



**Universidade Católica de Goiás**  
**Pró-Reitoria de Pós Graduação e Pesquisa**  
**Mestrado em Genética**

O conhecimento de genética consolidado para o diagnóstico  
da Síndrome do X-frágil e o desafio da sua inclusão  
nas políticas públicas de saúde

**Goiânia – 2008**



**Universidade Católica de Goiás**  
**Pró-Reitoria de Pós Graduação e Pesquisa**  
**Mestrado em Genética**

O conhecimento de genética consolidado para o diagnóstico  
da Síndrome do X-frágil e o desafio da sua inclusão  
nas políticas públicas de saúde

Dissertação apresentada ao  
Programa de Mestrado em Genética  
da Universidade Católica de Goiás,  
como requisito parcial para obtenção  
do título de Mestre.

*Orientando: Roberto Carlos Gomes da Silva, Lic.*

*Orientado: Dr. Aparecido Divino da Cruz, Ph.D.*

*Co-orientador: Marcus Vinícius Paiva de Oliveira, M.Sc.*

**Goiânia – 2008**



A todos os olhos d'água de onde  
brotam os rios que correm em mim...

O desenvolvimento do presente estudo só foi possível com a colaboração da Universidade Católica de Goiás.

**DOCUMENTO DE APROVAÇÃO**

**(INSERIDO NA VERSÃO IMPRESSA)**

## *Agradecimentos*

*Diante desse momento tão importante em que realizo mais uma etapa em minha vida, agradeço a todos aqueles que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste estudo.*

*Primeiramente, agradeço a Deus e aos meus especiais outros “deuses” que sempre me acompanharam, trazendo luz a cada instante da minha vida, e possibilitando que eu vislumbrasse a experiência inesquecível desse momento.*

*Agradeço amorosamente a toda minha família, aos meus irmãos, representados no agradecimento especial à minha avó, Marieta Carolina de Jesus (in memorium), com sua doçura, com seus olhos de mar e com sua proteção carinhosa de todas as horas. Saudades!*

*Devo agradecimentos especiais à minha mãe Lídia Gomes da Silva e a minha sobrinha-filha Victória Gomes da Silva pelo amor incondicional, pela presença fiel na minha casa em Goiás todos os anos e, principalmente, pela presença fundamental na minha vida.*

*Agradeço ao meu estimado companheiro e amigo “Max”, Maxmiliano José Batista Ribeiro, pelo seu apoio em todos os instantes, desde às efervescências das dúvidas iniciais no estudo, até à conclusão e o momento final deste documento. Obrigado, pelo incentivo, pela paciência em todos momentos, e principalmente pela sua presença especial em minha vida.*

*Ao meu estimado amigo Wellington Divino Fassa, agradeço pelo incentivo, pela oferta generosa e ampla de todas as suas coisas, pelo carinho, pelos elogios tão nobres e delicados sobre a minha pessoa, e pela sincera amizade de tão longa data. Obrigado por você estar aqui, hoje!*

*Ao meu querido amigo Ismael João de Almeida Junior, pela presença fiel e permanente na minha vida desde a minha chegada em Goiás. Obrigado, pelo apoio, pela oferta generosa da tranqüilidade em momentos difíceis, pelos braços abertos, e pelo reconhecimento das minhas idéias.*

*Agradeço com um carinho especial à minha amiga e parceira de trabalho, Dalva da Silva Nogueira, com quem divido momentos muito felizes e não tão felizes no cotidiano de nossa convivência e no transcorrer lento de nossas vidas.*

*Agradeço às minhas amigas do trabalho, a “Casa das Sete Mulheres”, especiais, carinhosas e prestativas: Dona Josina, Nedirce, Amanda, Ana Flávia, Juliana, Ivete e Juliana (Medicina). Obrigado pelo cotidiano alegre e sensível.*

*Quero registrar um agradecimento todo especial, ao meu estimado orientador, Doutor Aparecido Divino da Cruz, Ph.D, pela impecabilidade de “onde”, ou “quando” as coisas precisavam estar para estarem corretas. Agradeço pela confiança deste estudo, pela minha iniciação na Genética, pela flecha da idéia certa como bala sobre as minhas dúvidas e apreensões. Obrigado, especialmente pela amizade, iniciada no torpor daquela tarde do ano 2000, onde minha vida começou a se transformar e nos trouxe juntos até aqui. Muito Obrigado!*

*Ao meu co-orientador Marcus Vinícius Paiva de Oliveira, M.Sc. pela ajuda nos momentos em que se confundiram as minhas idéias, instaurando-se dúvidas da bioquímica, da genética, da estética, das normas, das formas das figuras, de todas as figuras e de todos os formatos que o presente estudo exigiu. Obrigado pela nossa feliz amizade, cheia de carinho, de respeito e de admiração.*

*Meus agradecimentos aos professores que me esclareceram muitas dúvidas ao longo do percurso desse estudo: Cláudio Carlos da Silva, M.Sc., Dra. Kátia Karina Verolli de O. Moura, Dra. Daniela de Melo e Silva, Dra. Flávio Monteiro Ayres e Dra. Vera Aparecida Saddi. Obrigado, pela atenção, pela compreensão dos meus confusos conceitos e pelo carinho de todos os dias.*

*Agradeço a todos os professores do Programa de Mestrado em Genética da Universidade Católica de Goiás, representados no agradecimento especial ao meu amigo (my "friends") e secretário do MGene, José Renato dos Santos. Obrigado pela amizade, pela troca permanente de muitas idéias sobre o mundo e a vida, e também pelo apoio durante a formação e produção desse estudo.*

*Por fim, mas não menos importantes, agradeço a todos os meus colegas da turma do Mestrado em Genética.*



