefalográficos de pacientes que apresentam síndromes epiléticas com crises precipitadas por febre

Endereço: Miguel Calmon
Bairro: Vale do Canela
UF: BA **Município:** SALVADOR **CEP:** 40.110-902
Telefone: (71)3283-8951 **E-mail:** cep.ics@outlook.com

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Fl. 2)

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE - UFBA



Continuação do Parecer: 791.552

2. Correlacionar a presença da mutação com a deterioração cognitiva e motora e com a gravidade do quadro epiléptico

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O projeto encontra-se em conformidade com a RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os esclarecimentos solicitados foi efetuados e os ajustes propostos para a conformidade com a RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012 foram atendidos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não há pendência ou insuficiência.

Recomendações:

Este Comitê sugere incluir nos critérios de exclusão a liberdade de desistência da criança ou adolescente que tenha assinado o termo de assentimento.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto está de acordo com os princípios éticos estabelecidos pela CONEP e a RESOLUÇÃO Nº 466, DE 12 DE DEZEMBRO DE 2012.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12 em substituição à Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d). O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata. O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido

Endereço: Miguel Calmon
Bairro: Vale do Canela
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3283-8951
CEP: 40.110-902
E-mail: cep.ics@outlook.com

Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (Fl. 3)

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA
SAÚDE - UFBA



Continuação do Parecer: 791.552

(mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária ANVISA junto com seu posicionamento. Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em 14/03/2015 e ao término do estudo. Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa, de acordo com as atribuições definidas na Res. CNS 466/12, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

SALVADOR, 15 de Setembro de 2014

Assinado por:
Roberto Paulo Correia de Araújo
(Coordenador)

Endereço: Miguel Calmon
Bairro: Vale do Canela
UF: BA **Município:** SALVADOR **CEP:** 40.110-902
Telefone: (71)3283-8951 **E-mail:** cep.ics@outlook.com

Anexo B – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do projeto Biorrepositório – Estudos de genética molecular em doenças neuropsiquiátricas – Fase I (Fl. 1)

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: BIORREPOSITÓRIO
ESTUDOS DE GENÉTICA MOLECULAR EM DOENÇAS NEUROPSIQUIÁTRICAS
FASE I

Pesquisador: Iscia Teresinha Lopes Cendes

Área Temática: Área 1. Genética Humana.
(Trata-se de pesquisa envolvendo genética humana não contemplada acima.);

Versão: 2

CAAE: 12112913.3.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 257.020

Data da Relatoria: 12/04/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto para implantação de biorepositório de doenças neuro-psiquiátricas e casos-controle. O estudo prevê recrutamento e coleta de 700 pacientes e 300 indivíduos controle.

O presente projeto pretende estudar os aspectos moleculares das seguintes doenças: epilepsias, malformações do desenvolvimento cortical, coreias, ataxias, paraparesias espásticas, distonias, transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia, doenças musculares, doenças mitocondriais, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral e demências. O projeto está dividido em sub-projetos, com a descrição detalhada das estratégias que serão utilizadas para cada uma dessas doenças.

Serão utilizadas diversas técnicas de biologia molecular para identificação de mutações conhecidas ou novas, como PCR, sequenciamento convencional e de terceira geração e análises de bioinformática. No Subprojeto 1 (Epilepsias e Malformações do Desenvolvimento Cortical), serão avaliadas mutações através da implantação da tecnologia de sequenciamento, baseada em equipamento de terceira geração e um novo sistema de detecção eletroquímico, sistema Ion Torrent®. No subprojeto 2 será realizada a captura e o sequenciamento do exoma em amostras de DNA de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Anexo B – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do projeto Biorrepositório – Estudos de genética molecular em doenças neuropsiquiátricas – Fase I (Fl. 2)

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: BIORREPOSITÓRIO
ESTUDOS DE GENÉTICA MOLECULAR EM DOENÇAS NEUROPSIQUIÁTRICAS
FASE I

Pesquisador: Iscia Teresinha Lopes Cendes

Área Temática: Área 1. Genética Humana.
(Trata-se de pesquisa envolvendo genética humana não contemplada acima.);

Versão: 2

CAAE: 12112913.3.0000.5404

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da UNICAMP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 257.020

Data da Relatoria: 12/04/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de um projeto para implantação de biorepositório de doenças neuro-psiquiátricas e casos-controle. O estudo prevê recrutamento e coleta de 700 pacientes e 300 indivíduos controle.

