

Percepções sobre a doença de Huntington e realização de testes preditivos em indivíduos com história da doença na família

Perceptions of Huntington's disease and predictive testing in individuals with a family history of the disease

Adriana Bittencourt¹, Renata Lúcia Leite Ferreira de Lima², Lília Maria de Azevedo Moreira³

¹ Bióloga; Especialista em Citogenética Humana pela Universidade Católica de Salvador; ² Professora Adjunta da Universidade Federal da Bahia; ³ Professora Titular de Genética da Universidade Federal da Bahia. Laboratório de Genética Humana e Mutagênese. Instituto de Biologia – UFBA.

Resumo

A doença de Huntington (DH) é uma enfermidade neurodegenerativa hereditária, caracterizada por distúrbios do movimento, transtornos psiquiátricos e demência. É um distúrbio de amplificação gênica associado a uma expansão CAG, no éxon 1 do gene IT-15, localizado em 4p16.3, que codifica a proteína huntingtina. O presente estudo teve o objetivo de analisar a percepção de indivíduos com risco para a doença de Huntington sobre testes preditivos e as consequências emocionais da sua realização. A investigação foi desenvolvida com associados da Associação Brasil Huntington, utilizando-se como instrumento de investigação questionário semiestruturado, encaminhado pela associação por meio correio eletrônico. A análise dos dados obtidos revelou uma maior representatividade de associados das regiões Sul e Sudeste; apenas 6% das respostas foram de indivíduos das regiões Norte e Nordeste. A idade dos entrevistados situou-se entre 17 e 55 anos, e o sexo feminino foi responsável por 75% das informações. A grande maioria (79%) tinha mais de um afetado pela doença na família. Testes preditivos foram realizados apenas por 2 indivíduos, um dos quais não foi buscar o resultado do exame. Na opinião dos associados, desespero e tristeza são os sentimentos mais frequentemente associados à realização de teste preditivo. Percentual minoritário (6%) manifestou atitudes de esperança quanto a possibilidades de tratamentos em decorrência dos avanços tecnológicos. Conclui-se que a falta de perspectivas em curto prazo constitui a principal barreira para a realização de testes preditivos.

Palavras-chave: Doença de Huntington – testes preditivos – consequências emocionais.

Abstract

Huntington's disease (HD) is an inherited neurodegenerative disorder characterized by movement disorders, psychiatric disorders and dementia. It is a disorder of gene amplification associated with a CAG expansion in exon 1 of the gene IT-15, located at 4p16.3, which encodes the protein huntingtin. This study aimed to analyze the perceptions of individuals at risk for Huntington's disease predictive testing and about the emotional consequences of their implementation. The research was developed with members of ABH, using as a research tool semi-structured questionnaire, sent by the association by electronic mail. The data analysis revealed a greater representation of members of the South and Southeast; only 6% of responses were from individuals in the North and Northeast. The age of respondents was between 17 and 55 years and females accounted for 75% of the information. The vast majority (79%) had more than one affected by the disease in the family. Predictive tests were performed only by 2 individuals, one of which was not get the test results. In the opinion of members, despair and sadness are the feelings most often associated with the implementation of a predictive test. Percent minority (6%) expressed attitudes of hopefulness about the possibilities of treatment as a result of technological advances. It is concluded that the lack of prospects in the short term is the main barrier to the achievement of predictive testing.

Keywords: Huntington's disease- Predictive testing- Emotional consequences.

INTRODUÇÃO

A doença de Huntington (DH) é uma enfermidade neurodegenerativa descrita em 1872 pelo médico George Huntington, que a denominou “coreia hereditária”. A DH apresenta transmissão autossômica dominante, e é caracterizada clinicamente pela tríade de distúrbios do movimento, transtornos psiquiátricos e demência, afetando 1 em cada 10.000 pessoas (IMARISIO et al.,

2008 ; PHILLIPS; SHANNON; BARKER, 2008). No Brasil, não há estimativas sobre a sua prevalência (BARSOTTINI, 2007), mas indivíduos e famílias com risco genético para a doença fazem parte da Associação Brasileira de Huntington (ABH) e da União dos Parentes e Amigos dos Doentes de Huntington, filiadas à Internacional Huntington Association (IHA).

