

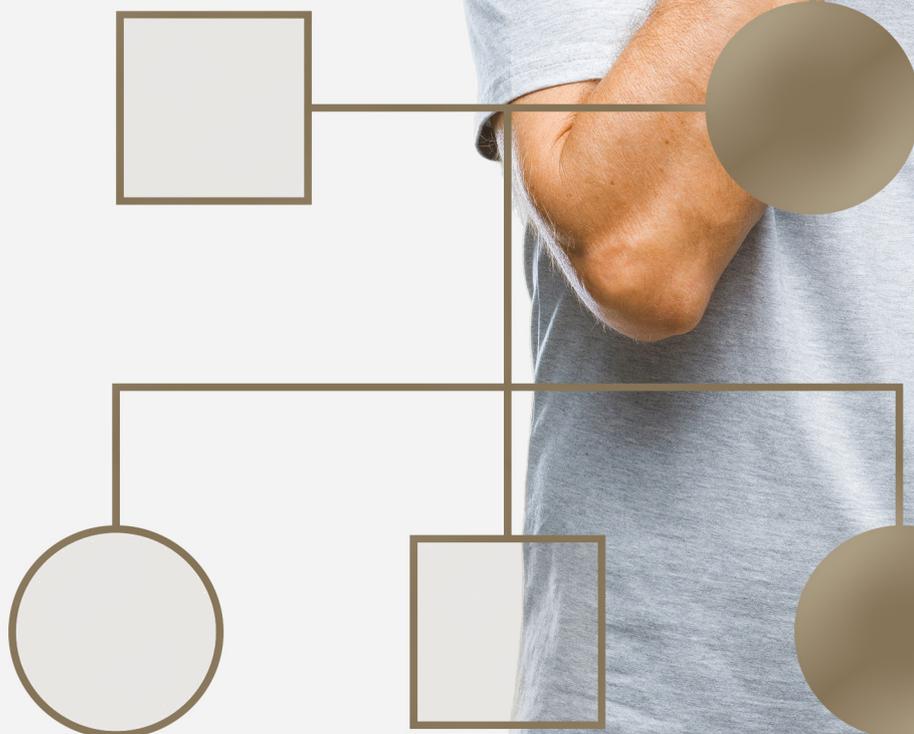
Aconselhamento genético: será que eu preciso?

Regina Célia Mingroni Netto

Departamento de Genética e Biologia Evolutiva,
Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, SP

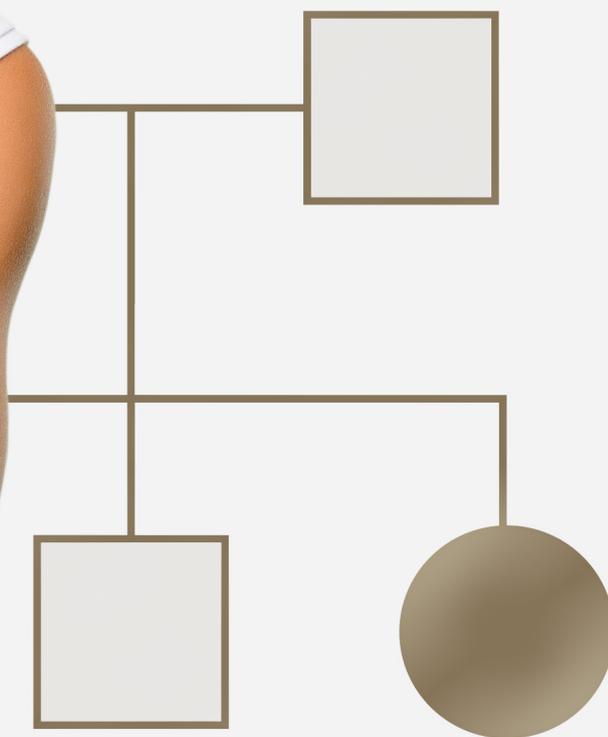
Autor para correspondência - renetto@ib.usp.br

Palavras-chave: aconselhamento genético, genética humana, genética médica, testes genéticos, doenças genéticas, alterações cromossômicas





O artigo apresenta a história e as definições de aconselhamento genético, incluindo explicações sobre suas etapas principais. Também indica quais são as famílias que devem ser encaminhadas para um serviço de aconselhamento genético e o porquê, a importância desse serviço na saúde e na sociedade e quem são os profissionais que se dedicam a essa atividade.