O presente projeto pretende estudar os aspectos moleculares das seguintes doenças: epilepsias, malformações do desenvolvimento cortical, coreias, ataxias, paraparesias espásticas, distonias, transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia, doenças musculares, doenças mitocondriais, doença de Parkinson, acidente vascular cerebral e demências. O projeto está dividido em sub-projetos, com a descrição detalhada das estratégias que serão utilizadas para cada uma dessas doenças.

Serão utilizados diversas técnicas de biologia molecular para identificação de mutações conhecidas ou novas, como PCR, sequenciamento convencional e de terceira geração e análises de bioinformática. No Subprojeto 1 (Epilepsias e Malformações do Desenvolvimento Cortical), serão avaliadas mutações através da implantação da tecnologia de sequenciamento, baseada em equipamento de terceira geração e um novo sistema de detecção eletroquímico, sistema Ion Torrent®. No subprojeto 2 será realizada a captura e o sequenciamento do exoma em amostras de DNA de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126

Bairro: Barão Geraldo

CEP: 13.083-887

UF: SP

Município: CAMPINAS

Telefone: (19)3521-8936

Fax: (19)3521-7187

E-mail: cep@fcm.unicamp.br

Anexo B – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do projeto Biorrepositório – Estudos de genética molecular em doenças neuropsiquiátricas – Fase I (Fl. 3)

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



indivíduos afetados por formas familiares de epilepsia mioclônica juvenil (EMJ), epilepsia do lobo temporal (ELT) e benigna rolandica epilepsia (BRE) e Malformações do desenvolvimento cortical (MCD) nas quais as mutações já descritas na literatura foram identificadas. Nessa investigação serão utilizados kits de captura e enriquecimento Illumina TruSeq®, além do sequenciamento 11 usando a Illumina Hi-seq 2.000. Após o sequenciamento, será realizada análise de bioinformática nos dados obtidos a fim de identificar variantes potencialmente patogênicas.

Os pacientes serão recrutados nos ambulatórios do HC-UNICAMP (Neurogenética, Epilepsia, Epilepsia de difícil controle, Epilepsia infantil, Distúrbio do Movimento, Doenças Neuromusculares, Distonias, Paraparesias espásticas, distonias, transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia, doenças musculares, doenças mitocondriais, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson e demências). Será coletado de 20-30 ml de sangue periférico para o estudo, além do exame clínico e anamnese. Será coletados dados do prontuário médico.

Objetivo da Pesquisa:

Identificar as mutações responsáveis pelos respectivos fenótipos, em um grupo de doenças neuropsiquiátricas, incluindo: epilepsias, malformações do desenvolvimento cortical, coreias, ataxias, paraparesias espásticas, distonias, transtorno afetivo bipolar, esquizofrenia, doenças musculares, doenças mitocondriais, acidente vascular cerebral, doença de Parkinson e demências.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os procedimentos a serem realizados são de pequeno risco para o indivíduo, sendo o principal deles a coleta de sangue por punção venosa.

Como benefícios, em alguns casos será possível a identificação das mutações associadas às doenças dos pacientes incluídos no estudo, o que implica na possibilidade de algoritmos mais eficientes de diagnóstico e tratamento. Os autores alertam que, muitas vezes, a mutação não resulta em mudança no tratamento, o que é compreensível quando se trata de estudos genéticos.

