

Estudo revela alterações causadas por droga que controla a epilepsia

Estudo pode auxiliar na interpretação do mecanismo de ação do ácido valproico

ISABEL GARDENAL
bel@unicamp.br

Tese de mestrado de Marina Barreto Felisbino, desenvolvida no Instituto de Biologia (IB), acaba de resultar num artigo inédito na renomada revista norte-americana *PLoS One*, publicada on-line. Intitulado *Chromatin remodeling, cell proliferation and cell death in valproic acid-treated HeLa cells*, o artigo conseguiu mostrar, mediante métodos de análise de imagem de células em cultura, que o ácido valproico – uma das drogas mais adotadas mundialmente para controlar crises epiléticas – produz alterações estruturais na cromatina, material básico dos cromossomos que contém o DNA, a sede da informação genética.

Esse trabalho, financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), foi possível graças aos avanços no campo da Epigenética, uma área do conhecimento que vem se despontando mais recentemente como crucial para explicar a regulação da função genética do DNA. O trabalho da bióloga registrou nos primeiros meses pós-publicação mais de 1.200

acessos com 300 downloads. Leia o artigo (<http://www.plosone.org/article/info%3Adoi%2F10.1371%2Fjournal.pone.0029144>).

Conforme menciona a professora titular do IB Maria Luiza Silveira Mello, orientadora da dissertação de Marina e também autora do artigo, na tarefa da expressão gênica o DNA não está sozinho. Substância química que contém o código para a fabricação de todas as proteínas do organismo, determinando as características genéticas dos indivíduos, como a cor dos olhos, dos cabelos, entre outras, o DNA está complexado com proteínas dos tipos histônicas (que têm papel significativo na regulação dos genes), não histônicas e pequenos RNAs (ácidos ribonucleicos) que formam a estrutura da cromatina.

A docente explica que o patrimônio genético está no DNA e que, para ele se expressar, também precisa ser regulado. Tal regulação pode ser feita por meio de modificações nas proteínas histônicas que, por sua vez, podem ser afetadas pelo ácido valproico e pelo próprio DNA. Tal achado, afirma, ganha maior relevância ainda ao fazer uma conexão com a descoberta de um grupo dinamarquês, o qual determinou que, em células tumorais do tipo HeLa tratadas com ácido valproico, 6% dos seus genes eram desregulados.

A importância dessa pesquisa, dimensiona a docente, é que ela deverá auxiliar na interpretação do mecanismo de ação dessa droga, mas não exclusivamente em células nervosas. Nos Estados Unidos, salienta, existe um recente interesse do ácido valproico em ser usado no tratamento de alguns tumores, agora com uma ação um pouco diferente do que teria em células nervosas. “Saber como ele atua ao nível nuclear morfológico sugere a ocorrência de alterações ao nível molecular.”



A professora titular do IB Maria Luiza Silveira Mello (em pé), orientadora, e a aluna Marina Barreto Felisbino: artigo na *PLoS One*

As alterações morfológicas na microscopia são reveladas com o uso de um analisador de imagens em associação a experimentos de Biologia Molecular. “Ao usar essa droga no tratamento de tumores, é imprescindível saber quais elementos químicos, dentro das células, serão afetados”, demarca a docente.

Contraindicações

Apesar do ácido valproico ser considerado uma das melhores drogas contra a convulsão na epilepsia, ressalva Maria Luiza, ele também possui contraindicações, especialmente entre as gestantes, pois pode desencadear a malformação fetal, impedindo a boa formação do sistema nervoso e podendo levar o feto a óbito. “Sabendo que o ácido valproico age sobre o funcionamento dos genes, pode-se compreender melhor que ele é capaz inclusive de desregular o desenvolvimento embrionário.”

A descoberta de Marina é vista pela

professora Maria Luiza como uma contribuição adicional ao entendimento da desregulação gênica por certas drogas como o ácido valproico. De acordo com a docente, se quiserem detectar o efeito sobre a estrutura da cromatina numa célula que integra um tecido animal que foi tratado com essa droga ou também em uma célula em cultura, o acesso com análise de imagem, efetuada em nível de microscopia de luz, será perfeitamente possível. Empregando-se um equipamento computacional automatizado, ele permitirá identificar alterações na organização dos componentes nucleares.