Os afetados pela doença de Huntington apresentam destruição de neurônios do núcleo estriado cerebral, que produz o neurotransmissor GABA. A consequente redução da liberação desse neurotransmissor no sistema nervoso determina o aparecimento de movimentos involuntários irregulares e decadência mental

Recebido em 04 de setembro de 2009; revisado em 21 de julho de 2010.

Correspondência / Correspondence: Lília Maria de Azevedo Moreira. Rua Barão de Geremoabo, 147 - Campus de Ondina. 40170-290 Salvador - Bahia - Brasil. Tel.: (71) 3283 6538. E-mail: lazevedo@ufba.br

progressiva. O paciente tem dificuldade para falar, engolir e o caminhar sem coordenação, assim como a presença de depressão, apatia e irritabilidade, são comuns.

A doença de Huntington, assim como algumas outras doenças genéticas neurodegenerativas, é um distúrbio de amplificação gênica. Está associada a uma expansão trinucleotídica de bases CAG (Citosina, Adenina, Guanina), no éxon 1 do gene IT-15 ("interesting transcript 15"), localizado no braço curto do cromossomo 4, em 4p 16.3, que codifica a proteína huntingtina (GUSELLA et al., 1983).

A proteína mutante passa então a contar com uma quantidade anormal de aminoácidos glutamina na sua cadeia, e sua expressão leva a disfunção neuronal, atrofia cerebral generalizada, mudança nos níveis de neuroreceptores e acúmulo de agregados neuronais e citoplasmáticos de proteínas. Segundo Silva e colaboradores (2000), a huntingtina (HTT), quando defeituosa, acarreta degeneração neuronal em várias regiões do sistema nervoso central, sendo mais evidente no núcleo caudal, putamen e gânglio basal.

O mecanismo exato pelo qual a expansão CAG causa a doença ainda não é conhecido. Evidências indicam que pode haver um ganho tóxico de função, embora a base neurológica da toxicidade permaneça desconhecida (LA SPADA; PAULSON; FISHBECK, 1994; SILVA et al., 2000). Com o número de repetições CAG aumentado (amplificação gênica), observa-se em famílias com gerações sucessivas de afetados, o fenômeno da antecipação, pelo qual a doença se manifesta cada vez mais cedo, com o quadro clínico mais grave. A análise de expansões em indivíduos brasileiros mostrou o número de 39 a 88 repetições CAG em afetados, enquanto que os controles normais apresentaram apenas 7 a 33 repetições dos trinucleotídeos (RASKIN et al., 2000). Constatou-se uma maior expansão CAG nos casos de origem paterna e relação inversa entre o tamanho da amplificação e o início da manifestação dos sintomas da doença.

A doença pode ter uma evolução longa, de até 30 anos, sendo a imobilidade e as infecções frequentes causas de óbito. A principal abordagem terapêutica atual é medicamentosa e ainda insatisfatória. Técnicas cirúrgicas e tratamentos com células tronco ou com RNAi (RNA de interferência) são perspectivas ainda em fase experimental. Os estudos mais recentes mostram o papel da proteína RHES, na cascata de eventos que levam à morte das células que apresentam a proteína huntingtina mutada, levando à degeneração dos neurônios estriatais, responsável por importante sintomatologia da doença (SUBRAMANIAM et al., 2009). Em modelos animais, os autores conseguiram inativar a proteína RHES utilizando a técnica de RNAi e, com isso, houve redução dos efeitos citotóxicos e da morte celular. Confirmando-se esses resultados em células humanas, surge uma perspectiva terapêutica para a doença de Huntington.

O diagnóstico de certeza da doença é feito por testes moleculares que podem também ser preditivos, identificando portadores ainda assintomáticos. Entretanto, não obstante os avanços tecnológicos, o impacto do conhecimento do risco genético para a doença de Huntington, que ainda não apresenta nenhum tratamento profilático eficaz, tem constituído uma barreira para a implementação de testes preditivos. As consequências psicológicas e implicações bioéticas da realização desses testes têm fomentado discussões internacionais, tendo sido estabelecido consensualmente que os testes deveriam ser oferecidos conforme as normas da Federação Mundial de Neurologia e da Associação Internacional de Huntington. Situações como a não-realização de testes preditivos em crianças têm sido um ponto comum nessas discussões.