Informações geradas durante o projeto e que possam ter implicações na confirmação diagnóstica de indivíduos sintomáticos serão comunicadas aos profissionais responsáveis pelo acompanhamento destes pacientes, nas sessões de orientação e aconselhamento genético dos ambulatórios de Neurogenética, cuja pesquisadora principal é a responsável.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto está bem escrito e detalhado, assim como os procedimentos que serão aplicados aos voluntários saudáveis e portadores de doença. Apresenta relevância científica e social, a médio e longo prazos. O estudo será patrocinado pelo próprio pesquisador. Foram acrescentadas ao projeto principal as informações sobre o local onde serão recrutados e onde serão coletados os exames do grupo controle.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE está bem redigido, é de fácil entendimento para o voluntário e prevê armazenamento de

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo B – Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa do projeto Biorrepositório – Estudos de genética molecular em doenças neuropsiquiátricas – Fase I (Fl. 4)

FACULDADE DE CIÊNCIAS
MÉDICAS - UNICAMP
(CAMPUS CAMPINAS)



material biológico. Estão presentes todos os termos de apresentação obrigatória previstos pela Resolução 196/96 e complementares, assim como o "Regulamento do Biorepositório de Doenças Neuropsiquiátricas!".

Recomendações:

Nada a declarar.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Foram acrescentadas ao projeto principal as informações sobre o recrutamento dos voluntários do grupo controle, com priorização inicial para membros da família de pacientes, porém não portadores das doenças. As amostras serão coletadas nos ambulatórios de Genética e Neurologia HC-Unicamp e Hemocentro-UNICAMP.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Aprovado em reunião do colegiado, em 23 de Abril de 2013.

CAMPINAS, 26 de Abril de 2013

Assinador por:
Fátima Aparecida Bottcher Luiz
(Coordenador)

Endereço: Rua Tessália Vieira de Camargo, 126
Bairro: Barão Geraldo **CEP:** 13.083-887
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3521-8936 **Fax:** (19)3521-7187 **E-mail:** cep@fcm.unicamp.br

Anexo C - Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto Estudos de Genética Molecular em Doenças Neuropsiquiátricas – Fase I (Fl. 1)



Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Genética Médica

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA PESQUISA

Título do projeto: Estudos de genética molecular em doenças neuropsiquiátricas – Fase I

Investigador principal: Dra. Iscia Lopes Cendes (tel: 19 3521 8907)

OBJETIVO DA PESQUISA:

Eu entendo que fui convidado (a) a participar em um projeto de pesquisa envolvendo pacientes e famílias de indivíduos com

- () Epilepsias
- () Malformações corticais
- () Coreias
- () Ataxias
- () Paraparesias
- () Distonias
- () Transtorno afetivo bipolar
- () Esquizofrenia
- () Doenças musculares
- () Doenças mitocondriais
- () Parkinson
- () Acidente Vascular Cerebral
- () Demências
- () Grupo Controle

O objetivo do estudo é identificar a alteração genética que causa a doença. Isso poderá melhorar o diagnóstico da doença (se a alteração for encontrada) e poderá levar a um melhor tratamento no futuro. No entanto, sei que muito provavelmente o meu tratamento não será modificado com a participação nesse estudo.

PROCEDIMENTO:

Eu entendo que se concordar em participar desse estudo, os pesquisadores participantes farão perguntas a respeito dos meus antecedentes médicos e familiares. Eu serei submetido a um exame físico neurológico e ou psiquiátrico para estabelecer meu estado clínico. Além disso, poderei ser submetido a um eletroencefalograma (EEG), ou a uma eletromiografia (EMG) e talvez uma tomografia computadorizada ou uma ressonância magnética de crânio. Uma amostra de sangue venoso será colhida (20 a 30 ml, o equivalente a duas colheres de sopa). Hospitalização não será necessária. Os procedimentos mencionados acima, com exceção da coleta da amostra de sangue, fazem parte dos cuidados médicos de rotina para um paciente com doença neuropsiquiátrica.

Rubrica do pesquisador	Rubrica do sujeito de pesquisa ou seu representante

Anexo C - Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto Estudos de Genética Molecular em Doenças Neuropsiquiátricas – Fase I (Fl. 2)



Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Genética Médica

RISCO E DESCONFORTO:

Uma coleta de 20 a 30 ml de sangue venoso será efetuada. Os riscos associados a esse procedimento são mínimos, podendo ocorrer dor e manchas roxas (equimoses) no local da coleta do sangue. O desconforto será mínimo, pois se trata de uma coleta de sangue geralmente da veia do braço que será realizada por profissional treinado e habilitado para realizar esse procedimento.

