

REJANE SCOLARI REZENDE PAIVA

**O PERFIL PSICOSSOCIAL DO USUÁRIO DO TESTE
PREDITIVO PARA A DOENÇA DE HUNTINGTON
E AS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES**

CAMPINAS

2006

REJANE SCOLARI REZENDE PAIVA

**O PERFIL PSICOSSOCIAL DO USUÁRIO DO TESTE
PREDITIVO PARA A DOENÇA DE HUNTINGTON
E AS ATAXIAS ESPINOCEREBELARES**

*Tese de Doutorado apresentada à Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual
de Campinas para obtenção do título de Doutor em
Ciências Médicas, área de concentração Genética Médica*

ORIENTADOR: Prof^a D^a Íscia Lopes Cendes

CAMPINAS

2006

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

P166p Paiva, Rejane Scolari Rezende
O perfil psicossocial do usuário do teste preditivo para a doença de Huntington e as ataxias espinocerebelares / Rejane Scolari Rezende paiva. Campinas, SP: [s.n.], 2006.

Orientador: Iscia Lopes Cendes
Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Doenças degenerativas. I. Cendes, Iscia Lopes.
II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Título em inglês: The psychological profile of predictive test users for Huntington's disease and spinocerebellar ataxias

Keywords: • Neurodegenerative diseases

Titulação: Doutorado em Ciências Médicas

Área de concentração: Genética Médica

Banca examinadora: Profa. Dra. Iscia Lopes Cendes

Profa. Dra. Eny Maria Goloni Bertollo

Prof. Dr. Vitor Tumas

Profa. Dra. Vera Lucia Gil da Silva Lopes

Prof. Dr. Benito pereira Damasceno

Data da defesa: 11-12-2006

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Íscia Lopes Cendes

Membros:

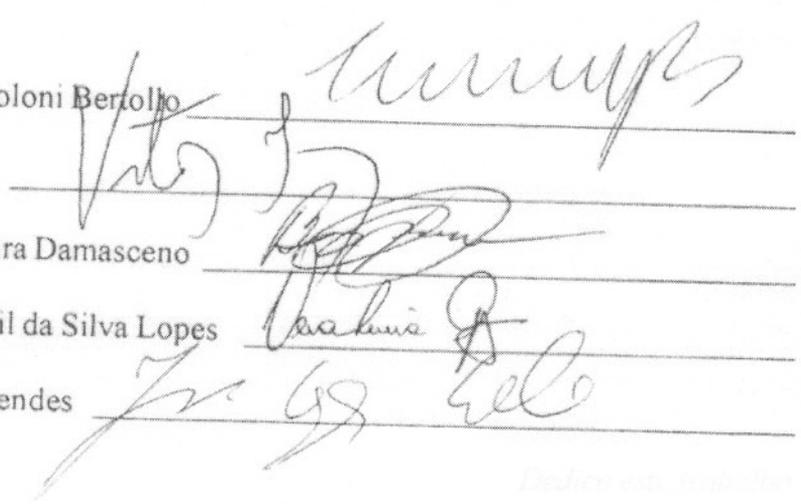
Prof.(a) Dr. (a) Eny Maria Goloni Bertollo

Prof.(a) Dr. (a) Vitor Tumas

Prof.(a) Dr. (a) Benito Pereira Damasceno

Prof.(a) Dr. (a) Vera Lúcia Gil da Silva Lopes

Prof.(a) Dr. (a) Íscia Lopes Cendes



200743188

Curso de pós-graduação em Ciências Médicas da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 11/12/2006

*Dedico este trabalho
ao meu filho,
Umberto,
por me fazer sentir
completamente realizada.*

AGRADECIMENTOS

Ao CNPQ pelo financiamento da pesquisa.

Aos usuários do Teste Preditivo, por permitirem que este estudo pudesse ser realizado.

À Profa. Dra. Íscia Lopes Cendes que confiou no meu trabalho e me deu condições para realizá-lo.

Aos Membros da Banca por enquicarem este trabalho com suas sugestões e presença.

Aos meus amigos do laboratório molecular, bem como do ambulatório de neurogenética pela convivência tão harmoniosa e feliz.

À minha família, especialmente ao meu marido e meu filho, pela presença constante, tornando meus dias mais intensos e cheios de realizações.

À minha grande amiga Andrea Alessio, pela cumplicidade, pela presença em todos os momentos, pelos ensinamentos e especialmente pela demonstração de amor em todas as coisas que realiza. Muito obrigada !!!

	<i>Pág.</i>
RESUMO	<i>x</i>
ABSTRACT	<i>xiii</i>
1- INTRODUÇÃO	16
1- Teste preditivo	17
1.1- TP: Técnicas e recomendações	18
1.2- Benefícios potenciais e impacto psicológico do TP	22
1.3- Motivação para a realização do TP X motivos para não realização	23
1.4- Risco de suicídio	24
1.5- Aspectos éticos	25
2- Testes preditivo para doença de Huntington e Ataxias Espinocerebelares	25
2.1- Doença de Huntington	26
2.2- Ataxias Espinocerebelares	29
2- OBJETIVOS	35
3- MATERIAL E MÉTODOS	37
3.1- Casuística	38
3.2- Método	39
4- RESULTADOS	43
5- DISCUSSÃO	56
6- CONCLUSÃO	63
7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

LISTA DE ABREVIATURAS

TP	Testes Preditivo
TD	Teste Diagnóstico
DH	Doença de Huntington
AECs	Ataxias Espinocerebelares

	<i>Pág.</i>
Tabela 1 Resultados dos Testes.....	47

	<i>Pág.</i>
Gráfico 1 Indivíduos interessados no TP que estavam em risco para DH e AECS.....	44
Gráfico 2 Tipos de Ataxias.....	44
Gráfico 3 Indivíduos que procuraram o serviço de TP.....	45
Gráfico 4 Por que os indivíduos interromperam o TP.....	46
Gráfico 5 Por que interrompemos o protocolo de alguns indivíduos.....	46
Gráfico 6 Doença Testada X Usuários do TP.....	48
Gráfico 7 Tipos de ataxias que foram testadas.....	48
Gráfico 8 O TP é importante para tomada de decisões?.....	49
Gráfico 9 O TP é importante para decidir sobre ter filhos?.....	50
Gráfico 10 Sentimentos em relação aos filhos X TP.....	51
Gráfico 11 Receios referentes ao TP.....	52
Gráfico 12 Resultados X sintomas.....	52
Gráfico 13 Sentimentos em relação aos familiares.....	52
Gráfico 14 Motivações para a realização do TP.....	53
Gráfico 15 O protocolo do TP é exigente e desagradável?.....	54
Gráfico 16 Ter apoio médico e psicológico foi relevante para realizar o TP.....	54
Gráfico 17 Usuários que retornaram para avaliação Pós teste.....	55

RESUMO

Com o avanço da genética molecular, hoje é possível detectar alterações genéticas específicas responsáveis por várias doenças, até mesmo antes de o indivíduo manifestar qualquer sintoma. Assim, testes genéticos podem ser realizados para a confirmação diagnóstica, o teste diagnóstico (TD) e para a realização de testes pré-sintomáticos ou teste preditivo (TP). Neste trabalho abordamos questões relacionadas ao TP, para dois grupos de doenças neurodegenerativas: a doença de Huntington (DH) e as ataxias espinocerebelares (AEC). Ambas são doenças degenerativas, progressivas, geralmente familiares, cujos sintomas se iniciam em idade variada entre a primeira e a quinta década de vida, cujas evoluções são lentas, levando ao óbito após 15 a 20 anos.

Nossos objetivos principais foram: a) determinar o perfil psicológico dos usuários do TP, b) conhecer as motivações que levam os indivíduos a realizarem o teste preditivo, c) avaliar psicologicamente estes indivíduos para determinar se os mesmos se encontram preparados para se submeterem ao teste molecular preditivo.

Procuraram o serviço para a realização do TP 38 indivíduos que tinham a confirmação molecular de um membro da família afetado pela DH ou AECs. A maioria (n=23) dos indivíduos interessados no TP, estavam em risco para a doença de Huntington e 40% (n=15) para ataxia. Sessenta e seis por cento (n=10) dos indivíduos em risco para ataxia tem história familiar e confirmação molecular para a Doença de Machado-Joseph.

Destes 38 indivíduos que procuraram o serviço, apenas 34% (n=13) concluíram o protocolo do TP e 50% (n=19) interromperam o mesmo. Para 16% (n=6) dos indivíduos que requisitaram uma consulta, o interesse foi obter informações referentes ao risco de transmissão, bem como a conduta para a realização do teste.

O objetivo dos usuários em realizar o TP foi para 38% (n=5), o planejamento familiar. Para 32% (n=4) receber o resultado do teste foi importante para reduzir a incerteza sobre ser portador da mutação e assim poder planejar o futuro sem a preocupação de desenvolver a doença neurodegenerativa presente em toda sua vida. Já para 23% (n=3) dos usuários do TP, a grande motivação foi querer descartar o risco para a prole e para 7% (n=1) o planejamento profissional foi questão a ser resolvida após o resultado do TP.

Com este trabalho pudemos concluir que os indivíduos que realizaram o TP estão com a vida afetiva, profissional e financeira estável. Além disso, não houve diferença nos resultados no que diz respeito às condições físicas e emocionais destes usuários que se submeteram a avaliação depois de conhecerem o resultado.

ABSTRACT

Recent advances in molecular genetics have made it possible to detect specific genetic alterations that are responsible for several diseases, even before the individual presents any symptoms. Hence, genetic tests such as the diagnostic test (DT) to confirm diagnosis and the predictive test (PT) or presymptomatic test can be performed. This study deals with the PT aspects of two neurodegenerative diseases: Huntington's disease (HD) and spinocerebellar ataxias (SCA). Both are degenerative, progressive, generally familial diseases with onset of symptoms between the first and fifth decade of life, progressing slowly to death after 15 to 20 years.

Our main objectives were: a) determine the psychological profile of PT users; b) study the reasons that lead individuals to undergo predictive testing; c) psychological assessment of these individuals to check if they are prepared to undergo molecular testing.

Thirty-eight individuals having a family member affected by HD or SCA came to this service for testing. Their ages ranged from 17 to 53 years, their educational levels were middle school, high school and university, 58% (22) were females. More than half of the individuals (n=23) interested in undergoing the PT presented a risk for Huntington's disease and 40% (n=15) for ataxia. Sixty percent (n=10) of the individuals with a risk for ataxia had molecular testing confirmation for Machado- Joseph Disease.

Only 34% (n=13) of the 38 individuals concluded the PT protocol, while 50% (n=19) did not. Sixteen percent (n=06) of the individuals who requested a consultation were only interested in information about risk of transmission and the test procedure. The test users presented a 38% risk for Huntington's disease and 62% (n=8) risk for ataxia. Fifty percent of the ataxia test users presented a risk for type 3 or Machado-Joseph disease.

In the case of 38% (n=5) of the users, their main purpose in performing the PT test was family planning. However, one individual already had a child, but wanted to plan a second child if he was not a carrier of the mutation responsible for the disease in his family. The test results were important for 32% (n=4) of these individuals because they cleared doubts about being mutation carriers, which meant they could plan the future without worrying about developing a neurodegenerative disease. In the case of 23% (n=3) PT users,

the main reason was to discard any risk in relation to their offspring and in the case of 7% (n=1), their professional planning could be done based on the results.

Hence, we can conclude that an organized protocol offering genetic counseling and pre-test services is needed so that individuals who would like to undergo the PT are able to evaluate the consequences of this test and their reasons for performing the test.

.

1- INTRODUÇÃO

1- Teste preditivo (TP)

Atualmente, com o avanço da genética molecular, é possível confirmar o diagnóstico clínico para doenças que não apresentam tratamento específico ou cura. A realização de testes moleculares diagnóstico (TD) de uma série de doenças é agora parte integrante do cuidado médico em várias situações (HUGGINS et al, 1990; LOPES-CENDES et al, 2000; EVANS et al, 2001; CONSTANTIN et al, 2005; ROLIM et al, 2006). No entanto, devido à ausência de medidas de prevenção, tratamento ou cura para um grande número dessas doenças, o resultado do TD nessas situações, em geral, não tem repercussões diretas no tratamento medicamentoso do paciente (LOPES-CENDES et al, 2000; EVANS et al, 2001). A maioria das alterações moleculares detectadas pelo TD confirma a existência de risco de recorrência em outros familiares. Dessa forma, o resultado deste teste poderá acarretar implicações indiretas em relação aos familiares do paciente (LOPES-CENDES et al, 2000).

A rápida evolução dos conhecimentos no domínio da análise do genoma humano faz com que hoje seja possível não só diagnosticar com enorme precisão um número cada vez maior de doenças genéticas, como também detectar indivíduos saudáveis que, mais tarde, apresentarão ou poderão apresentar uma doença hereditária ou uma suscetibilidade aumentada para certas doenças comuns da vida adulta. Tal fato tem trazido implicações éticas, psicológicas e sociais muito particulares (WEXLER, 1992; HARPER, 1997; CONSTANTIN et al, 2005; SMITH et al, 2005). A detecção de indivíduos saudáveis que poderão desenvolver uma doença hereditária no futuro é o objetivo do teste preditivo (TP) (HUGGINS et al, 1990; SEQUEIROS, 1992; WEXLER, 1992; MEISER et al, 2000; EVANS et al, 2001; LOPES-CENDES et al, 2001; TAYLOR, 2005; CONSTANTIN et al, 2005; ROLIM et al 2006).

Há uma distinção entre TP realizado para doenças monogênicas com alta penetrância, nas quais o risco do indivíduo portador da mutação vir a desenvolver a doença é alto e testes realizados para detecção de predisposição para o desenvolvimento de determinadas doenças complexas, nas quais a presença de mutação determina um risco aumentado em relação à população geral, mas não necessariamente implicará no desenvolvimento da doença no futuro (WEXLER, 1992; SAUNDERS et al, 1996; HARPER, 1997; EVANS et al, 2001).

A possibilidade da realização do TP para doenças genéticas influencia diferentes aspectos da saúde, com conseqüências psicossociais, éticas e profissionais muito específicas e complexas (SEQUEIROS, 1992; WEXLER, 1992; WAHLIN et al, 1997; DUDOKDE, 1997; BURGESS, 1997; LOPES-CENDES et al, 2001; BATES, 2005), principalmente quando se trata de doenças para as quais o tratamento específico não é ainda disponível (ALMQVIST et al, 1999; LOPES-CENDES et al, 2000; EVANS, 2001).

