

Teste Genético para a Doença de Huntington: Importância e Implicações

Do original:

Genetic Testing for Huntington's Disease: Its Relevance and Implications

Elizabeth Gettig, M.S.

Martha A. Nance, M.D.

William Seltzer, M.D.

Marilyn Wolff

Huntington's Disease Society of America – HDSA

Publicado com subsídios da Athena Diagnostics, Inc., 1998

Tradução:

Ana Flávia da Veiga Gaia, 2002

(sem revisão técnica)



São Paulo – SP – Brasil

Tel: (11) 3280-2248

Site: www.abh.org.br - E-mail: abh@abh.org.br

Sumário

Prefácio _____	3
Agradecimentos _____	5
Introdução _____	7
Sobre a DH _____	7
Teste pré-sintomático da DH _____	8
As pesquisas _____	9
Centros de teste e laboratórios de pesquisa _____	9
Pesquisa com indivíduos em risco para a DH _____	9
Quem foram os entrevistados? _____	9
Quem preferiu fazer o teste genético da DH? _____	10
Motivos para fazer o teste _____	10
Consequências emocionais de um teste com resultado positivo _____	10
Consequências emocionais de um teste com resultado negativo _____	10
Motivos para não fazer ou adiar o teste _____	11
Protocolos do teste _____	11
Exceções ao protocolo _____	12
Avaliação dos entrevistados em relação aos protocolos do teste _____	12
Motivos para adiar o teste ou negar-se a fazê-lo _____	13
Crianças _____	13
Estresse, depressão e episódios suicidas. _____	14
Pedidos de terceiros _____	14
Revelar o número de repetições CAG ou não? _____	14
Custo _____	15
Seguradoras e Discriminação _____	15
Pesquisa recente sobre a repetição do CAG _____	16
Implicações em outras doenças _____	16
Conclusão _____	18
Sobre os autores _____	19

Prefácio

Avanços recentes nas pesquisas levaram a novos e surpreendentes desenvolvimentos na compreensão da DH e afetaram significativamente as vidas de muitos indivíduos que sofrem dessa doença bem como de suas famílias. Essa publicação foi escrita com o intuito de fornecer informações atualizadas sobre a aplicação diagnóstica dos testes de genética molecular para a DH, assim como mostrar as perspectivas de médicos, laboratoristas e indivíduos em risco para a DH em relação ao teste genético pré-sintomático da doença.

Descrita pela primeira vez em 1872 pelo médico George Huntington, a DH é uma doença autossômica que afeta indivíduos de todas as raças e grupos étnicos. A utilidade clínica do teste da DH satisfaz os avanços na pesquisa. A localização do núcleo da DH na alteração do cromossomo 4 e sua associação com um DNA anônimo em 1983 ocorreu por meio da análise de um grupo isolado da população venezuelana. Como os DNA marcadores foram identificados perto do núcleo da doença, a primeira aplicação clínica dessa informação tornou-se possível em 1986 com a descoberta do teste preditivo de análise de ligação da DH. Pela primeira vez, indivíduos saudáveis puderam ser examinados para determinar seus riscos de desenvolver a doença antes que os sintomas aparecessem. A análise de ligação exigia exames tanto de familiares que tinham a doença quanto dos que não tinham e tratava-se de um processo demorado e oneroso. Questões éticas que incluíam a aprovação dos indivíduos para submeter-se ao teste e as consequências que acarretariam do fornecimento dessa informação a adultos saudáveis, provocaram o desenvolvimento de um guia prático pela Federação Mundial de Neurologia e pela Associação Internacional de DH em 1990.

Em 1983, o gene da DH foi clonado e a mutação foi identificada como sendo uma expansão de uma repetição da sequência do trinucleotídeo polimórfico CAG que se traduz em filamento de poliglutamina.

Então, a DH é agrupada com outras doenças neurogenéticas que compartilham uma base mutacional comum de expansões anormais de trinucleotídeos. Tal informação teve um efeito direto em testes diagnósticos da DH e viabilizou a realização do teste confirmatório, do teste diagnóstico e dos testes pré-sintomático e pré-natal.

"Teste Genético da DH - Importância e Implicações" apresenta a atual utilidade diagnóstica dos testes genéticos da DH e discute os resultados das pesquisas que avaliam questões relacionadas a indivíduos que possuem risco de desenvolver a doença. Essa publicação será

extremamente útil não somente àqueles que trabalham na área da DH, mas também a todos os profissionais - hoje e no futuro - que se preocupam com pacientes que manifestam doenças genéticas na idade adulta.