Zatz (2000), considerando a sua experiência pessoal com a frequente recusa de adultos jovens "em risco" de realizar o teste preditivo, observa que "viver na incerteza talvez seja mais tolerável que o risco de ter certeza de uma doença para a qual ainda não existe cura". Defensores do teste pré-sintomático ressaltam, entretanto, que existem benefícios no diagnóstico preditivo como a possibilidade de escolha de uma profissão adequada para aqueles que apresentarem resultados positivos no exame.

O objetivo deste estudo foi analisar o posicionamento de indivíduos em risco genético sobre a doença, testes preditivos e consequências emocionais da sua realização.

AMOSTRAGEM E METODOLOGIA

O estudo foi desenvolvido com os associados da Associação Brasil Huntington, utilizando-se como instrumento de investigação um questionário semiestruturado, encaminhado por meio correio eletrônico aos associados. O contato inicial com a associação foi feito pelo envio de carta explicativa que continha os dados gerais e objetivos do trabalho.

A resposta dos associados ao questionário foi voluntária, e todos os que aderiram, estiveram de acordo com o Termo de Consentimento Informado que assegurava a garantia da privacidade, de acordo com as normas da Resolução 196/96 do CNS.

Os dados obtidos foram registrados e comparados em quadro e gráfico.

RESULTADOS

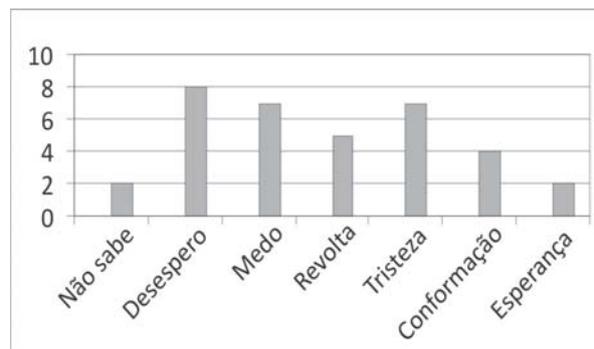
Foram enviados eletronicamente 447 questionários aos associados da ABH em todo o Brasil, obtendo-se 33 respostas (7,3%). A idade dos entrevistados ficou entre 17 a 55 anos, e o sexo feminino foi o mais participativo, sendo responsável por responder a 75% dos questionários. Em relação às regiões brasileiras, o menor número de respostas (2) foi obtido de pessoas das regiões Norte e Nordeste do Brasil, que tinham uma representação menor que as demais na ABH em relação às regiões Sul e Sudeste

Quadro 1 - Caracterização de familiares de portadores da doença de Huntington sobre a doença e intenção de realizar o teste preditivo da doença.

Caso	Idade	Sexo	Naturalidade	Ocupação	Membro da família afetado				Teste preditivo		Pretende fazer?	
					Pai	Mãe	Irmãos	Outros	Sim	Não	Sim	Não
1	25	F	Niteró (RJ)	Estudante		X				X		X
2	22	F	São Paulo(SP)	Estudante				tias, avó,		X		
3	35	F	Porto Alegre (RGS)	Empresária			Irmã, irmão			X		
4	32	F	Ribeirão Preto-(SP)	Professora	X			tio		X		X
5	30	F	Brasília (DF)	Func. Pública	X		Irmão	tio	X *		X	
6	31	F	Guarulhos-(SP)	Contabilista	X			primo				
7	32	M	Guaratuba (PR)	Comerciante		X						
8	41	F	Taubaté- (SP)	Advogada				avô, 3 tios, prima		X**		
9	41	F	Mairiporã- (SP)	Func. Pública	X			tio, primos				
10	33	M	São Pedro de Turvo (SP)	Consultor				esposa				
11	18	F	Mogi das Cruzes (SP)	Estudante		X		sogra		X		X
12	31	F	Guaratuba (PR)	Comerciante		X				X	X	
13	31	F	São Paulo (SP)	Psicóloga				avó		X	X	
14	31	F	São Paulo (SP)	Tec. Química		X		X		X	X	
15	28	F	Curitiba (PR)	Estudante	X					X		X
16	35	F	São Paulo (SP)	Prof. Univ.		X		tio, tia, avô		X		X
17	40	M	Belo Horizonte (MG)	Eng. Elétrico				avó, 5 tios		X		X
18		F	Itápolis (SP)	Contabilista	X			avó, prima, 2 tios		X		X
19		M	Baurú (SP)	Empresário				esposa		X		X
20		F	Belo Horizonte (MG)	Aux. Adm				parentes		X		
21	55	M	Belo Horizonte (MG)	Bancário			4 irmãos			X		X
22		F	Brasília (DF)	Serv.Público		X				X		X
23	53	F	São Paulo (SP)	Aposentada	X		X			X		X
24	22	M	São Paulo (SP)	Estudante		X				X		X
25	41	F	Vitória (ES)	Ass.Jurídico		X		avó, 3 tios		X		X
26	43	M	Magalhães Alm. (MA)	Func. Público			X	avó ,tio, primos		X	X	
27	30	F	Curitiba (PR)	Publicitária	X			tio		X		X
28	51	F	Recife (PB)	Aux.Enferm.				avó,3 tios, primo				
29	24	F	Valinhos (SP)	Est.Univ.	X					X		X
30	42	F	Belo Horizonte (MG)	Func.Público		X		tias		X		X
31	48	F	São Paulo (SP)	Professora				esposo		X		X
32		F	Brasília (DF)	Empresária	X		X	sobrinho	X			
33	17	M	Capivari (SP)	Estudante		X		avó		X	X	

