

# **Novas Tecnologias na Genética Humana:**

---

## **Avanços e Impactos para a Saúde**

Maria Celeste Emerick  
Karla Bernardo Mattoso Montenegro  
Wim Degrave

**2007**

Todos os direitos reservados. É permitida a reprodução parcial desta obra desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.  
Tiragem 1ª edição: 2.100 exemplares

**Distribuição e informações:**

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ - FIOCRUZ

Projeto Ghente/GESTEC-NIT/Vice-Presidência de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico

Av. Brasil, 4365 – Castelo Mourisco – Salas. 01,03 e 06 – Manguinhos

Rio de Janeiro – RJ – CEP: 21040-360 – Tel: (21) 38851721/1731/163-3

Email: ghente@ghente.org - Home page: <http://www.ghente.org>

Administrador e Webmaster Projeto Ghente – Leonardo Silva Leite

**Novas Tecnologias na Genética Humana: Avanços e Impactos para a Saúde**

Organização: Maria Celeste Emerick, Karla Bernardo Mattoso Montenegro e Wim Degraeve

Edição: Karla Bernardo Mattoso Montenegro

Colaboração: Leonardo Silva Leite e Marcos Lins Langenbach

Projeto Gráfico: Capa: Adriana Montenegro. Desenho e pintura, com apropriação de “O homem vitruviano”, Leonardo da Vinci.

Diagramação: Antonielle Nunes e Impressão: Edil Artes Gráficas

---

**Seminário: Células-Tronco: Possibilidades, riscos e limites no campo das terapias no Brasil (Maio de 2006)**

Realização: Projeto Ghente/GESTEC-NIT/FIOCRUZ

Apoio: DECIT e CESUPA

Comissão Organizadora: Eliane Moreira (CESUPA), Karla Bernardo M. Montenegro (FIOCRUZ), Leonardo Leite (FIOCRUZ), Marlene Braz (IFF), Maria Celeste Emerick (FIOCRUZ), Maria Helena Lino (FIOCRUZ), Wim Degraeve (FIOCRUZ)

**Seminário: Novas Tecnologias da Genética Humana: Avanços e Impactos para Saúde (Março de 2007)**

Realização: Projeto Ghente/GESTEC-NIT/FIOCRUZ

Apoio: DECIT e OPAS

Comissão Organizadora: Karla Bernardo M. Montenegro (FIOCRUZ), Leonardo Leite (FIOCRUZ), Maria Celeste Emerick (FIOCRUZ), Silvio Valle (FIOCRUZ), Wim Degraeve (FIOCRUZ)

**Ficha catalográfica elaborada pela  
Biblioteca de Ciências Biomédicas / ICICT / FIOCRUZ - RJ**

N936 Novas tecnologias na genética humana : avanços e impactos para a saúde / organizadores Maria Celeste Emerick, Karla Bernardo Mattoso Montenegro [e] Wim Degraeve. – Rio de Janeiro : [GESTEC-Nit], 2007. 252 p.

Projeto Ghente/GESTEC-Nit.

1. Genoma humano. 2. Células-Tronco. 3. Farmacogenética. 4. Bioética. 5. Nanobiotecnologia. 6. Terapia gênica. 7. Biotecnologia – Patentes. I. Emerick, Maria Celeste. II. Montenegro, Karla Bernardo Mattoso. III. Degraeve, Wim.

CDD: 611.0181663

# Doenças Genéticas: Desafio para o SUS

**Juan Llerena Jr.**

*Coordenador do Departamento de Genética Médica do Instituto Fernandes Figueira*

Numa primeira parte, farei um embasamento em termos epidemiológicos e, numa segunda parte, relatarei a experiência que temos com relação a tratamento de algumas doenças genéticas.

Sabemos que gradativamente vem ocorrendo uma diminuição da mortalidade infantil no Brasil. Várias ações conjuntas vêm culminando nesse fato. A primeira delas é que temos maior controle das doenças infecto-contagiosas. O Brasil é exemplar em suas campanhas de vacinação em termos de adesão. Isso, obviamente, dá esse resultado. A segunda é a melhoria no saneamento básico. Apesar de regional, também é algo em que avançamos consideravelmente nesses últimos anos. A terceira, o fato de maior acesso a gestantes dos programas de pré-natal.