## Índice

Dedicatória.....	III
Apoio.....	IV
Folha de aprovação.....	V
Agradecimentos.....	VI
Lista de Figuras.....	X
Lista de Tabelas.....	XII
Lista de Anexos.....	XIII
Lista de Siglas e Abreviaturas.....	XIV
Resumo.....	XVI
Abstract.....	XVII
<b>Introdução Geral.....</b>	<b>18</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>22</b>
Objetivo Geral.....	22
Objetivos Específicos.....	22
<b>Capítulo 1. A Evolução do Conhecimento.....</b>	<b>23</b>
<b>Capítulo 2. A Genética.....</b>	<b>54</b>
<b>Capítulo 3. A Síndrome do X-Frágil.....</b>	<b>89</b>
<b>Capítulo 4. A Saúde Pública.....</b>	<b>125</b>
<b>Conclusão.....</b>	<b>148</b>
<b>Referências Bibliográficas.....</b>	<b>149</b>
<b>Anexo .....</b>	<b>162</b>
<b>Artigo.....</b>	<b>168</b>

## Lista de Figuras

### Capítulo 2. A Genética

<b>Figura 2.1</b> - Metáfase com cromossomos – Bandeamento GCT.....	61
<b>Figura 2.2</b> - Cariograma.....	62
<b>Figura 2.3</b> - Genes do chip de DNA: genes com diversos tipos de expressão.....	69
<b>Figura 2.4</b> - Heredograma. Herança autossômica dominante.....	72
<b>Figura 2.5</b> - Heredograma. Herança autossômica recessiva.....	72
<b>Figura 2.6</b> - Heredograma. Herança dominante ligada ao X.....	73
<b>Figura 2.7</b> - Heredograma. Herança recessiva ligada ao X.....	74
<b>Figura 2.8</b> - Níveis de Intervenção no tratamento das doenças genéticas.....	78

### Capítulo 3. A Síndrome do X-Frágil

<b>Figura 3.1</b> - Cromossomo X. Ideograma (gene FMR1) Sítio Frágil.....	91
<b>Figura 3.2</b> - Gene FMR1 – Fragile Mental Retardation Type 1.....	92
<b>Figura 3.3</b> - Cromossomo X e Gene FMR1 com Número de Repetições.....	94
<b>Figura 3.4</b> - Formas alteradas de transmissão do FMR1.....	96
<b>Figura 3.5</b> - Homens portadores da pré-mutação.....	98
<b>Figura 3.6</b> - Homens portadores da mutação completa.....	99
<b>Figura 3.7</b> - Mulheres portadoras da pré-mutação.....	100
<b>Figura 3.8</b> - Mulheres portadoras da mutação completa.....	100
<b>Figura 3.9</b> - Repetições e Expressão Fenotípica.....	101

<b>Figura 3.10 - Meninos com X-Frágil.....</b>	<b>103</b>
<b>Figura 3.11 - Sítio Frágil do Cromossomo X.....</b>	<b>111</b>
<b>Figura 3.12 - Amplificação por PCR na região do X-frágil em Gel de Poliacrilamida..</b>	<b>115</b>
<b>Figura 3.13 - PCR de fragmentos contendo repetições CGG do gene FMR1.....</b>	<b>116</b>
<b>Figura 3.14 - Análise por Southern Blot do gene FMR1.....</b>	<b>118</b>

## Listas de Tabelas

### Capítulo 2. A Genética

<b>Tabela I.</b> Impactos das doenças genéticas na população.....	81
---	----

### Capítulo 3. A Síndrome do X-Frágil

<b>Tabela I.</b> Mutações no Gene FMR1.....	95
---	----

<b>Tabela II.</b> Características Intelectuais da SXF.....	103
--	-----

<b>Tabela III.</b> Distribuição percentual da à tríade de características físicas .....	104
---	-----

<b>Tabela IV.</b> Distribuição percentual relacionada a outras características físicas.....	105
---	-----

<b>Tabela V.</b> Características Comportamentais da SXF.....	106
--	-----

<b>Tabela VI.</b> Principais medicamentos utilizados no tratamento da SXF.....	122
--	-----

<b>Tabela VII.</b> Principais objetivos no atendimento da pessoa com SXF.....	123
---	-----

### Capítulo 4. A Saúde Pública

<b>Tabela I.</b> Preços de diagnósticos moleculares da SXF oferecidos por laboratórios privados .....	141
--	-----

<b>Tabela II.</b> Fundações e Associações de Apoio à Síndrome do X-Frágil no Brasil e no Exterior .....	146
--	-----

## **Lista de Anexos**

<b>Anexo I.</b> Princípios Básicos de Metodologias de Análise do DNA.....	162
<b>Anexo II.</b> Artigo.....	168

## Lista de Siglas e Abreviaturas

**A:** Adenina

**AGG:** Adenina-Guanina-Guanina

**C:** Citosina

**CF:** Constituição Federal

**CFTR:** Regulador de Condutância Transmembrana em Fibrose Cística, do inglês, (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator)

