

# Screening genético: implicações e perspectivas

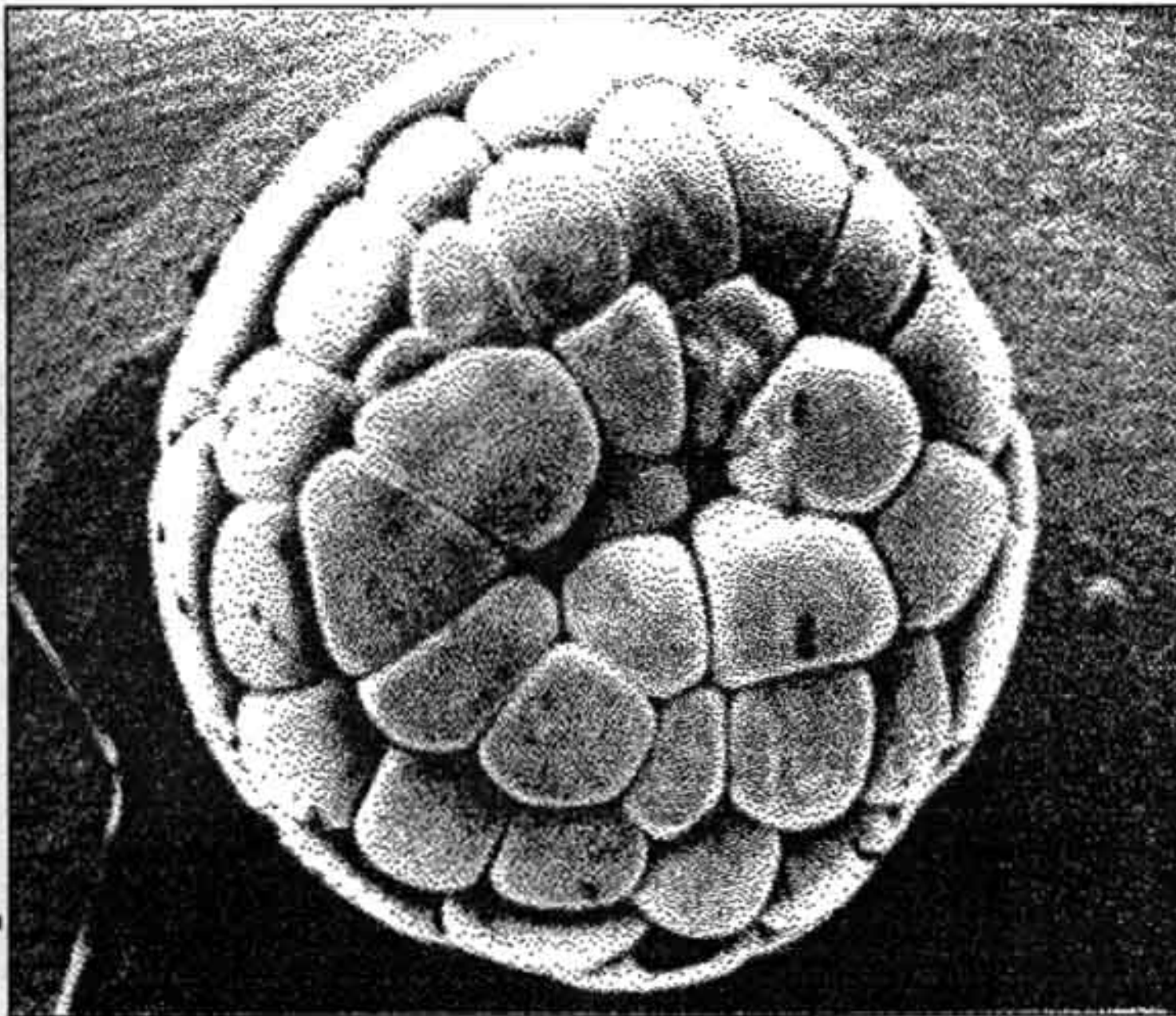
As normas que guiam um grande centro acadêmico situado na costa oeste dos EUA estipulam:

"... fornecer oportunidades iguais às pessoas quanto a admissão, serviços e emprego, independentemente de raça, cor, sexo, estado civil, naturalidade, descendência, orientação sexual, incapacidade mental ou física, condição médica relacionada a câncer, *status* de veterano da era do Vietnam ou de veterano incapacitado ou, dentro dos limites impostos pela lei ou pelos regulamentos da Universidade, de idade ou nacionalidade".