Os programas de vigilância epidemiológica para defeitos congênitos apontam, então, que, em circunstâncias como esta uma entre 10 e 20 crianças nascidas podem nascer com um defeito congênito. É algo prevalente. Vou definir defeito congênito para que possamos ter, pelo menos, uma definição, a definição que a OPAS dá: - é toda anomalia funcional ou estrutural do desenvolvimento, devido a fatores originados antes do nascimento, independente se é de causa genética, ambiental ou desconhecida-. Podemos também incluir as que se manifestam posteriormente ao nascimento e, obviamente, a definição torna-se mais abrangente.

Bebês nascem com pé torto, manchas na pele, excesso de prega na nuca ou malformações bem mais comprometedoras, como defeito do tubo neural, defeitos da parede abdominal ou defeitos do crânio. Estes são somente alguns dos defeitos aos quais temos contato diariamente no Instituto Fernandes Figueira. Tratamos também bebês muito pequenos. Se nascermos com menos de 2.500 gramas a termo, considera-se pequeno para a idade gestacional. E, entre os pequenos de idade gestacional, temos bebês abaixo do terceiro percentil. São malformações bem delimitadas e identificadas no nascimento, quando não no pré-natal.

Essa é uma questão que não é nova no mundo. Principalmente nos países desenvolvidos; 25% a 30% das internações pediátricas hospitalares no Canadá, em 1978, relacionavam-se aos defeitos congênitos. E, hoje, a primeira causa de mortalidade infantil – isto é, morte no primeiro ano de vida – são os defeitos congênitos na população caucasiana americana.

Se analisarmos o número de internações hospitalares no ano 2000 em nossa unidade (IFF/FIOCRUZ), ocorreram 3.823 internações pediátricas. Naquele ano, a mortalidade hospitalar foi de 2.6%, perfazendo em torno de 100 crianças que faleceram. Quando uma criança é internada numa unidade, você a classifica de acordo com o código internacional de doenças (CID 10). 12% das internações tinham um CID relacionado com malformações congênitas ou anomalias cromossômicas. Se fizermos o mesmo tipo de análise entre os óbitos, observamos que 1/3 dos óbitos estavam relacionados a um defeito congênito. Número relativamente pequeno das internações hospitalares, porém com uma carga de morbidade muito grande.

Não só isso. Se acompanharmos essas crianças até o primeiro ano de vida, observaremos que há necessidade de uma organização de manejo, atendimento e atenção à saúde, porque as crianças que nascem com defeito congênito têm probabilidade quatro vezes maior de não estarem vivas em seu primeiro ano de vida. Outro estudo foi realizado pelo Grupo ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas) com relação à Síndrome de Down. 26% das crianças que nasceram no programa e estão registradas faleceram no primeiro ano de vida independente se o nascimento foi em um hospital privado ou público. O que mostra mais um indicador da necessidade de estarmos organizados antecipadamente para atendê-las.

Outro estudo interessante. Vocês já se perguntaram quantos anos de vida estão acumulando ao final da sua vida com investimento que fazem em vocês? Um grupo de pesquisadores americanos fez esse tipo de estudo. Através dos atestados de óbitos num período de 1983 a 1993, identificaram mais de 17.500 casos de crianças com Síndrome de Down. Enquanto a população normal desse período teve um ganho cumulativo de 3 anos, as crianças com Síndrome de Down, no mesmo período, tiveram um ganho cumulativo de quase 15 anos.

Não contente com isso, vejamos alguns parâmetros do ponto de vista bem pontual em termos de custos à saúde. São dados que vêm do CDC de Atlanta. Eles tentam relacionar o custo monetário de cuidados à saúde ao longo da vida. Síndrome de Down, que tem uma freqüência de 01 em 600 nascimentos, o custo per capita/vida é em torno de quatrocentos e cinqüenta mil dólares americanos. É outro indicador, principalmente nos países onde há uma co-responsabilidade de custeio pelo estado.

Com relação a mortalidade infantil há, então queda progressiva e aumento relativo da importância dos defeitos congênitos, isso mundialmente, inclusive em países como o nosso; portanto, torna-se necessário um direcionamento mais organizado para diminuir a mortalidade infantil relacionado aos defeitos congênitos, além do seu manejo assistencial.