Embora o aconselhamento genético como atividade profissional relacionada à saúde exista há pelo menos cinco décadas, sua importância cresceu recentemente em virtude do assombroso desenvolvimento das tecnologias de análises genômicas. À medida que melhoram as condições de saneamento e nutrição, acompanhadas de melhorias nas estratégias preventivas relacionadas à saúde, cresce na população a fração das doenças que são atribuíveis às causas genéticas. Além disso, a redução dos custos dos testes genéticos para doenças específicas e também dos custos das técnicas de sequenciamento massivo de milhares de genes trouxe a possibilidade da realização desses exames mais próxima ao dia a dia das pessoas, com profundas implicações em tomadas de decisões reprodutivas e de saúde. Ainda, atualmente, existem muitos tipos de análises genômicas complexas, porém já acessíveis à população, cujos resultados vão direto ao consumidor que pode pagar por esses exames, sem a necessidade de solicitação ou interpretação conduzidas por profissional de saúde. Essa prática infelizmente pode causar imprevisíveis prejuízos emocionais e afetar decisões sobre planejamento de vida. A necessidade de profissionais de saúde bem treinados, capazes de compreender os resultados de exames complexos e de traduzir o mundo da genética à população geral, aumenta a cada dia.

AS RAÍZES (ORIGENS) DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

A expressão aconselhamento genético foi introduzida pela primeira vez em 1947 por Sheldon C. Reed, um zoólogo e também geneticista. Foi ele o primeiro a publicar um livro sobre o assunto chamado *Counseling in Human Genetics*, nos Estados Unidos. Cientistas ligados à pesquisa básica em genética foram de fato os primeiros a se interessarem por essas questões. A partir de 1959, pode-se dizer que a genética clínica desabrochou na medicina norte-americana, em virtude de desenvolvimentos na bioquímica, na imunologia e na ciência da citogenética, e passou a ser praticada por pediatras, ginecologistas e obstetras. Começou a se difundir nos gran-

des centros de atenção à saúde a ideia de divisão de trabalho, por meio da qual um biólogo, geralmente com doutorado em genética, funcionava como um assessor de uma equipe com vários profissionais de saúde com poucos conhecimentos de genética. Tal situação chamou a atenção para a necessidade de se treinar uma classe específica de profissionais de saúde muito bem formados em genética, capazes de assumir essa tarefa de dar apoio aos demais profissionais e também às famílias com doenças genéticas. Essa necessidade levou a Dra. Melissa Richter a instalar, em 1969, no *Sarah Lawrence College*, em Nova Iorque, onde ensinava biologia, um curso de pós-graduação de dois anos para formar geneticistas aconselhadores. Centenas de pessoas formaram-se nesse curso e logo surgiram outros semelhantes nos Estados Unidos, que acabaram por inspirar iniciativas semelhantes em outros países. O modelo de aconselhamento genético executado por equipes multiprofissionais, iniciado nos Estados Unidos, serviu de inspiração e é aplicado até os dias de hoje em muitas instituições de saúde em vários países.

O QUE É ACONSELHAMENTO GENÉTICO, AFINAL?

Há muitas definições correntes para o termo Aconselhamento Genético. Como na atividade de aconselhamento genético existem muitas etapas, como entrevistas, realização de exames, explicações sobre resultados de exames e provimento de orientações, as melhores definições costumam utilizar o termo “processo” para descrevê-la. De acordo com a definição mais difundida, proposta em 1975 pela Associação Americana de Genética Humana, aconselhamento genético é um processo de comunicação que aborda os problemas humanos relacionados com a ocorrência e a recorrência de doenças genéticas em uma família.