(31). A grande maioria dos indivíduos tinha mais de um afetado pela doença de Huntington em suas famílias (79%). Testes preditivos foram realizados por apenas 2 indivíduos (6%), um dos quais não foi buscar o resultado do exame, o que evidencia dificuldades em receber a informação. Todos os dados foram ordenados e sumarizados no Quadro 1.

A parte final do questionário era constituída por uma questão aberta sobre a percepção pessoal a respeito da doença, que foi associada a sentimentos ou atitudes de desespero, medo, revolta, tristeza, conformação, esperança. Na opinião dos associados, desespero e tristeza são os sentimentos mais frequentemente associados à realização de teste preditivo. Percentual minoritário (6%) manifestou atitudes de esperança quanto a possibilidades de tratamentos em decorrência dos avanços tecnológicos (FIGURA 1).

Figura 1 - Opinião dos associados sobre sentimentos que podem ser provocados pelo diagnóstico preditivo da doença.

DISCUSSÃO

O percentual de respostas obtidas na investigação (7,3%) foi considerado satisfatório, em se tratando de

pesquisa com instrumento de avaliação por questionários, ainda mais enfocando questões referentes a uma doença genética incurável, com severas consequências na estrutura da família. De acordo com Günther (1999), baixas taxas de respostas não significam baixo grau de representatividade, especialmente no caso de amostras probabilísticas.

Meiser e Dunn (2001) analisaram os efeitos psicológicos da realização de testes preditivos para a doença de Huntington e informam que apenas 10 a 20% das pessoas com risco genético requerem esses testes. Os autores observam que o interesse nos testes preditivos era positivamente correlacionado com o número de afetados e com o início precoce da doença na família e negativamente com o casamento, embora uma das mais importantes razões para a realização dos testes seja o planejamento do futuro e informar os filhos.

Leite, Paul e Sequeiros (2002) observaram melhor bem-estar psicológico em pessoas com risco para doenças neurológicas hereditárias, quando comparadas a indivíduos-controle, e apontam para as seguintes hipóteses explicativas para essa observação: ação defensiva e de negação, ou tratar-se de indivíduos mais resistentes do ponto de vista psicológico, o que teria motivado a autosseleção para testes preditivos. Na avaliação desses e de outros aspectos a respeito dos dilemas éticos da convivência com o afetado e das dificuldades da aceitação na família e na comunidade, o princípio ético da beneficência ou não-maleficência deve ter um peso relevante e ser considerado caso a caso.

Não existe cura para a HD, e os tratamentos atuais são paliativos e não alteram o desenvolvimento da doença. Como a HD é uma doença autossômica dominante, terapias que suprimem a expressão do alelo mutante HTT podem beneficiar os indivíduos afetados. O RNAi tem sido apontado como uma ferramenta poderosa para reduzir a expressão de qualquer gene em uma sequência específica. Dessa maneira, o RNAi é a primeira estratégia candidata para o tratamento de HD, por ter como alvo a degradação do RNAm HTT mutante (HARPER, 2009) visando ao tratamento dessa doença.