Agradecimentos

Essa publicação, que representa uma síntese da descoberta de 3 pesquisas, também reflete a colaboração e contribuição de muitas pessoas e instituições. É somente por meio da troca de informação e experiência que "Teste Genético da DH: Importância e implicações" se tornou possível.

Especiais agradecimentos para Melissa K. Bourdus, cientista médica, que fez a análise da pesquisa sobre indivíduos em risco para a DH e escreveu um resumo extensivo dos resultados. Foi esse grande esforço que deu as bases para os resultados discutidos nessa publicação. Obrigado também a Alice Wexler, PhD, pesquisadora bolsista do Centro para o Estudo da Mulher da UCLA, por seus comentários úteis sobre esse texto.

Também gostaríamos de expressar sincera gratidão ao Athena Diagnostics Inc. por sua contribuição por meio de um subsídio educacional.

Muito estimadas são as contribuições de Martha Nance, Presidente do Conselho de Painéis do Grupo de Teste Genético da DH e aos apinelistas Ruth Abramson, PhD; Tetsuo Ashizawa, médico; Ann-Marie Codoi, PhD; Michelle Fox, cientista médica; Betsy Gettig, cientista médica; Richard H. Myers, PhD; David Shea, Nancy Wexler, PhD e Andrea Zanko, cientista médica. O Grupo de Teste Genético da DH (HD GTG) distribuiu e analisou as pesquisas. Sentimo-nos gratos com os seguintes centros médicos por completarem essa pesquisa: Universidade do Alabama; Centro Médico Maricopa; Centro de Ciências da Saúde do Arizona; Grupo Permanente do Sudeste da Califórnia; Grupo Kaiser-Permanente; Universidade da Califórnia - San Diego; Kaiser-Permanente - San Jose; Kaiser- Permanente - Denver; Universidade do Colorado; Centro de Saúde da Universidade de Connecticut; Universidade do Sul da Flórida; Universidade Emory; Kaiser-Permanente -Honolulu; Centro Médico Kapiolani; Universidade de Iowa; Centro Médico Rush Presbyterian/St, Luke; Serviços Genéticos; - Carolina do Sul; Grupo Médico Geral Luterano; Faculdade de Medicina da Universidade de Illinois; Centro Médico da Universidade do Kansas; Escola de Medicina da Universidade de Boston; Universidade John Hopkins; Universidade de Michigan; Centro Médico do Condado de Hennepin; Universidade de Minnesota; Hospital da Universidade de Missouri; Hospital Shodair; Universidade de Medicina e Odontologia de Nova Jersey; Centro Médico da Universidade do Novo México; Centro Médico Albany; Centro Médico Columbia Presbyterian; Hospital Universitário do Litoral Norte; Universidade de Rochester; Hospitala Universitário de Syracuse; Hospital Infantil de Akron; Centro Médico do Hospital Infantil -

Cincinnati; Hospital Infantil de Columbus; Instituto Chapman de Genética Médica; Fundação Kaiser de Saúde do Noroeste; Universidade de Ciências Médicas do Oregon; Universidade Thomas Jefferson; Centro Médico da Universidade da Pennsylvania; Universidade de Pittsburgh; Centro Médico Pittsburgh Veterans Affairs; Serviços Genéticos - Psiquiátricos; Escola de Medicina da Universidade de Dakota do Sul; Centro Médico da Universidade do Tennessee; Centro Médico Infantil - Dallas; Genetic Counseling Associados; Genetic Counseling and Screening; Faculdade de Medicina Baylor; Southwest Genetics; Serviços Médicos da Universidade de Utah; Centro Médico da Universidade de Virginia; Universidade de Washington e Clínica Marshfield.

Os seguintes laboratórios também forneceram informações relevantes para a pesquisa: Kaiser-Permanente-San Jose; Escola de Medicina da Universidade do Colorado; Dianon Systems; Hospital All Children; Emory Molecular Diagnostics; Centro Médico Rush Presbyterian/St. Luke; Genzyme Genetics; Universidade John Hopkins; Universidade de Minnesota; Centro Médico da Força Aérea Americana; Universidade Estadual de Ohio; Instituto H. A. Chapman de Genética Médica; Universidade Thomas Jefferson; Centro Médico da Universidade Vanderbilt; Centro Médico da Universidade do Tennessee e Faculdade de Medicina Baylor.

Estamos altamente gratos aos indivíduos em risco para a DH que generosamente conosco compartilharam suas experiências e opiniões. Esse livro é dedicado a toda comunidade da DH com a esperança de que não existam futuras edições, pois a cura será descoberta.