Nesse processo, profissionais de saúde devidamente treinados procuram ajudar a família a:

- 1) compreender fatos sobre sua saúde, como diagnóstico, curso provável da doença e tratamentos disponíveis;



- 2) compreender de que modo a hereditariedade contribui para a origem da doença e os riscos de repetição;
- 3) compreender todas as alternativas para enfrentar os problemas relacionados ao risco de recorrência;
- 4) escolher uma ação apropriada em vista de seus padrões éticos e religiosos;
- 5) adaptar-se à presença da doença ou ao risco de recorrência da doença na família. [American Society of Human Genetics , Ad Hoc Committee on Genetic Counseling, 1975].

Embora o termo traduzido da língua inglesa *Genetic Counseling* possa sugerir que os consulentes recebam conselhos dos profissionais que o executam, o processo de aconselhamento genético tem, como premissa, que os consulentes sejam capazes de tomar suas próprias decisões com consciência e liberdade a partir das informações fornecidas pela equipe que executa o aconselhamento genético. Em outras palavras, trata-se de processo essencialmente não diretivo, pois é dado o suporte para que as famílias tomem suas próprias decisões com base em informações precisas e bem compreendidas. O respeito à autonomia das famílias é o pilar desse tipo de trabalho. O profissional deve ser um facilitador e não um tomador de decisões.

Alguns termos são frequentemente utilizados no dia a dia de um serviço de aconselhamento genético. Um deles é *consulente*, termo usado para se referir à pessoa que procura um serviço de aconselhamento genético e faz uma indagação sobre o risco de ocorrência ou de recorrência de uma doença. Usa-se o termo *probando* para designar em uma genealogia aquele indivíduo por meio do qual se averiguou a família. Muitas vezes ele é o indivíduo afetado pela doença que foi o primeiro a ser examinado pela equipe.

Para que o processo de aconselhamento genético seja eficaz, é fundamental que o profissional de saúde que o executa seja devidamente treinado a realizar um conjunto de tarefas fundamentais à boa condução do serviço, como:

- 1) realizar o levantamento e a interpretação da história familiar;
- 2) elaborar e analisar o heredograma da família em estudo;
- 3) interpretar resultados de exames cromossômicos, moleculares e cromossômico-moleculares;
- 4) realizar o cálculo dos riscos de ocorrência e recorrência das doenças, com base nos heredogramas construídos, no diagnóstico clínico da doença, nos resultados dos exames e na pesquisa bibliográfica;
- 5) transmitir informações de modo educativo sobre mecanismos de herança, exames e seus resultados, estimativas de riscos, possíveis condutas, prevenção e fontes adequadas de consulta sobre as doenças em questão;
- 6) prover aconselhamento genético e dar suporte psicológico adequado que propicie a realização de escolhas informadas e a adaptação às condições de risco;
- 7) traduzir a complexa linguagem da genética humana para termos compreensíveis para o público leigo, para outros profissionais de saúde e, principalmente, para os consulentes.