Essas normas, amplas e abrangentes, são típicas do estado da Califórnia; com os avanços conseguidos na área de genética humana, talvez falte explicitar mais um item: *carga genética*. As informações contidas em nossos genomas estão sendo desvendadas de uma maneira irresistível e a sociedade terá de decidir o que fazer com elas, e como.

Apesar dessa massa crescente de informação, pesquisas feitas nos EUA e na Europa têm mostrado que o público é ignorante em relação às descobertas da ciência e desconhece como a ciência é realizada. Isso é preocupante porque o conhecimento dos fatos da ciência e dos seus processos é essencial para que qualquer membro pensante da sociedade moderna tome uma decisão informada em um mundo cada vez mais complexo e estressante. Griffith (1993) coloca a genética em uma posição especial perante as atividades humanas e cita cinco motivos pelos quais o público precisa compreender a genética:

- a genética nos ajuda a nos posicionar no universo, lembrando-nos que somos relacionados, através da evolução, aos outros organismos presentes na terra;
- alguns dos assuntos mais complexos (inteligência, raça) da sociedade possuem um componente genético;
- a sociedade depende da genética: faz décadas que vários produtos de consumo,



(tecidos, alimentos vegetais e animais, medicamentos) são produzidos com a aplicação da genética;

- uma proporção significativa das doenças humanas têm uma base genética;
- os princípios e as leis da genética são exemplos clássicos do raciocínio lógico, o que é uma (mas não única) ferramenta que nos permite solucionar problemas.

Com essa apreciação da genética, espera-se que estejamos mais confortáveis para tentar solucionar as questões éticas que acompanharão os novos avanços na área, que já são vários. Neste ensaio abordaremos o papel dos novos testes genéticos nos âmbitos do indivíduo e do *screening* populacional. Embora os problemas da população brasileira causados por doenças genéticas não sejam prioritários do ponto de vista de saúde pública, eles seguramente virão a ser com o desenvolvimento de nosso país, como está acontecendo nos países desenvolvidos.

## O GENOMA HUMANO

Devemos lembrar, entretanto, alguns números e conceitos básicos. Nosso genoma contém aproximadamente 70 mil genes e possuímos duas cópias de cada um (ignorando os genes contidos nos cromossomos X e Y), uma herdada de cada um dos pais. Na maioria das vezes, a aquisição de um gene anormal não resulta em efeitos clínicos, porque a segunda cópia do gene, que é normal, supre a função do gene anormal. Indivíduos que possuem somente uma cópia danificada são portadores, ou heterozigotos. Estima-se que todos nós possuímos cópias anormais de três e oito genes, mas, se tivéssemos duas cópias danificadas de um deles, o resultado seria letal. A maioria dos genes deletérios permanece na população dessa forma, carregados por pessoas saudáveis, e somente se manifestam quando dois portadores casam-se e têm um filho afetado (este é o caso das doenças denominadas recessivas). Ou seja, todos nós temos defeitos genéticos.

**MARTIN RITTER WHITTLE** é médico e mestre em Bioquímica.

Embora estes fatos já fossem conhecidos há muito tempo, somente nos últimos anos foi possível identificar os portadores de algumas doenças genéticas mais comuns com maior facilidade e grau de certeza. Atualmente, está sendo possível identificar indivíduos saudáveis, mas portadores de doenças. Anteriormente eles somente receberiam essa informação ao ter o filho afetado pela primeira vez. Com essa informação adicional, a maioria dos envolvidos passa a contar com a possibilidade de uma escolha: por exemplo, um casal, ao se identificar como portador de uma dada doença genética recessiva, com chance (25%) de ter um filho afetado, irá no mínimo considerar a possibilidade de evitá-lo, utilizando métodos de planejamento familiar e obstétricos. Outro fator que contribui para esse interesse maior em prevenção genética é o declínio constante do índice de mortalidade e morbidade devido a outras causas, colocando em maior evidência as causas de doenças genéticas.