**CGG:** Citosina-Guanina-Guanina

**CGH:** Hibridização Genômica Comparativa, do inglês, (*Comparative Genomic Hybridization*)

**dATP:** Desoxiadenosina trifosfato

**dCTP:** Desoxicitosina trifosfato

**del:** deleções

**dGTP:** Desoxiguanina trifosfato

**DNA:** Ácido Desoxirribonucléico

**dTTP:** Desoxitimidina trifosfato

**FISH:** Hibridização Fluorescente *in situ*, do inglês, (*Fluorescence in situ hybridization*)

**FMR1:** *Retardo Mental do X-Frágil, no gene FMR*

**FMRP:** Proteína do Retardo Mental do X-Frágil

**FOP:** Falha ovariana precoce

**FUdR:** Floxuridina, do inglês (*Floxuridine*)

**FXTAS:** Síndrome da Ataxia ou Tremor Associado ao X-Frágil

**G:** Guanina

**ins:** inserções

**inv:** inversões

**M-FISH:** Hibridização Fluorescente in situ multicolor, do inglês, (*Multicolor Fluorescence in situ Hybridization*)

**mRNA:** Ácido Ribonucléico mensageiro

**OMS:** Organização Mundial de Saúde

**PCR:** Reação em Cadeia da Polimerase, do inglês, (*Polymerase Chain Reaction*)

**PGH:** Projeto Genoma Humano

**QI:** Quociente de Inteligência

**RTPCR:** Reação em Cadeia da Polimerase em Tempo Real, do inglês, (Real Time PCR)

**SUS:** Sistema Único de Saúde

**SXF:** Síndrome do X-Frágil

**T:** Timina

**trans:** translocações

## Resumo

A partir da descrição da estrutura do DNA, várias pesquisas foram desenvolvidas na área da Genética, promovendo uma revolução na prática da medicina. Síndromes, antes difíceis ou até impossíveis de serem detectadas, com tecnologia e ferramentas moleculares, tornaram-se facilmente diagnosticadas. Entretanto, diversas doenças ainda persistem na obscuridade de diagnóstico e geram problemas de saúde pública como é o caso da Síndrome do X-Frágil (SXF), que é a causa mais comum de retardo mental masculino herdado, e que consiste na expansão do número de cópias de uma seqüência de bases CGG do DNA no gene FMR1, localizado no cromossomo Xq27.3. A SXF afeta tanto homens quanto mulheres e a pré-mutação poderá expandir-se à mutação completa nas próximas gerações. Os portadores da pré-mutação continuam produzindo a proteína FMRP e os portadores da mutação completa são afetados pela SXF, pois o gene FMR1 é silenciado, e a proteína não é produzida, causando retardo mental, problemas de linguagem e de comportamento. A prevalência da SXF é estimada em 1:4000 e 1:8000, e para portadores na população em geral é 1:813 e 1:259 para homens e mulheres respectivamente. A importância do reconhecimento clínico e diagnóstico da SXF vem do fato de que as gerações futuras poderão estar comprometidas. O estudo do DNA para X-frágil pela PCR e Southern blotting permite determinar com segurança superior a 99% quem é portador da pré-mutação do gene FMR1 e quem possui a mutação completa. Entretanto, o SUS não reconhece os métodos moleculares, apesar do diagnóstico permitir intervenções terapêuticas, com respostas bastante eficientes, favorecendo o desenvolvimento de modo integral das pessoas afetadas, minimizando seu sofrimento e de seus familiares, uma vez que a qualidade de vida deve ir além da sobrevivência.

**Palavras-chave:** SXF, diagnóstico genético, retardo mental e saúde pública.



## Abstract

Since DNA structure was described, several studies have been carried out in genetics that promoted a revolution in the practice of medicine. Human syndromes that were practically undiagnosed became easily diagnosed with molecular tools. However, most of the genetic diseases remain under diagnostic obscurity, increasing health concerns for affected people and public demand for preventive health care such as the case of Fragile-X Syndrome, the most common heritable form of mental retardation in humans. FXS is caused by an expansion of CGG repeat sequence in the promoter region of FMR1 gene, located in Xq27.3. Both men and women are affected by FXS and pre-mutation can expand to a full mutation in the next generation. Under full mutation status ( $\geq 200$  repeats) the gene is silenced and FMRP protein is not produced causing mental retardation, speech delay, and behavior problems, the most frequent symptoms in FXS. Prevalence of FXS is estimated in 1:4000 and 1:8000 and of carriers in the general population as 1:813 and 1:259 for men and women, respectively. Because of FXS potential to affect subsequent generations it is crucial to properly diagnose the syndrome. Laboratory analysis of DNA from FXS, using PCR or Southern Blotting, allows reaching the diagnosis in 99% of cases carrying mutated genes. However, to date the Brazilian Public Health System does not recognize the molecular methods to reach complete diagnostic in FXS. Early diagnose would allow fore more appropriate and efficient therapy approaches, favoring satisfactory development of all affected people, minimizing their suffering and the burden on their families, increasing, on the other hand, their quality of life which should go beyond survival.

**Key words:** FXS, genetic testing, mental retardation, SUS,

## Introdução Geral

A partir da curiosidade natural do homem, a realidade se estabeleceu sob formas de imagens fraturadas na escuridão das cavernas, mas pelas mãos dos sábios, as turvas imagens foram batidas pelo sol, trazendo ao mundo, e aos homens, a claridade com os mais variados seres e objetos.

O homem, ao pisar no mundo novo, apropriou-se da natureza, construiu objetos, lapidou sua sobrevivência e confortou-se com suas experiências baseadas na regularidade dos fenômenos. Porém, essa sabedoria, acorrentada às opiniões não foi suficiente para dar ao homem a capacidade para organizar o caos do universo, e a razão surgiu de um compacto de “signos” memorizados, fundamentados em meio aos mitos e às frágeis explicações sobre os fenômenos.

A filosofia nasceu oferecendo ao homem uma possibilidade de ordenação do caos. As explicações dos fenômenos passaram a ser justificadas, e o conceito instaurado, deu o caráter universal ao seres singulares.

A arte (*téchne*) assumiu o conhecimento sobre as fragilidades empíricas, e os sábios, detentores do conhecimento das causas, puderam ensinar aos outros homens a determinação das regras da natureza e dos seres.

O conhecimento dos conceitos e dos princípios fundamentou a filosofia primeira (a Suprema Ciência), apresentando o diagnóstico da natureza do real.

Com o advento do Cristianismo, o conhecimento se reservou diante das opressões religiosas e deslizou “silencioso” na linha do tempo, vencendo as limitações impostas pela Igreja e redescobrimo um novo conflito de teorias, pelos fundamentos do ceticismo.

O homem deu um salto em direção à individualidade, impôs a dúvida sobre todas as coisas, e passou a valorizar a experiência dos sentidos como fonte do conhecimento. Disposto à liberdade e à emancipação, engendrou-se na razão para produzir mais conhecimento e assumir definitivamente o controle prático da natureza, representada numa ordem de regularidade que propiciava produzir ciência.