VANTAGENS:

Eu entendo que não obterei nenhuma vantagem direta com a minha participação nesse estudo e que o meu diagnóstico e o meu tratamento provavelmente não serão modificados. Contudo, os resultados desse estudo podem, a longo prazo, oferecer vantagens para os indivíduos com doenças neuropsiquiátricas e suas famílias, possibilitando um melhor diagnóstico e tratamento mais adequado. É importante notar que o diagnóstico pré-sintomático não faz parte dessa pesquisa, mas se eu desejar obter orientação genética, ela será oferecida no ambulatório de neurogenética do Hospital de Clínicas (HC) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), tel. (19) 35217754.

SIGILO:

Eu entendo que toda informação médica, mas não os resultados dos testes genéticos decorrentes desse projeto de pesquisa, farão parte do meu prontuário médico e serão submetidos aos regulamentos do HC- UNICAMP referentes ao sigilo da informação médica. Se os resultados ou informações fornecidas resultarem em publicação científica, nenhum nome será utilizado.

FORNECIMENTO DE INFORMAÇÃO ADICIONAL:

Eu entendo que posso requisitar informações adicionais relativas ao estudo a qualquer momento. A Dra. Iscia Lopes Cendes, tel (19) 35217754 estará disponível para responder minhas questões e preocupações. Em caso de recurso, dúvidas ou reclamações posso contatar a secretaria do Comitê de Ética em Pesquisa, tel. (19) 3521-8936.

RECUSA OU DESCONTINUAÇÃO DA PARTICIPAÇÃO:

Eu entendo que a minha participação é voluntária e que eu posso me recusar a participar ou retirar meu consentimento e interromper a minha participação no estudo a qualquer momento (incluindo a retirada da amostra de sangue) sem comprometer os cuidados médicos que recebo atualmente ou receberei no futuro no HC- UNICAMP. Eu reconheço também que a Dra. Iscia Lopes Cendes pode interromper a minha participação nesse estudo a qualquer momento que julgar apropriado.

Rubrica do pesquisador	Rubrica do sujeito de pesquisa ou seu representante
------------------------	---

Anexo C - Termo de consentimento livre e esclarecido do projeto Estudos de Genética Molecular em Doenças Neuropsiquiátricas – Fase I (Fl. 3)



Universidade Estadual de Campinas
Departamento de Genética Médica

Eu confirmo que o(a) Dr(a) _____ me explicou o objetivo do estudo, os procedimentos aos quais serei submetido, os riscos, os desconforto e as possíveis vantagens advindas desse projeto de pesquisa. Eu li e compreendi (ou me foi explicado) esse termo de consentimento e estou de pleno acordo em participar desse estudo. Além disso, informo que:

- Autorizo o armazenamento do material biológico e dispenso a necessidade de novo consentimento em caso de seu uso em outras pesquisas.
- Autorizo o armazenamento do material biológico e desejo ser consultado para consentimento em caso de seu uso em outras pesquisas.
- NÃO** autorizo o armazenamento do material biológico, devendo o mesmo ser descartado após o encerramento de minha participação nessa pesquisa.

Nome do participante ou responsável

Assinatura do participante ou responsável

data

Nome da testemunha

Assinatura da testemunha

data

RESPONSABILIDADE DO PESQUISADOR:

Eu expliquei a _____ o objetivo do estudo, os procedimentos requeridos e os possíveis riscos e vantagens que poderão advir do estudo, usando o melhor do meu conhecimento. Eu me comprometo a fornecer uma cópia desse termo de consentimento ao participante ou responsável. Caso uma nova pesquisa seja realizada utilizando o material biológico coletado e armazenado por ocasião dessa pesquisa, comprometo-me a submeter e aguardar o parecer do sistema CEP/CONEP para sua utilização.