Trabalhos existentes em doenças neurodegenerativas apresentam e discutem a necessidade de uma atuação multi- e interprofissional para a avaliação desses pacientes, assim como a necessidade de um preparo adequado dos profissionais envolvidos no atendimento dessas famílias (SEQUEIROS,1992; WEXLER, 1992; DECRUYENERE, 1996; DUDOKDE, 1997; BURGESS, 1997; LOPES-CENDES et al, 2001). O TP para a doença de Huntington (DH) já conta com inúmeros estudos relatados na literatura e é usado com o modelo para discutir aspectos éticos do TP em doenças neurodegenerativas de início tardio para as quais não existe tratamento disponível (TAYLOR, 2004). Baseado nessas experiências prévias recomenda-se que profissionais treinados especificamente nessas tarefas sejam os responsáveis pela requisição e interpretação dos resultados. Desse modo, assegura-se que o profissional saberá reconhecer as peculiaridades e limitações dos testes e estará preparado para lidar com os conflitos éticos e psicossociais que possam surgir (SEQUEIROS, 1992; WEXLER, 1992; DUDOKDE, 1997; BURGESS, 1997; LOPES-CENDES et al, 2001).

1.1- TP: Técnicas e Recomendações

Primeiramente o TP foi inserido em alguns centros de pesquisa em 1983, quando o locus da DH já havia sido mapeado. Este estudo molecular era realizado através da análise de ligação, onde era necessária a participação de várias pessoas da família para que pudesse estabelecer o marcador genético que segregava em cada uma delas (SIMPSON et al,1993; KIMBERLY et al, 1995; DECRUYENAERE et al, 1996; TAYLOR e MYERS, 1997; ALMQVIST et al, 1997; ALMQVIST et al, 1999; MAAT- KIEVIT, 2000; BENJAMIN e LASHWOOD, 2000; BROUWER-DIDOKDEWIT et al, 2002; BATES, 2005; TASSICKER, 2005; RICHARDS e REA, 2005;

BERTRAM e TANZI, 2005). Neste período, a procura de pessoas em risco, para a DH, interessadas em realizar o TP era de 2%-16% (MAAT- KIEVIT, 2000; CHAPMAN, 2002).

Posteriormente, em 1993, quando foi identificado o defeito do gene responsável pela DH, o teste pôde ser feito de uma maneira tecnicamente mais simples e individualizado (MAAT- KIEVIT, 2000) ou seja, necessitando apenas do material genético da pessoa que se interessa em se submeter ao TP tornou-se possível realizar o teste molecular direto para a mutação e obter o resultado desejado (SIMPSON et al,1993; KIMBERLY et al, 1995; DECRUYENAERE et al, 1996; TAYLOR e MYERS, 1997; ALMQVIST et al, 1997; ALMQVIST et al, 1999; MAAT- KIEVIT, 2000; BENJAMIN e LASHWOOD, 2000; BROUWER-DIDOKDEWIT et al, 2002; BATES, 2005; TASSICKER, 2005; RICHARDS e REA, 2005; BERTRAM e TANZI, 2005). Com isso, houve um aumento na procura para a realização do TP variando na literatura internacional entre 57 a 84% dos indivíduos em risco (MAAT- KIEVIT, 2000; CHAPMAN, 2002). A variação na procura pelo TP pode ser atribuída a inúmeros fatores, mas percebe-se nitidamente diferenças entre países nos quais o serviço de saúde é estatal (maioria dos países europeus e Canadá) daqueles nos quais se baseia primordialmente na prática privada (EUA), sendo que nos primeiros existe uma tendência a maior procura pelo TP (MAAT- KIEVIT, 2000; CHAPMAN, 2002).

É hoje consenso mundial que, para a realização de qualquer TP, deve existir um protocolo organizado e estruturado para aconselhamento genético, avaliação e acompanhamento psicossocial pré e pós-teste, realizado por uma equipe multidisciplinar, na qual se incluam, preferencialmente, um geneticista clínico e um psicólogo, oferecendo ao usuário o suporte necessário para que haja uma melhor adaptação à sua condição pós-teste (BENJAMIN et al, 1994; BERESFORD, et al, 1996; SAUNDERS et al, 1996; WHO, 1997; LOPES-CENDES et al, 2001; BATES, 2005).

Recomendações internacionais para o TP foram preparadas e estabelecidas pelos grupos *International Huntington Association (IHA)* e *Working Group on Huntington disease of the World Federation of Neurology (WFN)* (SIMPSON e HARDING, 1993; ALMQVIST et al, 1997; BATES, 2005) sendo estas recomendações primeiramente publicadas em 1989 e revisadas em 1993 (Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease, 1994; BATES, 2005) são detalhadas a seguir:

Recomendações Internacionais para a realização do TP:

- Todos os indivíduos que desejam realizar o TP devem receber informação relevante e atualizada para que eles possam tomar a decisão informados e voluntariamente.
- A decisão de fazer o teste é uma escolha pessoal, não devendo ser considerado o desejo de terceiros como: família, amigos, médicos e outros.
- O teste é disponível somente em adultos (maioridade será de acordo com as leis do respectivo país)
- O participante apto a realizar o teste poderá fazê-lo independente de sua condição financeira.
- Os indivíduos que obtiverem o resultado do teste não poderão ser discriminados de maneira alguma.
- Deve haver um cuidado extremo quando um indivíduo é testado, mas outra pessoa em risco, da mesma família, não deseja realizar o teste (ex: filhos que manifestam os sintomas primeiro que os pais).
- Aconselhar a adiar a realização do teste aos usuários que demonstrarem condições psiquiátricas graves e encaminhá-los ao serviço de apoio.
- O teste não deve ser parte de uma investigação de rotina sem a permissão escrita do usuário.
- A apropriação do resultado do teste, bem como a apropriação legal do DNA estocado permanecerá do indivíduo que realizou o TP.
- Todos os laboratórios deverão ter padrões rigorosos para exatidão do resultado, além de terem no serviço aconselhadore genéticos e outros profissionais especializados.
- Os aconselhadore deveriam ser especificamente treinados para realizar o aconselhamento e fazer parte de um grupo multidisciplinar.
- Os usuários do TP deveriam ser encorajados a irem acompanhados por uma pessoa de sua confiança em todas as etapas do protocolo: pré-teste, entrega do resultado e pós-teste.

- O aconselhamento e o teste devem ser proporcionados dentro das unidades especializadas de aconselhamento genético que conheçam sobre as questões genéticas moleculares, sendo de preferência em departamentos universitários.
- O laboratório que realiza o teste não deve comunicar os resultados finais ao grupo de aconselhamento até que tais resultados sejam revelados ao usuário.
- Sob nenhuma circunstância deveria qualquer membro do grupo ou técnicos comunicar qualquer informação referente ao teste e seus resultados a terceiros sem a permissão por escrito do usuário.
- Somente em circunstâncias muito excepcionais o resultado do teste poderá ser informado aos membros da família se requisitado.
- Informar ao usuário sobre apoios e organizações sociais.
- O aconselhamento e o apoio psicossocial devem estar disponíveis antes do procedimento do teste.
- Os usuários devem ser informados de como é feito o teste
- As limitações do teste como: a taxa de erro, a possibilidade de um teste não informativo, etc.
- O aconselhador deve reforçar que embora seja possível saber se o usuário é portador do defeito genético, nenhuma informação prévia pode ser dada sobre a data de início ou sobre a gravidade dos sintomas e sua progressão.
- Deve ser tomado um cuidado particular com os indivíduos que acreditam apresentar sintomas precoces.
- Todas as questões devem ser discutidas, principalmente aquelas relacionadas à ausência ou presença do gene defeituoso, bem como a possibilidade de não fazer o teste.

1.2- Benefícios Potenciais e Impacto Psicológico do TP

A realização do TP pode levar a conseqüências psicológicas positivas ou não independente do resultado do teste (WAHLIN et al, 1997). De 10% a 15% dos indivíduos portadores ou não portadores sofrem algum desconforto psicológico como tristeza, desesperança, períodos de depressão e até mesmo sentimento de culpa em relação à possibilidade da transmissão da doença para os filhos (WAHLIN et al, 1997; ALMQVIST et al, 1999; DECRUYENAERE et al, 2003).

Para os indivíduos que tiveram um resultado positivo para a doença, os benefícios em realizar o TP podem ser considerados primeiramente a redução da incerteza podendo se preparar e preparar a família emocionalmente. Além disso, planejar e decidir o futuro em relação a ter ou não filhos, a vida financeira e profissional, bem como um melhor conhecimento da doença são conseqüências positivas observadas pelos usuários do teste. Em contrapartida, algumas reações adversas podem ser vividas pelos mesmos, como: uma reação emocional negativa tanto do usuário como da família ou mesmo tornar-se depressivo diante da necessidade de mudança nos planos e metas (MEISSEN et al, 1991; SMITH et al, 2005).

Já indivíduos com resultado negativo, ou seja, que não são portadores do gene responsável pela doença, podem apresentar dificuldades em se relacionar com os familiares em risco, até mesmo por sentimento de culpa e ainda ter como conseqüência adversa o ajuste da condição de não estar em risco para a doença (MEISSEN et al, 1991; SMITH et al, 2005).

Contudo, os estudos realizados com os usuários do TP têm mostrado que os indivíduos que realizam o teste e que se tornam cientes de sua condição genética, se beneficiam desta informação (CODORI e BRANDT, 1994; TIBBEN et al, 1997; DUDOD DE WIT et al, 1998; ALMQVIST et al, 1999; RICHARDS e WILLIAMS, 2004; TAYLOR, 2005) mesmo que esta traga inicialmente sentimentos de tristeza e desesperança (ALMQVIST et al, 1999; DECRUYENAERE et al, 2003), como foi citado no parágrafo anterior.

O fato de estar em risco de ser portador de uma doença genética, progressiva e que ainda não há como evitá-la, por si só já pode causar ansiedade sobre o futuro (DECRUYENAERE et al, 1996). Essa condição faz com que alguns destes indivíduos decidam sair da dúvida e conviver com a real condição genética.

De modo geral, os autores têm observado que os indivíduos que decidem realizar o TP demonstraram um funcionamento psicológico estável, preparados para qualquer efeito adverso, independente do resultado que receberam, positivo ou negativo (CODORI et al, 1994; MEISER e STEWART, 2001; BROUWER-DUDOKDEWIT et al, 2002).

Como foi colocado anteriormente, o TP tem o objetivo de identificar se os indivíduos em risco para uma doença genética têm ou não o defeito no gene em questão (WEXLER, 1992; SAUNDERS et al, 1996; HARPER, 1997; EVANS et al, 2001; LOPES-CENDES et al, 2001). Por outro lado, uma limitação deste teste é não poder dizer quando e como os sintomas poderão aparecer, além de não haver, caso o indivíduo seja portador da mutação de uma doença monogênica, uma medida preventiva para o não desenvolvimento da doença (EVANS et al, 2001). Por isso, este teste se torna tão complexo, uma vez informada a condição genética do indivíduo não há como reverter ou apagar o resultado obtido (TAYLOR, 2005). Assim, muitos estudos estão sendo realizados com o objetivo de avaliar o impacto psicológico do TP nos indivíduos assintomáticos, em risco para DH e AECs (SOBEL e COWAN, 2000).

O que parece estar claro é que o impacto psicológico do TP está mais relacionado ao preparo psicológico no pré-teste do que no resultado em si. A maioria dos estudos sugere que a diferença entre os portadores e não portadores da mutação é o tempo para o ajuste psicológico (MEISER et al, 2000; MEISER e DUNN, 2001; DECRUYENAERE et al, 2003).

1.3- Motivação para a realização do TP X Motivos para a não realização

A maioria dos usuários do TP são mulheres, com idade média de 37 anos (ALMQVIST et al, 1999; TAYLOR, 2005; SMITH et al, 2005) casadas ou com relacionamentos estáveis e com filhos (TAYLOR, 2005; SMITH et al, 2005).

De modo geral, esses indivíduos se sentem motivados a realizar o TP pela redução da incerteza, pela possibilidade de planejar o futuro em relação à procriação (CODORI e BRANDT, 1994; BURGESS et al, 1997; RICHARDS, 2004; TAYLOR, 2005; SMITH et al, 2005) à vida profissional e financeira, bem como esclarecer o risco para a prole (RICHARDS, 2004). A disponibilidade de suporte psicossocial e a experiência familiar que o usuário teve com a doença também parecem ser relevantes para a decisão de realizar o TP (TAYLOR, 2005).

Outro fator que pode ser um importante motivo para a realização do TP é a informação do resultado para os familiares (EVANS et al 2001, TAYLOR, 2005). Além disso, estar preparado para o início da doença ou conhecer sua condição genética para “aproveitar” melhor o fato de estar assintomático são motivos relatados pelos usuários do teste, ou ainda realizar o TP apenas para saber se é portador ou não da doença (MEISSEN et al, 1991).

Em contrapartida, alguns estudos revelam que 80-85% dos indivíduos em risco para doenças monogênicas com alta penetrância preferem não realizar o TP (MEISER et al, 2000; TAYLOR, 2005). Pode-se observar que os motivos que levam os indivíduos a não realizarem o TP incluem em a doença não ter um tratamento efetivo, preocupação com o impacto que o resultado positivo possa causar (CODORI et al, 1994; BURGESS et al, 1997; RICHARDS, 2004; TAYLOR, 2005), além do medo da discriminação no emprego e das seguradoras (CODORI et al, 1994; BURGESS et al, 1997; RICHARDS, 2004; TAYLOR, 2005; SMITH et al, 2005). As diferenças entre os indivíduos testados e não testados tem sido atribuídas à personalidade, crenças e atitudes dos mesmos (TAYLOR, 2005).

