

---

## *TESTES PREDITIVOS*

---

O Projeto Diretrizes, uma iniciativa da Associação Médica Brasileira, visa combinar informações da área médica para padronizar as condutas, e para auxiliar no raciocínio e na tomada de decisões dos médicos. As informações fornecidas por esse Projeto devem ser avaliadas criticamente pelo médico responsável pela conduta que será adotada, dependendo das condições e do quadro clínico de cada paciente.

**Elaboração:** janeiro de 2021.

**Autoria:** Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica e Sociedade Brasileira de Enfermagem em Genética e Genômica.

**Participantes:** Maria Fernanda Ribeiro Bittar, José Cláudio Casali da Rocha, Laura Jardim e Íscia Lopes Cendes.

**Grupo MBE AMB:** Wanderley Marques Bernardo.

## 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.
- Orientar profissionais da área de saúde da necessidade de encaminhamento de pacientes e ou familiares a um serviço de referência elucidando as implicações e responsabilidades da realização dos testes preditivos.

## Introdução

A 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 particulares <sup>1-3</sup>(D).

A detecção de indivíduos saudáveis que poderão desenvolver uma doença hereditária no futuro é o objetivo dos testes preditivos (TPs) <sup>2,3</sup>(D). É realizado em indivíduos assintomáticos, familiares de indivíduos sintomáticos que tiveram o diagnóstico molecular confirmando a presença de uma mutação específica. Assim, em famílias com doenças em que a mutação genética é conhecida, o teste genético pré-sintomático pode detectar precocemente doenças que podem se manifestar mais tarde na vida. Esse teste pode ser realizado e está disponível para várias doenças como câncer, doenças cardíacas e doenças neurodegenerativas. Atualmente, o oferecimento do TP é realizado no âmbito da medicina personalizada <sup>4</sup>(D). Entretanto os benefícios advindos do TP, para a saúde dos usuários, são ainda limitados pelo valor preditivo e pela disponibilidade de tratamentos eficazes <sup>5</sup>(D).

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) <sup>6</sup>(B) <sup>1-3</sup>(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. (TPs) <sup>2,3</sup>(D).

### **Descrição do método de coleta de evidências**

Foram identificados 4.063 artigos na pesquisa de referências bibliográficas (pesquisa realizada até 14 de maio de 2019) 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. Utilizando a forma *best match* do próprio Pubmed, foram selecionados 74 artigos que após leitura do *abstract* foram identificados como diretamente relacionados ao assunto.

Além da busca em base de dados foi realizada busca em referências e citações de artigos o que trouxe a inclusão de trabalhos também em português.

Utilizamos como critério de seleção dos 74 artigos aqueles com publicação nos últimos 30 anos e que abordavam algum valor psicossocial e ou ético junto aos descritores.

Tipos de artigos consultados:

*Meta-Analysis*

*Journal Article*

*Evaluation Studies*

*Consensus Development Conference*

*Clinical Trial*

*Review*

*Systematic Reviews*

*Practice Guideline*

*Guideline*

*Observational Study*

Foram excluídos aqueles não disponíveis em artigo completo ou com artigo completo em outra língua que não português e inglês.

Dentre os 30 artigos incluídos, a avaliação com a adaptação do QUADAS 2 <sup>7</sup>(D) evidenciou 20 artigos com baixo risco de viés (66%), 3 com alto risco de viés e 7 artigos que não puderam ser categorizados pelas questões norteadoras, pois são artigos de revisão ou orientações e diretrizes. Esses últimos foram então avaliados quanto ao fator de impacto, o que revelou o quartil do fator de impacto, Q1=71,4%. Sendo que 5 artigos (5/7, 64%) apresentam fator de impacto com índice A, pela qualificação de Qualis <sup>8</sup>(D). O que pode ser considerado um elevado índice de fator de impacto.

### **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.

### **Recomendações gerais**

A possibilidade da realização dos testes preditivos (TPs) para doenças genéticas influencia diferentes aspectos da saúde, com consequências psicossociais, médicas, éticas e profissionais muito específicas e complexas que cinge tanto o indivíduo como seus familiares. Recomenda-se que o atendimento seja adequado às famílias que procuram o serviço de genética e procure focar suas necessidades específicas <sup>1-3</sup>(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, acompanhamento e interpretação dos resultados <sup>9-10</sup>(B) <sup>11</sup>(D). Desse modo, assegura-se que o profissional saberá reconhecer as

peculiaridades, limitações e implicações dos testes e estará preparado para lidar com os conflitos éticos que possam surgir <sup>12</sup>(B) <sup>13</sup>(B) <sup>2,3,14</sup>(D) <sup>15</sup>(D).