Convém ressaltar que, apesar do acúmulo acelerado do conhecimento científico nessa área, existem grandes hiatos. Por exemplo, mesmo ao se caracterizar e descrever um gene completamente (e seu produto, uma proteína), existem vários casos onde isso não possibilitou a compreensão da função do gene. O resultado é que resta ainda um enorme esforço para que nosso genoma seja completamente entendido.

## ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Este é então o quadro novo: o surgimento crescente de novos testes genéticos com a possibilidade de se realizar um *screening* ao nível populacional ou ao nível de pessoas com maior risco, para se detectar portadores saudáveis. Tradicionalmente, a apreciação desses novos fatos é feita junto com um profissional durante um aconselhamento genético, cujas metas (Fraser, 1974) compreendem ajudar a pessoa ou família a:

- entender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, o provável desenvolvimento da condição e as opções de tratamento disponíveis;
- apreciar o mecanismo e a maneira

pela qual a carga genética afeta sua condição médica, bem como esclarecer o risco de ela reaparecer em futuras gerações;

- entender as opções existentes para lidar com o risco de recorrência;

- escolher uma conduta que lhe pareça apropriada, seguindo os riscos citados e, posteriormente, agir conforme a decisão tomada;

- realizar o melhor ajuste em relação à condição, no caso do indivíduo afetado, e/ou seu risco de recorrência.

Atualmente, aconselhamento genético é oferecido a muitos adultos para ajudá-los a tomar decisões reprodutivas, antes que eles iniciem uma gestação, ou a decidir a confirmação ou interrupção de uma gravidez. É pouco útil oferecer um teste genético se não for possível agir com a informação em mãos e escolher um caminho definitivo dentro do espectro completo das opções. Os testes genéticos hoje disponíveis primariamente envolvem doenças hereditárias que ocorrem em famílias ou que são mais predominantes em certos grupos raciais. Com a identificação de mais genes causadores de doenças crescendo, uma bateria de testes para *screening* surgirá, entrando na rotina de exames clínicos. Concomitantemente será cada vez mais difícil oferecer um aconselhamento completo para que as pessoas possam avaliar as informações e implicações de uma maneira rigorosa.

Normalmente, está implícito na realização de qualquer exame ou teste clínico que o examinando entenda as razões para realizar o teste e consinta na sua realização.

A partir de um resultado anormal, as devidas providências são tomadas com objetivo de restaurar a normalidade. Testes de *screening* na genética oferecem pouco risco, mas as informações resultantes desses testes possuem uma qualidade diferente. Em primeiro lugar, o resultado poderá ter implicações para parentes próximos, para filhos (se existirem) e para um (futuro) esposo. Segundo, o resultado é imutável e uma das características dos testes genéticos é que eles são realizados uma única vez.

As experiências já obtidas com o *screening* de algumas doenças genéticas podem ser consideradas como uma prévia dos cenários que se apresentarão num fu-

turo próximo. No início da década de 70, o governo dos EUA iniciou um programa de *screening* para a doença hematológica anemia falciforme entre os afro-americanos, sendo que o gene causador era especialmente comum em pessoas dessa ascendência. Por causa da falta de informações e aconselhamento, o programa levou a uma discriminação contra os portadores do gene na comunidade negra, alterando as possibilidades de emprego e seguro saúde. Por outro lado, um programa semelhante em Chipre, para identificar portadores de uma outra doença hematológica, a talassemia, comum entre a população local, foi um sucesso.