No caso da cromatina, prossegue a orientadora, verifica-se que ela fica com uma espécie de “frouxidão”. Isso é demonstrado mediante a análise das imagens, na qual atribui-se cores falsas (as pseudocores) a elementos que compõem a cromatina. A análise de um núcleo de célula que foi, por exemplo, tratada com a droga, mostra alteração sob a forma

dessas pseudocores, o que indica uma descondensação da cromatina.

Quando uma droga é escolhida para um tratamento, às vezes ela não desvenda todo o seu mecanismo de ação de início, diz a docente. Não se sabia, exemplifica ela, que – nos primórdios da utilização do ácido valproico – ele pudesse ter alguma ação em células tumorais e ser benéfico por conseguir diminuir a proliferação celular. À medida que o tempo transcorre, novas questões são aventadas, e a problemática passa a ser abordada sob diferentes perspectivas. Isto é muito comum de ocorrer com pesquisas em ciência básica.

No caso do uso de drogas para o tratamento das células tumorais especificamente, vai aí um bom tempo para que o produto de um estudo beneficie as pessoas. Nos Estados Unidos, o *clinical trial* para o uso do ácido valproico em células tumorais ainda está no nível 2. É preciso chegar ao nível 3 para ser utilizável no ser humano. Por isso, como os mecanismos de atuação da droga ainda não são totalmente conhecidos, é preciso haver cautela nas suas recomendações. “O caminho a ser percorrido pode ser demasiado longo”, adverte a orientadora.

O trabalho de Marina Barreto Felisbino integra a linha de pesquisa de Cromatina do Departamento de Biologia Estrutural e Funcional do IB, linha essa que existe há mais de 30 anos, e teve a colaboração da professora Wirla Tamashiro, do Departamento de Genética, Evolução e Bioagentes do IB.

Publicação

Felisbino, M.B.; Tamashiro, W.M.S.C.; Mello, M.L.S. Chromatin remodeling, cell proliferation and cell death in valproic acid-treated HeLa cells. *PLoS ONE* 6(12): e29144. doi:10.1371/journal.pone.0029144.

Método melhora atendimento em hospitais

Instrumento de avaliação foi desenvolvido a partir de análise de 166 pacientes

Foi pensando em buscar o melhor percurso assistencial do paciente, além de garantir a qualidade desse percurso, que a doutoranda Eneida Rached Campos conseguiu criar, há pouco, um instrumento de avaliação inédito no Hospital de Clínicas (HC), batizado como Método Pelc (Planejamento Epidemiológico de Linha de Cuidado). O projeto piloto, que resulta de sua tese de doutorado – orientada pelo docente Djalma de Carvalho Moreira Filho e defendida na Faculdade de Ciências Médicas (FCM) – foi aplicado no Departamento de Pediatria. A linha de cuidado escolhida foi a das crianças e adolescentes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV). Foram analisados 166 pacientes numa faixa etária de zero a 20 anos. O método se mostrou factível e reproduzível em qualquer tipo de linha de cuidado na área da saúde, podendo ser empregado em hospitais, clínicas e centros de saúde.

Eneida, que é graduada em Ciência da Computação pela Unicamp, conta que o método tomou como referenciais teóricos a Epidemiologia e a Ciência da Administração, entre outros. Então correlacionou esses conhecimentos, muito próximos de sua prática profes-

sional, para identificar como essas áreas poderiam melhorar de modo integrado a qualidade da assistência.

As abordagens atuais sobre qualidade, comenta ela, estão muito distantes do percurso assistencial. Essa linha de cuidado foi escolhida para a primeira aplicação do Pelc sobretudo em razão de haver nesse Departamento docentes muito experientes e uma perda mínima de seguimento de pacientes. Além disso, nota-se um vínculo intenso entre os docentes e as famílias e pacientes.

Esse grupo, dimensiona Eneida, estava bem amadurecido e procurava ações de qualidade. Foi então estabelecida uma equipe de árbitros a fim de definir um tratamento padrão para a linha de cuidado. Nesta definição, a Pediatria – um dos principais serviços de referência no país – procurou se basear nas diretrizes e recomendações do Ministério da Saúde.