A ciência aliada à técnica saltou pelos avanços, espalhando inventos, institucionalizando as universidades, e consagrando-se como um instrumento libertador do homem. O olhar do cientista se estabeleceu na tarefa de identificar a verdade na história natural, na gramática e nas riquezas. A natureza foi então representada, isto é, revelada pelo olhar da exterioridade. O homem fez história, passou a pensar em si próprio em termos históricos, e se fez nascido pela finitude de suas atividades: viver, falar e trabalhar.

Durante toda a vida do homem, o cotidiano apresentou-se com diversos problemas de ordem prática, e a ciência passou a esclarecer esses aspectos problemáticos oferecendo melhor condição de vida para as pessoas.

A ciência médica foi a ciência que representou maior impacto na vida das pessoas por estar ligada diretamente à manutenção e restauração da saúde, pois as pessoas doentes são conduzidas pelas circunstâncias, e as doenças representam uma experiência de sofrimento, dor e morte. Contudo, os avanços tecnológicos que ocorreram ao longo da história do conhecimento possibilitaram novos diagnósticos e tratamentos de muitas enfermidades. A prática das experiências de uso da tecnologia disponível hoje é feita de forma científica e planejada, respeitando-se o conjunto de técnicas e protocolos disponíveis e consolidados para a condução das pesquisas.

Um marco na revolução científica foi descrição da estrutura do DNA e o nascimento da Biologia Molecular promovendo uma revolução na história das ciências e na prática da medicina.

Mediante a multitude de conhecimentos na área de genética, novas perspectivas de tratamento de muitas doenças foram criadas, e a genética médica foi reconhecida como a especialidade que lida com o diagnóstico, o tratamento e o controle dos distúrbios hereditários. Entretanto, apesar dos avanços das pesquisas científicas, muitas doenças que podem ser diagnosticadas pelas das ferramentas moleculares disponíveis, como é o caso da Síndrome do X-Frágil (SXF), ainda persistem na obscuridade de diagnóstico e geram problemas de saúde pública.

A SXF representa a primeira causa de retardo mental herdada e a segunda causa de retardo mental após a Síndrome de Down. O fenótipo é causado pela expansão de uma repetição do trinucleotídeo CGG, localizada na região 5' não traduzida, levando o gene FMR1 à instabilidade e ao silenciamento, e como consequência, ocasionando a falta do produto final, a proteína FMRP, indispensável para o desenvolvimento normal do sistema nervoso e de vários outros sistemas.

A SXF afeta tanto homens como mulheres e as famílias com pessoas que herdaram o gene FMR1 com alteração poderão transmitir verticalmente tanto uma pré-mutação quanto uma mutação completa para seus descendentes ao longo de muitas gerações (Carvalho, 2003).

Clinicamente a síndrome é bastante heterogênea, apresentando sinais e sintomas muito variados com uma possibilidade enorme de diferentes graus de comprometimento, o que dificulta a definição do quadro clínico. Sendo assim, é necessário realizar uma investigação molecular em indivíduos que apresentem

deficiência mental de causas desconhecidas, autismo, hiperatividade, déficit cognitivo, características físicas, ou ainda, uma história familiar de SXF.

A SXF representa um problema grave de saúde pública e que merece atenção especial. Entretanto, a saúde pública não oferece o diagnóstico molecular à população, mesmo este sendo considerado imprescindível para fins da correta avaliação da constatação da doença e para se decidir sobre a possibilidade de tratamentos que podem melhorar a qualidade de vida dos doentes.

O diagnóstico molecular é oferecido em diversos laboratórios privados, e somente uma minoria de pacientes que dispõe dos recursos para pagar o exame, pode se beneficiar das orientações de tratamento que, comprovadamente, pode minimizar de forma significativa os problemas ocasionados pela SFX, e auxiliá-los a desenvolverem o máximo de suas potencialidades. A falta da oferta do diagnóstico molecular pelo SUS envolve políticas públicas que se impõem como determinantes na persistência do atraso de oferta do serviço.

Hoje dispomos de conhecimento e de tecnologia para diagnosticar e tratar a SXF e, portanto, não podemos deixar de resgatar o direito das pessoas doentes de ter uma melhor qualidade de vida, e assegurar-lhes condições básicas de tratamento.

Os gestores da saúde devem lembrar e compreender que o sofrimento dos doentes é intolerável, e que o SUS foi criado com a obrigação de prestar atendimento médico em qualquer especialidade. Desta forma, o compromisso social de promover a saúde, atingindo a todos os que precisam do atendimento, e garantindo tudo o que todos precisam é um dever a ser cumprido, e que cabe ao Governo encontrar estratégias para dirimir os entraves burocráticos.

## **Objetivo Geral**

O objetivo principal do estudo foi analisar como se deu a evolução do conhecimento científico até a consolidação da Genética e a sua aplicabilidade mediante a implantação de rotinas que atendam as políticas públicas do Sistema Único de Saúde (SUS), a partir do estudo do diagnóstico molecular conclusivo da Síndrome do X-Frágil.

## **Objetivos Específicos**

- Realizar uma análise retrospectiva do conhecimento até a consolidação da Genética, a partir do diagnóstico molecular da SXF, identificando os elementos que favorecem ou impedem a realização da oferta dos serviços de genética no SUS;
- Levantar as questões e os desafios para a implantação de diagnósticos moleculares no SUS com a expectativa de garantia de pleno atendimento público, a partir da demonstração dos diversos benefícios atribuídos à saúde da população;
- Analisar o comprometimento da Gestão Pública de Saúde para o fornecimento dos serviços disponíveis em Genética, a partir dos avanços tecnológicos e dos resultados em pesquisas científicas, ressaltando a importância de atos governamentais mais adequados à saúde pública.

## Capítulo 1. A Evolução do Conhecimento

Nos primórdios, o mundo era inóspito e selvagem, constituindo-se no desafio dos homens pré-históricos para enfrentarem e superarem as dificuldades produzidas pela necessidade de sobrevivência, frente aos medos, curiosidades e deslumbramentos que os envolviam. Havia uma vaga sensação de terror e mistério experimentada diante do mundo.