Desde mais recentemente, alguns centros do Reino Unido estão realizando o *screening* para fibrose cística, uma doença autossômica recessiva grave, particularmente comum entre caucasianos. Com um aconselhamento correto, 85% dos portadores ficaram satisfeitos ao saber de sua carga genética e, após seis meses, retiveram um bom conhecimento da doença, enquanto que as pessoas identificadas como não portadoras (dentro dos limites do *screening*) não se lembravam das informações recebidas. Os portadores desta doença estavam mais dispostos que antes a continuar com outras gestações após o aconselhamento, seja pela disponibilidade de testes pré-natais para o feto, seja por terem reconhecido a doença como menos séria do que julgavam, ou ainda porque meramente refletiram melhor sobre o assunto (Watson et al., 1992).

Uma classe de doenças genéticas que estão trazendo dilemas mais acentuados são aquelas que somente se manifestam posteriormente na vida, após o indivíduo entrar na idade reprodutiva. A coreia de Huntington, uma grave moléstia neurológica, e a suscetibilidade familiar a alguns tipos de câncer (mama e ovário) são exemplos atuais. Reações psicológicas nas pessoas examinadas são comuns: negação e minimização nos portadores, e "culpa do sobrevivente" nos não portadores são amplamente reconhecidos, mas algumas dificuldades específicas podem surgir. Num caso de suscetibilidade a câncer da mama e do ovário, em uma família que estava sendo testada e aconselhada, a condição da consulente principal, já afetada, pio-

rou, por causa da recorrência de metástases. Com isso, a família inteira ficou perturbada e uma mulher que recusara o teste recuou e o solicitou, junto com apoio psicológico. Além disso, outros familiares com risco aumentado de desenvolver tipos de câncer acharam que a decisão de submeterem-se a mastectomia e/ou ovariectomia profiláticas tornou-se menos difícil.

É evidente, portanto, que esses testes deverão ser oferecidos junto com um aconselhamento pré e pós-teste, com todo o apoio necessário. O ato do aconselhamento pode, em si, ter efeitos negativos para o consulente - o início de uma depressão pode reduzir a sobrevivência do consulente, ou um portador pode deixar de prestar atenção a novos sintomas ou sinais devido ao seu novo receio.

Atualmente, essas necessidades não parecem apresentar dificuldades. Mas, quando surgirem dezenas ou centenas de testes genéticos colocados para o uso rotineiro de todos, um novo grau de complexidade será atingido. Convém lembrar que esse aconselhamento requer uma mão de obra treinada, e que implica um custo considerável. Uma avaliação do custo e benefício dos serviços de genética é perfeitamente factível utilizando-se critérios econômicos e científicos (Modell & Kuliev, 1993).

## A PERCEPÇÃO DE RISCO

Um outro fator intimamente ligado aos testes genéticos é a apreciação de risco. Nós, inconscientemente, estimamos o risco de várias ações no nosso cotidiano. Viver sem nenhum risco, seja qual for, é impossível. Mas a profusão de testes genéticos por vir tende a exigir uma reflexão mais frontal quanto ao conceito de risco. O aconselhamento genético sempre utilizou o cálculo de risco como parte integral de sua atividade. Mesmo assim, vários estudos têm mostrado que a percepção de risco é bastante variável entre as pessoas, e que a maneira de comunicar esses riscos pode influenciar sua percepção consideravelmente. Embora a percepção de risco seja, no último instante, de âmbito pessoal, cabe a nós ter um esquema para permi-

tir que todos possam comparar e apreciar riscos comumente encontrados, sem introduzir distorções. Novamente, a apresentação dos riscos apontados pelos novos testes de *screening* genético exigirá um alto grau de profissionalismo e/ou experiência. Voltaremos a esse assunto mais adiante.