Nome do pesquisador ou associado

Assinatura do pesquisador ou associado

data

Anexo D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Fl. 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS
 INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS
 Av. Reitor Miguel Calmon s/n – Vale do Canela. (71) 32838959/ 8891
 E-mail: ppgorgsistem@ufba.br



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do Estudo: EPILEPSIAS IDIOPÁTICAS COM CRISES PRECIPITADAS POR FEBRE: CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA, ELETROENCEFALOGRÁFICA E MOLECULAR DE DIFERENTES FENÓTIPOS

Pesquisadora Responsável : Dra. Ângela Rodrigues Gifoni

O (A) Senhor (a) está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Por favor, leia este documento com bastante atenção antes de assiná-lo. Caso haja alguma palavra ou frase que o (a) senhor (a) não consiga entender, converse com o pesquisador responsável pelo estudo ou com um membro da equipe desta pesquisa para esclarecê-los.

A proposta deste termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) é explicar tudo sobre o estudo e solicitar a sua permissão para participar do mesmo.

OBSERVAÇÃO: Caso o paciente não tenha condições de ler e/ou compreender este TCLE, o mesmo poderá ser assinado e datado por um membro da família ou responsável legal pelo paciente.

Objetivo do Estudo

Pesquisar mutações que possam estar relacionadas à epilepsia. O objetivo secundário é descrever as características clínicas e dos exames de eletroencefalograma de pacientes que apresentam síndromes epilépticas com crises precipitadas por febre.

Duração do Estudo

A duração total do estudo é de 5 meses.

A sua participação no estudo será de aproximadamente 2 consultas, não sendo possível dizer o intervalo de tempo entre essas consultas, porém não ultrapassando o período de 5 meses.

Descrição do Estudo

Participarão do estudo aproximadamente 15 indivíduos.

Este estudo será realizado no Complexo Hospitalar Universitário Prof. Edgard Santos, em clínica privada e no Instituto de Ciências da Saúde. A entrevista e exame físico serão realizados no 3º andar do ambulatório Magalhães Neto. A coleta de sangue será realizada no laboratório de Imunologia, andar térreo do Instituto de Ciências da Saúde.

O (a) Senhor (a) foi escolhido (a) a participar do estudo porque seu (a) filho (a) apresenta um tipo de epilepsia em que o controle de crises é difícil e que teve início no primeiro ano de vida. Além disso pode ter ocorrido um atraso no seu desenvolvimento após o início das convulsões. Durante a investigação da doença de seu (a) filho (a) não foi possível encontrar uma lesão cerebral ou alguma outra alteração que explique suas crises.

O (a) Senhor (a) não poderá participar do estudo se já estiver confirmada a causa de epilepsia de seu (a) filho (a), por exemplo, a ocorrência de uma meningite que deixou uma lesão no cérebro.

Anexo D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Fl. 2)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS
 INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS
 Av. Reitor Miguel Calmon s/n – Vale do Canela. (71) 32838959/ 8591
 E-mail: ppgsistema@ufba.br



medico tão pouco alterará a relação de equipe médica com o mesmo. Após assinar o consentimento, você terá total liberdade de retirá-lo a qualquer momento e deixar de participar do estudo se assim o desejar, sem quaisquer prejuízos à continuidade do tratamento e acompanhamento na instituição.

Novas Informações

Quaisquer novas informações que possam alterar a sua segurança ou influenciar na sua decisão de continuar a participação no estudo serão fornecidas a você por escrito. Se você decidir continuar neste estudo, terá que assinar um novo (revisado) Termo de Consentimento informado para documentar seu conhecimento sobre novas informações.

Utilização de Registros Médicos e Confidencialidade

Todas as informações coletadas e os resultados dos testes serão analisados em caráter estritamente confidencial, mencionando-se a confidencialidade (sigilo) do paciente a todo o momento, ou seja, em nenhum momento os dados que o científico serão divulgados, a menos que seja exigido por lei.

Os registros médicos que trazem a sua identificação e esse termo de consentimento assinado poderão ser inspecionados por agências reguladoras e pelo CEP.

Os resultados desta pesquisa poderão ser apresentados em reuniões ou publicações, contudo, sua identidade não será revelada nessas apresentações.

Quem Deve Entrar em Contato em Caso de Dúvida

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O responsável pelo estudo nesta instituição é a Dra. Ângela Rodrigues Gifani que poderá ser encontrada no Programa de Pós-graduação em Processos Interativos dos Órgãos e Sistemas, no 4º andar do Instituto de Ciências da Saúde da UFBA situado na av. Reitor Miguel Calmon, S/N, Vale do Canela e pelo telefone (71) 82064450.