Introdução

A descoberta, em 1983, do gene responsável pela DH trouxe uma nova fase para os testes genéticos. A DH tornou-se a primeira doença genética que se manifesta na idade adulta para a qual existe um teste genético. Esse grande avanço, que ocorreu 10 anos depois que o gene foi localizado, trouxe consigo muitas questões complexas e desafiantes de cunho médico, ético e técnico.

Em 1996, 3 anos depois que o teste genético da DH tornou-se possível, Sociedade Americana da DH (HDSA) em cooperação com a Fundação para os Cuidados e a Cura da DH (FCCHD) procurou determinar o impacto do teste e das experiências com indivíduos propensos a DH nos Estados Unidos. Em um estudo comparativo, O Grupo de Teste Genético da DH nos Estados Unidos (US HD GTG), um consórcio de centros de testes da DH e laboratórios entrevistaram seus membros para obter uma visão geral sobre os testes genéticos sob a perspectiva de prestadores de serviço.

Os resultados dessas pesquisas são discutidos nas páginas que se seguem e representam a primeira observação extensiva sobre o teste genético direto para doenças genéticas que se manifestam na fase adulta. Acreditamos que essas informações serão valiosas para qualquer pessoa da área de testes genéticos de doenças que se manifestam na fase adulta.

Sobre a DH

A DH é uma doença neurodegenerativa que, na maioria das vezes, aparece entre os 30 e 50 anos, apesar dos sintomas poderem aparecer em qualquer idade. Estima-se que 30.000 pessoas nos Estados Unidos tenham DH e que 150.000 têm probabilidade de herdar o gene que a causa. Os sintomas cognitivos, psiquiátricos e motores da DH progridem lentamente num período de 10 a 25 anos. Já que nenhum tratamento constatou alteração no curso da DH, intervenções para controlar os sintomas podem ser eficazes, particularmente nos estágios iniciais da doença.

A DH é herdada por meio de um gene autossômico dominante o que significa que cada filho de pai ou mãe com essa doença, independentemente do sexo, tem 50% de chance de herdar a mutação que a causa.

O gene da DH fica no "braço curto" do cromossomo 4 e é chamado de gene IT-15. Ele produz uma proteína chamada huntingtina e está entre o grupo de genes nos quais a mutação causadora da doença constitui-se em um aumento da repetição CAG. No início do gene IT-15, o

trinucleotídeo citosina-adenina-guanina (CAG), que codifica o aminoácido glutamina, é repetido diversas vezes. Normalmente, o gene contém de 10 a 35 repetições. Uma pessoa que tem 36 ou mais repetições CAG (até mais de 100) desenvolverá a doença ao longo de um período de vida normal (exceções são às vezes encontradas em pessoas que têm de 36 a 39 repetições CAG; esses indivíduos podem ou não desenvolver a doença). Apesar de saber-se que um gene IT-15 com muitas repetições CAG resulte em uma proteína huntingtina com muitos resíduos de glutamina na sequência, não se sabe como esse aumento de proteína causa a DH.

Um exame de sangue preciso foi desenvolvido para uso médico no qual é contado o número de repetições CAG em dois genes IT-15 de um indivíduo. Esse teste genético pode ser usado para confirmar o diagnóstico da DH e identificar portadores do gene da doença antes que os sintomas comecem (conhecido como teste pré-sintomático ou preditivo)

Teste pré-sintomático da DH

O teste pré-sintomático é geralmente feito nos centros de teste genético da DH. Esses centros envolvem equipes de profissionais que entendem da doença. Os procedimentos do teste normalmente incluem uma sessão dedicada a cada uma das seguintes etapas: aconselhamento genético, exame neurológico, entrevista psicológica, discussão dos resultados dos testes e acompanhamento. Os centros solicitam que os indivíduos que vão submeter-se ao teste levem uma pessoa que os auxiliem, preferencialmente uma pessoa que não tenha risco para a doença. (para maiores detalhes sobre os procedimentos do teste, ver Apêndice: Orientações para o Teste Genético da DH).

As experiências mostraram que o teste genético afeta não somente os indivíduos em risco para a DH, mas também cônjuges e parceiros, filhos e outros membros da família. Um resultado positivo no teste pode levar à depressão, raiva e uma infinidade de outros sentimentos. Pode também causar ressentimento, medo e sentimentos de perda do cônjuge ou membros da família que devem encarar o fato de que um ente querido ficará doente e um dia precisará de cuidado extensivo.

Por outro lado, um resultado negativo no teste pode causar um sentimento de alívio ou de culpa, particularmente se irmãos têm DH ou tiveram um resultado positivo para a doença. Os irmãos de um indivíduo que recebe um teste com resultado negativo podem ficar felizes em ouvir a novidade, mas também podem ficar ansiosos por saber que têm risco de ter a doença ou sentir-se pressionados para submeter-se aos testes.