Os pré-históricos viviam no absoluto, de sorte que não havia nada a reter sobre uma realidade sempre idêntica a si mesma (Graghani, 1982). A natureza apresentava uma multiplicidade de movimentos e o homem primitivo não conseguia compreender as leis que a levavam a se transformar. Interpretavam que a vontade desse movimento vinha do interior da própria natureza. A natureza tornava-se assim, dotada de uma anima[ção] própria, possuidora de uma ânima, de uma alma. Essa alma assegurava um ser próprio à natureza que, não sendo humana, só podia ser divina. Esse esquema mental levou a natureza a ser reconhecida como sobrenatural (Avelino, 2001).

O mundo era povoado e controlado por espíritos e forças ocultas, e as explicações propostas para a regularidade dos fenômenos eram, portanto, de natureza mística, pois o ponto de vista mágico consistia em um meio apropriado de correlacionar os fenômenos do mundo natural (Ronan, 1983). Assim, considerando as exigências naturais elementares de sobrevivência e proteção, o homem primitivo necessitava interpretar e compreender a natureza e, conseqüentemente, adaptar-se a ela. Havia o conceito de um mundo divino operando no mundo da natureza (Ronan, 1983).

Dos tempos pré-históricos até os dias atuais, o homem interpreta o mundo a partir de sua fantasia, de sua atividade criadora e passa a explicá-lo, a compreendê-lo e a intervir sobre ele. Na fantasia primitiva, os seres mitológicos ocupavam todo o espaço do pensamento, abrangendo todos os fenômenos e conferindo brilho às inteligências de então. Nesse contexto, o mito se estabelece como o primeiro princípio de identificação do homem com a realidade.

A palavra *mito* vem do grego, *mythos*, e deriva de dois verbos: do verbo *mytheyo* (contar, narrar, falar alguma coisa para outros) e do verbo *mytheo* (conversar, contar, anunciar, nomear, designar). Um mito é uma narrativa sobre a origem do mundo e de tudo o que nele existe (Chauí, 2003).

“... o mito conta uma história sagrada, relata um acontecimento que teve lugar no tempo primordial, o tempo fabuloso dos começos, graças aos feitos dos seres sobrenaturais...”.

Eliade, 1989.

O pensamento mítico, portanto, consiste na forma pela qual o homem explica aspectos essenciais da realidade em que vive. Pela necessidade inata de interpretar e dominar a natureza, o homem foi levado a observar os fenômenos, a descobrir suas causas e conseqüências, e conseqüentemente, a construir seu conhecimento.

A emancipação do homem veio pelo advento da razão, a partir da tentativa dos primeiros filósofos fisicistas apresentarem uma explicação para o mundo natural. Esse acontecimento que marcou o fim da idade mítica, não se produziu de um



só golpe, mas gradativamente, à medida que a estrutura da consciência do homem se modificava.

Tales de Mileto foi quem retirou o véu que cobria a natureza, e no lugar das forças sobrenaturais, fez o homem ver o que ninguém tinha conseguido ver até então: a natureza, simplesmente a natureza, livre do que não era fenômeno natural.

Avelino, 1997.

Tales postulou a existência de um elemento primordial (água) que serviria de ponto de partida para todo o processo de explicação causal dos fenômenos naturais. O elemento primordial (arqué) é um princípio único que dá o caráter geral e unidade à natureza.

Na tentativa de explicar os fenômenos, diversos outros físicos construíram teorias a partir de um elemento primordial. Porém, as idéias difundidas não eram apresentadas como verdades absolutas, mas livres para sofrerem correções ou serem reformuladas. Os filósofos podiam discutir suas idéias, a partir da observação sistemática da natureza, e gerar novas teorias para a compreensão dos fenômenos.

O caráter global e absoluto da explicação mítica teria se enfraquecido no confronto entre os diferentes mitos e tradições, revelando-se assim, sua origem cultural: o fato de que cada povo tem sua forma de ver o mundo, suas tradições e seus valores.

Marcondes, 1997.

O homem, debruçado sobre o mundo, com suas inquietações e indagações, apreenderá, interpretará e construirá sua vida, procurando satisfazer as necessidades elementares da sua existência.

O movimento em direção ao querer saber se dará pela curiosidade natural dos seres humanos. A curiosidade é palavra que move o mundo. É a vontade de conhecer.

Aristóteles (c. 384-322 a.C.), abre uma de suas obras fundamentais, a *Metafísica*, (Livro I – Capítulo I), com a afirmação de que:

“... o homem, por natureza, é um animal curioso que deseja o saber”.

Aristóteles

A curiosidade fez com que o homem explorasse o universo, engendrasse a investigação, e compilasse novas informações para o seu aprendizado. Essa necessidade fundamental do homem interpretar o mundo em que se insere, assim como do homem para si mesmo, se deu pelo senso comum que surge como um conhecimento não programado, dado pela simples observação dos fatos, fruto da intuição e da experiência, sem apresentar um aprofundamento racional.

O senso comum foi fundamentado numa seleção operada com base em estados de ânimo e emoções e, portanto, verificável, falível e inexato, na medida em que se limita ao âmbito da vida diária, em que se conforma com a aparência, e com o que se ouviu dizer a respeito dos objetos apreendidos.

O senso comum corresponde a uma forma de conhecimento retirado de experiências, de circuitos de vida, pessoal e profissional, de relações sociais, de erros e acertos, baseado nas impressões individuais próprias do sujeito que organiza suas experiências e conhecimentos. Vários exemplos revelam a fragilidade desse tipo de conhecimento, como: “leite com manga é veneno”; “o chá de erva doce cura dor de

barriga em crianças”; “após um parto, a mulher deve ficar 40 dias de resguardo”; “as plantas não podem ser molhadas com sol forte”, entre tantos outros.

A fragilidade das interpretações do senso comum está na sistematização das idéias e na criticidade, pois estão fundamentadas na percepção sensorial. O homem se vale da interpretação do mundo, a partir de um sistema de crenças, visando à solução imediata dos problemas.