Observando os dados das informações vitais contidos no DATASUS, vemos o que vem ocorrendo com relação aos defeitos congênitos no Brasil. Enquanto, em 1980 quando o DATASUS foi fundado, os defeitos congênitos eram a quinta causa de mortalidade infantil; hoje, em função do controle dos vários indicadores apreciados anteriormente e maior controle das causas perinatais, a malformação congênita é a segunda causa de mortalidade infantil.

Para fins de raciocínio estimamos que 1% a 2% dos bebês irão nascer com malformação congênita. E, se agregarmos 5% dos nascidos vivos em que se tem uma

anomalia do desenvolvimento, isto é algo que não se identifica no nascimento, mas sim ao longo do acompanhamento pediátrico, já aumenta muito mais o número de crianças com uma deficiência.

Vendo o que vem ocorrendo em relação a atenção aos defeitos congênitos no Brasil, observamos que, historicamente – e creio que isso ocorreu nos outros países – são interesses individuais, vocações individuais. E isto começa, no Brasil, a partir da fundação da Sociedade Brasileira de Genética, que engloba a Genética Médica no âmbito da Genética Humana e é onde há vários interesses. Por exemplo, tive aula de genética médica com um biólogo; hoje não vemos isso com tanta frequência porque se tornou uma especialidade médica, com todo um reconhecimento a partir do momento em que houve a fundação da primeira residência em genética médica, em 1977 em Ribeirão Preto. Os cuidados com relação à atenção aos defeitos congênitos não são algo novo, vêm de algum tempo. E vêm na forma de um programa ECLAMC que é um estudo colaborativo latino-americano voltado para a pesquisa de associações causais dos defeitos congênitos desde 1973, veio fazer um monitoramento desses defeitos congênitos em hospitais do Brasil. Tivemos a fundação da Sociedade Brasileira de Genética Clínica, em 86, que organiza, de certa forma também corporativa, essas intenções do ponto de vista médico. Além disso, outros serviços.

O Estado começa a organizar-se a partir da década de 80, com relação aos dados vitais, o DATASUS. Em 90 tivemos o esboço do programa de triagem neonatal nos Estados. Ele passou a ser centralizado numa coordenação no Ministério da Saúde a partir de 2001. E tivemos a introdução do chamado Campo 34, na declaração de nascidos vivos, que é uma forma de vigilância epidemiológica dos defeitos congênitos e sendo o único país, dos países desenvolvidos, que faz isso através da declaração de nascidos vivos.

Esta é uma ferramenta importante para que possamos, inclusive, planejar ações em termos de atenção.

Uma terceira categoria que vem gradativamente modificando as nossas ações em saúde é a demanda relacionada à sociedade civil organizada. Isso tem sido crucial com relação ao manejo e tratamento das doenças genéticas.

## **A força da sociedade civil organizada**

A primeira ação aqui no Rio de Janeiro foi junto ao programa de triagem neonatal. Se não fosse o grupo das mulheres negras organizadas no Rio de Janeiro, não teríamos o teste de triagem neonatal para anemia falciforme, o que seria uma total contradição em função da nossa fundação miscigenada racial carioca, ou pelo menos no Estado do Rio de Janeiro. A formação de uma família no final do Século XIX: o patrão com cargo público e geralmente indicado pela monarquia a cargos importantes, sua mulher grávida com a ama-de-leite, suas filhas, o escravo sênior e o aprendiz escravo.

Hoje, de 22 pessoas nascidas no Rio de Janeiro, uma tem o traço falcêmico. Convincentemente justificada com todos os dados epidemiológicos para incluir em

um programa de triagem neonatal; diferentemente, por exemplo, da fenilcetonúria que entra no programa mais pelos aspectos históricos.

Outra atividade importante da sociedade civil organizada foi quando um grupo de pais se organizou no Brasil para tratamento da doença de Gaucher (Doença de Depósito Lisossomal – Erro Inato do Metabolismo). É uma doença metabólica, autossômica recessiva, com cronicidade, morre-se se não for tratada, multisistêmica, até que surgiu a terapia de reposição enzimática. E era direito do indivíduo brasileiro ter tratamento pelo Estado e baseado nesse fundamento entrou com a solicitação pelo Ministério da Saúde, que hoje, subsidia o Programa de Gaucher. Isso ocorreu em 2002.