As pesquisas

Em 1996, as pesquisas foram enviadas para os centros médicos, laboratórios e para indivíduos em risco de apresentar a DH. Elas foram elaboradas para avaliar como o teste genético da DH é feito e como seu processo é visto tanto por profissionais quanto por grupos que se interessam pela DH.

Centros de teste e laboratórios de pesquisa

Os resultados das pesquisas enviadas aos centros médicos e laboratórios foram apresentados na Conferência Nacional da Faculdade Americana de Genética Médica. O US HD GTG identificou 65 centros médicos e 26 laboratórios envolvidos com o teste preditivo da DH. 63 centros médicos (97%) e 16 laboratórios (62%) em 33 estados responderam às pesquisas e relataram uma experiência coletiva de aproximadamente 15.000 testes genéticos preditivos da DH de 1993 até a metade de 1996.

Pesquisa com indivíduos em risco para a DH

A pesquisa do HDSA/FCCHD foi distribuída por todo os Estados Unidos a indivíduos em risco para a DH. Pontos de distribuição incluíram a Convenção Anual da HDSA, centros de testes, sedes locais da HDSA e grupos de apoio. A pesquisa também estava disponível por meio de ligação gratuita usada exclusivamente com o propósito da pesquisa. A pesquisa de 6 folhas incluía 4 partes: informações gerais, perguntas sobre experiências com o teste preditivo (somente para aqueles que tinham se submetido aos teste), perguntas para aqueles que não tinham feito os testes e perguntas gerais sobre o teste.

Quem foram os entrevistados?

275 pessoas de 33 estados responderam a pesquisa. 3/4 eram mulheres. A maioria dos entrevistados tinha curso universitário ou pós-graduação e regulava entre 30 e 50 anos. Cerca de metade (49%) tinha se submetido ao teste preditivo, na maioria dos casos, por meio do teste genético direto. Quase todos os que fizeram o teste (97%) estavam cientes de um histórico de DH na família.

Quem preferiu fazer o teste genético da DH?

Não houve diferenças significativas quanto à idade, a renda ou a distância de um centro de teste entre os que se submeteram e os que não se submeteram ao teste.

Motivos para fazer o teste

Os motivos mais comumente citados foram: "parar de se preocupar com a DH", "poder planejar carreira/estudos e aposentadoria" e "falar aos filhos os riscos que podem ter para a DH". Esses motivos são parecidos com os outros revelados em estudos anteriores.

Porém, duas novas descobertas surgiram nesse momento da pesquisa. Primeiro 20% dos entrevistados declarou que tinham se submetido ao teste porque um cônjuge ou um membro da família queria que eles fizessem o teste. Enquanto que a maioria das pessoas com menos de 30 anos resolveu fazer o teste para que pudessem planejar melhor a vida familiar, as pessoas com mais de 50 anos resolveram fazer o teste porque queriam informar os filhos dos riscos que poderiam ter ou porque os filhos queriam que elas fizessem.

Consequências emocionais de um teste com resultado positivo

Cerca de 60% dos que fizeram o teste indicou que a informação "ajudou a acabar com a incerteza de ter ou não a doença" e "me ajudou a perceber o quanto a vida é importante". Cerca de 40% notou que os resultados ajudaram a resolver os planos futuros, apesar de somente 29% das mulheres e 5% dos homens ter acreditado que a informação os ajudou a decidir ter filhos ou não. Aproximadamente 60% das mulheres e 39% dos homens também acharam que o resultado do teste acabou com qualquer esperança para o futuro. 1/3 das mulheres e 1/5 dos homens acharam que "saber lidar com o resultado tem sido mais difícil do que previ". Contudo, 25% das mulheres que obtiveram resultado positivo disseram que "a informação é arrasadora" e 1/4 de ambos os sexos percebeu que "agora me preocupo mais com a DH".

Consequências emocionais de um teste com resultado negativo

Um teste genético negativo da DH ajudou significativamente a acabar com a incerteza em relação à doença, mesmo que não completamente. A informação ajudou as pessoas a se planejarem melhor, decidirem ter filhos ou não e planejarem suas carreira, estudos, finanças e aposentadorias. Porém, até mesmo um resultado negativo pôde resultar em consequências emocionais inesperadas. Somente metade dos entrevistados que obtiveram resultado negativo

relatou que "os resultados me deram mais entusiasmo para viver", enquanto que 75% dos homens e 50% das mulheres disseram, "agora me preocupo menos com a DH", provavelmente porque eles têm irmãos ou entes queridos que obtiveram resultado positivo ou já tinham DH.