O pediatra Marcos Nolasco, que coordenou o grupo de estudo, é um dos membros do Ministério a revisar essas diretrizes. Pela familiaridade com esse objeto, ele chegou a definir 21 requisitos na linha de cuidado, com uma pontuação para itens ligados ao paciente e à estrutura do serviço.

Esses requisitos passaram pela adesão ao tratamento, pelo cumprimento do protocolo das diretrizes pelo serviço em relação a exames complementares, avaliação do desenvolvimento da criança e do adolescente, e obtenção de metas de tratamento.

Para cada meta, conferiu-se uma pontuação e cada um dos 21 tópicos teve um peso para compor um escore – um grau de conformidade. De acordo com Nolasco, o Pelc carece agora de uma validação externa, que deverá acontecer à medida em que for aplicado em outras



Marcos Nolasco (à esq.), Eneida Rached, autora do estudo, e o professor Djalma de Carvalho Moreira Filho, orientador: linha de cuidado de crianças e adolescentes

instituições e em outros tipos de linha de cuidado. No entanto, como o tratamento padrão é um instrumento de medida, reconhece o médico, foram tomados alguns cuidados.

Consistências

A primeira consistência esperada, realça Eneida, envolve exigir que esse tratamento padrão tenha poucas linhas próximas dele. A segunda consistência é que, no tratamento padrão, parte dos requisitos tenha a ver com estrutura e processo, e parte dos requisitos tenha a ver com resultado, que se enquadra na lógica de estrutura, processo e resultado de Donabedian, um dos médicos que mais contribuiu para a qualidade em saúde, conta. Na tese, o tratamento padrão demonstrou que as linhas com estrutura-processo apresentaram-se mais adequadas, ocorrendo o contrário com as que não tiveram.

A terceira consistência feita para o

tratamento padrão é que todos os Pelcs foram entregues ao grupo de Nolasco. Houve concordância entre os escores de cada paciente e a impressão que os profissionais do serviço tinham sobre os aspectos de processo e de resultados no cuidado aos pacientes. “Criou-se um instrumento de mensuração do grau de qualidade dessa linha de cuidado e fizemos testes comprovando sua robustez. Tudo leva a crer que ele poderá ser usado em outras pesquisas em linha de cuidado pediátrica de HIV e doenças crônicas”, expõe Eneida.

A linha de cuidado oferecida ao paciente é formada por etapas e ações que são encadeadas para definir o seu percurso assistencial até que a sua necessidade de saúde seja modificada. É um processo que começa com uma necessidade de saúde de um consumidor de saúde. Inclui o ingresso do paciente no sistema de saúde, o seu acompanhamento, os exames labora-

toriais, o *follow-up*, etc. Nesse piloto, a doutoranda verificou o processo a partir da leitura dos prontuários dos pacientes.

Proposições

Essa tese indicou que o planejamento epidemiológico da linha de cuidado das crianças e dos adolescentes infectados pelo HIV deveria ser composto de ações assentadas sobre evidências como diminuir faltas às consultas de rotina e vulnerabilidades sociais dos pacientes, e aumentar a adesão à terapia antiretroviral. Isso foi apontado epidemiologicamente no estudo.

Nolasco relata que o atendimento aos pacientes com HIV em pediatria no HC é hoje ambulatorial. E, graças a este método, descreve, será possível trabalhar com a universalidade do cuidado, permitindo comparar linhas de cuidado para verificar como estão se comportando em diferentes regiões do Brasil.

A contribuição desse trabalho se pauta em fornecer indicadores semi-quantitativos para avaliar a qualidade da linha avaliada, contemplando a riqueza da interação paciente, equipe de saúde e serviço, informa Eneida, que é professora do Programa de Desenvolvimento Gerencial e uma das autoras da Metodologia de Gestão por Processos da Unicamp. (Isabel Gardenal)

Publicação

Tese: “Método Pelc – Método de Planejamento Epidemiológico de linha de cuidado”
Autora: Eneida Rached Campos
Orientador: Djalma de Carvalho Moreira Filho
Unidade: Faculdade de Ciências Médicas (FCM)