1.4- Risco de suicídio

Vários estudos têm revelado o risco de suicídio em indivíduos que são sintomáticos para uma doença genética que não tem disponível um tratamento curativo, como a DH. Não existem muitas pesquisas relacionadas à idéia suicida ou suicídio

propriamente dito para os indivíduos no estágio assintomático (GREIGHTON et al, 2003, PAULSEN et al, 2005). Porém, o que se observa nos poucos estudos sobre o assunto é que o índice de reações psiquiátricas graves, tais como internação, tentativas de suicídio e suicídios após a entrega do resultado do teste é baixo (DUDOKDEWIT ET AL, 1998; MAAT-KIEVIT et al, 2000; DECRUYENAERE et al, 2003), apesar de cerca de 15% dos usuários terem experimentado algum problema psicológico (DECRUYENAERE et al, 2003). Estima-se que em indivíduos em risco para uma doença genética o risco de suicídio é duas vezes maior que a população geral, porém isto não é observado em indivíduos que são usuários do TP.

1.5- Aspectos éticos

Os princípios de autonomia, consentimento informado, privacidade, confiabilidade e justiça são essenciais para qualquer discussão sobre ética envolvendo testes genéticos.

Discutir sobre ética é sempre importante, principalmente quando o assunto é referente a doenças e suas implicações. Muitos aspectos dos testes genéticos podem levar a dilemas éticos. Os testes genéticos criaram uma importante condição para avaliar o risco genético e o diagnóstico de algumas doenças. Contudo, alguns testes não identificam a mutação responsável pela doença podendo causar uma condição especial ou ainda um valor preditivo limitado, como no caso das doenças complexas. Estes testes podem não proporcionar toda a informação desejada pela família (LEA et al,2005).

2- Teste preditivo para doença de Huntington e Ataxias Espinocerebelares

No início dos anos 90 foi descoberta uma nova classe de mutações que são responsáveis por várias doenças neurológicas. Essas mutações são causadas pela expansão de trinucleotídeos, localizados em diferentes regiões codificantes de cada um dos genes responsáveis por essas doenças (RICHARDS et al, 1992; ROSS, 1995).

Existem várias doenças causadas pela expansão de trinucleotídeos, do tipo CAG, CTG ou GAA: a doença de Huntington (DH) (HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP, 1993), doença de Kennedy (LASPADA, et al, 1991), e as ataxias espinocerebelares com padrão de herança autossômico dominante ou recessivo (AECs) (ORR et al, 1993; KAWAGUCHI et al, 1994; KOIDE et al, 1994; PULST et al, 1996; ZHUCHENKO et al 1997; DAVID et al 1997). Todas essas doenças apresentam uma série de características em comum (ZOGHBI, 1996), como: a presença de variabilidade clínica importante, mesmo dentro de uma mesma família e morte neuronal por causas diversas e ainda não totalmente esclarecidas.

O maior avanço na análise do genoma humano tem sido a identificação de mutações de genes responsáveis por doenças de início tardio, antes mesmo que medidas terapêuticas sejam conhecidas (SALKOVSKIS et al, 1997; MEISER et al, 2000). Nas próximas décadas, espera-se que muitas outras mutações sejam detectadas através do Projeto Genoma Humano (MEISER et al, 2000).

Neste trabalho, enfocamos dois tipos de desordens neurológicas de início tardio com padrão de herança autossômico dominante: a DH e as AECs. As doenças de início tardio e sem perspectiva de tratamento, como a DH e as AECs, formam um quadro bastante complexo, pois acarretam ao paciente e sua família conseqüências específicas de ordem física, social, emocional e mesmo econômica, para as quais existe no momento uma preocupação mundial. Considerando a inexistência de medidas terapêuticas e o peso imposto às famílias por essas doenças, fica evidente que há necessidade de um adequado aconselhamento e acompanhamento médico e psicológico (BERESFORD et al, 1996; FANOS, 1997; LOPES-CENDES et al, 2001).

2.1- Doença de Huntington

A DH é a mais freqüente do grupo de doenças neurodegenerativas e uma das desordens neurológicas mais investigadas nas últimas décadas (HAYDEN, 1981; JORDE et al, 1994). Essa doença pode ser encontrada em todo o mundo, variando apenas a

taxa de prevalência, que pode ser alta como é observada em Maracaibo, na região da Venezuela, onde através de um marinheiro europeu afetado, o gene foi introduzido (KOROSHETZ e MARTIN, 1997). Em 1970, sua frequência era de 1,4 casos: 100.000 na maioria da população européia (RAMOS-ARROYO et al, 2005). Atualmente, esta estimativa aumentou para 4 a 10: 100.000 em diferentes populações (HAYDEN, 1981; JORDE et al, 1994; KOROSHETZ e MARTIN, 1997; TOTH et al, 1997; PAULSEN et al, 2005; RAMOS-ARROYO et al, 2005). Esta diferença tem sido atribuída ao avanço da genética molecular que vem possibilitando o diagnóstico da doença em indivíduos sem história familiar positiva e/ou com sintomas neurológicos atípicos para a DH. Segundo dados da literatura, a cada ano são identificados de 2 a 4 novos casos: 1.000.000 (RAMOS-ARROYO et al, 2005).

A DH é uma doença neurodegenerativa com padrão de herança autossômica dominante, ou seja, acomete homens e mulheres em todas as gerações, sendo necessário apenas que um dos pais seja afetado para que se tenha 50% de chance de transmissão da doença para cada filho (TAYLOR, 2005; TASSICKER, 2005; PAULSEN et al, 2005; RICHARDS e REA, 2005).

Os exames de neuroimagem na DH mostram uma perda neuronal que afeta os gânglios da base, particularmente núcleo caudado e putamen (KOROSHETZ e MARTIN, 1997) e as regiões corticais (DECRUYENAERE et al, 1996; KOROSHETZ e MARTIN, 1997; BERTRAM e TANZI, 2005). Essa perda neuronal pode levar a uma redução de cerca de 30% do peso total do cérebro e de 20 a 30% da área cortical. A incapacidade cognitiva é evidente nesta doença. As maiores dificuldades descritas envolvem a incapacidade no planejamento, desenvolvimento e execução das ações complexas, assim como, déficits de concentração e atenção (KOROSHETZ e MARTIN, 1997).

Esta é uma doença que se inicia tipicamente na idade adulta, geralmente entre 30 e 50 anos, mas pode ocorrer uma variabilidade tanto na idade que os primeiros sintomas aparecem, bem como nas manifestações clínicas (MEISSEN et al, 1991; DECRUYENARE et al, 1996; TIBBEN et al, 1997; CADENA et al, 1997; TAYLOR e MYERS, 1997; WAHLIN et al, 1997; 2000; MAAT-KIEVIT et al, 2000; RICHARDS & WILLIAMS, 2004; TASSICKER, 2005; TAYLOR, 2005; RICHARDS e REA, 2005).

Geralmente as manifestações clínicas são mais graves em pacientes com início precoce dos sintomas, antes dos 20 anos (HAYDEN, 1981; KOROSHETZ et al, 1993; KOROSHETZ e MARTIN, 1997) e de transmissão paterna (HAYDEN, 1981; KOROSHETZ et al, 1993). Casos de início tardio, após 60 anos, têm sido descritos e são geralmente muito menos graves (HAYDEN, 1981; KOROSHETZ et al, 1993; KOROSHETZ e MARTIN, 1997).

O quadro clínico da DH caracteriza-se por perda progressiva do controle motor e aparecimento de movimentos involuntários do tipo coréia (nome derivado da palavra grega que significa dança). Outros sintomas presentes são declínio cognitivo evoluindo para demência, desordens afetivas e alterações psiquiátricas como depressão, irritabilidade, sintomas obsessivos, agressividade, mudança de comportamento e humor (TIBBEN et al, 1993; CODORI et al, 1994; DECRUYENAERE et al, 1996; ROBITAILLE et al, 1997; TAYLOR et al, 1997; CADENA et al, 1997; SCOURFIELD et al, 1997; WAHLIN et al, 1997; BENJAMIN & LASHWOOD, 2000; BERRIOS et al, 2002; RICHARDS & WILLIAMS, 2004; TAYLOR, 2004; BATES, 2005; TASSICKER, 2005; PAULSEN et al, 2005; TAYLOR, 2005; RICHARDS e REA, 2005). O estado de depressão crônica é comum na DH e pode ser manifesta como tristeza, irritabilidade, sentimentos de desesperança e culpa o que pode levar o indivíduo a se afastar do convívio social.

Os sintomas iniciais podem se manifestar em qualquer uma destas áreas (TASSICKER, 2005). Os tratamentos sintomáticos podem ajudar alguns indivíduos em certos estágios da doença, contudo a mesma evolui sem nenhuma remissão para óbito entre 15 e 20 anos após o início dos primeiros sintomas (KOROSHETZ et al, 1993; CODORI et al, 1994; BENJAMIN et al, 1994; TOBIN et al, 1995; CADENA et al, 1997; WAHLIN et al, 1997; RICHARDS & WILLIAMS, 2004; BATES, 2005; TASSICKER, 2005; TAYLOR, 2005). Atualmente não existe nenhum tratamento específico, somente medidas paliativas para alguns dos sintomas (TAYLOR, 2004).

Em 1983 o gene responsável pela DH foi o primeiro a ser mapeado no cromossomo humano ainda sem a localização do gene (TAYLOR, 2005). Após dez anos de trabalho, em 1993 graças as tecnologias genômicas e ao mapeamento do gene, foi identificada (CADENA et al, 1997; SCOURFIELD et al, 1997; BENJAMIN et al, 2000; RICHARDS & WILLIAMS, 2004; BATES, 2005; TASSICKER, 2005; TAYLOR, 2005;

RICHARDS e REA, 2005) a mutação responsável pela doença determinada como sendo um aumento no número de repetição do trinucleotídeo CAG (BERRIOS et al, 2002) no gene *IT15* localizado na porção distal do braço curto do cromossomo 4 (GUSELLA et al, 1983; TIBBEN et al, 1993; CODORI et al, 1994; DECRUYENAERE et al, 1996; CADENA et al, 1997; LIMA E SILVA et al, 2000; MAAT-KIEVIT et al, 2000; RICHARDS & WILLIAMS, 2004 PAULSEN et al, 2005; TAYLOR, 2005; RICHARDS e REA, 2005). Até o momento, a função desse gene, bem como o defeito bioquímico responsável pela doença ainda permanecem desconhecidos.

2.2- Ataxias Espinocerebelares

As AECs formam um grupo heterogêneo de doenças degenerativas do sistema nervoso central (ARRUDA et al, 1997; CANELLA et al, 2001; SCHÖLS et al, 2004). Clinicamente, este grupo de doenças é caracterizado por disfunção cerebelar manifestada por sintomas como: ataxia de marcha, incoordenação e disartria. A herança genética é variável, sendo que nos casos de início mais precoce (antes da segunda década de vida) verifica-se geralmente um padrão de herança autossômica recessiva, enquanto que nos casos de início mais tardio, o padrão de herança é autossômico dominante (HARDING, 1984; SCHÖLS et al, 2004).

Os sintomas das ataxias espinocerebelares com padrão de herança autossômica dominante geralmente se iniciam na terceira ou quarta década de vida, sendo que o primeiro sintoma é a ataxia de marcha que pode progredir para incoordenação de membros. A doença ainda não tem tratamento específico ou cura (LOPES-CENDES et al, 2000; CANNELLA et al, 2001; BURKE et al, 2001). Ela evolui lentamente, com o paciente se tornando restrito ao leito após 10 a 15 anos do início dos sintomas e indo a óbito após 15 a 20 anos de evolução da doença, geralmente devido à pneumonia aspirativa decorrente de inatividade e disfagia (HARDING, 1986).

O avanço da genética molecular permitiu o diagnóstico preciso, nos casos de alguns tipos de ataxias, doenças até então pouco conhecidas. Com isso, hoje é possível explicar alguns dos fenômenos clínicos manifestos nesta doença, tais como: antecipação e fenótipos variáveis dentro da mesma família acometida (SCHÖLS et al, 2004).

Apesar da heterogeneidade clínica, algumas características são mais frequentes em determinadas formas autossômicas dominantes de AECs e podem oferecer evidências para o diagnóstico específico do tipo de AEC em questão, o que por sua vez auxilia na escolha do gene a ser investigado através do teste molecular para a confirmação diagnóstica (CANELLA et al, 2001). Até o momento 24 tipos de ataxias autossômicas dominantes foram identificadas, sendo que em 12 dessas doenças os genes envolvidos são conhecidos. Os subtipos AEC1, AEC2, AEC3, AEC6, AEC7 e AEC17, (SCHÖLS et al, 2004) são causadas pela repetição de trinucleotídeos CAG nos seus respectivos genes (CANELLA et al, 2001; SCHÖLS et al, 2004).

A identificação dos genes da ataxia, aumentam a probabilidade de que mecanismos patogênicos, essenciais causadores das AECs, possam se tornar mais aparentes. O esclarecimento desta patogenia poderá permitir o desenvolvimento de terapias para este grupo de doenças as quais até o momento só pode ser tratada sintomaticamente (SCHÖLS et al, 2004).

Como foi citado anteriormente, as AECs seguem um padrão heterogêneo e variam os subtipos em cada população (ARRUDA et al, 1997; CANELLA et al, 2001; SCHÖLS et al, 2004). Contudo, observa-se que a AEC3 é o subtipo mais comum em todo o mundo (SEQUEIROS 1993; SEQUEIROS e COUTINHO 1993; COUTINHO, 1994; SEQUEIROS, 1996; SILVEIRA et al, 1996). Isso também foi observado no nosso estudo, sendo que a grande maioria dos familiares que procuraram o nosso serviço para receber informações sobre o TP, bem como os que realizaram o mesmo, estão em risco para AEC do tipo 3. Por isso, segue abaixo uma descrição detalhada da doença de Machado-Joseph ou ataxia espinocerebar do tipo 3.

Doença de Machado-Joseph (DMJ) ou Ataxia Espinocerebelar do tipo 3

A primeira publicação (NAKANO et al, 1972) sobre a doença de Machado-Joseph (DMJ) descreve uma ataxia com herança autossômica dominante de início tardio associada à degeneração cerebelar progressiva e possível neuropatia periférica.

Todos os membros da família afetada eram descendentes de William Machado, nascido no extremo noroeste da ilha de São Miguel, no arquipélago dos Açores, pertencente a Portugal. Alguns de seus filhos migraram para Massachusetts no final do século XIX e deram origem a uma grande família com a doença nos Estados Unidos.