Motivos para não fazer ou adiar o teste

Muitas pessoas em risco para a DH preferiram não fazer o teste. Os resultados confirmam o porquê 80% dos que foram entrevistados e não tinham feito o teste disseram que não tinham descartado a possibilidade de fazerem o teste no futuro. Somente 10% disse que decidiram nunca se submeter ao teste pré-sintomático. Outros entraram em contato com um centro de teste, mas não prosseguiram ou estão pensando em fazer testes pré-natais.

Os principais motivos para não fazer o teste foram: preferência pela incerteza em relação à doença e não saber que tinham o gene, medo perder o seguro-saúde, preocupação com o impacto emocional na família. 1/3 dos que foram entrevistados mencionou a falta de tratamento disponível no momento. 15% disse que tinham entrado em contato com um centro de teste, mas decidiram não prosseguir por terem ficado insatisfeitos com o protocolo. 10% disse que também estavam pensando em fazer um teste pré-natal no futuro.

Protocolos do teste

Cada centro de teste da DH elabora o seu próprio protocolo para o teste genético de acordo com o Guia para Testes Genéticos da DH (HDS, 1994). A pesquisa que foi enviada para os centros de teste perguntava quais itens do protocolo são considerados obrigatórios em cada instituição. Todos os centros exigiam aconselhamento genético antes do teste e entrega dos resultados pessoalmente. Mais de 3/4 dos centros de teste exigiam consulta psicológica e neurológica, um consentimento escrito para o teste e a presença de um acompanhante nos dias do teste. Centros com grande contingente de teste (aqueles que fazem mais de 50 testes por ano) não exigiam tanto quanto outros que exigiam exames neurológicos (60% versus 75%) ou uma consulta psicológica que durasse 1 hora (20% versus 35%).

Os serviços de orientação que eram oferecidos pelos centros como partes do processo do teste pré-sintomático variavam. Entre metade e 3/4 dos centros entrevistados exigiam mais de 1 hora de aconselhamento genético, encontros com a equipe de teste após o resultado e a disponibilidade de um terapeuta e de um orientador no local. Menos que 10% dos centros entrevistados exigia que seus pacientes fizessem um teste psicológico escrito ou mais de uma hora

de orientação psicológica. Pouquíssimos centros impuseram restrições geográficas ou exigiam exame neurológico.

De acordo com essas exigências, é de se esperar que a maioria dos entrevistados que se submeteram ao teste genético da DH relataram que tinham recebido orientação psicológica (89%) e tinham obtido seus resultados pessoalmente (92%). Outros itens dos protocolos do teste variavam: 78% das pessoas recebeu uma avaliação neurológica, 65% recebeu uma avaliação neuropsicológica e 38% fizeram um teste psicológico escrito.

Exceções ao protocolo

Em geral, as experiências relatadas pelos que fizeram o teste genético da DH estavam de acordo com as exigências dos centros de teste. Entretanto, houve algumas diferenças entre as exigências dos centros de teste e as experiências reais daqueles que foram examinados. É possível que alguns entrevistados não tenham lembrado de todos os detalhes dessa experiência potencialmente estressante ou que os centros tenham modificado suas exigências em algumas situações.

A pesquisa que foi enviada aos centros de teste perguntava se eles já haviam concedido exceções aos seus protocolos dos testes. 2/3 dos centros relataram ter aberto exceções ou modificado os protocolos em casos isolados. As exceções incluíam, em ordem de frequência: expedir um pré-teste psicológico, não exigir um acompanhamento pós-teste, não exigir um acompanhante para os pacientes, usar neurologistas e psicólogos de outros lugares e permitir que médicos do próprio centro entregassem os resultados do teste genético.

Avaliação dos entrevistados em relação aos protocolos do teste

Pedi-se que indivíduos em risco para a DH, que responderam a pesquisa da HDSA, que avaliassem os itens do atual protocolo do teste (se tivessem se submetido ao teste). Perguntou-se o que eles achavam de cada item do protocolo: se deveriam ser obrigatórios, opcionais, necessários ou se eles não tinham opinião a respeito. A maioria dos indivíduos disse que o aconselhamento genético (74%), um teste psicológico (67%), um acompanhante nas sessões (54%) e a entrega dos resultados pessoalmente (75%) deveriam ser exigidos. A maioria também disse que morar perto dos centros de teste não deveria ser uma exigência necessária, o que vem ao encontro das opiniões dos profissionais. Por outro lado, quase todos disseram que era muito importante receber os resultados pessoalmente e ter um orientador no local.