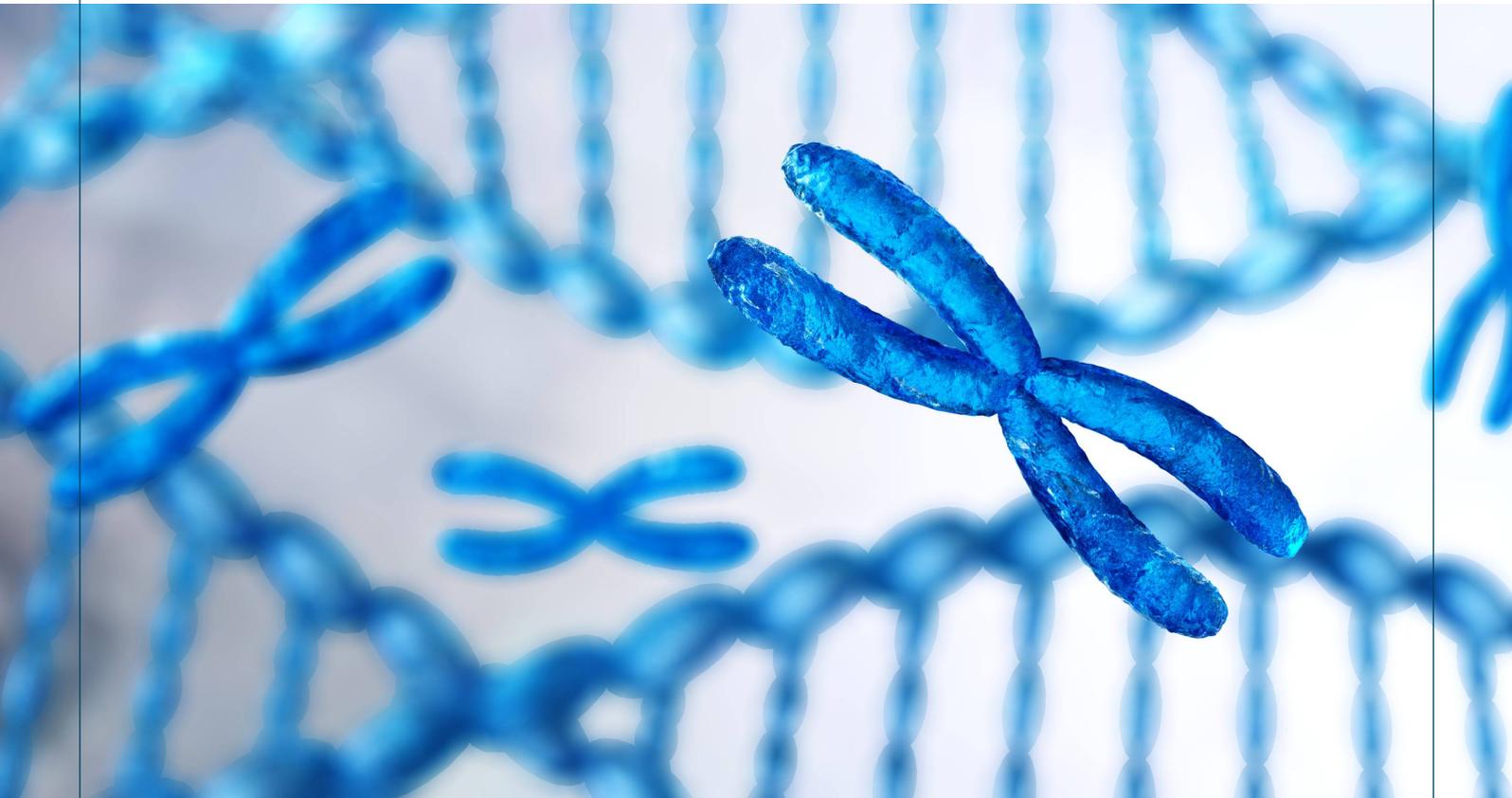
A QUEM SE DESTINAM OS SERVIÇOS DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO?

Uma indagação frequente a respeito de aconselhamento genético é se ele é necessário para todos os casais que desejam ter ou já tiveram filhos. Será que todas as pessoas deveriam consultar um geneticista antes de pensar em se reproduzir? Em teoria, um casal jovem, sem antecedentes na família de doenças que se suspeitem ser genéticas, com hábitos saudáveis, livres de doenças infecciosas e com suas vacinas em dia, tem risco relativamente pequeno de ter uma criança com malformações ou deficiências. Esses casais não precisam ser encaminhados para serviços de genética e o acompanhamento que deve se dar à gestação é o que se oferece rotineiramente

em serviços de pré-natal de boa qualidade. No entanto, há situações especiais em que casais ou famílias devem ser encaminhados a serviços de aconselhamento genético para receber orientação específica, algumas das quais estão listadas a seguir:

- ♦ **Casais consanguíneos** – casais em que os cônjuges são parentes, geralmente casais de primos, têm risco aumentado em relação à população geral de gerar crianças com doenças genéticas de herança autossômica recessiva. Alelos recessivos que causam doenças que surgem espontaneamente por mutação são raros na população em geral. A chance de um in-

divíduo que tem um desses alelos raros vir a se casar com alguém com o mesmo tipo de alelo raro é muito baixa. No entanto, quando um indivíduo vem a se casar com um primo, há uma chance alta de que seu primo tenha herdado o mesmo alelo mutado de um ancestral que eles têm em comum. Por isso, esse tipo de casal tem risco aumentado de gerar crianças homocigotas com doença e devem ser alertados sobre essa possibilidade. Esses riscos podem ser ainda maiores se já tiver ocorrido na família do casal alguma doença hereditária ou se o próprio casal já tiver tido previamente uma criança com doença genética.



- ♦ **Casais com história reprodutiva insatisfatória** – (esterilidade, abortos, óbitos fetais, crianças falecidas malformadas) – Casais em que um dos cônjuges tenha uma alteração cromossômica em estado equilibrado (sem perda ou ganho de material genético) podem gerar gametas com alterações cromossômicas em estado desequilibrado, que podem dar origem a zigotos com graves alterações cromossômicas.

Essas alterações, presentes em embriões que resultam desses zigotos, podem acarretar abortamento precoce, óbitos fetais ou gerar crianças com malformações diversas, acompanhadas muitas vezes por deficiência intelectual. O estudo cromossômico desses casais é recomendado para que se pesquise por meio de exame a ocorrência de, por exemplo, translocações equilibradas ou inversões cromossômicas.

- ♦ **Cônjuges relativamente idosos** – É conhecido que a idade dos pais acarreta elevação do risco de nascer criança com defeitos genéticos. Casais nessa situação devem receber orientação sobre o assunto. Existe correlação bem documentada entre a idade da mãe e a probabilidade de nascer crianças com alterações numéricas dos cromossomos. Gera preocupação principalmente o aumento da frequência de casos de trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down, trissomia do cromossomo 13 (síndrome de Patau) e a trissomia do 18 (síndrome de Edwards). Nessas situações, deve ser discutida com o casal a possibilidade de realização de exames pré-natais específicos.
- ♦ **História familiar de doenças que se suspeitem ser hereditárias, incluindo câncer** – É frequente que se observe em uma família a repetição de casos de uma dada doença, por exemplo, uma doença muscular ou neurodegenerativa, situação em que uma consulta com geneticista deve ser indicada. O câncer ocorre de forma esporádica em várias famílias e, quando ocorre mais de um caso na mesma família, é possível que se trate de tipos diferentes de tumor. No entanto, casos repetidos de um



mesmo tipo de tumor na mesma família, por exemplo, tumores de mama e de ovário, merecem atenção especial. Os indivíduos dessas famílias devem ser orientados a procurar serviço especializado em oncogenética, ou seja, em genética do câncer, para realizar exames e receber orientação a adequada.

Além dessas indicações, qualquer casal que tenha tido ao menos uma criança afetada por

malformações diversas, deficiência intelectual, deficiência visual ou deficiência auditiva, sem causas aparentes, deve ser encorajado a buscar serviço de genética na tentativa de esclarecer se se trata de caso atribuível a fatores ambientais somente ou se pode se tratar de caso com causa genética. Nessa segunda situação, exames específicos podem ser recomendados e as estimativas de risco serão então realizadas.