No mesmo ano foi publicado o caso de uma outra família (WOODS e SCHAUMBURG, 1972), também de origem açoriana e que residia em Massachusetts, cujos membros eram acometidos de uma doença autossômica dominante, porém com início mais precoce (entre 17 e 46 anos), que cursava com síndrome cerebelar, sinais piramidais e oftalmoplegia externa progressiva. O membro afetado mais antigo desta família era José Tomás, nascido na ilha de Flores em 1888 e emigrado jovem para o sudoeste de Massachussets. Dos seus nove filhos, sabe-se que cinco eram doentes, assim como dez de seus netos.

Em 1976, Rosenberg et al. descreveram uma terceira família açoriana da ilha de Flores e emigrada para a Califórnia. Os membros afetados desta família apresentavam um quadro extrapiramidal precoce caracterizado por distonia e rigidez, que estava associado a uma síndrome cerebelar. Tratava-se da família de Antone Joseph, nascido em 1815 e falecido em 1845, deixando sete filhos dos quais quatro eram afetados (ROSENBERG et al, 1978).

Com a identificação destas primeiras famílias, diferentes nomes foram propostos para a doença baseados em critérios étnicos, neuropatológicos, genéticos e outros. Em 1983, chegou-se ao nome de **Doença de Machado-Joseph** (Machado-a primeira/ Joseph-a maior família descrita) (Coutinho, 1994).

A primeira família não açoreana e não portuguesa a apresentar a doença foi uma família afro-americana da Carolina do Norte descrita em 1979 (HEALTON et al.). Desde então, muitas outras famílias sem ascendência portuguesa foram identificadas no Japão, China, Austrália, Índia, Espanha, França, Brasil, Holanda, Alemanha, Dinamarca, Noruega e Taiwan. Assim, atualmente, a DMJ é considerada a ataxia dominante mais freqüente em todo o mundo (SEQUEIROS 1993; SEQUEIROS e COUTINHO 1993; COUTINHO, 1994; SEQUEIROS, 1996; SILVEIRA et al, 1996).

Desde o início dos anos 80, vários grupos tentaram mapear o gene da DMJ. No entanto, somente em 1993 um grupo japonês descobriu que o gene se localizava perto da extremidade distal do braço longo do cromossomo 14 (TAKIYAMA et al, 1993). Posteriormente, este achado foi confirmado através de estudos genéticos de famílias portuguesas (SEQUEIROS et al, 1994) e americanas (TWIST et al, 1995).

Em 1994, outro grupo japonês identificou e clonou este gene e, com isso, concluiu que se tratava de um gene simples, com dois exons e um intron, e com uma seqüência repetitiva de CAG. Desta forma, a mutação genética presente nos pacientes com DMJ foi identificada como uma expansão deste triplete. A variabilidade do tamanho desta expansão por sua vez, pode explicar, em parte, a variabilidade da idade de início e da gravidade da doença. Em termos gerais, quanto maior a expansão do CAG, mais precoce a idade de início da doença e mais grave a sua evolução (COUTINHO, 1994; SEQUEIROS, 1996; ATSUSHI et al, 2002; KAWAI et al, 2004).

Os critérios diagnósticos para a DMJ são: padrão de herança autossômica dominante, idade de início tardio, ataxia cerebelar caracterizada por incoordenação motora e disartria, alteração de marcha e, em alguns casos, fasciculações em face e língua.

Os critérios de classificação dos subtipos clínicos DMJ são: (**Tipo 1**) pacientes com idade de início mais precoce e evolução mais grave da ataxia cerebelar, com sinais piramidais e extrapiramidais; (**Tipo 2**) pacientes com idade de início intermediária (média: 40 anos) com ataxia cerebelar, sem sinais piramidais e com ou sem sinais extrapiramidais e periféricos sutis; e (**Tipo 3**) pacientes com idade de início mais tardio (média: 46 anos) com ataxia cerebelar, com sinais periféricos importantes, porém com pouco ou nenhum sinal piramidal e extrapiramidal (COUTINHO, 1994; SEQUEIROS, 1996).

Finalmente, os exames de neuroimagem funcional (SPECT) dos pacientes com DMJ têm mostrado hipoperfusão nos lobos frontais, temporais e parietais (BOTEZ et al, 1991; ETCHEBEHERE et al, 2001) e gânglios da base, cerebelo e vérmis (ETCHEBEHERE et al, 2001). Já os exames de neuroimagem estrutural (RM) têm evidenciado atrofia principalmente dos lobos frontais e temporais (MURATA et al, 1998, ETCHEBEHERE et al, 2001), parietais (ETCHEBEHERE et al, 2001), ponte, cerebelo e vérmis (LOPES-CENDES et al, 1996; MURATA et al, 1998;

ETCHEBEHERE et al, 2001), olivas bulbares (LOPES-CENDES et al, 1996; ETCHEBEHERE et al, 2001) e tronco cerebral (LOPES- CENDES et al, 1996).

Embora a localização do gene (cromossomo 14q32.1) e a determinação do tipo de mutação genética (expansão do triplete CAG) bem como a descrição das manifestações clínicas-neurológicas e de neuroimagem na DMJ já estejam relativamente bem estabelecidas, o perfil cognitivo destes pacientes ainda permanece uma incógnita.

Num estudo sobre os déficits cognitivos nas AECs 1, 2 e 3/DMJ, BURK et al. (2003) verificaram disfunção executiva em pacientes com AEC1 quando comparados aos controles normais e aos outros tipos de AECs (2 e 3/DMJ). Encontraram ainda, déficits de memória verbal significativamente maiores nos grupos com AECs 1, 2 e 3/DMJ, do que no grupo controle normal. Já em outras quatro pesquisas que avaliaram os déficits cognitivos especificamente na AEC 3/DMJ, foram detectados: déficits na função atencional visual (MARUFF et al, 1996); disfunção executiva e comprometimento do funcionamento emocional, com sinais de ansiedade e depressão (ZAWACKI et al, 2002); disfunção visuo-espacial e construcional e déficits de fluência verbal, memória verbal e memória visual, que no entanto não estavam correlacionados com o tamanho da expansão de CAG, idade de início, duração da doença ou nível educacional (KAWAI et al, 2004). Em um único trabalho de Ishikawa et al. (2002), foram descritos sintomas de demência e delírio em pacientes com idade de início precoce e longa duração da doença. Estes pacientes apresentavam ainda, um tamanho muito maior da expansão de CAG do que a média comumente encontrada nos demais pacientes com a DMJ.

Apesar dos achados de neuroimagem indicarem um comprometimento dos córtices frontal, temporal e parietal, o que por si só já justificaria os déficits cognitivos relatados (atencionais, executivos e lingüísticos; mnemônicos; visuo-espaciais e construcionais; respectivamente), um comprometimento exclusivo do cerebelo também poderia justificar a presença de tais déficits. Neste segundo caso, a explicação seria a de que o acometimento do cerebelo levaria a uma interrupção da modulação cerebelar dos circuitos neurais que o conectam, via ponte, com os córtices pré-frontal, parietal superior e temporal superior. Paralelamente a interrupção destas conexões cerebelares, poderia ainda ocorrer uma interrupção na circuitaria córtico-talamo-gânglios da base (BURK et al, 2003; KAWAI et al, 2004).

Assim, além de serem poucos os estudos que buscaram avaliar o desempenho cognitivo desta população, os seus achados não são muito consistentes e levantam suspeita de envolvimento de diferentes circuitarias cerebrais. Por estes motivos, nenhum consenso a respeito da disfunção cognitivo característica da DMJ foi estabelecido até o presente momento (KAWAI et al, 2004).

2- OBJETIVOS

Objetivo Geral

O objetivo geral desta pesquisa foi determinar o perfil psicossocial dos usuários do teste preditivo para a doença de Huntington e as ataxias espinocerebelares.

Objetivos específicos

- a) Conhecer as motivações que levam os indivíduos a realizarem o teste preditivo;
- b) Determinar se estes se encontravam preparados para se submeterem ao teste molecular preditivo por meio de avaliação psicológica;
- c) Determinar o impacto do TP no período pós-teste por meio de avaliação psicológica.

3- MATERIAL E MÉTODOS

O ambulatório de Neurogenética foi iniciado em agosto de 1997 e operacionalizado às segundas e sextas feiras, nos períodos matutino e vespertino respectivamente, no segundo andar do Hospital das Clínicas da Universidade Estadual de Campinas. Também neste ambulatório realizei e concluí meu trabalho de doutorado sob a supervisão da Prof^a Dr^a Íscia Lopes Cendes, coordenadora do referido ambulatório.

3.1- Casuística

A amostra foi composta por 38 indivíduos, sendo que destes, apenas 13 concluíram o protocolo e realizaram o teste.

Os usuários do TP foram indivíduos que tinham a confirmação molecular de um membro da família afetado pela DH ou AECs. Os critérios de inclusão e de exclusão, relacionados abaixo, são aqueles considerados para a realização do protocolo do TP. A participação dos usuários deste teste foi espontânea e o sigilo das informações estritamente mantido.

Critérios de Inclusão:

- a) indivíduo maior de 18 anos;
- b) ser legalmente capaz de responsabilizar-se por seu consentimento para a realização do teste;
- c) disponibilidade de um indivíduo na família para a confirmação da mutação.

Critérios de Exclusão:

- a) indivíduo que já apresenta sintomas clínicos;
- b) indivíduo com desordens psiquiátricas sérias;
- c) indivíduo que faz uso abusivo de álcool ou drogas alucinógenas.

3.2- Método

Os usuários do teste foram orientados de que o protocolo para a realização do TP contava com avaliação pré-teste, entrega do resultado e avaliação pós-teste. A seguir, está descrito de forma detalhada cada etapa deste protocolo.

3.2.1- Avaliação Pré-Teste

1ª Sessão

A primeira sessão teve como objetivo fornecer informações sobre a confiabilidade e privacidade das informações, além de enfatizar que a participação deveria ser voluntária, podendo se retirar a qualquer momento sem que isto implicasse em prejuízo para o seu acompanhamento médico futuro. Esta consulta contou com a presença da médica geneticista que abordou temas como:

- Hereditariedade.
- Evolução da doença e sintomas mais frequentes.
- Estrutura do protocolo de consultas e delineamento do estudo.
- Forma de coleta da amostra de sangue.
- Natureza e limitações do TP.
- Confiabilidade dos resultados.
- Diferentes possibilidades de resultados (aumento ou diminuição de risco) e suas implicações.
- Estabelecer a agenda inicial de trabalho.

2ª Sessão

De modo geral, após quinze dias da primeira consulta o usuário retornava para iniciar a avaliação para o TP. Inicialmente, era feita uma entrevista geral contando com: a) nome; b) número do registro do pacientes (HC); c) data de nascimento; d) idade; e) sexo; f) estado civil; g) grau de escolaridade; h) profissão; i) ocupação atual; j) atividades diárias; k) religião; l) heredograma.

3ª Sessão

Neste momento os testes eram aplicados visando auxiliar na compreensão das condições físicas e emocionais dos usuários. Os testes utilizados foram:

- a. **Wechsler Adult Intelligence Scale - Revised (WAIS-R) - subtestes: Cubos e Vocabulário** (BROOKER e CYR, 1986): determinação do QI estimado (em anexo).
- b. **Bateria Fatorial CEPA** (WEIL e NICK, 1971): Teste de inteligência não verbal- INV- Fator G- Forma C: este teste é indicado para medir o desenvolvimento mental (em anexo).
- c. **Self Report Questionnaire (SRQ-20)** (HARDING et al, 1980): é um instrumento para a detecção de distúrbios psiquiátricos em população de pacientes não psiquiátricos. Este questionário conta com 20 questões, onde os usuários respondiam sim ou não. A nota de corte é sete ou mais respostas afirmativas (em anexo).
- d. **Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)** (ZIGMOND e SNAITH, 1983): esta escala é dividida em duas subescalas: de ansiedade e depressão, sendo aplicada em pacientes de serviços não psiquiátricos para detectar sinais de transtornos afetivos. Contém 14 questões de múltipla escolha com pontuação global de 0 a 21(em anexo).
- e. **IDATE** (SPILBERGER, 1971): é um questionário que avalia a ansiedade-traço, ou seja, como o indivíduo se sentia no momento da avaliação e a ansiedade-estado, como o mesmo se sente geralmente. Cada parte conta com 20 afirmações. Os escores podem variar de 20 a 80 pontos para cada parte. Sendo que quanto mais baixo apresentarem os escores menor será o grau de ansiedade (em anexo).

f. **Questionário de aceitação do TP:** Trata-se de uma adaptação do questionário de *Pau, C in: Sequeiros, J O Teste Preditivo da doença de Machado-Joseph. Porto 1996-Portugal*. Foi aplicado durante entrevista individual e semi estruturada, como fonte primária no transcorrer do protocolo do TP em três momentos distintos: **a)** com o intuito de obter dados pré-teste; **b)** no pós-teste imediato, em uma semana após o resultado do TP; e **c)** num pós-teste tardio, em seis meses após o resultado do TP. Optamos por sua aplicação verbal com intuito de oferecer maior oportunidade de manifestação, acreditando - se em uma maior riqueza de expressão através da comunicação verbal, favorecendo a abordagem qualitativa (em anexo).

Sessões posteriores:

A aplicação dos testes, bem como as sessões para discutir as preocupações e conflitos significativos identificados anteriormente (durante acompanhamento pré-teste), foram realizadas quinzenalmente durante o tempo necessário para cada usuário do TP, variando de 5 meses a 1 ano.

Coleta de sangue

Assim que o usuário demonstrou estar apto para a realização do teste molecular e desejou fazê-lo, foi realizada a coleta de sangue e marcada a data da consulta para a entrega do resultado. O tempo previsto para a entrega do mesmo foi de aproximadamente dois meses. O teste molecular foi realizado no Laboratório de Genética Molecular do Departamento de Genética Médica, FCM-UNICAMP, sob supervisão da Prof^ª.Dr^ª.Ischia Lopes Cendes, conforme as recomendações internacionais.

3.2.2- Entrega do Resultado

O usuário foi orientado para vir acompanhado, mas podendo entrar sozinho para a consulta se assim preferisse. O resultado foi entregue por escrito pela médica geneticista, no início da sessão, de forma clara e objetiva.

Após a entrega do resultado, o usuário teve a oportunidade de ficar sozinho ou com o acompanhante para poder expressar seus sentimentos em relação ao resultado. Posteriormente foi oferecida uma sessão de atendimento psicológico independente do resultado do teste.