Uma descoberta excepcional da pesquisa é que aqueles que se submeteram ao teste (56%) concordaram em ter um acompanhante na sessão mais do que os que não tinham se submetido e não concordaram tanto com o fato de terem de retornar aos centros de teste para uma consulta de acompanhamento.

Motivos para adiar o teste ou negar-se a fazê-lo

No Guia para o Teste Genético da DH, certas situações são descritas quando for necessário que um centro retarde o teste ou aceite que um paciente se negue a fazê-lo. As pesquisas enviadas aos centros de teste e aos indivíduos em risco para a DH perguntavam sobre as circunstâncias que podem garantir o adiamento ou a recusa do teste.

Crianças

O motivo mais citado para a recusa em fazer o teste genético foi a dúvida em fazer o teste em crianças ou adolescentes que não apresentavam sintomas. Os profissionais envolvidos na realização dos testes citaram a falta de benefícios médicos, a incapacidade dos menores de autorizarem a realização do teste e o potencial para danos psico-sociais como as principais razões para não fazerem os testes em menores.

Em contraste, metade dos indivíduos em risco para a DH disseram que se pode permitir que as crianças se submetam ao teste preditivo por iniciativa própria ou com o consentimento dos pais. Homens e mulheres tiveram opiniões diferentes no tocante ao fato dos pais pedirem que seus filhos façam o teste. Os homens foram mais favoráveis que as mulheres (apesar de a maioria dos entrevistados terem se oposto). Somente uma minoria achou que o teste poderia ser feito sem o consentimento dos pais.

Uma situação particularmente complexa surge quando um filho adulto deseja fazer o teste, mas um de seus pais, sem sintoma, não deseja. Novamente, os centros de teste tenderam a negar ou adiar o teste se uma criança com 25% de chances de ter DH tivesse um resultado positivo, o que faria com que seus pais ficassem cientes de suas próprias chances. Ao contrário, mais de 70% dos indivíduos em risco para a DH disseram que o teste poderia ser feito sob aquelas circunstâncias. As mulheres, porém, mostraram-se mais incertas em relação a esse fato.

Estresse, depressão e episódios suicidas.

A maioria dos centros de teste relatou que adiaría ou negaria o teste para pacientes com "depressão com ou sem ataques suicidas", "outros problemas psiquiátricos", "abuso de álcool ou droga", ou "outras causas relevantes". Os indivíduos com risco para a DH, em geral, concordaram que estados de estresse rema razões plausíveis para adiar-se ou negar-se o teste. Uma constatação interessante foi que aqueles que não fizeram o teste eram mais propensos do que outros a falar que o teste deveria ser adiado quando o paciente estivesse se submetendo a algum tratamento psiquiátrico.

Pedidos de terceiros

A maioria esmagadora dos entrevistados em risco para a DH, assim como a maioria dos profissionais envolvidos na realização do teste disse o pedido de teste feito por terceiros como companhias de seguro, patrões ou membros da família deveria ser negado. Esses pedidos não são raros. Cerca de 1/4 dos centros relatou terem sido solicitados para fazer o teste em indivíduos naquelas circunstâncias. Praticamente todos os pedidos foram negados.

Há um ponto de discórdia entre os centros de teste e os indivíduos em risco para a DH: se as crianças que estão prestes a serem adotadas devem ou não fazer o teste. Os centros de teste, unanimemente, recusaram fazer o teste nessas crianças pelas razões citadas acima. Do ponto de vista das pessoas em risco para a DH, porém, essas considerações parecem ser mais complexas e diferem das principais discussões sobre os testes em crianças. Uma família pode não adotar uma criança em risco para DH se recearem que a criança irá desenvolver a doença. Conseqüentemente, um resultado negativo no teste pode ajudar uma criança a ser adotada. Mas, o que acontece com a criança que teve resultado positivo no teste para o gene da DH? Isso levaria a mesma discriminação temida por adultos que tiveram resultados positivos para a doença? Os entrevistados em risco para a doença estavam divididos em relação a essa questão, comum pouco mais da metade dizendo que o teste deveria ser feito nessas circunstâncias.

Revelar o número de repetições CAG ou não?