Anexo D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Fl. 3)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS
 INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS
 Av. Reitor Miguel Calmon s/n – Vale do Canela. (71) 32838959/ 8891
 E-mail: ppgorgsistem@ufba.br



Procedimento do Estudo

Após entender e concordar em participar, serão realizadas uma entrevista clínica e exame físico. Poderão ser coletados alguns dados de seu prontuário, como resultado de exames anteriores.

O sangue será coletado da veia do antebraço, em torno de 20 a 30 ml, o que corresponde a aproximadamente 4 colheres de sopa cheias e será distribuído em 5 tubos de 4ml cada.

Os tubos com o sangue coletado serão armazenados em geladeira em temperatura de 6 a 8°C e no prazo máximo de 5 dias serão enviados ao Laboratório de Genética Molecular na Universidade de Campinas (UNICAMP – São Paulo). Esse material será incluído no estudo "Biorrepositório – Estudos de genética molecular em doenças neuropsiquiátricas – fase I" conforme sua prévia autorização. A pesquisa laboratorial utilizando as amostras de sangue ocorrerá de acordo com o que foi estabelecido no TCLE do projeto Biorrepositório – Estudos de genética molecular em doenças neuropsiquiátricas – fase I".

O resultado do teste genético será entregue pela pesquisadora principal quando estiver disponível, mas não é possível precisar o intervalo de tempo entre a coleta e o resultado.

Riscos Potenciais, Efeitos Colaterais e Desconforto

Os riscos associados com a coleta de sangue incluem dor, hematoma, (manchas roxas), ou outro desconforto no local da coleta. Raramente pode ocorrer desmaio durante o procedimento ou infecção no local da punção. O desconforto será mínimo pois trata-se de uma coleta de sangue geralmente da veia do braço que será realizada por profissional treinado e devidamente habilitado para realizar esse procedimento.

Benefícios para o participante

Não há benefício direto para o participante desse estudo. Trata-se de estudo de série de casos em que pretende-se caracterizar esse grupo de pacientes e ressaltar a dificuldade de diagnóstico em muitos casos.

Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício. Porém, os resultados obtidos com este estudo poderão ajudar a longo prazo indivíduos com epilepsia e suas famílias, possibilitando um diagnóstico mais rápido e conseqüentemente um tratamento mais adequado.

Compensação

Você não receberá nenhuma compensação para participar desta pesquisa e também não terá nenhuma despesa adicional.

Participação Voluntária/Desistência do Estudo

Sua participação neste estudo é totalmente voluntária, ou seja, você somente participa se quiser.

A não participação no estudo não implicará em nenhuma alteração no seu acompanhamento

Anexo D – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Fl. 4)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
 INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
 PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PROCESSOS
 INTERATIVOS DOS ÓRGÃOS E SISTEMAS
 Av. Reitor Miguel Calmon s/n – Vale do Canela. (71) 32838959/ 8891
 E-mail: ppgorgsistem@ufba.br



Declaração de Consentimento

Concordo em participar do estudo intitulado

Li e entendi o documento de consentimento e o objetivo do estudo, bem como seus possíveis benefícios e riscos. Tive oportunidade de perguntar sobre o estudo e todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Entendo que estou livre para decidir não participar desta pesquisa. Entendo que ao assinar este documento, não estou abdicando de nenhum de meus direitos legais.

Eu autorizo a utilização dos meus registros médicos (prontuários médico) pelo pesquisador, autoridades regulatórias e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição.

Nome do Sujeito de Pesquisa Letra de Forma ou à Máquina	Data
Assinatura do Sujeito de Pesquisa	
Nome do Representante Legal do Sujeito de Pesquisa Letra de Forma ou à Máquina (quando aplicável)	Data
Assinatura do Representante Legal do Sujeito de Pesquisa (quando aplicável)	
Nome da pessoa obtendo o Consentimento	Data
Assinatura da Pessoa Obtendo o Consentimento	
Nome do Pesquisador Principal	Data
Assinatura e Carimbo do Pesquisador Principal	