AS ETAPAS DO ACONSELHAMENTO GENÉTICO

Definimos anteriormente o aconselhamento genético como um processo, ou seja, um conjunto de atividades da área da saúde. Como se trata de um conjunto de atividades diversas, é frequente que essas atividades sejam descritas como as etapas do aconselhamento genético. A ordem em que essas etapas serão aqui listadas nem sempre corresponde à ordem exata pela qual as ações ocorrerão, pois existem, com certeza, algumas adaptações em virtude do tipo de doença que se tem em investigação. Segue a descrição das etapas mais frequentes:

- ♦ **Diagnóstico correto da doença** – Para que se possa oferecer a uma família estimativas precisas sobre o risco de repetição de uma doença genética, é fundamental que a doença genética seja corretamente diagnosticada. Diagnósticos imprecisos ou confusão entre doenças semelhantes podem levar a estimativas de risco erradas, o que pode acarretar consequências muito graves para as famílias, emocionalmente danosas ou mesmo prejudiciais ao manejo correto da doença. Além disso, do diagnóstico clínico resultam orientações sobre a história natural e sobre tratamento. O diagnóstico da doença genética depende, em primeiro lugar, de um cuidadoso exame físico do afetado, com especial atenção a sinais clínicos e sintomas que podem indicar uma síndrome genética específica ou a necessidade de se realizarem exames genéticos especializados. Além disso, é necessário avaliar exames já previamente realizados pelo afetado, como por exemplo, exames laboratoriais e de imagem. Para isso, é fundamental a figura do médico especializado em genética clínica, capaz de formular as hipóteses para o diagnóstico que virão a nortear a necessidade e a escolha dos exames genéticos adequados.
- ♦ **Levantamento da história familiar** – Por meio de entrevistas, o geneticista indaga sobre todos os casos de doenças presentes na família dos consulentes e, com base nessas informações, desenha a genealogia



da família. A construção de genealogia com informações corretas é muito importante pois é a partir da análise da genealogia que se pode deduzir qual o mecanismo de herança da doença. Saber o mecanismo de herança da doença, além de poder contribuir, ajudando no diagnóstico diferencial, é imprescindível para a etapa de cálculo de riscos genéticos.

- ♦ **Solicitação de exames laboratoriais (cromossômicos ou moleculares)** – Em virtude do tipo de doença que já ocorreu ou que pode ocorrer na família do consulente, pode ser necessária a execução de



exames genéticos específicos, que são cruciais para confirmar as hipóteses de diagnóstico levantadas pelos clínicos. Esses exames também são fundamentais para evidenciar nas famílias se indivíduos não afetados pela doença em estudo são portadores de alterações genéticas que lhes possam conferir risco aumentado de ter filhos com essas doenças. Por exemplo, para casais que tiveram gestações sucessivas e que resultaram em abortamento espontâneos deve ser recomendado o estudo cromossômico, ou seja, a realização do exame do cariótipo. Para uma criança com deficiência intelectual e sinais clínicos que não

permitiram diagnóstico de uma síndrome também pode ser recomendado o exame do cariótipo, mas muitas vezes também o estudo cromossômico-molecular, que pode ser feito, por exemplo, pela técnica de *array*-CGH.

- ✦ **Consultas à bibliografia e a bancos de dados** – Existem milhares de doenças genéticas diferentes e muitas doenças genéticas tão raras na população que mesmo um geneticista muito experiente pode passar toda a sua vida sem ter visto muitas delas. Dada à raridade, o geneticista clínico não consegue contar somente com a memória para fazer diagnósticos clínicos. É muito importante que o geneticista consulte sistematicamente bancos de dados sobre as características das síndromes genéticas e sobre os genes que as determinam. Ele deve recorrer a revisões bibliográficas toda a vez que encontrar um caso incomum. O banco de dados sobre as características das doenças genéticas mais consultado é o OMIM (*On line Mendelian Inheritance in Man*). Mediante a entrada de alguns dos sinais clínicos presentes no paciente como palavras-chave para pesquisa, após a consulta surgem listas das síndromes que incluem os sinais clínicos pesquisados. Cada doença genética está depositada no banco de dados do OMIM (<https://www.omim.org/>) com um número que a identifica. A descrição da doença frequentemente inclui todos os sinais clínicos que podem ocorrer e todos os genes já conhecidos que podem estar relacionados à sua causa. Uma revisão bibliográfica completa sobre a descoberta da síndrome, sua caracterização clínica e molecular também é apresentada aos leitores. Um banco de dados bibliográfico muito útil na área da saúde e, com certeza, o mais popular, é o PUBMED (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Mediante a introdução de algumas palavras-chave são listadas ao leitor referências bibliográficas de dezenas ou centenas de artigos científicos correlacionados ao tema. Esse estudo bibliográfico ajuda muito o clínico na tarefa de concluir o diagnóstico e o aconselhador genético a se manter sempre atualizado para fornecer informações relevantes aos consulentes.