No presente estudo, o número muito reduzido de pessoas que realizaram o teste preditivo para a doença de Huntington não permite que sejam feitas considerações. Deve ser observado, entretanto, que 6 indivíduos (cerca de 18%) afirmaram planejar fazer o referido teste, percentual que concorda com as estatísticas de Meiser e Dunn (2001). Esses autores observam ainda que o ajustamento dos indivíduos aos resultados do teste depende mais do equilíbrio psíquico antes da realização do que, simplesmente, do resultado do exame. Recomendam também que pessoas com níveis mais elevados de depressão ou desesperançados tenham um atendimento por psiquiatra ou psicólogo

clínico, antes de tomar alguma decisão sobre os testes preditivos.

Em relação às percepções e sentimentos quanto à realização de teste preditivo, a esperança foi manifestada por apenas duas pessoas (6%) que justificaram a resposta pela crença nas possibilidades de novidades na pesquisa científica, evidenciando a importância dos avanços tecnológicos e de atitudes positivas para a existência da esperança, como um sentimento extremamente importante para a manutenção de um nível saudável e equilibrado de vida. Conclui-se que a falta de perspectivas em curto prazo constitui a principal barreira para a realização de testes preditivos.

AGRADECIMENTOS

As autoras manifestam os seus agradecimentos e sua admiração à Associação Brasil Huntington (ABH) pelo apoio e por acreditar nas possibilidades do conhecimento científico no controle da doença de Huntington.

REFERÊNCIAS

1. BARSOTTINI, O.G.P. Doença de Huntington: o que é preciso saber? **Einstein**, São Paulo, v.5, n.3, p.83-88, 2007.
2. GÜNTHER, H. Como elaborar um questionário. In: PASQUALI, L. (Org.) **Instrumentos psicológicos**: manual prático de elaboração. Brasília, DF: UnB, Laboratório de Psicologia Ambiental; Campinas: IBAP, 1999. p.231-258.
3. GUSELLA, J.F. et al. A polymorphic DNA marker genetically linked to Huntington disease. **Nature**, London, v.306, p.234-238, 1983.
4. HARPER, S.Q. Progress and challenges in RNA interference therapy for Huntington disease. **Arch. Neurol.**, Chicago, v.66, n.8, p.933-938, 2009.
5. IMARISIO, S. et al. Huntington's disease: from pathology and genetics to potential therapies. **Biochem. J.**, London, v.412, n.2, p.191-202, 2008.
6. LA SPADA, A.R.; PAULSON, H.L.; FISHBECK, K.H. Trinucleotide repeat expansion in neurological disease. **Ann. Neurol.**, New York, v.36, n.6, p.814-822, 1994.
7. LEITE, A.; PAUL, C.; SEQUEIROS, J. O bem-estar psicológico em indivíduos de risco para doenças neurológicas hereditárias de aparecimento tardio e controles. **Psic., Saúde & Doenças**, Lisboa, v.3, n.2, p.113-118, 2002.
8. MEISER, B.; DUNN, S. Psychological effect of genetic testing for Huntington's disease: an update of the literature. **West J. Med.**, San Francisco, v.174, n.5, p.336-340, 2001.
9. PHILLIPS, W.; SHANNON, K.M.; BARKER, R.A. The current clinical management of Huntington's disease. **Mov. Disord.**, New York, v.23, n.11, p.1491-1504, 2008.
10. RASKIN, S. et al. Huntington disease: DNA analysis in Brazilian population. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v.58, n.4, p.977-985, 2000.
11. SILVA, T.C.M. et al. Molecular diagnosis of Huntington disease in Brazilian patients. **Arq. Neuro-Psiquiatr.**, São Paulo, v.58, n.1, p.11-17, 2000.
12. SUBRAMANIAM, S. et al. Rhes a striatal specific protein, mediates mutant Huntington cytotoxicity. **Science**, Washington, DC, v.324, n.5932, p.1327-1330, 2009.
13. ZATZ, M. Projeto Genoma Humano e ética. **São Paulo Perspec.**, São Paulo, v.13, n.3. p.47-52, 2000.