As opiniões dos médicos diferem no que se refere a falar aos pacientes o número de repetições CAG. Muitos acreditam que os pacientes têm direito de ter essa informação, assim como têm o direito de saber o resultado de qualquer outro exame de laboratório. Outros acreditam que não existe nenhum benefício e sim um potencial para aumentar a ansiedade se os

pacientes ficarem sabendo o número exato de repetições. Algumas pesquisas, particularmente aquelas que envolvem novos tratamentos para a DH, exigem nem o sujeito nem o pesquisador saibam do número exato de repetições CAG para evitar preconceito. Os indivíduos que ficam sabendo do número exato de repetições podem ser excluídos de tais pesquisas. Porém, as respostas dos indivíduos em risco para a DH a essa pesquisa mostram que aqueles que ficaram sabendo do número de repetições CAG quiseram ter essa informação e que 1/3 daqueles que não ficaram sabendo teriam preferido saber. Entretanto, a pesquisa perguntou aos entrevistados se ter a informação poderia dificultar a participação deles em pesquisas futuras e testes clínicos.

Custo

Sessões de aconselhamento genético, testes psicológicos e/ou avaliações, exames neurológicos (se feitos) e taxas de laboratório estão incluídos nos custos do teste. O custo médio do teste em 1996, como indicado pela pesquisa de consumidor, era de 600 dólares, uma quantia que muitos profissionais acharam problemática.

Apesar disso, a maioria das pessoas preferem pagar à vista para evitar qualquer risco de discriminação em relação ao seguro e ao emprego. Alguns indivíduos que tiveram resultado negativo, para o gene da DH pediram reembolso às companhias de seguro. Contudo, essas reclamações posteriores ao fato podem ser negadas.

Seguradoras e Discriminação

A grande preocupação nas comunidades médicas e de DH é o risco de discriminação das seguradoras contra indivíduos que estão em risco para a DH ou que estão fazendo os testes genéticos. Essa possibilidade deve ser avaliada antes do teste.

O Health Insurance Portability Act de 1996 (o projeto de lei Kassebaum-Kennedy) protege os indivíduos inscritos em uma apólice de grupo contra essa discriminação genética por parte das companhias de seguros. Entretanto, ele não protege aqueles que não recebem seguro-saúde de seus patrões nem os salvaguarda contra outros tipos de discriminação por parte de companhias de seguro.

Não é de se surpreender, então, que 20% dos indivíduos que fizeram o teste da DH informou os resultados às suas companhias de seguro. Cinco indivíduos relataram problemas relacionados ao teste e quatro pessoas disseram que enfrentaram problemas no emprego quando fizeram o teste.

É possível que esses indivíduos tenham desenvolvido sintomas da DH que afetaram seus desempenhos no trabalho. Todavia, não foram dados detalhes dos problemas relacionados ao seguro e ao emprego.

Pesquisa recente sobre a repetição do CAG

A experiência coletiva do US HD GTG e grupos de pesquisa em outros países sugerem que em pessoas com até 35 anos as repetições CAG não desenvolverão sintomas de DH. Os indivíduos que tem um gene da DH com 36 a 39 repetições CAG podem ou não desenvolver os sintomas da DH dentro de um período normal de vida. Uma pessoa é considerada portadora da DH e mostra os sintomas da doença (se não morrer por outras causas mais cedo) se tiver 40 ou mais repetições CAG.

Estudos recentes mostram uma correlação entre o número de repetições CAG e a idade do começo da DH, mas certos fatores desconhecidos também contribuem para a idade do começo da doença. Consequentemente, não é adequado prever quando um indivíduo desenvolverá os sintomas da DH somente baseado no número de repetições CAG.

DH juvenil, que geralmente aparece na adolescência, é normalmente causada por 60 ou mais repetições CAG. Esse tipo de DH, que pode afetar crianças a partir dos dois anos de idade, é geralmente herdada de um pai/mãe que tenha DH. O aumento no número de repetições CAG, que pode acontecer quando um gene da DH é passado de pai para filho, é mais provável de ocorrer e frequentemente aparece em grande quantidade no esperma e no óvulo. Essa diferença na estabilidade das repetições CAG entre homens e mulheres também está presente em outras doenças causadas por repetições CAG.

Implicações em outras doenças

No início limitado às crianças, o teste genético agora é importante para indivíduos de todas as idades. Uma área em especial na qual o teste genético pode se tornar altamente útil é na área das doenças com início na fase adulta como câncer de mama, Mal de Alzheimer e outras. O teste genético pré-sintomático para DH foi disponibilizado bem antes do que para qualquer outra doença. O conhecimento adquirido a partir dessa experiência e obtido por meio dessas pesquisas vai mostrar-se útil para outras pessoas que forem fazer o teste genético.