Com uma série de testes genéticos postos em rotina, uma pergunta que surge é: quando é que as empresas de seguro saúde irão exigir esses testes antes de oferecer o seguro? Atualmente, um exame genético é visto como qualquer outro teste clínico laboratorial, e um resultado anormal provavelmente deverá ser declarado à seguradora. Por enquanto permanece o consenso de que essas empresas não pretendem requerer testes genéticos *a priori* mas, se aparecer uma bateria desses exames, o consenso poderá mudar de um dia para o outro. A opinião de boa parte do público em geral e dos profissionais da área provavelmente será contra uma discriminação do seguro saúde baseado em testes genéticos, mas nem todos concordam. O editor do respeitado periódico *Nature* sugere (Maddox, 1991) que indivíduos que possuam anormalidades genéticas devam ser tratados diferentemente nesse contexto. Essa postura pode ser sustentável em relação às doenças puramente gênicas, mas enfraquece quando consideramos as suscetibilidades genéticas às moléstias mais comuns, que serão discutidas mais adiante. Segunda sugestão (Harper, 1993), o *screening* genético populacional deverá ser evitado se tiver implicações para fins de seguro saúde, e baterias de testes genéticos não devem ser oferecidas para aqueles que não apresentam um risco específico.

## PROPENSÃO GENÉTICA

Até agora o enfoque dessa discussão foi propositalmente concentrado nas doenças monogênicas, também denominadas doenças mendelianas. Nesses casos, um gene anormal, provavelmente porque sofreu uma mutação, interrompe a função correta do gene e leva a uma doença clínica. Mas é um fato que essas doenças, do ponto de vista de saúde pública, são *relativamente* raras e menos significativas que doenças comuns que possuem um compo-

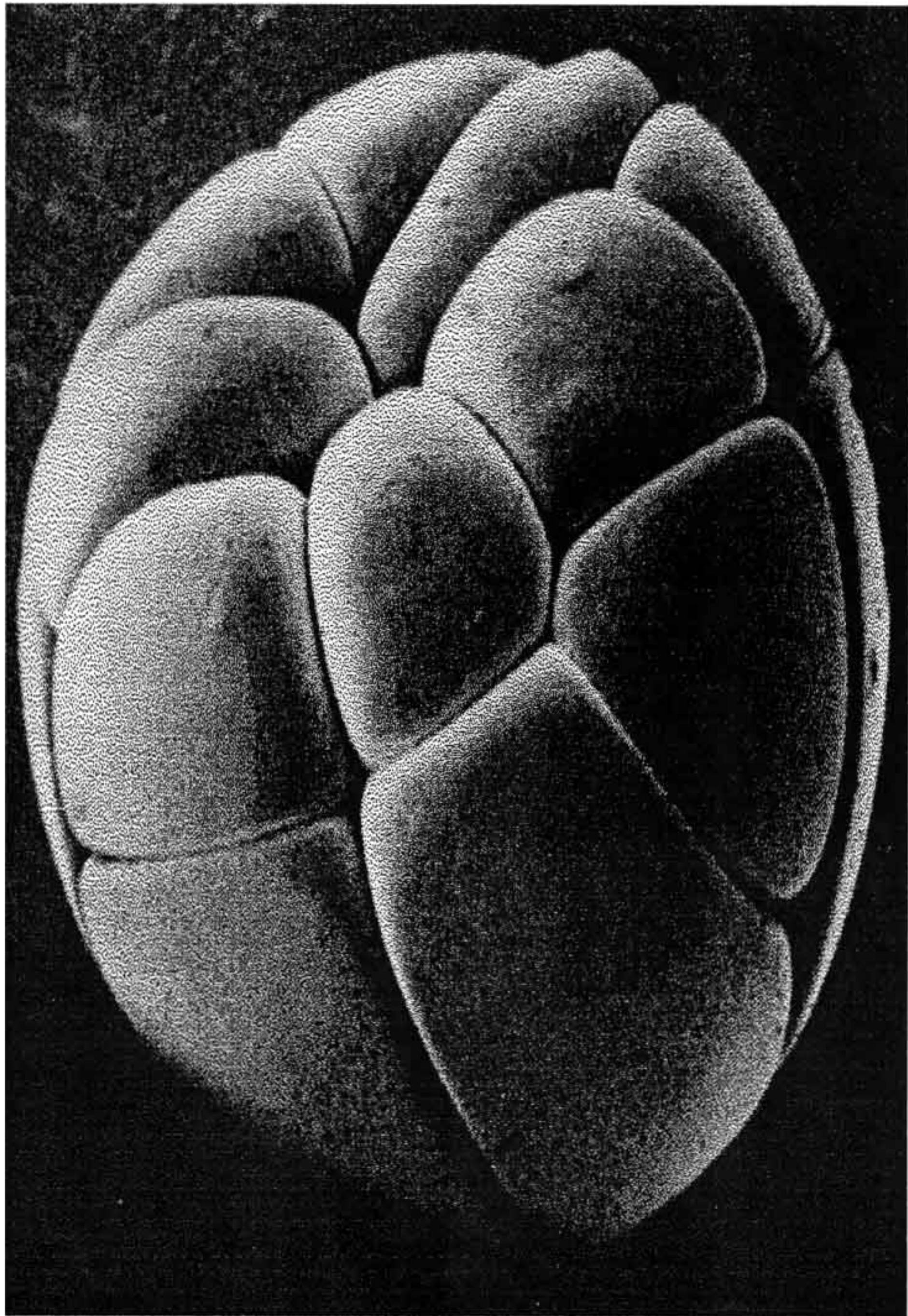
nente genético variável, como hipertensão, suscetibilidade a câncer de vários tipos, diabetes, doença de Alzheimer, esquizofrenia e outros distúrbios comportamentais. Essas são as doenças multifatoriais, ou poligênicas, onde vários genes interagem com o ambiente para levar a um quadro clínico variável. Nesses casos, numericamente superiores, haverá dificuldades éticas de uma ordem de magnitude mais complexa.