♦ **Cálculo de Riscos** – Após a conclusão do processo de diagnóstico da doença genética, torna-se possível calcular os riscos de ocorrência da doença na descendência de cada indivíduo da família que deseja receber orientação. Por exemplo, doenças dominantes são transmitidas a 50% dos descendentes de um afetado; um casal que teve uma criança com doença certamente de herança recessiva tem um risco de 25% de repetição da doença em futuras crianças que venha a ter. Quando houver um diagnóstico de doença, acompanhado do resultado de um teste de DNA que tenha revelado qual é exatamente a mutação que acarretou a doença na família, o mesmo teste de DNA pode ser aplicado em outros membros da família. Isso pode indicar diretamente quem na família é portador da alteração genética, dispensando vários cálculos de risco probabilísticos.

♦ **Sessões de aconselhamento genético não diretivo** – Nessas sessões são desenvolvidas as principais etapas do aconselhamento genético propriamente dito. São passadas, nesse momento, as informações sobre a origem da doença genética, tais como: – qual a relação entre a alteração genética detectada e o quadro clínico; – qual o mecanismo de transmissão da doença e quais os riscos futuros para a família. Orientações sobre o possível manejo dos quadros clínicos e busca de serviços especializados também são transmitidas. Passa-se então à discussão das opções reprodutivas: prevenção da natalidade ou, no caso de decisão de futura gestação, quais exames pré-concepcionais são recomendados ou se o diagnóstico pré-natal é aconselhável. O aconselhador genético deve promover essas discussões com respeito à autonomia dos consulentes e com respeito também às convicções de cunho ético, moral e religioso dos consulentes. O restrito repertório de conhecimentos da população geral sobre genética pode exigir do aconselhador muito talento e criatividade para explicar conceitos de genética, como DNA, cromossomos, mutação e genoma, importantes para que os consulentes absorvam corretamente as informações que lhes são apresentadas.



ONDE ESTÃO OS SERVIÇOS DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO?

Os primeiros serviços de aconselhamento genético no Brasil surgiram, nas décadas de 60 e 70, principalmente em universidades e em outras entidades de ensino superior onde se ministravam cursos de Ciências Biológicas, Ciências Biomédicas e Medicina. Esses serviços se desenvolveram em íntima relação com cursos de pós-graduação acadêmicos com linhas de pesquisa ligadas à Genética Humana e Genética Médica. São exemplos o Instituto de Biociências na Universidade de São Paulo, a Universidade Federal do Paraná, a Universidade Federal do Rio Grande do Sul, a Universidade de Campinas, a Universidade Federal de São Paulo, a Universidade de São Paulo no campus de Ribeirão Preto e a Universidade Estadual Paulista em São José do Rio Preto.

Esses centros universitários, muitas vezes associados a hospitais universitários, lançaram as bases para a pesquisa acadêmica em genética humana e médica no Brasil, com conquistas científicas importantes que foram continuamente transferidas às famílias com doenças em investigação, por meio da prática do aconselhamento genético. Com o passar do tempo, esses serviços disseminaram-se pelo país, associados a importantes serviços de saúde, vinculados muitas vezes ao serviço público de saúde. Mas, hoje, é visível a expansão dos serviços pela rede particular de saúde, como consequência da grande expansão de laboratórios privados que passaram a oferecer exames genéticos.

