

Testes Preditivos

Sociedade Brasileira de Genética Clínica

Elaboração Final: 14 de setembro de 2007

Autoria: Lopes-Cendes I, Rocha JCC, Jardim LB

O Projeto Diretrizes, iniciativa conjunta da Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.

DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIAS:

Foram identificados 367 artigos na pesquisa de referências bibliográficas realizada na base de dados PubMed (National Library of Medicine) usando os descritores: Genetic Predictive test and Presymptomatic test. Nesta busca foram usados os limites: humanos e língua inglesa. Foi realizada a busca de referências cruzadas e artigos relacionados mais relevantes.

GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA:

- A: Grandes ensaios clínicos aleatorizados e meta-análises.
- B: Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.
- C: Relatos e séries de casos clínicos.
- D: Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas.

OBJETIVOS:

Definir parâmetros mínimos para a implantação de um protocolo de testes preditivos. Orientar a indicação, realização e interpretação de testes moleculares preditivos que possam ter repercussões no prognóstico, acompanhamento, tratamento e aconselhamento de pacientes e familiares.

JUSTIFICATIVA E DEFINIÇÕES :

A rápida evolução dos conhecimentos no domínio da análise do genoma humano permite-nos hoje 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 particulares¹⁻³(D).

A detecção de indivíduos saudáveis que poderão desenvolver uma doença hereditária no futuro é o objetivo dos Testes Preditivos (TPs)^{2,3}(D). O TP é realizado em indivíduos assintomáticos, familiares de indivíduos sintomáticos que tiveram o diagnóstico molecular confirmando a presença de uma mutação específica. Aqui vale a pena fazer a distinção entre testes realizados 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 a detecção de predisposição para o desenvolvimento de determinadas doenças complexas (poligênicas ou multifatoriais), 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 (mutações que conferem predisposição à doença)⁴(B)¹⁻³(D). A existência ou não de tratamento específico ou medida preventiva também tem impacto nos aspectos éticos e psicossociais envolvidos no TP. Desse modo, nos deparamos com três situações específicas no âmbito do TP:

- doenças de início tardio para as quais não existe tratamento;
- doenças para as quais existe tratamento ou medidas preventivas;
- doenças em que apenas a predisposição aumentada pode ser detectada.

RECOMENDAÇÕES GERAIS :

A possibilidade da realização dos Testes Preditivos (TPs) para doenças genéticas influencia diferentes aspectos da saúde, com conseqüências psicossociais, éticas e profissionais muito específicas e complexas. Recomenda-se que o atendimento seja adequado às famílias que procuram o serviço de genética e procure enfatizar suas necessidades específicas¹⁻³(D).

Trabalhos existentes em doenças neurodegenerativas apresentam e discutem a necessidade de uma atuação multi e interprofissional para a avaliação e acompanhamento desses pacientes, assim como a necessidade de um preparo adequado dos profissionais envolvidos no atendimento dessas famílias. Sendo assim, 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 que possam surgir⁵(B)⁶(C)^{2,3,7}(D).

É hoje consenso mundial que, para a realização de qualquer TP, deve existir um protocolo organizado e estruturado para aconselhamento, avaliação e acompanhamento psicossocial pré e pós-teste, realizado por uma equipe multiprofissional, na qual se incluem preferencialmente um geneticista clínico e um psicólogo, oferecendo ao usuário o suporte necessário para que haja uma melhor adaptação à sua condição pós-teste. Isso o levaria a tomar atitudes mais favoráveis e a uma conseqüente melhora de qualidade de vida, se a opção for a realização do TP^{4,6}(B)⁸⁻¹⁰(D).

RECOMENDAÇÕES ADICIONAIS PARA SITUAÇÕES PARTICULARES

- Doenças de início tardio e sem perspectivas de tratamento.

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. Como exemplo, temos várias doenças

neurodegenerativas do adulto que apresentam recorrência familiar, entre elas: a doença de Huntington (DH); as ataxias espinocerebelares; doenças mitocondriais; doenças neuromusculares de início adulto; e formas familiares de demência, distonias, doenças priônicas, doença de Parkinson e neuropatias periféricas. A DH tem sido usada como o protótipo das doenças desse grupo, é condição autossômica dominante com alta penetrância que é dependente da idade, ou seja, os indivíduos portadores da mutação têm alta probabilidade de vir a desenvolver a doença em algum momento de suas vidas, sendo, no entanto, impossível determinar com precisão a idade em que isso ocorrerá⁶(C)^{3,9}(D).