O senso comum é, portanto, uma forma de conhecimento valorativo, “adquirido no cotidiano, empírico por excelência, normalmente adquirido pela experiência” (Araújo, 2006).

“... é transmitido de geração a geração por meio de uma educação informal, e baseado em imitação e experiência pessoal”.

Lakatos e Marconi, 1986.

“... as investigações pessoais são feitas ao sabor das circunstâncias da vida ou então, sorvido do saber dos outros e das tradições das coletividades”.

Cervo *et al.* 1996.

Santos (1988) completa a discussão sobre o senso comum, afirmando que ele se trata de um conhecimento com tendências à mistificação, prático e pragmático, coincidindo causa e intenção. É transparente e evidente, superficial, indisciplinar, aceitando o que existe, tal como existe. E por último, retórico e metafórico; não ensina, persuade.

A fragilidade do senso comum foi identificada na dialética platônica (processo de abstração que se permite chegar à definição de conceitos, admitindo-se

provisórias contradições para que elas sejam superadas), na medida em que este solucionava a explicação dos fenômenos a partir da verdade sensível. Platão partiu do método dialético para superar o senso comum, utilizando-se deste método, para levar seu interlocutor a descobrir ele próprio a verdade. Houve, portanto, a sistematização de uma crítica da solução que havia sido dada pelo senso comum.

“... o método dialético visa expor e denunciar a fragilidade, a ausência de fundamento, o caráter de aparência das opiniões e preconceitos dos homens habitualmente em seu senso comum”.

Marcondes, 1997.

Segundo Araújo (2006), embora sem métodos críticos e sem sistematização, mas sendo colado às necessidades imediatas, o conhecimento derivado do senso comum, existe numa constante tensão entre os pré-conceitos e os modelos consagrados que são transmitidos ao longo das gerações, sem o devido questionamento de suas validades ou de suas reais relações de causa e efeito.

A despeito do senso comum se fundamentar na conformação da aparência, sua importância consiste, sobretudo, em ter promovido várias descobertas e melhoramentos, como por exemplo, o uso da plantas comestíveis e o uso de animais, observando os seres, os indivíduos, a natureza, a substância, e elaborando conceitos, e idéias a partir desse mundo sensível.

É importante compreendermos que a natureza no mundo grego correspondia à realidade em estado de desordem. E que para Aristóteles, ela

representou a contingência, algo sem rigor, mas que poderia ser diferente, por uma organização lógica, isto é, pelo conhecimento.

A ciência surgiu como a forma de conhecimento que buscava formular leis e teorias que pudessem explicar o universo, aproximando os homens dos fenômenos naturais e fazendo-os compreender e dominar os mecanismos que os regem. O homem interagiu com a realidade e dominou a natureza utilizando-se do conhecimento.

Na Grécia antiga, ciência (em latim *scientia*; em grego *episteme*) era conhecimento verdadeiro, universal, necessário e a filosofia era considerada a Ciência das Ciências. A filosofia era a única que buscava os fundamentos, as primeiras causas, os primeiros princípios. Os pensadores inquietavam-se diante do fluxo da natureza que sofria mudanças constantes, e não acreditavam que o mundo poderia ser objeto do conhecimento científico.

Platão foi um dos filósofos que acreditava que a realidade do mundo dos sentidos era apenas ilusão, e que as opiniões, nunca levariam à verdade universal, pois as coisas sofriam constantes mudanças, ora verdadeiras, ora falsas. Aristóteles, ao contrário de Platão, acreditava que o conhecimento existia com a intervenção dos sentidos, a partir da observação dos objetos existentes no mundo.

A natureza da realidade deveria ser conhecida, pressupondo uma teoria do conhecimento onde o interlocutor teria de explicitar e justificar seu discurso, necessitando estabelecer critérios e definições que poderiam, efetivamente, serem considerados válidos. Em Aristóteles, portanto, para se chegar ao conhecimento teríamos de partir da observação dos casos particulares, inferindo-se o universal. Havia-se de tentar encontrar um elemento comum (o universal) nos casos particulares, fazendo-se uma observação sistemática dos fenômenos.

Segundo a definição do próprio Aristóteles,

“... a indução é o procedimento que dos particulares leva ao universal”.

Abbagnano, 1982.

O conhecimento segundo Aristóteles, partiria da sensação, onde os fenômenos são observados de forma sistemática e a memória reteria os dados sensoriais com base em repetições, regularidades e expectativas. Baseado na repetição, esse conhecimento se constituiria como experiência, que produziria um saber fazer.

A indução aristotélica, como método de conhecimento, partia apenas da simples enumeração de casos particulares observados e não colocava à prova essas observações, como na experimentação baconiana a ser discutida mais adiante.

Com o advento do cristianismo, a idéia de criação do mundo se apresentava totalmente distinta do pensamento grego.

Os gregos olhavam a natureza (physis) e a explicavam a partir de cosmogonias, enquanto o pensamento cristão afirmava a criação apoiada na idéia do mundo criado, a partir do nada, por um Deus único, onipotente, onisciente. Assim, a especulação filosófica passaria a ter serventia somente quando iluminada pela fé. Filosofia e a ciência, portanto, estavam submetidas a esse totalitarismo religioso.

Santo Agostinho (354-430 d.C.) foi o primeiro filósofo a conciliar filosofia com o cristianismo, assumindo seus pressupostos a partir das Escrituras Sagradas. O conhecimento encontrava, fundamentalmente, na Bíblia, e o exercício deste, se daria somente a partir da soberania da fé e do uso limitado da razão. Compreender a

natureza, portanto, implicava em interpretar a vontade de Deus, pelas Sagradas Escrituras.

Segundo Kosminsky (1960), a ciência encontrava-se sob forte influência da Igreja Católica que impunha sua doutrina como verdade. A Igreja, temendo perder sua autoridade, reprimia toda idéia que poderia traçar novos caminhos para a ciência e impedia seu livre desenvolvimento. Apesar dessa condição paralisante a que ciência foi submetida, o progresso do conhecimento científico não pôde ser detido, pois, como sabemos, na história da humanidade, sábios ousaram com idéias e novas descobertas.