3.2.3- Avaliação Pós-Teste

O usuário foi orientado de que o acompanhamento pós-teste seria realizado no período de um ano. Esta avaliação foi marcada para após uma semana da entrega do resultado, assim como um mês, dois meses, seis meses e um ano depois da entrega do mesmo.

A avaliação pós-teste teve como objetivo avaliar como o usuário se sentiu em relação ao resultado do teste, possibilitando rever as mudanças que aconteceram e as estratégias que poderiam ser adotadas para lidar com esta nova condição. Além disso, neste momento foi oferecido o acompanhamento psicológico independente do resultado. Nesta etapa a aplicação dos testes foi repetida, bem como a aplicação do questionário de aceitação do TP.

4- RESULTADOS

Quem são os indivíduos que procuraram o serviço do TP?

Procuraram o Ambulatório de Neurogenética para a realização do TP, 38 indivíduos (22 do sexo feminino) com idade entre 17 e 55 anos (m: 36 anos) e tempo de escolaridade entre 2 e 16 anos (m: 10,7 anos). A maioria destes indivíduos era casada (68%) e tinha filhos (58%). Todos tinham formação religiosa, porém apenas 16% eram praticantes de alguma religião ou filosofia espiritual.

Mais da metade (60%) dos indivíduos interessados no TP estavam em risco para a DH e 40% para AECs (Gráfico 1). Destes indivíduos em risco para AECs, 66% tinham história familiar e confirmação molecular na família para Doença de Machado-Joseph ou AEC do tipo 3 (Gráfico 2).

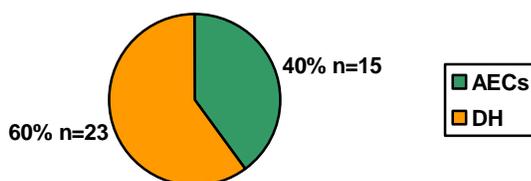


Gráfico 1- Indivíduos interessados no TP que estavam em risco para DH e AECs.

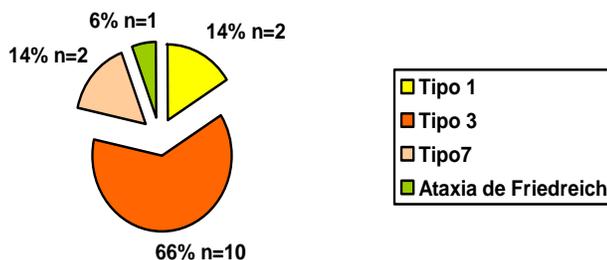


Gráfico 2- Tipos de ataxias para as quais os indivíduos interessados no TP estavam em risco.

Destes 38 indivíduos que procuraram o serviço: 16% o fizeram apenas com o objetivo de obter informações sobre os procedimentos para a realização do TP e os riscos de transmissão da doença; 50% interromperam o protocolo durante o processo de avaliação; e 34% concluíram o teste (Gráfico 3).

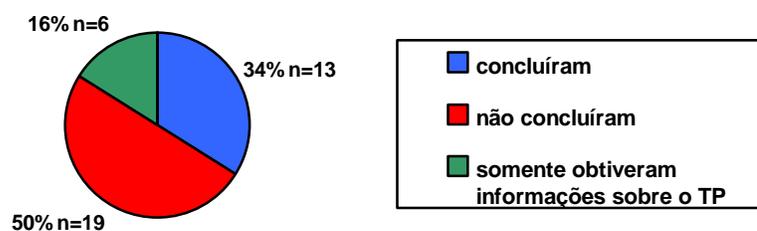


Gráfico 3- Indivíduos que procuraram o serviço para a realização do TP.

A interrupção do protocolo do TP

Duas situações levaram os indivíduos à não concluírem o protocolo para a realização do TP.

A primeira delas foi por opção dos próprios indivíduos, que interromperam o protocolo sem informar o motivo da desistência (42%) ou não puderam comparecer as consultas para avaliação (11%) (Gráfico 4).

Já a segunda foi por opção da equipe de profissionais, que identificou a necessidade de encaminhar alguns indivíduos para atendimento psiquiátrico (16%) ou psicológico (10%). Durante o processo de avaliação, eles demonstraram não estarem preparados para obterem o resultado do teste. Em outros casos, a equipe considerou inviável a execução do protocolo devido ao fato dos indivíduos não terem a confirmação molecular na família ou algum familiar afetado disponível para a realização do teste diagnóstico (16%). E finalmente, durante o protocolo de avaliação do TP, um único indivíduo reconheceu apresentar sintomas da doença e mostrou-se preparado para fazer o teste molecular diagnóstico (5%) (Gráfico 5).

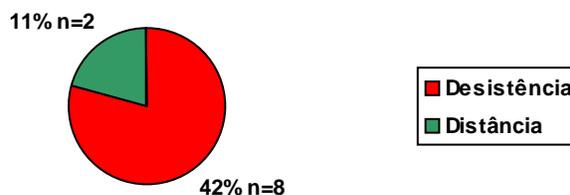


Gráfico 4- Por quê os indivíduos interromperam o protocolo para a realização do TP?

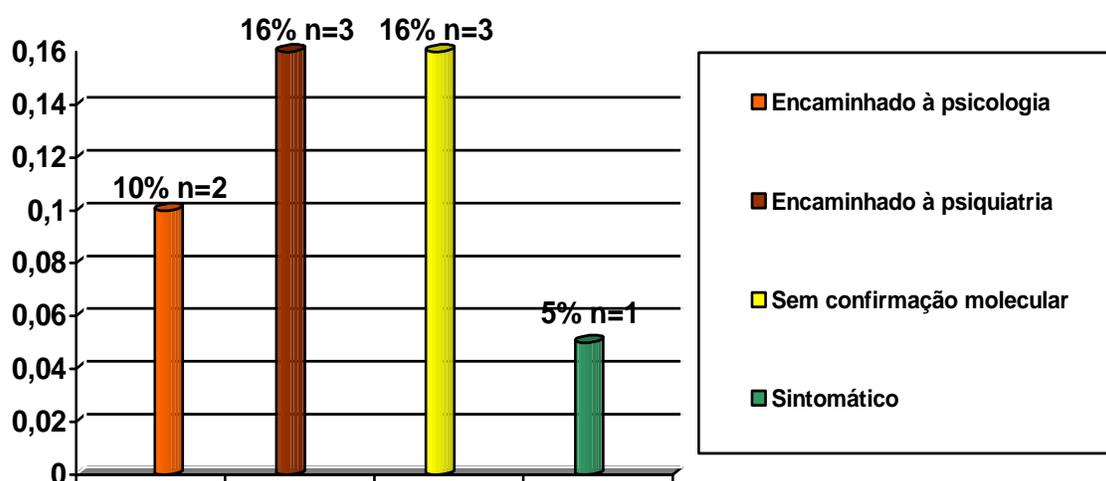


Gráfico 5- Por que interrompemos o protocolo de alguns indivíduos?

A conclusão do protocolo do TP

Participaram e concluíram o protocolo do TP 13 indivíduos (8 do sexo masculino) com idade entre 25 e 55 anos (m: 37 anos) e tempo de escolaridade entre 2 e 16 anos (m: 10,8). A maioria dos indivíduos era casada (92%) e tinha filhos (54%). Todos tinham formação religiosa, e praticamente à metade destes (46%) eram praticantes de alguma religião ou filosofia espiritual.

Os resultados dos testes de QI estimado (WAIS-R) e de Inteligência Não-Verbal (INV) obtidos pelos usuários do TP situaram-se na faixa média, não havendo nenhum caso de rebaixamento do nível intelectual na amostra (Tabela 1).

Quanto aos resultados do questionário para rastreamento de morbidade psiquiátrica (SQR-20), todos os usuários apresentaram boas condições físicas e emocionais e ausência de sintomas que sugerissem distúrbios psiquiátricos. Numa investigação mais detalhada sobre ansiedade e depressão (HAD) não foram detectados sinais indicativos de transtornos afetivos. Já o questionário de ansiedade (IDATE), que avaliava tanto como o usuário se sentia geralmente (ansiedade-traço) quanto como se sentiam no momento da realização do protocolo (ansiedade-estado), os resultados obtidos indicaram um grau mediano de ansiedade em ambas as partes do teste (Tabela 1).

Dentre estes 13 usuários do teste, 38% estavam em risco para DH e 62%, para AECs (Gráfico 6). Cinquenta por cento dos usuários que foram testados para ataxia estavam em risco para a doença de Machado-Joseph ou AEC do tipo 3 (Gráfico 7).

Tabela 1- Resultados dos testes

	Idade (anos)	Escolaridade (anos)	WAIS-R			IDATE		
			(<i>QI</i> <i>estimado</i>)	INV	SQR -20	HAD	Ansiedade - traço	ansiedade - estado
U1	31	16	100	95	0	2	33	35
U2	30	11	106	90	1	2	40	39
U3	25	11	108	90	1	1	46	47
U4	27	10	89	80	2	3	55	42
U5	33	15	103	99	1	5	44	39
U6	31	15	97	90	2	2	42	45
U7	42	16	111	75	0	3	40	38
U8	33	11	97	90	2	2	40	41
U9	39	4	89	90	0	2	38	34
U10	41	4	94	80	2	3	37	45
U11	53	2	100	70	1	4	48	48
U12	55	11	97	80	2	6	47	42
U13	49	15	123	95	0	6	33	36
média	37,61	10,84	101,07		1,07	3,15	41,76	40,84
mínima	25	2	89		0	1	33	34
máxima	55	16	123		2	6	55	48

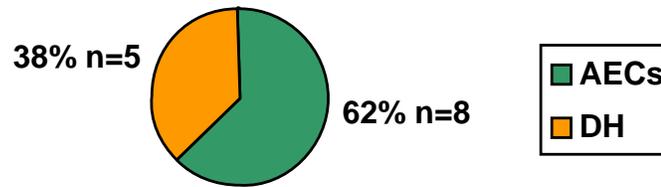


Gráfico 6- Doença testada X Usuários do TP

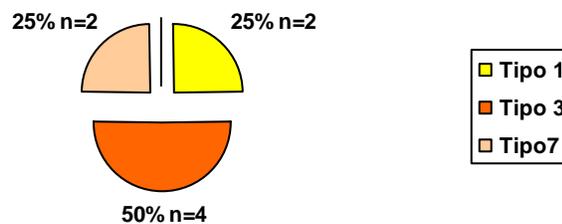


Gráfico 7- Os tipos de ataxias que os usuários do TP foram testados.

A importância da utilização do TP para os usuários

Observamos também que a realização do TP é importante para os usuários tomarem decisões: (1) para 30% dos usuários a realização do teste é importante para decidir sobre casamento e profissão, (2) já para 38% dos indivíduos a realização do TP é importante para decidir sobre estudos, e ainda (3) para 54% dos mesmos o importante é decidir sobre fatores financeiros (Gráfico 8).

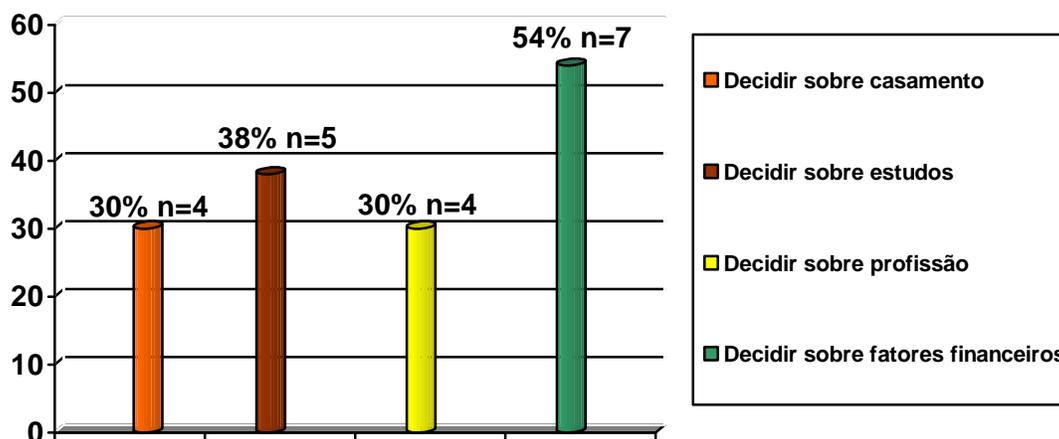


Gráfico 8- Realizar o TP é importante para tomadas de decisões?

A importância da utilização do TP para os usuários em relação aos filhos

A maioria dos usuários do TP tem filhos. Contudo gostaríamos de conhecer a opinião de todos sobre a importância da realização do TP para decisão de ter filhos. Com isso, observamos que não houve diferença nesta questão entre os usuários com ou sem filhos. Para 70% dos usuários o resultado do teste é fundamental para esta decisão (Gráfico 9). Os indivíduos que realizaram o TP e que já tem filhos (62%) referem à importância do mesmo por hoje já ser possível saber com certeza o risco de transmissão para a prole podendo procurar uma outra forma de exercer a paternidade ou maternidade caso seja portador da doença que acomete a família. Para muito dos usuários que não tem filhos, o objetivo de fazer o teste é justamente decidir sobre ter ou não filhos e com isso planejar a maneira de como realizar esse desejo.

Para os usuários do TP outro fator importante para obter esse resultado é poder informar os filhos sobre a doença e o risco de cada um. Esse dado também foi referido por todos os usuários (com ou sem filhos) que acreditam que esta informação é essencial para os projetos futuros dos filhos.