Em primeiro lugar, a base molecular das suscetibilidades provavelmente será mais complexa. Por exemplo, o câncer do cólon hereditário do tipo não-polipose envolve no mínimo quatro genes; essa neoplasia afeta uma em cada vinte pessoas em algumas regiões e 18% dos casos podem ser atribuídos aos dois genes mencionados.

Portanto, a situação é diferente dos casos monogênicos onde a relação é: um gene anormal, uma doença. Além disso, estamos percebendo que, nessa categoria, muitas das diferenças entre os genes não são devidas a anormalidades genéticas propriamente ditas, mas sim a variações naturais entre os genomas das pessoas, que são chamadas de *polimorfismos* genéticos. Esses polimorfismos são extremamente abundantes nos nossos genomas e, quanto mais eles são identificados e caracterizados, mais é reconhecido seu papel na variação entre indivíduos. Ao mesmo tempo, a ação (penetrância) dos polimorfismos dependerá consideravelmente do ambiente no qual eles se encontram, para definir se terão qualquer efeito no indivíduo.

Em segundo lugar, as estimativas dos riscos serão mais complexas para realizar e para comunicar aos examinandos. Muitos dos riscos serão de magnitude intermediária, mas os únicos tratamentos disponíveis podem ser drásticos, como uma colectomia, no caso do câncer do cólon citado anteriormente.

Em terceiro lugar, como esses estados clínicos são relativamente prevalentes, a demanda para se realizar os respectivos testes crescerá, mesmo que os resultados não sejam tão informativos e/ou úteis. Como exemplo, podemos considerar um trabalho recente (Cambien et alii, 1992) que descreve um polimorfismo genético composto de duas formas, que influi na



propensão para a ocorrência de infarto miocárdico, uma das causas principais da morte precoce em comunidades desenvolvidas. A possessão de duas cópias de um dos variantes polimórficos confere um risco aumentado para infarto, enquanto, por outro lado, a possessão de duas cópias do outro variante não confere risco elevado.