A redescoberta pela tradução para o latim das grandes obras de Aristóteles, o *Organon*, a *Metafísica*, a *Ética* e a *Política*, *causou* um alvoroço geral, uma verdadeira ebulição intelectual nos centros de estudo europeus, contribuindo sobremaneira para o enriquecimento da cultura, das artes e da ciência e da incorporação da filosofia grega na filosofia e na teologia cristãs.

Durante séculos, as grandes obras de diversos filósofos gregos, sobretudo as de Aristóteles, se tornaram desconhecidas ou não eram acessíveis aos pensadores do Ocidente. Entretanto, foi São Tomás de Aquino (1224-1274) que deu ao cristianismo um suporte filosófico, introduzindo a idéia de que fé e razão não estariam em oposição, mas se complementando, e teriam a mesma origem: Deus.

São Tomás se valeu dos conceitos da filosofia aristotélica, “cristianizando-a”, tanto com os conceitos metafísicos de que tudo quanto existe tem uma causa primeira e um fim último, como, com os conceitos cosmogônicos do geocentrismo ptolomaico, onde o universo é formado por esferas concêntricas, no meio do qual está a terra imóvel. A finalidade dessa apropriação conceitual consistiu em buscar elementos racionais que explicassem os principais aspectos da fé cristã.

São Tomás atribuiu à obra de Aristóteles uma unidade com acabamento coerente que a justificasse perante a Igreja. E sendo assim, Roma liberou os estudos do aristotelismo que estavam proibidos, e Aristóteles, tornou-se, a par das Escrituras, uma autoridade no que diz respeito ao conhecimento da natureza. Segundo Cotrim (1997), São Tomás Aquino foi responsável pelo resgate da filosofia de Aristóteles, enfatizando a importância da realidade sensorial.

Alguns outros pensadores (filósofos-teólogos) introduziram a idéia de que o mundo de Deus e o mundo cósmico (dos homens) são diferentes e, portanto, os meios de conhecimento de cada um deles tem que ser também diferentes, ou seja, a fé poderia continuar sendo a base para explicar o mundo de Deus, mas o nosso mundo terreno deveria ser explicado pela experiência dos sentidos. As discussões acerca da necessidade de separar fé e razão foram as sementes de toda a ciência moderna, e segundo Severino (1994), a era moderna se caracterizou, com efeito, por desenvolver uma concepção na qual a natureza física e o homem ocuparão o centro.

O modelo de explicação do Universo, o Geocentrismo, revestido de interpretações religiosas desde o início da Idade Média, e defendido com o auxílio da Inquisição (Andery, 1994), foi rebaixado pela teoria heliocêntrica.

Copérnico (1473-1543) descreverá o modelo heliocêntrico na obra *Commentariolus*, defendendo matematicamente (através dos cálculos dos movimentos dos corpos celestes) o modelo do cosmo em que o Sol é o centro (sistema heliocêntrico), e a Terra apenas mais um astro girando em torno do Sol que, como todos os outros, executa movimentos variados pelo espaço.

Marcondes, 1997.



A condição da Terra - e a do homem, por consequência -, vertiginosamente rebaixada por Copérnico, não agradaria a Igreja, pois representava incompatibilidade com a Bíblia e, portanto, infinitos argumentos teológicos foram retirados das *Sagradas Escrituras*, da autoridade dos Padres e dos teólogos escolásticos, e propostos contra o movimento da Terra (Ravena, 2005).

Filósofos como Roger Bacon e Guilherme de Ockham ensinaram que a experiência e a matemática representavam a base da verdadeira ciência, e que a razão e o conhecimento, não deveriam necessariamente depender apenas da fé, mas também dos nossos sentidos.

Roger Bacon (1214-1294) deu atenção especial à importância da experimentação para aumentar o número de fatos conhecidos a respeito do mundo. Ele descreveu o método científico como um ciclo repetido de:

- *observação*: método que consistia em perceber, ver e não interpretar, relatando algo como foi visualizado;
- *hipótese*: uma teoria ou fundamentação, mas não demonstrada, uma suposição admissível; e
- *experimentação*: uma estratégia concreta, a partir da qual se organizavam diversas ações observáveis direta ou indiretamente, de forma a provar a plausibilidade ou falsidade de uma dada hipótese ou de forma a estabelecer relações de causa/efeito entre fenômenos.

No entanto, os interessados pelos segredos da natureza, ao engendrarem investigações por meio de experiências, eram associados com os mágicos, feiticeiros e

alquimistas. E assim, cientistas eram considerados grandes conspiradores, dedicados a descobrir os segredos velados por Deus.

Segundo Ronan (1983), mesmo entre os cristãos havia divergências no que diz respeito ao estudo do mundo natural criado por Deus. Havia, de um lado, aqueles que ignoravam os estudos científicos para se concentrarem na salvação da alma, já que a ciência se dedicava aos escritos gregos pagãos, e acabaria por contaminar as almas cristãs com idéias perigosas; e de outro, junto da ciência, estavam os cristãos que acreditavam que estudando o trabalho de Deus, pela ciência, seria permitido aos homens um aumento da consciência em relação à onipotência e à sabedoria divinas. Mas de acordo com Heer (1968), os que seguiam as ciências naturais não tinham um lugar legítimo na sociedade e não eram reconhecidos pela Igreja, pois eram considerados de reputação duvidosa.

A Igreja contrariava qualquer tentativa de descoberta dos segredos da natureza – invasão ilegal do ventre sagrado da “Grande Mãe”. Aqueles que se interessavam por investigações científicas, o faziam por razões irracionais e supersticiosas, e os seus métodos eram uma combinação de empirismo e especulação.

O fortalecimento intelectual foi marcado por alguns fatores importantes, como: pelas traduções dos textos gregos, pelo comércio com trocas materiais e de idéias, pelo contato com o mundo oriental e seus avanços intelectuais e científicos.