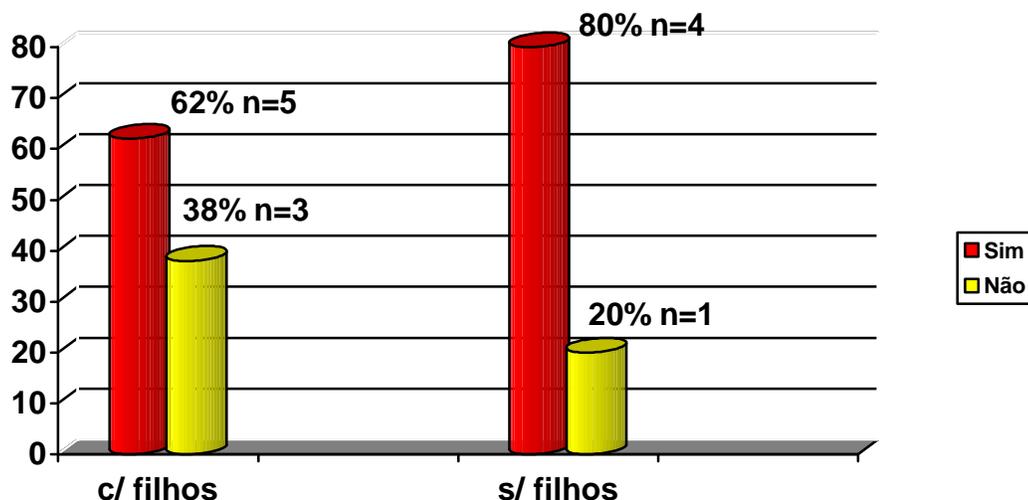


Gráfico 9- Realizar o TP é importante para decidir sobre ter filhos?

Neste estudo avaliamos também se os usuários do TP acreditam que o risco de transmissão da doença para os filhos é alto. Pudemos perceber que não há diferença de opinião entre os usuários com ou sem filhos. Oitenta e oito por cento e 100% respectivamente relataram que o risco de transmissão da doença é elevado. Em relação ao sentimento de culpa pela possível transmissão, os usuários que tem filhos não demonstraram preocupação relacionada a esta questão. Em contrapartida, os usuários que não tem filhos referiram que provavelmente se sentiriam culpados pela transmissão da doença. Quanto à possibilidade dos filhos realizarem o TP caso seja o desejo dos mesmos, os usuários tiveram a mesma opinião. Ambos gostariam que os filhos realizassem o TP caso continuassem em risco para a doença testada (Gráfico 10).

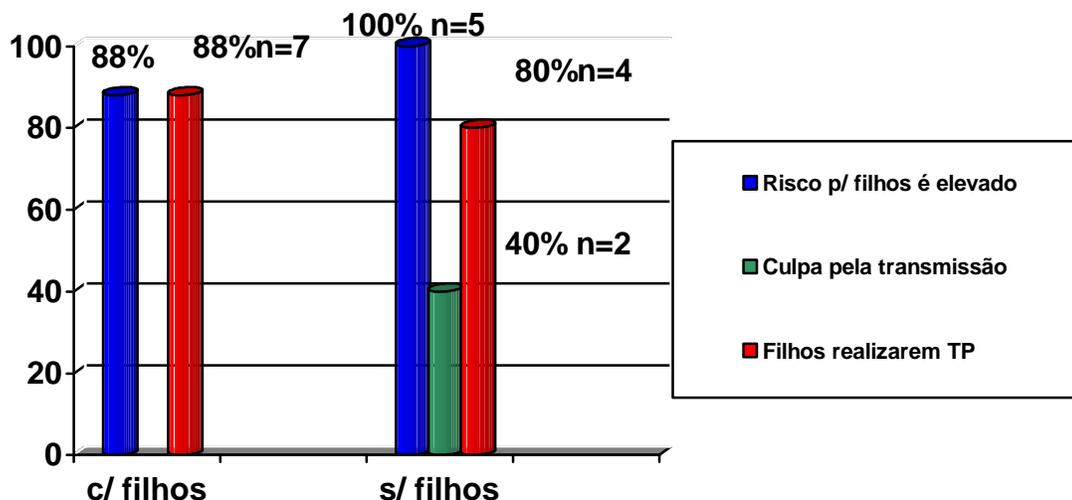


Gráfico 10- Sentimentos em relação aos filhos X TP

Receios referentes à realização do TP

Verificamos que apesar de alguns usuários relatarem que sentem receios referentes à realização do TP, pôde-se perceber que a grande maioria se sente confortável em fazê-lo. Pois apenas 15% dos indivíduos relataram preocupação em saber o resultado, bem como contar o resultado para a família. Outra preocupação para 15% destes indivíduos é a dificuldade em relação ter um emprego ou ainda problemas com a seguradora. Um único usuário demonstrou receio de que a realização do TP possa atrapalhar seu futuro (Gráfico 11). Também apenas 7% (n=1) dos usuários, relatou que caso o resultado do teste fosse positivo, ele procuraria sintomas com frequência. Em contrapartida, a grande maioria (84%) acreditava o resultado para a mutação testada seria negativo (Gráfico 12). Os usuários relataram que o resultado do teste não poderá interferir em sua vida afetiva ou social.

Uma situação que aflige 30% dos usuários do teste é o sentimento de culpa que possam ter em relação aos outros familiares em risco, caso o seu teste para a mutação venha negativo (Gráfico 13). Para estes indivíduos, esse sentimento foi relatado algumas vezes durante a realização do protocolo. Geralmente, essa preocupação era comentada em relação a membros que não gostariam de realizar o teste ou ainda com familiares mais jovens.

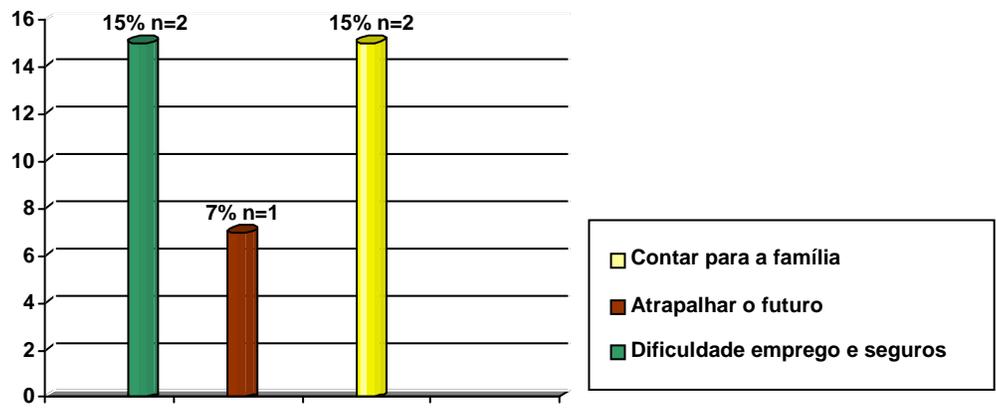


Gráfico 11- Receios em relação à realização

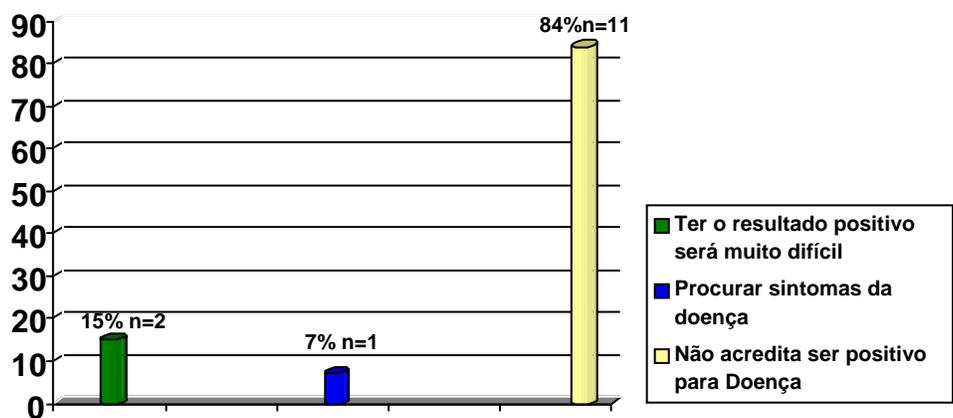


Gráfico 12- Resultado X Sintomas

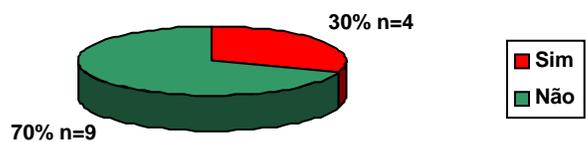


Gráfico 13- Sentimento de culpa em relação aos outros familiares caso não seja portador da mutação

Motivos para a realização do TP

O objetivo dos usuários em realizar o TP foi para 38%, o planejamento familiar, sendo que um deste já tinha filho, porém gostaria de planejar outro caso não fosse portador da mutação responsável pela doença de sua família. Para 32% receber o resultado do teste foi importante para reduzir a incerteza sobre ser portador da mutação e assim poder planejar o futuro sem a preocupação de desenvolver a doença neurodegenerativa presente em toda sua vida. Já para 23% dos usuários do TP, a grande motivação foi querer descartar o risco para a prole e para 7% o planejamento profissional foi questão a ser resolvida após o resultado do TP (Gráfico 14).

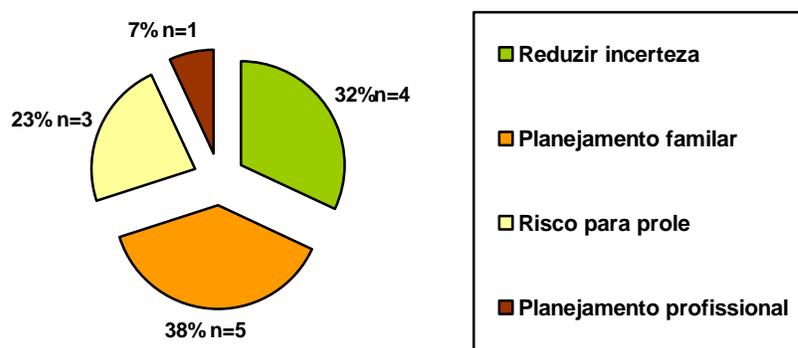


Gráfico 14- Motivação para a realização do TP

Questões relacionadas ao protocolo do TP

O TP tem um protocolo extenso para o usuário poder decidir se realmente é o momento de obter uma informação importante para o indivíduo e sua família. Porém, a maioria (70%) dos usuários deste teste demonstrou inicialmente resistência em relação a este protocolo, acreditando que não há necessidade de tanto cuidado (Gráfico 15). Para 62% dos usuários do teste o fato do protocolo contar com apoio médico e psicológico não foram relevantes (Gráfico 16).

Contudo quando encerramos o TP, estes mesmos usuários relataram o quanto se faz necessário um protocolo cauteloso, bem como a necessidade de um tempo para poder refletir profundamente as razões de se fazer este teste e obter um resultado que na prática poderá não ter um benefício direto. Por isso, especialmente para 13% dos indivíduos que procuraram o serviço, foi fundamental este preparo pré- teste. Uma vez que estes solicitaram e receberam do médico uma requisição para a realização do teste em laboratório comercial. Contudo, quando se depararam com a seriedade de se submeter a este risco, preferiram aderir ao protocolo se sentindo mais seguros. Todos os usuários (n=13) do que participaram do nosso estudo, acreditam que o teste molecular preditivo é 100% seguro.

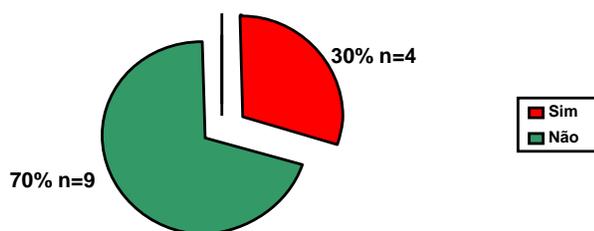


Gráfico 15- Realizar o TP é desagradável?

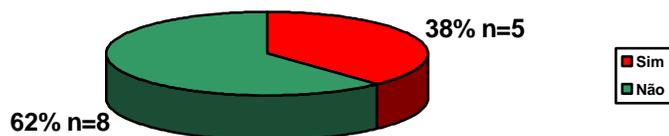


Gráfico 16- Ter apoio médico e psicológico foi relevante para a decisão de realizar o TP?

Resultados da avaliação Pós-Teste

Seis usuários, independente do resultado do teste molecular, retornaram para avaliação pós teste (46%) (Gráfico 17). Assim, pudemos reaplicar os testes, bem como o questionário de aceitação do TP. Com isso, pudemos perceber que não houve diferença nos resultados no que diz respeito às condições físicas e emocionais destes usuários que se submeteram a avaliação depois de conhecer o resultado. Observamos ainda que não tiveram sinais que indicassem transtornos afetivos, como também não observamos um aumento no escore referente ao grau de ansiedade. Além disso, as considerações referentes à realização do TP foram as mesmas, ou seja, a opinião destes usuários em relação a importância do teste para tomada de decisões, os receios relacionados ao mesmo, bem como os motivos que os levaram a realizá-lo se mantiveram, não houve diferença nas respostas deste questionário.

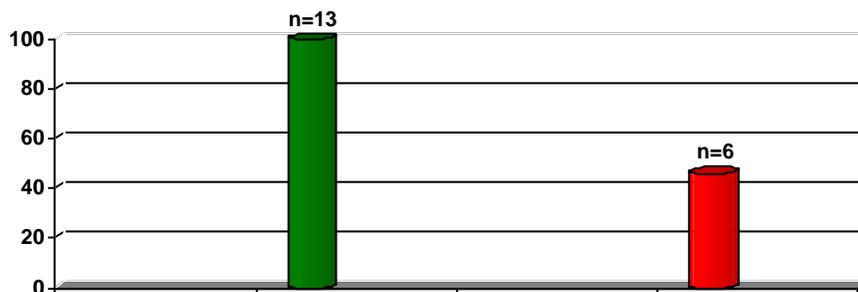


Gráfico 17- Usuários que retornaram para avaliação pós-teste

5- DISCUSSÃO

Recentemente há uma crescente, e justificável, preocupação com as reações e atitudes advindas da realização dos testes moleculares para doenças genéticas. No Projeto Genoma Humano, nos Estados Unidos, 5% da renda total destinada a seu custeio está sendo usada em projetos com objetivo de avaliar as implicações sociais, éticas e jurídicas desses testes.

É consenso que apesar de melhorar as condições técnicas para obter a confirmação de algumas doenças, os meios diagnósticos podem levar a um abuso, ou seja, a utilização dos testes sem necessidade. Esses podem provocar “efeitos adversos”, criando problemas como ansiedade e preocupações desnecessárias.

Devemos manter em mente que o objetivo primário de qualquer pesquisa ou avanço tecnológico na área médica é o bem estar do paciente. Portanto, não há sentido em utilizar uma tecnologia, mesmo que disponível, se isso causar problemas para os pacientes e familiares.