Quanto é o risco elevado nesse caso? Depende. Se o indivíduo já possui outros fatores de risco reconhecidos, como colesterol e outros lipídeos elevados, hipertensão, obesidade e tabagismo, esse polimorfismo genético passa a ser irrelevante. Mas nas pessoas aparentemente saudáveis, que não possuem esses fatores de risco convencionais, o polimorfismo aumenta o risco de ter infarto em 3,2 vezes, pelo menos na população de caucasianos estudada. Se isso representa um risco aumentado impressionante ou não, depende da percepção de cada leitor. Mas convém lembrar a possibilidade de o risco "basal" de um indivíduo sadio sofrer um infarto, suponhamos que de 1 em 1.000, passe a ser de 3,2 em 1.000, após realizar esse teste genético e descobrir que possui duas cópias do variante desfavorável.

Relevante nesse contexto é a proporção de indivíduos que possuem as duas cópias nocivas; estima-se que seja 27% das pessoas. Atualmente, não são conhecidas providências ou condutas específicas para se poder amenizar esta carga genética, embora exista um grupo de drogas que, se comprovada sua eficácia nesses casos, poderá ser utilizado no futuro.

Elaboramos esse tópico porque, do ponto de vista do autor, ele exemplifica o tipo de teste genético que irá proliferar nos próximos anos e décadas, quando o genoma humano for completamente desvendado. Perceberemos assim que todos nós possuímos um conjunto de propensões e atributos genéticos, vantajosos e desvantajosos, como já podíamos imaginar, que poderá no futuro estar impresso nos laudos de laboratórios de análises clínicas. Provavelmente veremos que a maioria dos indivíduos terá propensões positivas e negativas em número semelhante, quando comparados uns com os outros. E, se esse número for suficientemente grande, será difícil impor um sistema discriminatório baseado em testes genéti-

cos. Mesmo assim, empregadores e empresas de seguro saúde terão dificuldade em resistir à tentação de insistir nesses tipos de informação.

Simultaneamente, qualquer novo dado genético automaticamente abrirá o caminho para reconsiderar decisões reprodutivas. A oferta de realizar um teste de *screening* genético para identificar portadores não é uma atividade neutra e seria ilógico realizar um conjunto de testes genéticos para, posteriormente, não oferecer alternativas sobre possíveis opções reprodutivas, que incluem inseminação artificial, adoção e aborto.

A explosão de nova informação genética proveniente de qualquer programa de *screening*, que irá faltar seus donos - os seres humanos -, será crescentemente mais difícil de absorver, mesmo para os profissionais. Um excesso de informação pode resultar na desinformação. A comunicação das implicações dessa informação, inclusive dos riscos implícitos (se houver), para fins de se tomar uma decisão reprodutiva, se tornará uma tarefa quase inatingível. Atualmente esses estudos estão sendo conduzidos sob excelentes condições por pesquisadores nos melhores centros clínicos. Uma preocupação é de que haverá uma perda de qualidade na aplicação e na interpretação desses testes quando forem realizados fora daqueles centros.

## LEGISLAÇÃO

A experiência obtida nos EUA em relação à fibrose cística nos ensina que é possível evitar a introdução prematura de um teste genético na rotina do dia: pela segunda vez afirmou-se (American Society for Human Genetics, 1992) que um *screening* para detectar portadores da doença não era recomendado. Porém é provável que outros testes para identificar portadores sejam introduzidos por empresas e clínicas, apesar das recomendações vigentes. Sugerimos, infelizmente, que será necessário desenvolver um método crível e obrigatório para determinar quais testes de *screening* genético deverão ou não ser oferecidos. Profissionais da área terão de formar um consenso ético com a ajuda da opinião pública, e esperamos que

a lei possa acompanhar esses avanços científicos sem o atraso que normalmente é observado. Em um país como o nosso onde se fazem tentativas de reduzir a burocracia e o corporativismo, essa sugestão deverá ser vista como a opção menos imperfeita, e que reflete os dilemas de um mundo cada vez mais complexo. Devemos lembrar que esses cenários não são novos: poucas semanas atrás, o Parlamento indiano, em Nova Délhi, proibiu a realização de testes genéticos que determinassem o sexo do feto, para poder coibir o aborto seletivo de fetos do sexo feminino, que representam um encargo financeiro adicional naquela sociedade. E o Parlamento da Noruega, em Oslo, legislou recentemente: "É proibido requerer, receber, possuir ou utilizar informação genética referente a um indivíduo proveniente de um teste genético". Somente médicos e instituições clínicas autorizadas se excluem da proibição.