É 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 incluam preferencialmente um médico geneticista 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 melhoria de qualidade de vida, se a opção for a realização do TP <sup>6, 13</sup>(B) <sup>9,16-18</sup>(D).

É fundamental para a realização do TP a capacidade do usuário de consentir, de tomar uma decisão autônoma, percebida como a capacidade de entender, apreciar, ponderar sobre as informações e decidir considerando tanto as possibilidades dos resultados médicos como psicossocial. Assim deve-se ter especial atenção para a realização de TP em indivíduos com condições neurológicas e psiquiátricas <sup>5</sup>(D) <sup>20</sup>(B).

Atualmente é possível realizar testes genéticos diretamente com um laboratório e receber o resultado, sem necessidade de pedido médico ou consulta clínica (**teste direto ao consumidor**). Desde 2006 algumas companhias no mundo oferecem esse serviço para doenças monogênicas e doenças complexas como Alzheimer e esclerose lateral amiotrófica; testes para farmacogenômica, ancestralidade, sexo fetal, e para traços não relacionados a doença como cor dos olhos. A intenção desse serviço é promover aos consumidores autonomia da sua decisão de realizar o teste, agilidade e privacidade do resultado. Essa possibilidade tem gerado apreensão na comunidade genética sobre possíveis implicações médicas, emocionais e sociais desse resultado sem esclarecimentos, aconselhamento e interpretação. Assim, a orientação internacional reforça a participação de profissionais habilitados nesse processo <sup>21-23</sup>(B) <sup>24</sup>(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 e ausência de políticas públicas. 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, cujo TP é possível desde 1993 <sup>15</sup>(D) tem sido usada como o protótipo das doenças desse grupo <sup>19</sup>(D) 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 ocorrerá <sup>13</sup>(B) <sup>3,5</sup>(D). Considerando a inexistência de medidas terapêuticas e o peso imposto às famílias por essas doenças, fica evidente que há riscos de danos aos 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 e incluir propriedade ética, representantes de organizações internacionais recomendam que o TP seja realizado <sup>16-18, 25</sup>(D) <sup>9,10, 26</sup>(B) <sup>27</sup>(D).

- Somente em adultos;
- Por procura espontânea;
- Com avaliação psicológica, suporte emocional e acompanhamento pré e pós-teste, independente do resultado;
- Com fornecimento de informações a respeito do TP, da doença, de padrão de hereditariedade e dos possíveis resultados e suas implicações;
- Após informação e consentimento;
- Por equipe multidisciplinar habilitada; 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 alfa-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 manifestação, portanto com evidentes benefícios médicos <sup>28-31</sup>(B) <sup>32</sup>(B). Nessas circunstâncias, o impacto do benefício das medidas preventivas e 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 <sup>1,18,25</sup>(D).

Doenças complexas para as quais somente uma predisposição aumentada pode ser detectada.

Tais condições representam 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 preditivo <sup>6</sup>(B); pois esse alelo não é nem imperativo nem suficiente para causar a doença de Alzheimer <sup>9</sup>(B), <sup>24</sup>(D).

## Referências

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. Dreyfuss JM, Levner D, Galagan JE, Church GM, Ramoni FM. How accurate can genetic predictions be? *BMC Genomics*. 2012; 13: 340.
5. McPherson E. Genetic Diagnosis and Testing in Clinical Practice. *Clin Med Res*. 2006 Jun; 4(2): 123–129.
6. 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.
7. DIRETRIZES METODOLÓGICAS Ferramentas para adaptação de diretrizes clínicas. MINISTÉRIO DA SAÚDE Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos Departamento de Ciência e Tecnologia Brasília – DF 2014.
8. Classificação da Produção Intelectual. Fundação CAPES. Ministério da Educação. Disponível em: <<http://www.capes.gov.br/avaliacao/instrumentos-de-apoio/classificacao-da-producao-intelectual>>. Acesso em: 24 jul. 2017.
9. Crozier S, Robertson N, Dale M. The Psychological Impact of Predictive Genetic Testing for Huntington's Disease: A Systematic Review of the Literature. *J Genet Counsel* (2015) 24:29–39.
10. Gargiulo M, Lejeune S, Tanguy ML, Lahlou-Laforêt K, Faudet A, Cohen D, Feingold J, Durr A. Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. *Eur J Hum Genet*. 2009 Feb; 17(2): 165–171.
11. Bin P, Conti, Capasso E, Fedeli P, Ceccarelli P, Policino F, Casella C and Delbon P. Genetic Testing and Professional Responsibility: The Italian Experience. *Open Med (Wars)*. 2018; 13: 298–300. Published online 2018 Aug 24. doi: 10.1515/med-2018-0046.
12. 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.
13. 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.