As preocupações relacionadas às questões acima nortearam a idealização e a realização do presente trabalho, cujo objetivo principal foi determinar o perfil psicossocial dos usuários do TP para a DH e as AECs. Já os objetivos específicos foram: (a) conhecer as motivações que levaram os indivíduos a realizarem o TP; e (b) avaliar psicologicamente os usuários para determinar se estes se encontravam preparados para realizarem o teste molecular preditivo e, finalmente, obterem o resultado independente de qual fosse. Assim, utilizamos o protocolo recomendado internacionalmente para nos asseguramos de que os usuários se beneficiariam da realização do teste.

Durante este estudo, 38 pessoas procuraram o serviço para a realização do TP. Contudo, assim como observado nas pesquisas de CODORI et al. (1994), MEISER e STEWART (2001), BROUWER-DUDOKDEWIT et al. (2002), MYERS (2004) e TAYLOR (2005) somente a minoria (34% n=13) destes indivíduos estava preparada para concluir o protocolo do teste e obter o resultado.

Como sugerem os estudos de MEISER et al (2001) e MEISER e DUNN (2001) e DECRUENAERE et al (2003), parece estar claro que o impacto psicológico do TP está relacionado com a avaliação realizada no pré-teste, onde os indivíduos tiveram condições

de perceber se estavam preparados para a realização do teste, além dos motivos que os levaram a querer realizá-lo. Por isso, 16% (n=6) dos indivíduos que solicitaram informações sobre o TP não quiseram iniciar o protocolo do teste, por acreditarem que não se beneficiariam do mesmo, já que se trata de uma doença que não tem tratamento efetivo (CODORI et al, 1994; BURGUESS et al, 1997; RICHARDS, 2004; TAYLOR, 2005). Além disso, outros 47 % (n=9) dos indivíduos foram orientados pelos profissionais da equipe a não iniciarem ou continuarem o protocolo. Isto ocorreu devido à (1) não apresentarem condições emocionais para a realização do mesmo, (2) não terem a confirmação molecular da doença que acometia sua família ou ainda, (3) no caso de um único usuário, por perceber, durante a realização do protocolo, sintomas da doença, o que o fez realizar o teste molecular diagnóstico e não mais o teste preditivo. E finalmente, 42%(n=8) dos indivíduos desistiram do protocolo por vontade própria, não nos revelando o motivo da interrupção do mesmo.

Com relação aos usuários que concluíram o protocolo, constatamos que a idade média foi de 37 anos. A maioria destes indivíduos era casada (92% n=12) e tinha filhos (54% n=8). Estes dados vêm de encontro com as pesquisas realizadas por ALQVIST et al (1999), GREIGHTON et al (2003), TAYLOR (2005) e SMITH et al (2005) que identificaram este mesmo perfil demográfico em seus estudos. Entretanto, verificamos que a maioria dos usuários que participaram deste estudo era do sexo masculino (62%) e não do feminino, como vem sendo relatado por estes mesmos autores.

Quanto à importância da realização do TP para tomada de decisões, observamos que 30% (n=4) dos indivíduos desejavam conhecer sua condição genética para que este resultado pudesse auxiliar na decisão sobre a escolha da profissão ou ainda, a possibilidade de exercer uma nova tarefa. Estes usuários alegavam que por se tratar de uma doença que limita progressivamente as condições físicas, a escolha das atividades profissionais deveria ser adequada e compatível com a condição física futura imposta pelos sintomas da doença (em caso, de resultado positivo). Estas razões foram também relatadas por 38% (n=5) dos indivíduos, que acreditavam que a realização do TP era importante para a tomada de decisão sobre os estudos. Além disso, 54% (n=7) dos usuários que realizaram o protocolo para o teste julgavam que este poderia ajudá-los a planejar um futuro,

no que diz respeito à condição financeira. Para estes, era extremamente importante poder se organizar financeiramente para que pudessem ter acesso a atendimentos especiais quando necessário, bem como tranquilizar a família neste aspecto. Ainda para 30% (n=4) dos indivíduos, decidir sobre casamento seria uma razão que mereceria consideração, uma vez que a doença a ser testada colocava em risco não só a condição do próprio indivíduo testado, mas também o futuro de sua prole. Estes dados também foram observados nas pesquisas realizadas por CODORI e BRANDT (1994), BURGUESS et al (1997), RICHARDS (2004), TAYLOR (2005) e SMITH et al (2005).

No que se refere a ter ou não filhos, observamos que a realização do TP era fundamental para tomada desta decisão para 70% (n=9) dos usuários. Esta informação nos foi dada tanto pelos usuários que já tinham filhos, quanto por aqueles que ainda não os tinham. Os indivíduos que realizaram o TP e que já tinham filhos referiram que o fato de saberem os riscos reais de transmissão da doença para a prole poderia resultar em uma forma diferente de exercício da paternidade ou da maternidade. Este resultado concorda com os achados de MEISSEN et al (1991) e SMITH et al (2005).

Neste estudo avaliamos também se os usuários do TP acreditavam que o risco de transmissão da doença para os filhos era alto. Mais uma vez, pudemos perceber que não há diferença de opinião entre os usuários com ou sem filhos. A grande maioria destes acreditava que o risco de transmissão da doença era elevado.

Ainda com relação à transmissão do gene responsável pela doença, os indivíduos que tinham filhos não demonstraram preocupação relacionada a sentimento de culpa, caso viessem a obter um resultado positivo para a doença. Em contrapartida, os usuários que não tinham filhos referiram que provavelmente se sentiriam culpados pela transmissão da doença, uma vez que eles tiveram acesso à realização do teste. Segundo os pesquisadores WAHLIN et al, 1997, ALMQVIST et al, 1999 e DECRUYENAERE et al, 2003, este sentimento de culpa é vivido por cerca de 15% dos indivíduos que se submetem ao teste, independentemente do resultado que venham a obter.

Quanto à possibilidade dos filhos realizarem o TP, todos os usuários (com ou sem filhos) tiveram a mesma opinião. Mesmo tendo consciência de que não deveriam opinar na decisão dos filhos sobre a adesão ao protocolo, afirmaram que gostariam que estes realizassem o teste caso continuassem em risco para a doença.

No que se refere aos receios referentes à realização do TP, a maioria dos indivíduos relatou que se sentia confortável com a realização do teste, uma vez que não acreditavam que este pudesse interferir em sua vida social ou afetiva. Nesse sentido, é importante ressaltar que eles manifestaram o desejo de revelar o resultado à família, independente de qual fosse. A hipótese dos indivíduos não relatarem grandes receios em obter o resultado do teste pode-se dever a duas situações: (1) por estarem suficientemente preparados para qualquer resultado ou (2) por acreditarem que não seriam portadores do gene responsável pela doença.

Em contrapartida, 15% (n=2) dos usuários do TP demonstraram preocupação com dificuldades futuras em relação a emprego e a seguro saúde. Este achado está plenamente de acordo com os dados obtidos por CODORI et al (1994), BURGUESS et al (1997), RICHARDS (2004) e TAYLOR (2005). Um único indivíduo demonstrou receio de que o resultado do teste pudesse vir a atrapalhar seu futuro e um outro, de que passasse a procurar os sintomas da doença mesmo antes deles aparecerem. Já 30% (n=4) dos usuários relataram que poderiam vir a ter sentimento de culpa em relação aos outros membros da família que estivessem em risco, caso o seu teste para a mutação viesse negativo (MEISSEN et al 1991; SMITH et al, 2005). Este sentimento era sempre associado aos indivíduos da família que não queriam saber sobre sua própria condição genética ou ainda, aos membros mais jovens. Possivelmente estes usuários tivessem sentimentos ambíguos em relação ao resultado negativo por se tratar de doença que atinge não só os acometidos por elas, mas também seus familiares e suas relações.

Quanto aos motivos que levaram estes indivíduos a realizarem o protocolo para o teste, observamos que a possibilidade de decidir sobre ter ou não filhos e de reduzir a incerteza sobre o futuro desenvolvimento da doença foram determinantes para a realização do TP. Esses mesmos motivos foram apontados por CODORI e BRANDT (1994), BURGUESS et al (1997), RICHARDS (2004), TAYLOR (2005) e SMITH et al (2005) em suas pesquisas. Em acordo com os resultados obtidos por RICHARDS (2004), em nosso estudo constatamos que 38% (n=5) dos usuários viam no TP a chance de descartar o risco para a prole. Finalmente, para um único usuário, a grande motivação foi à possibilidade de planejar o seu futuro profissional (RICHARDS, 2004).

Além disso, observamos que cerca de 50% dos usuários do TP relataram, em algum momento da avaliação, que uma vez conhecendo a condição genética de portador do gene responsável pela doença que acometia sua família, poderiam se preparar melhor para quando os sintomas aparecessem. Em outros momentos, eles verbalizaram que poderiam “aproveitar melhor a condição de assintomáticos”. Esses dados estão de acordo com as observações de MEISSEN et al (1991).

Segundo EVANS et al (2001) e TAYLOR (2005), a possibilidade de informar o resultado para os familiares seria um fator importante para a realização do TP. Porém, este dado não foi observado em nosso estudo. Ainda segundo TAYLOR (2005), a experiência familiar que os usuários tiveram com a doença também poderia ser uma motivação para conhecer sua condição genética. Entretanto, este dado não foi observado em nossa casuística e nem revelado por nenhum indivíduo durante o processo de avaliação, talvez pelo fato deles tiver tido experiências muito diversas de conduta familiar em relação à doença e ao doente.

Em relação ao protocolo que os usuários tiveram que cumprir para realizar o TP e assim obter o resultado do teste, verificamos que apesar destes indivíduos inicialmente resistirem em fazê-lo, posteriormente, perceberam a necessidade do mesmo para decidir se realmente era o momento de obter uma informação importante para si próprio e para sua família. Contudo, a maioria relatou que o fato de poderem contar com apoio médico e psicológico não foi significativo para a decisão de realizar o teste. Este dado se contrapõe com o obtido na pesquisa realizada por TAYLOR (2005) que observou que o suporte psicossocial pode ser relevante para a decisão de fazer o TP. Em contrapartida, observamos que para 13% (n=4) dos usuários do nosso estudo foi fundamental o cumprimento do protocolo, uma vez que eles não tinham a noção da importância da realização do protocolo e pensavam em fazer o teste em um laboratório comercial, segundo orientações do médico da família. Contudo, quando se depararam com a seriedade de se submeter a este risco, preferiram aderir ao protocolo se sentindo mais seguros.

Os estudos realizados com os usuários do TP têm mostrado que os indivíduos que realizam o teste e que se tornam cientes de sua condição genética se beneficiam desta informação, mesmo que esta traga inicialmente sentimento de tristeza e desesperança

(CODORI e BRANDT, 1994; TIBBEN et al, 1997; DUDOD DE WIT et al, 1998; ALMQVIST et al, 1999; DECRUYENAERE et al, 2003; RICHARDS e WILLIAMS, 2004; TAYLOR, 2005). Com relação a esta questão, constatamos que os usuários que obtiveram resultado positivo para a doença não demonstraram surpresa, além de se mostrarem capazes de reagir positivamente perante a este resultado. Observamos ainda, que estes usuários com resultados positivos se beneficiaram no sentido de não terem mais que conviver com a incerteza de serem assintomáticos para uma doença que futuramente iria acometê-los, como também foi observado por MEISSEN et al (1991) e SMITH et al (2005). Entretanto, estes mesmos autores chamaram atenção para o fato de que um resultado positivo para a doença poderia desencadear uma reação emocional negativa (ex: depressão grave), tanto no usuário quanto na família. Porém, o que observamos foi que estes usuários tiveram apoio familiar, o que os levou a retomar suas atividades diárias de maneira produtiva sem que esta informação interferisse negativamente nas suas relações e projetos de vida.

Outra questão levantada por RICHARDS e WILLIAMS (2004) é o impacto que a realização do TP pode causar na relação de um casal. Seus dados sugerem que para alguns casais não é o resultado do teste em si que pode interferir na relação, mas sim o desconforto de realizar o protocolo e receber o resultado, independente de qual seja, que pode desajustar ou ainda mudar a relação com o cônjuge e até mesmo com sua família. Contudo, em nossa amostra, não foi observado qualquer problema referente à relação conjugal ou familiar, independente do resultado. Ao contrário, de modo geral, tanto o cônjuge quanto a família dos usuários se mostraram presentes, participativos e afetivos durante todo o processo e até mesmo, depois do resultado conhecido.

6- CONCLUSÃO

Diante dos resultados deste trabalho podemos concluir que:

- 1- Os indivíduos que realizam o TP estão com a vida afetiva, profissional e financeira estável.
- 2- As motivações dos usuários para a realização do TP são: o planejamento familiar, a redução da incerteza sobre ser portador da doença em questão, bem como saber o risco para a prole.
- 3- Os usuários apresentam boas condições físicas e emocionais e QI dentro da faixa média, apesar dos diferentes graus de escolaridade.
- 4- Não houve diferença nos resultados no que diz respeito às condições físicas e emocionais destes usuários que se submeteram a avaliação depois de conhecerem o resultado.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Almqvist E, Adan S, Bloch M, Fuller A, Welch P, Eisenberg D, Whelan D, Macgregor D, Meschino W, Hayden M. Risk reversals in predictive testing for Huntington disease. *Am.J Hum Genet*, 61:945-952, 1997.
- 2- Almqvist E, Bloch M, Brinkman R, Craufurd D, Hayden M. A world assessment of the frequency of suicide, suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for Huntington. *Am J Hum Genet*, 64:1293–1304, 1999.
- 3- Bates GP. The molecular genetics of Huntington disease - a history. *Nature*, outubro vol 6, 2005.
- 4- Benjamin CM, Adam S, Wiggins S, Theilmann JL, Copley TT, Bloch M, et al. Proceed with care: direct predictive testing for Huntington disease. *Am.J Hum Genet*, 55:606-617, 1994.
- 5- Benjamin CM, Lashwood A. United Kingdom experience with presymptomatic testing of individuals at 25% risk for Huntington disease. *Clin Genet*, 58:41-49, 2000.
- 6- Beresford HR, Bernat JL, Brin MF. Practice parameter: genetic test alert. *Neurology*, 47:1343-1344, 1996.
- 7- Botez MI, Léveill e J, Lambert R, Botez T. Single photon emission computed tomography (SPECT) in cerebellar disease: cerebello-cerebellar diaschisis. *Eur Neurol*, 31: 405-12, 1991.
- 8- Burgess MM, Adam S, Bloch M, Hayden MR. Dilemmas of anonymous predictive testing for Huntington disease: privacy vs. optimal care. *A.J Med Genet*, 71:197-201, 1997.
- 9- B urk K, Globas C, B osch S, Klockgether T, Z uhlke C, Daum I, Dichgans J. Cognitive deficits in spinocerebellar ataxia type 1, 2 and 3. *J Neurol*, 250:207-11, 2003.
- 10- Cadena CG, Alonso ME, Ochoa A, Martinez C. Attitudes regarding molecular diagnosis in mexican families at risk of inheriting Huntingto's disease. *Arch Med Research*, vol 28, 4:513-516, 1997.