Um marco importante para o presente e para o futuro do aconselhamento genético no Brasil foi a publicação de uma portaria que dispõe sobre o atendimento do SUS aos pacientes com doenças raras (Portaria no 981 do Ministério da Saúde, publicada no Diário Oficial da União no 97, em 23 de maio de 2014). A partir da publicação dessa portaria, passou a ser possível credenciar serviços de saúde para receber recursos do SUS diretamente destinados à aplicação em consultas genéticas, sessões de aconselhamento genético e exames laboratoriais como, por exemplo, sequenciamento de DNA e cariótipo. Desde 2014, data da publicação da portaria, sete serviços de saúde da rede pública foram credenciados como centros de referência em genética das doenças raras. Resta-nos esperar que, gradativamente, mais serviços similares sejam credenciados pelo SUS e que seja viabilizado que o aconselhamento genético atinja um número crescente de pessoas que dele necessitam e que não podem pagar por serviços privados.

QUAIS SÃO OS PROFISSIONAIS QUE PARTICIPAM DO PROCESSO DE ACONSELHAMENTO GENÉTICO?

O diagnóstico clínico das doenças genéticas e a prescrição e tratamentos específicos é feito por médicos especialistas em genética clínica. Esses médicos, após conclusão da graduação, têm geralmente como trajetória a realização de residência médica em genética clínica em serviços de saúde que ofereçam essa modalidade de residência. Após esse período, eles realizam os exames necessários para obter o título de especialista em Genética Médica, concedido pela SBGM, Sociedade Brasileira de Genética Médica e Genômica.

Nas demais etapas do aconselhamento genético é frequente que atuem outros profissionais de saúde, como por exemplo, biólogos e biomédicos, geralmente dedicados a essa área após a conclusão de mestrado ou doutorado acadêmicos voltados para genética humana e médica e após terem adquirido experiência por meio de estágios em serviços de genética. Vários outros profissionais de saúde também

podem se especializar no assunto, como os enfermeiros, psicólogos e assistentes sociais. Esses profissionais, desde que tenham treinamento adequado, podem executar várias das diversas etapas do aconselhamento genético descritas acima.

Mais recentemente, o Instituto de Biociências da USP criou o primeiro curso de mestrado profissional em Aconselhamento Genético, visando especificamente a formação de pessoal para o setor. Em outros países é por meio do mestrado profissional que se formam os profissionais de saúde para atuar em aconselhamento genético como, por exemplo, nos Estados Unidos e em vários outros situados na Europa. Atualmente, existem 39 programas que oferecem formação em aconselhamento genético em nível de mestrado nos Estados Unidos. O credenciamento desses profissionais é feito posteriormente por meio de exames e os indivíduos aprovados recebem certificados ou títulos de especialista no assunto. Por exemplo, nos Estados Unidos, o *American Board of Medical Genetics* certifica diferentes tipos de profissionais, os geneticistas clínicos, os geneticistas humanos e os aconselhadores genéticos.

No Brasil, a Sociedade Brasileira de Genética é responsável por conferir títulos de especialista nas áreas de Aconselhamento Genético, Citogenética Humana ou Genética Molecular Humana aos indivíduos aprovados nos exames por ela organizados e aplicados. O credenciamento dos profissionais que atuam na área é muito importante para garantir aos consulentes o acesso a serviços de boa qualidade.

PARA SABER MAIS

- ABACAN, A., ALSUBALE L., BARLOW-STEWART K. et al., The Global state of the Genetic Counseling Profession. *European Journal of Medical Genetics*, Oct 5, 2018, doi: 10.1038/s41431-018-0252-x.
- JORDE L. B., CAREY J. C., BAMSHAD M. J. *Genética Médica*, tradução da 4ª edição americana, Rio de Janeiro, Elsevier, 2010.
- OPITZ J. M. *Tópicos recentes de Genética Clínica*. Sociedade Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, São Paulo, 1984. Brasil.
- OTTO, P. A., MINGRONI-NETTO R. C.; OTTO P. G. *Genética Médica*, Editora Roca, São Paulo, 2013.