14. 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.
15. Schuler-Faccini L, Osorio CM, Romariz CM, Paneque M, Sequeiros J, Jardim LB. Genetic counseling and presymptomatic testing programs for Machado-Joseph disease\_ lessons from Brazil and Portugal. *Genet. Mol. Biol. Ribeirão Preto* 2014; (37) :1.
16. Beresford HR, Bernat JL, Brin MF, et al. Practice Parameter: genetic testing alert. *Neurology* 1996; 47: 1343-4.
17. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Neurology* 1994; 44: 1533-6.
18. 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.
19. International Huntington Association (IHA) and the World Federation of Neurology (WFN) Research Group on Huntington's Chorea. Guidelines for the molecular genetics predictive test in Huntington's disease. *Handb Clin Neurol.* 2017; 144: 113-126.
20. UHLMANN WR, ROBERTS JS. Ethical issues in neurogenetics. *Handbook of Clinical Neurology, Vol. 147 (3rd series) Neurogenetics, Part I* D.H. Geschwind, L. Paulson, and C. Klein, Editors. Copyright © 2018. Elsevier B.V.
21. Paulsen JS, Nance M, Kim J, Carlozzi NE, Panegyres PK, Erwin C, Goh A, McCusker E, Williams JK. A review of quality of life after predictive testing for and earlier identification of neurodegenerative diseases. *Progress in Neurobiology* 2013; 110: 2–28. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.08.003>.
22. ACMG Board of Directors. Direct-to-consumer genetic testing: a revised position statement of the American College of Medical Genetics and Genomics. *Genet Med* 18, 207–208 (2016). <https://doi.org/10.1038/gim.2015.190>.
23. Howard H, Borry B. Survey of European clinical geneticists on awareness, experiences and attitudes towards direct-to-consumer genetic testing. *Genome Med.* 2013 May 22; 5(5): 45. 2013. PMID: **23697740** PMCID: PMC3706958 DOI: 10.1186/gm449.
24. Wöhlke S et al. How Uncertainty Influences Lay People's Attitudes and Risk Perceptions Concerning Predictive Genetic Testing and Risk Communication. *Front Genet.* 2019.
25. Wade CH, Wilfond BS, McBride CM. Effects of genetic risk information on children's psychosocial wellbeing: A systematic review of the literature. *Genetics IN Medicine* • Volume 12, Number 6, June 2010. Published online ahead of print May 4, 2010. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3181de695c.

26. MacLeod R et al. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. *Clinical Genetics*. 2013; 83: 221–231.
27. Paneque M, Félix J, Mendes Á, Lemos C, Lêdo S, Silva J, Sequeiros J. Twenty Years of a Pre-Symptomatic Testing Protocol for Late-Onset Neurological Diseases in Portugal. *Acta Med Port*. 2019 Apr 30; 32(4): 295-304.
28. 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.
29. Ida H, Rennert OM, Kobayashi M, et al. Effects of enzyme replacement therapy in thirteen Japanese pediatric patients with Gaucher disease. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 21-5. <https://doi.org/10.1007/PL00008411>.
30. Dawkins PA, Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Predictors of mortality in a1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 2003;58:1020–1026. doi: 10.1136/thorax.58.12.1020.
31. Tuchinski C. Teste do pezinho ampliado: saiba para que serve e quais são as diferenças do oferecido pelo SUS. *O ESTADO DE S.PAULO*. 29/10/2020, 13:32. <https://emails.estadao.com.br/noticias/bem-estar,teste-do-pezinho-ampliado-saiba-para-que-serve-e-quais-sao-as-diferencas-do-oferecido-pelo-sus,70003493872>.
32. Borry P, Goffin T, Nys H, Dierickx K. Attitudes Regarding Predictive Genetic Testing in Minors: A Survey of European Clinical Geneticists. *American Journal of Medical Genetics Part C (Seminars in Medical Genetics)* 148C: 78–83. 2008. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30165>.