- 11- Cannella M, Simonelli M, D'alessio C, Pierelli F, Ruggieri S, Squitieri F. Presymptomatic test in Huntington's disease and dominant ataxias. *Neurol Sci*, 22:55-56, 2001.
- 12- Codori AM, Hanson R, Brandt J. Self-selection in predictive testing for Huntington's disease. *Am J Med Genet*, 54:167-173, 1994.
- 13- Codori AM, Brandt J. Psychological cost and benefits os predictive testing fou Huntington disease. *Am J Med Genet*, 54:174-184, 1994.
- 14- Copley TT, Wiggins S, Dufrasne S, Bloch M, Adam S, Mckellin W, et al. Are we all of one mind? Clinicians' and Patients' opinions regarding the development of a service protocol for predictive testing for Huntington disease. *Am J Med Genet*, 58:59-69, 1995.
- 15- Costa MC, Magalhães P, Guimarães L, Maciel P, Sequeiros J, Sousa A. The CAG repeat at the Huntington disease gene int the Portuguese population: insights into its dynamics and to the origin of the mutation. *J Hum Genet*, 51:189-195, 2006.
- 16- Coutinho P. Doença de Machado-Joseph: Estudo clínico, patológico e epidemiológico de uma doença neurológica de origem portuguesa. Porto. 1994. (Dissertação - Doutorado).
- 17- David G, Abbas N, Stevanin G. Cloning of the SCA7 gene revels a higly unstable CAG repeat expansion. *Nat Genet*, 17:65-70, 1997.
- 18- Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Cassiman JJ, Cloostermans T, Demyttenaere K et al. Prediction of psychological functioning one year after the predictive test for Huntington's disease and impact of the test result on reproductive decision making. *J Med Genet*, 33:737-743, 1996.
- 19- Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Cloostermans T, Boogaerts A, , Demyttenaere K, Dom R, et al. Psychological distress in the 5-year period after predictive testing for Huntington's disease. *Eur J Hum Genet*, 11:30-38, 2003.

- 20- DudokdeWit AC, Tibben A, Duivenvoorden HJ, Frets PG, Zoeteweyj MW, Losekoot M, et al. Psychological distress in applicants for predictive DNA testing for autosomal dominant, heritable, late onset disorders. *J Med Genet*, 34:382-390, 1997.
- 21- DudokdeWit AC, Duivenvoorden HJ, Passchier J, Niermeijer MF, Tibben A, et al. Course of distress experienced by persons at risk for an autosomal dominant inheritable disorder participating in a predictive testing program: an explorative study. *Psychosomatic Medicine*, 60:543-549, 1998.
- 22- DudokdeWit AC, Tibben A, Duivenvoorden HJ, Niermeijer MF, Passchier J, Trijsburg RW, et al. Distress in individuals facing predictive DNA testing for autosomal dominant late-onset disorders: comparing questionnaire results with in-depth interviews. *Am J Med Genet*, 75: 62-74, 1998.
- 23- DudokdeWit AC, Savenije A, Zoeteweyj MW, Maat-Kievit A, Tibben A. A hereditary disorder in the family and the family life cycle: Huntington disease as a paradigm. *Family Process*, 41: 677-689, 2002.
- 24- Etchebehere ECSC, Cendes F, Lopes-Cendes I, Pereira JA, Lima MCL, Sansana CR, Silva CAM, Camargo MFAG, Santos AO, Ramos CD, Camargo EE. *Arch Neurol*, 58: 1257-63, 2001 .
- 25- Evans JP, Skrzynia C, Burke W. The complexities of predictive genetic testing. *BMJ*, 322:1052-1056, 2001.
- 26- Fanos JH. Developmental tasks of childhood and adolescence: implications for genetic testing. *Am J Med Genet*,71:22-28, 1997.
- 27- García- Planells J, Burguera JA, Solís P, Millán JM, Ginestar D, et al. Ancient Origin of the CAG Expansion Causing Huntington Disease in a Spanish Population. *Human Mutation*, 25:453-459, 2006.
- 28- Gasser T, Grobhadern K. Advances in the genetics of movement disorders: implication for molecular diagnosis. *J Neurol*, 244:341-348, 1997.

- 29- Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Nuerology*, 44:1533-1536, 1994.
- 30- Harper PS. What do we mean by genetic testing? *J Med Genet*, 34:749-752, 1997.
- 31- Hayden MR. *Huntington's Chorea*. New York, Springer-verlag, 1981.
- 32- Ishikawa A, Yamada M, Makino K, Idezuka J, Ikeuchi T, Soma Y, Takahashi H, Tsuji S. Dementia and Delirium in 4 patients with Machado-Joseph disease. *Arch Nerol*, 59: 1804-08, 2002.
- 33- Jorde LB, Carey CJ, White RL. *Medical Genetics*, Mosby, EUA, 1994.
- 34- Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M. CAG expansions in a novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q32.1. *Nat Genet*, 8:221-228, 1994.
- 35- Kawai Y, Takeda A, Abe Y, Washimi Y, Tanaka F, Sobue G. Cognitive Impairments in Machado-Joseph Disease. *Arch Neurol*, 61:1757-60, 2004.
- 36- Koroshetz WJ, Myers RG, Martin JB. Huntington disease, in: Rosemberg RN, Prusiner SB, Dimauro S, Barchi RL, Kunkel LM. *Molecular and Genetic basis of the neurological disease*, Boston, Butterwoth – Heinemann, 737-751, 1993.
- 37- Koide R, Ikeuchi T, Onodera O. Unstable expansion of CAG repeat in hereditary dentatoru bral-pallidoluyasian atrophy (DRPLA). *Nat Genet*, 6:9-13, 1994.
- 38- Laspada AR, Wilson EM, Lubahn DB, Harding AE, Fischbeck KH. Androgen receptor gene mutation in X-linked spinal and bulbar muscular atrophy. *Nature*, 352:77-79, 1991.
- 39- Lopes-Cendes I, Silveira I, Maciel P, Gaspar C, Radvany J, Chitayat D, Babul R, Stewart J, Dolliver M, Robitaille Y, Rouleau GA, Sequeiros J. *Arch Neurol*, 53: 1168-74, 1996.
- 40- Lopes-Cendes I, Bertuzzo CS. O aconselhamento genético e os testes moleculares. II Encontro de Profissionais da Área de Aconselhamento Genético, Campinas 2000.

- 41- Lopes-Cendes I, Rocha JCC, Jardim LB. Teste Preditivo. Sociedade Brasileira de Genética Médica, 2001.
- 42- Maat-Kievit A, Vegter-van V, Zoetewij M, Losekoot M, Haeringen A, Roos R. Paradox of better test Huntington's disease. *Neurol Neurosurg Psychiatry*, 69:579-583, 2000.
- 43- Maruff P, Tyler P, Burt T, Currie B, Burns C, Currie J. Cognitive deficits in Machado-Joseph disease. *Ann Neurol*, 40:421-27, 1996.
- 44- Maschke M, Oehlert G, Xie TD, Perlman S, Subramony SH, Kumas N, et al. Clinical feature profile of spinocerebellar ataxia type 1-8. Predicts genetically defined subtypes. *Mov Disorders*, 11:1405-1412, 2005.
- 45- Meiser B, Gleeson MA, Tucker KM. Psychological impact of genetic testing for adult-onset disorders. An update for clinicians. *MJA*, 172:126-129, 2000.
- 46- Meiser B, Dunn S. Psychological effect of genetic testing for Huntington's disease: an update of the literature. *The Western Journal of Medicine*, 5:336-341, 2001.
- 47- Meissen GJ, Mastromauro CA, Kiely DK, McNamara DS, Myers RH. Understanding the decision to take the predictive test for Huntington disease. *Am J Med Genet*, 39:404-410, 1991.
- 48- Murata Y, Yamaguchi S, Kawakami H, Imon Y, Maruyama H, Sakai T, Kazuta T, Ohtake T, Nishimura M, Saida T, Chiba S, Takekazu O, Nakamura S. Characteristic magnetic resonance imaging findings in Machado-Joseph Disease. *Arch Neurol*, 55: 33-37, 1998.
- 49- Orr HT, Banfi S. Expansion of an unstable trinucleotide CAG repeat in spinocerebellar ataxia type 1. *Nat Genet*, 4:221-226, 1993.
- 50- Paulsen JS, Hoth KF, Nehl C, Stierman L. Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. *Am J Psychiatry*, 162:725-731, 2005.

- 51- Pulst SM, Nechiporuk T. Moderate expansion of a normally biallelic trinucleotide repeat in spinocerebellar ataxia tupe 2. *Nature Genet*, 14:269-276, 1996.
- 52- Quaid KA, Wesson MK. Exploration of the effects of predictive testing for Huntington disease on intimate relationships. *Am J Med Genet*, 57:46-51, 1995.
- 53- Ramos-Arroyo MA, Moreno S, Valiente A. Incidence and mutation rates of Huntington's disease in Spain: experience of 9 years of direct genetic testing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76:337-342, 2005.
- 54- Richards RI, Sutherland GR. Dynamic mutations: a new class of mutations causing human disease. *Cell*, 70:709-712, 1992.
- 55- Richards F, Williams K. Impact on couple relationships of predictive testing for Huntington disease: a longitudinal study. *Am J Med Genet*, 126A:161-169, 2004.
- 56- Richards F. Couples' experiences of predictive testing and living with the risk or reality of Huntington disease: a qualitative study. *Am J Med Genet*, 126A:170-182, 2004.
- 57- Richars FH, Rea G. Reproductive decision making before and after predictive testing for Huntington's disease: an Australian perspective. *Clinical Genet*, 67:404-411, 2005.
- 58- Rolim L, Leite A, Lêdo S, Paneque M, Sequeiros J, Fleming M. Psychological aspects of pré-symptomatic testing for Machado-Joseph disease and familial amyloid polyneuropathy type I. *Clin Genet* 69: 297-305, 2006.
- 59- Ross CA. When more less: pathogenesis of glutamine repeat neurodegenerative diseases. *Neuron*, 15:493-496, 1995.
- 60- Salkovskis PM, Rimes KA. Predictive genetic testing: psychological factors. *J of Psychosomatic Research*, 5 (43): 477-487, 1997.
- 61- Saunders AM, Hulette O, Welsh-Bohmer KA, Schmechel DE, Crain B, Burke JR, et al. Specificity, sensitivity and predictive value of apolipoprotein-E genotyping. *Lancet*, 348:90-3, 1997.

- 62- Sequeiros J. O teste preditivo na doença de Machado-Joseph. Porto: UnIGENE IBMC, 1996.
- 63- Simpson SA, Harding AE. Predictive testing for Huntington's disease: after the gene. *J Med Genet*, 30:1036-1038, 1993.
- 64- Sobel SK, Cowan DB. Impact of genetic testing for Huntington disease on the family system. *Am J Med Genet*, 90:49-59, 2000.
- 65- Tassicker RJ. Psychodynamic theory and counseling in predictive testing for Huntington's disease. *Journal of Genetic Counseling*, 14:99107, 2005.
- 66- Taylor CA, Myers RH. Long-term impact of Huntington disease. Linkage testing. *Am J Med Genet*, 70:365-370, 1997.
- 67- Taylor SD. Predictive genetic test decisions for Huntington's disease: elucidating the test/no-test dichotomy. *Journal of Health Psychology*, 10:597-612, 2005.
- 68- The PHAROS (Prospective Huntington at risk Observational Study). At Risk for Huntington Disease. *Arch Neurol*, 63:991-998, 2006.
- 69- Tibben A, Duivenvoorden HJ, Vegter-van der Vil M, Niermeijer MF, Frets PG, Kamp JJP, et al. Presymptomatic DNA testing for Huntington disease: identifying the need for psychological intervention. *Am J Med Genet*, 48:137-144, 1993.
- 70- Tibben A, Timman R, Bannink EC, Duivenvoorden HJ. Three-year follow-up after presymptomatic testing for Huntington's disease in tested individuals and partners. *Health Psychology*, 16:20-35, 1997.
- 71- Toth T, Papp C, Nemeti M. Questions and problems in direct predictive testing for Huntington's disease. *Am J of Med Genet*, 71:238-239, 1997.
- 72- Tumas V, Camargos ST, Jalali PS, Galesso AP, Marques JR W. Internal consistency of a Brazilian version of the unified Huntington's disease rating scale. *Arq Neuropsiquiatr*, 62: 977-982, 2004.

- 73- Wahlin TBR, Lundin A, Bäckman L, Almqvist E, Haegermark A, Winblad B, et al. Reactions to predictive testing in Huntington disease: case reports of coping with a new genetic status. *Am J Med Genet*, 73:356-365, 1997.
- 74- Wexler NS. The tiresias complex: Huntington's disease as a paradigm of testing for late onset disorders. *Faseb J*, 2820-5, 1992.
- 75- Williams JK, Schutte DL, Holkup PA, Evers C, Muilenburg A. Psychosocial impact of predictive testing for Huntington disease on support person. *Am J Med Genet*, 96:353-359, 2000.
- 76- Zawacki T M, Grace J, Friedman J.H, Sudarsky L. Executive and Emotional Dysfunction in Machado-Joseph disease. *Movement Disorders*, 17:1004-10, 2002.
- 77- Zhuchenko O, Bailey J, Bonnen P. Autosomal dominant cerebellar ataxia (SCA6) associate with small polyglutamine expansions in the alfa 1^a-voltage dependent calcium channel. *Nat Genet*, 15:62-69, 1997.
- 78- Zoghbi HY. The expanding world of ataxins. *Nat Genet*, 14:237-238, 1996.