Um dos resultados mais surpreendentes da pesquisa com indivíduos em risco para DH é que somente uma minoria dessas pessoas realmente procurou fazer o teste genético. Antes do

desenvolvimento do teste preditivo, as pesquisas indicavam que de 50 a 70% dessas pessoas estariam interessadas em fazer o teste genético. Agora que o teste está bastante acessível, porém, somente cerca de 1% daquelas pessoas em risco para a DH nos Estados Unidos fizeram o teste. Esse número pode não ser preciso, pois algumas pessoas que quiseram fazer o teste pré-sintomático podiam já ter desenvolvido os sintomas da DH quando o teste tornou-se disponível. Outras pessoas podem ainda estar pensando em fazer o teste. De fato, a maioria das pessoas em risco para a DH que não fizeram o teste disse: “No momento, decidi não fazer o teste”. Essa atitude é, talvez, melhor expressada nas palavras de uma pessoa: “Sinto que quando eu começar a desenvolver a doença (se desenvolver) aí então vou me preocupar. No momento, quero viver minha vida com felicidade e esperança. A esperança é que eu não tenha a DH ou se eu tiver, quando eu começar a mostrar os sintomas, vai haver algum tratamento para amenizar ou eliminar a doença”.

Talvez a lição mais importante para os médicos e outros profissionais é que nem todas as pessoas querem submeter-se ao teste pré-sintomático. Muitos médicos que estão acostumados a incorporar novos testes e tecnologias a suas práticas, equiparam o teste genético a outros testes de laboratório e não entendem porque as pessoas não querem tirar proveito de tudo isso.

Algumas conclusões importantes podem ser tiradas a partir das respostas dos indivíduos que escolhem se submeter ao teste. Mais da metade dos entrevistados acharam útil trazer um acompanhante. Encorajar os pacientes a levar um cônjuge ou um amigo como acompanhantes pode ser um procedimento facilmente incorporado aos protocolos de teste para qualquer doença. Outro aspecto dos procedimentos do teste que os entrevistados disseram ser importantes foi a relação entre as pessoas que fazem o teste e os profissionais envolvidos na realização desse. Apesar de mais pesquisas serem necessárias para verificar o que exatamente faz com que essa relação seja significativa, um sentimento em especial surgiu claramente: que um profissional que conheça o paciente deverá dar os resultados usando uma linguagem mais simples e menos técnica.

Conclusão

Os protocolos para o teste genético elaborados depois do Guia para o Teste Genético da DH não foram submetidos a uma análise rigorosa de custo-benefício, mas parece satisfazer as necessidades psico-sociais dos indivíduos em risco para a DH. Contato pessoal, aconselhamento genético antes do teste, a presença de um acompanhante que dê apoio, aconselhamento psicológico e avaliação dos sintomas da doença foram todos aprovados como partes dos procedimentos do teste. Porém, o custo e outras circunstâncias excepcionais relacionadas ao teste permanecem assuntos não resolvidos.

À medida que avançamos no novo milênio, o teste genético para doentes com início na fase adulta se tornará mais comum. Nossa esperança é que as lições aprendidas por meio dessa experiência com as pessoas que se submeteram ao teste genético e também com aquelas que fizeram o teste pré-sintomático da DH sejam úteis para outras pessoas que enfrentam problemas similares com outras doenças.

Sobre os autores

Elizabeth Gettig, Cientista médica, Diretora do Programa Universitário de Aconselhamento Genético, Professora Assistente de Genética Humana na Universidade de Pittsburgh e líder nacional em aconselhamento genético. Sua pesquisa foi amplamente publicada e inclui um capítulo de um livro recente intitulado “Aspectos Éticos em Exames e Testes Genéticos, Terapia Genética e Conduta Científica”. O envolvimento da doutora Gettig com a DH começou com seu estágio no Comitê de Combate a DH. Foi membro do Conselho Nacional da Sociedade Americana da DH e atualmente presta serviços no conselho local da Sociedade.

Martha Nance, Médica, Presidente do US HD GTG e neurologista da Clínica Park Nicolle em Minneapolis. A Dra. Nance é especialista em genética e neurologia. Trabalhou extensivamente com a comunidade da DH como Diretora da Clínica da DH no Centro Médico do Condado de Hennepin e como orientadora médica da sede de Minnesota.

William Seltzer, PhD, Diretor de Laboratório e de Garantia de Qualidade e Questões Regulatórias do Athena Diagnostics Inc. O Dr. Seltzer fez contribuições significativas para o avanço dos diagnósticos no campo da genética molecular. Ele é diplomata do Conselho Americano de Genética Médica.

Marilyn Wolff foi Diretora dos Programas Profissionais e Familiares na HDSA de 1994 a 1998.



São Paulo – SP – Brasil
Tel: (11) 3280-2248

Site: www.abh.org.br - E-mail: abh@abh.org.br