Considerando a inexistência de medidas terapêuticas e o peso imposto às famílias por essas doenças, fica evidente que há riscos de danos ao usuários se não houver um adequado aconselhamento, bem como suporte médico e psicossocial pré e pós-teste. Com o intuito de minimizar as reações negativas após a realização do TP para doenças neurodegenerativas, representantes de organizações internacionais recomendam que o TP seja realizado⁸⁻¹¹(D):

- > somente em adultos;
- > por procura espontânea;
- > com avaliação psicológica e acompanhamento pré e pós-teste;
- > com fornecimento de informações a respeito do TP e da doença; e
- > com completo sigilo.

- Doenças para as quais medidas terapêuticas ou de prevenção podem ser tomadas para prevenir, retardar ou minimizar os sintomas da doença.

Neste grupo podemos incluir vários erros inatos do metabolismo, tais como: doença de

Gaucher, homocistinúrias, deficiência de metilenotetrahidrofolato redutase e a deficiência de α_1 anti-tripsina, entre outras. Nessas doenças, o TP ou o diagnóstico precoce permite a tomada de medidas profiláticas que atenuam o quadro clínico, ou mesmo evitam a sua manifestação¹²⁻¹⁵ (B). Nessas circunstâncias, o impacto do benefício das medidas preventivas justificam a realização do TP em indivíduos de qualquer idade. Porém, continua sendo necessário que o aconselhamento genético e suporte psicossocial sejam fornecidos aos usuários. Tais medidas têm o objetivo de minimizar possíveis conflitos emocionais, tais como sentimento de culpa e negação diante da doença. Além disso, uma orientação apropriada pode assegurar que todos os indivíduos em risco na família possam ter a oportunidade de se beneficiar do TP^{1,10,11} (D).

- Doenças complexas para as quais somente uma predisposição aumentada pode ser detectada. Tais condições representam uma outra situação específica, pois nem sempre podemos oferecer números precisos sobre esse aumento de risco, muitas vezes dependente de características étnicas e ambientais de difícil mensuração. Neste grupo, podemos incluir vários tipos de predisposição ao câncer (assunto tratado no âmbito de outra diretriz), e a genotipagem para os alelos da apolipoproteína E na doença de Alzheimer. Dados da literatura mostram um risco aumentado para a doença em indivíduos portadores do alelo $\epsilon 4$. No entanto, tal informação só é útil quando utilizada em indivíduos já com sintomas da doença, ou seja para confirmação diagnóstica e não tem valor como um exame preditivo⁴ (B).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Harper PS. What do we mean by genetic testing? *J Med Genet* 1997; 34:749-52.
2. Sequeiros (ed.) O teste preditivo na doença de Machado-Joseph . UnIGENE, Porto, 1992.
3. Wexler NS. The Tiresias complex: Huntington's disease as a paradigm of testing for late onset disorders. *FASEB J* 1992; 2820-5.
4. Saunders AM, Hulette O, Welsh-Bohmer KA, Schmechel DE, Crain B, Burke JR, Alberts MJ, Strittmatter WJ, Breitner JC, Rosenberg C. Specificity , sensitivity, and predictive value of apolipoprotein-E genotyping for sporadic Alzheimer's disease. *Lancet* 1996; 348:90-3.
5. DudokdeWit AC, Tibben A, Duivenvoorden HJ, et al. Psychological distress in applicants for predictive DNA testing for autosomal dominant, heritable, late onset disorders. *J Med Genet* 1997; 34:382-90.
6. Benjamin CM, Adam S, Wiggins S, et al. Proceed with care: Direct Predictive Testing for Huntington Disease. *Am J Hum Genet* 1994; 55:606-17.
7. Burgess MM, Adam S, Bloch M and Hayden MR. Dilemmas of anonymous predictive testing for Huntington disease: privacy vs. optimal care. *Am J Med Genet* 1997; 71:197-201.
8. Beresford HR, Bernat JL, Brin MF, et al. Practice Parameter: genetic testing alert. *Neurology* 1996; 47:1343-4.
9. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994; 44:1533-6.
10. Proposed international guidelines on ethical issues in medical genetics and genetic services. Report of a WHO Meeting on Ethical Issues in Medical Genetics. Geneva; 1997.
11. Fanos JH. Developmental tasks of childhood and adolescence: implications for genetic testing. *Am J Med Genet* 1997;71:22-8.
12. Arruda VR, Von Zuben PM, Chiaparini LC, et al. The mutation Ala677 Val in the methylene tetrahydrofolate reductase gene: a risk factor for arterial disease and venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 77:818-21.
13. Ida H, Rennert OM, Kobayashi M, et al. Effects of enzyme replacement therapy in thirteen Japanese paediatric patients with Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 2001; 160:21-5.
14. Seersholm NJ, Kok-Jensen A. Survival in relation to lung function and smoking cessation in patients with severe hereditary alpha 1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:269-375.
15. Yap S, Naughten E. Homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency in Ireland: 25 years' experience of a newborn screened and treated population with reference to clinical outcome and biochemical control. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21:738-47.