Quais seriam essas estratégias de tratamento? Darei dois exemplos em função da nossa experiência, que é mais prática do que teórica.

Falarei primeiro com relação ao uso de uma medicação que trata dos sintomas de indivíduos com a doença genética Osteogenesis Imperfecta. Em seguida exemplificarei o que denominamos de terapia de reposição enzimática.

No caso da Osteogenesis Imperfecta, a estruturação do programa veio de cima para baixo. O Ministério da Saúde ditou as ordens, centralizando todas as recomendações para que esse protocolo fosse aplicado em pelo menos 12 centros do Brasil.

A portaria do Ministério da Saúde regulamentou o tratamento baseado num protocolo de pesquisa canadense. E, a partir de 2002, começamos como centro de referência e como centro coordenador. Cerca de 126 indivíduos estão cadastrados com essa doença chamada Osteogênese Imperfecta; é conhecida, popularmente, como a Doença do Osso de Cristal. São crianças que nascem com fraturas intra-úteros, muito deformadas, dores ao longo da sua vida em função destas múltiplas fraturas e com uma série de limitações funcionais.

O programa começou em 2002, baseado num protocolo já consolidado através dos ensaios clínicos. Temos uma série de marcadores radiológicos e de densitometria para essa doença.

Quando fazemos o cálculo do conteúdo mineral ósseo, houve uma variação positiva de mais de 60% em relação ao pré-tratamento. A densidade mineral óssea aumentou em torno de 13%. Vendo a taxa de fraturas, que inicialmente era de 7.9 por ano, elas passam a 1.0 por ano, altamente significativo, após o tratamento com a medicação. Então, uma das ações, hoje, apesar de não curativa, é modificar a história natural de uma doença grave, dando qualidade de vida. Este, talvez, seja um indicador que devemos realmente considerar, comparado a qualquer um dos marcadores ou indicadores que mostrei até então.

Os resultados do programa até o momento foram: diminuição da dor, redução do número de fraturas, a melhora na funcionalidade, nos ganhos e desenvolvimento e o aumento real de massa e densidade ósseas. Esse tipo de programa veio da demanda da sociedade civil organizada. Os serviços de genética médica existem há muitos anos identificando seus casos de Osteogênese Imperfecta, entretanto sem a capacidade de gerenciar de forma coletiva. A partir deste programa conseguimos gerenciar de forma um pouco mais organizada e subsidiada pelo SUS.

Um rapaz vivia deitado porque não podia mexer o pescoço, senão fraturava a vértebra cervical. Agora ele está melhor. É incapacitado? Sem dúvida. As fraturas

diminuíram? Diminuíram. É limitado à cadeira de rodas? É. Mas melhorou muito em termos de qualidade de vida.

Foram 11 centros inicialmente cadastrados. Hoje existem 15 centros, então há necessidade de uma organização em rede; ou rede regionalizada ou central. E sempre acoplados a instituições de pesquisa, indiscutivelmente.

## **Terapia de Reposição Enzimática**

Um segundo grupo de doenças – e vocês lerão com mais profundidade no texto do Dr. Rogério Vivaldi, da Genzyme – podem ser tratados com terapia de reposição enzimática. Por que é importante citá-los quando falo dessa terapia? Porque eles tiveram o privilégio de ser os primeiros a conseguir esse tipo de conhecimento. Acho que é um privilégio compartilharmos esse conhecimento.

Para que possamos utilizá-la, deve-se, primeiro, conhecer o defeito metabólico e, segundo, conhecer o defeito molecular. Há tipos específicos de tratamento: a reposição da proteína, que é a própria enzima; ou modificar o fenótipo somático através de transplante de medula óssea – aí se tenta fazer um bypass do defeito genético; ou transplante de células do tronco hematopoiético. Ou então, terapia gênica.