Com normas estabelecidas, será possível introduzir o conceito do consentimento genérico (Elias & Annas, 1994) para os programas de *screening* genético. Isso já acontece no caso do *screening* para a doença metabólica fenilcetonúria, quando o "teste do pezinho" é realizado no terceiro dia de vida (obrigatoriamente, no estado de São Paulo). Acontece que esse *screening*

representa um exemplo excepcional: o consentimento para realizar o teste é genérico (muitas mães provavelmente nem sabem o que é feito com o recém-nascido) e, ao identificar um neonato afetado, a cura da doença é total com o uso de uma dieta especial.

A genética humana pode ser vista como uma ciência da disparidade - um estudo das particularidades e diferenças humanas. As diferenças genéticas podem levar a boas razões éticas para tratar indivíduos diferentes de maneiras diferentes (por exemplo, no caso de jogadores de alguns esportes) mas, na maior parte do tempo, isso não é verdade. Com o mínimo de reflexão, será factível elaborar normas para o uso de testes genéticos que não resultem na discriminação gratuita entre indivíduos e nem em uma eugenia disfarçada. A variação genética entre as pessoas é o cerne da vida e da evolução humana. Características hoje consideradas deletérias talvez no futuro sejam benéficas. O componente genético responsável pela diabetes provavelmente era, no passado, uma vantagem, quando havia uma escassez de alimentos - e poderá voltar a ser no futuro. O genótipo causador da fenilcetonúria era letal no passado, mas hoje possui um efeito neutro, pelo menos em homens. Esperamos que essa variação continue trazendo vantagens para futuras gerações de seres humanos.

## BIBLIOGRAFIA GERAL

- OFFICE OF TECHNOLOGY ASSESSMENT. *Cystic Fibrosis and DNA Tests: Implications of Carrier Screening*. Washington, D. C., Government Printing Office, 1992.  
NOWAK, R. "Genetic Testing Set for Takeoff", in *Science*, 265, 1994, pp. 464-7.  
RENNIE, J. "Grading the Gene Tests", in *Scientific American*, June 1994, pp. 66-74.

## BIBLIOGRAFIA CITADA

- CAMBIEN, F. et alii. "Deletion Polymorphism in the Gene for Angiotensin-Converting Enzyme is a Potent Risk Factor for Myocardial Infarction", in *Nature*, 359, 1992, pp. 641-4.  
ELIAS, S. & ANNAS, G. J. "Generic Consent for Genetic Screening", in *N. Engl. J. Med.*, 330, 1994, pp. 1611-3.  
FRASER, F. C. "Genetic Counselling", in *Am. J. Hum. Genet.*, 26, 1974, pp. 636-61.  
GRIFFITHS, A. J. F. "What Does the Public Really Need to Know About Genetics?", in *Am. J. Hum. Genet.*, 52, 1993, pp. 230-2.  
HARPER, P. S. "Insurance and Genetic Testing", in *Lancet*, 341, 1993, pp. 224-7.  
MADDOX, J. "The Case for the Human Genome", in *Nature*, 352, 1991, p. 11.  
MODELL, B. & KULIEV, A. M. "A Scientific Basis for Cost-Benefit Analysis of Genetics Services", in *Trends Genet.*, 9, 1993, pp. 46-52.  
"Statement of the American Society of Human Genetics on Cystic Fibrosis Carrier Screening", in *Am. J. Hum. Genet.*, 51, 1992, pp. 1443-4.  
WATSON, E. K. et alii. "Psychological and Social Consequences of Community Carrier Screening Programme for Cystic Fibrosis", in *Lancet*, 340, 1992, pp. 217-20.