Vejam o potencial que temos para terapia de reposição enzimática. São crianças que, a priori, apesar de acometidas pela doença per si, são saudáveis. Envolve outro tipo de logística porque precisamos internar pessoas “saudáveis” para receber medicação em um determinado esquema terapêutico. São internações eletivas, planejadas antecipadamente e, no caso da doença que mostrarei, temos que internar a cada 02 semanas.

Este caso ilustra bem o que é possível de ser feito através da reposição enzimática nos dias de hoje: Um menino recebeu um ano de reposição enzimática, 24 infusões nessa dosagem, 20 miligramas por quilo de peso, com todos os critérios reconhecidos para identificação da doença. É uma doença lisossomal, uma glicogenose tipo II, um erro inato do metabolismo dentro do modelo mendeliano de herança do tipo autossômico recessivo.

Infelizmente, este casal já teve outro filho, que faleceu com 01 ano e 7 meses, em day-care, dentro da casa. No respirador porque essencialmente é uma doença muscular; a criança não tem competência para respirar voluntariamente.

Todos os dados bioquímicos presentes eram condizentes com a doença. Coração imenso, uma hipertrofia concêntrica cardíaca, eletrocardiograma com complexo QRS gigante, e hipotonia muscular.

O protocolo utilizado já estava vindo da fase 3 para a fase 4, já dentro da aplicação clínica, participando desses acessos expandidos dentro de um registro, dentro de um protocolo rígido de acompanhamento clínico.

Um garoto que, com 10 meses, está na 12ª infusão. Lembrem que o irmão serviu, até, como controle interno para a própria família. É preciso saber como lidar, também, com essas expectativas, tanto positivas como falsas. É um aprendizado.

Agora mais um exemplo de uma criança, esta com um ano de vida, 34<sup>a</sup> infusão.

Indiscutivelmente, ainda há o aspecto miopático no paciente, a face é miopática, ela mantém a língua um pouco protusa, entretanto já consegue ter movimentos contra a gravidade, assume uma postura contra a gravidade, começando a adquirir as suas atividades motoras e em desenvolvimento.

Esta criança ainda apresenta lentidão nos movimentos. Entretanto, já começa a ter atividades domiciliares da vida diária, conviver com os seus pares, apesar da patologia.

De certa maneira, faço uma correlação. Imagino quando a insulina veio ao mundo, o que fez ao diabético. É o que vimos vivenciando com a cura das leucoses, da leucemia. Eu tento convencer minha mãe, que teve câncer, que o câncer é curável, é uma tarefa extremamente difícil para esta determinada geração. Temos que acompanhar esses conhecimentos com toda a massa crítica necessária.

Vou citar agora uma série de parâmetros, em um estudo bastante detalhado sobre este paciente: a massa cardíaca melhorou, o septo ventricular cardíaco diminuiu. A fração de ejeção começou a cair, talvez seja indicativo de um prognóstico não tão bom como imaginávamos. Começou a ganhar peso, começou a crescer.

Pegando-se o histórico dos indivíduos não tratados, ele, com um ano e seis meses de idade e um ano de tratamento, aumentou a sua sobrevida e também com melhora de qualidade de vida.

Não podemos deixar de inserir este tratamento no Sistema Único de Saúde. Como podemos fazer isso? Esse é o nosso sistema de saúde, é esse que precisamos trabalhar para o coletivo, ainda mais para gerenciar patologias crônicas complexas e com um custo ilimitado. É impagável o custo. Mas qual será o nosso referencial para decidir o tratamento? Será em termos de custo real, financeiro, para um país como o nosso, ou será em relação à qualidade de vida que estamos dando a esse indivíduo? O consenso tem que ser muito bem pensado. E que não seja um consenso definitivo, que estejamos aptos a rever nossos reais conceitos.

O problema não pára por aí. Fizemos um levantamento quantitativo dos serviços de genética médica atuantes nos dias de hoje. Se agregarmos agora o que está declarado como atendimento ambulatorial, onde o atendimento ambulatorial envolve uma consulta genética, podemos constatar que os pontos são semelhantes.

Se formos mais além, se mapearmos os hospitais universitários espalhados pelo Brasil, isso, de certa forma, já pode ter uma rede; uma rede regionalizada e uma rede integrada. Acho que nos faz pensar pelo menos como um modelo a ser aplicado.