O surgimento, a rápida expansão e a consolidação das universidades, a partir do século XII, entre elas, Bolonha, Salerno, Paris, Oxford, Toulouse, Salamanca, Cambridge, refletiram as grandes transformações pelas quais passava o mundo europeu (Marcondes, 1997). As universidades medievais, não se tratando, apenas de

instituições de ensino, eram também locais de pesquisa e produção do saber, além de focos de vigorosos debates e muitas polêmicas.

Segundo Moreira (1995), as universidades tiveram seus estatutos próprios e conseguiram por determinado tempo uma autonomia frente ao governo da cidade e frente à jurisdição do bispo. Entretanto, sempre estiveram de alguma forma dependentes do protetorado do rei ou do papa, ou de ambos. Aquilo que era ensinado nas universidades não era indiferente a seus “protetores” que, freqüentemente, intervinham para influenciar e tentar controlar professores e alunos e as teorias que produziam.

O conhecimento científico teve seus avanços a partir de tradução de documentos árabes e gregos de várias áreas do conhecimento, incluindo a medicina e a biologia.

A porta para o conhecimento científico foi aberta pelo Renascimento, movimento também chamado de Humanismo. A retomada dos clássicos, além do humanismo fez surgir também o naturalismo (visão de mundo que valoriza a natureza). A visão do mundo a partir de Deus ou da Revelação foi substituída pela visão do mundo a partir do homem, que considerava que a criação poderia ser compreendida pela experiência direta.

As calorosas discussões nas universidades geraram os avanços na física, na óptica, promovendo a criação de aparelhos como o microscópio e o telescópio, e preparando o caminho para a ciência moderna, envolvendo nomes importantes, como: Copérnico, Galileu, Kepler, Isaac Newton, etc. A ciência buscava a verdade na observação, através das lentes de microscópios e telescópios, que demonstravam as célebres leis do movimento dos planetas, e apresentavam as provas que dariam

definitivamente razão à teoria heliocêntrica. A física revolucionou o conhecimento e o entendimento do homem acerca de seu lugar no mundo.

Segundo Calazans (2006), o espaço, anteriormente visto como uma limitação do cosmo ou o lugar dos corpos passa a ser visto com uma grandeza matemática, livre de limites e sem direção específica, ou seja, um espaço vazio e infinito em todas as direções possíveis. O cosmos aristotélico - bem estruturado e ordenado - composto pelas sete órbitas, tendo como limite e fim um quadro de estrelas fixas é definitivamente destruído a partir de uma nova leitura do universo proposto por Galileu.

Galileu deu autonomia à ciência, libertando-a da sombra da teologia, aplicando pela primeira vez o método experimental. O método consistiu-se fundamentalmente, na realização de experiências controladas sobre um determinado sistema a que se pretendia estudar. As grandezas observáveis eram medidas e registradas, supondo-se que estas determinariam o comportamento desse sistema. Galileu procurou encontrar as relações matemáticas (as leis) que obedeciam a esses resultados, para em seguida, sistematizar e formalizar esses conhecimentos de modo mais geral, de maneira a ser possível prever o comportamento de sistemas semelhantes nas mesmas circunstâncias. A finalidade dessa investigação era a formalização dos resultados, e a divulgação destes à comunidade científica, de modo a que outros cientistas pudessem duplicar os resultados e verificá-los por aplicação a outros sistemas.

De acordo com Videira (2005), o surgimento da ciência moderna foi responsável pela consolidação da idéia de que existe um tipo de conhecimento com

características especiais como objetividade, exatidão, racionalidade, neutralidade, verdade e universalidade.

A capacidade humana de conhecer foi valorizada e o homem pôde descobrir o modo de funcionamento da natureza para transformar a realidade em seu benefício próprio. Entretanto, para fornecer bases seguras para o conhecimento deveria pretender, fundamentalmente, uma ordenação rigorosa pelo proceder correto da razão, e para isto, era necessário um método.

Pensadores importantes como Francis Bacon e René Descartes, entre outros, levaram adiante os avanços ensaiados pelos sábios da Idade Média, elaborando reflexões filosóficas a partir dos físicos e dos matemáticos da época. Duas linhas de pensamento foram sistematizadas sobre a questão dos fundamentos do pensamento científico: o racionalismo de Descartes e o empirismo de Bacon.

Descartes (1596-1650) propôs um método (cartesiano), um caminho, mediante o qual a razão (faculdade de distinguir o verdadeiro do falso) pudesse procurar a verdade nas ciências. O método consistiu na realização de quatro tarefas básicas em relação ao fenômeno estudado: **verificação** (verificar a existência de evidências reais); **análise** (separar do fenômeno todas as suas partes); **síntese** (agrupar novamente as unidades); e **enumeração** enumerar todas as conclusões e princípios utilizados, a fim de manter a ordem do pensamento.

Segundo Marcondes (1997), Descartes dedicou toda a sua obra quase que exclusivamente à questão da possibilidade do conhecimento e da fundamentação da ciência, defendendo as novas teorias científicas e o modelo de ciência que pressupõe. Ele assumiu a missão de fundamentar ou legitimar a ciência, encontrando uma verdade inquestionável, adotando uma posição racionalista e encontrando no

próprio pensamento a certeza (argumento do cogito). A contribuição de Descartes foi essencial para o desenvolvimento das ciências naturais.

Francis Bacon (1561-1626), juntamente com Descartes, foi indicado como um dos iniciadores do pensamento moderno por sua concepção de um método científico que valorizava a experiência e experimentação (a ciência empírica). Formulou um método de indução, baseado em observações, e que permitiu formular leis científicas a partir da análise de diversos resultados. No Prefácio de sua obra *Novum Organum*, Bacon fornece as normas para a observação da natureza:

“se pretendemos oferecer algo melhor que os antigos e, ainda, seguir alguns caminhos por eles abertos, não podemos nunca pretender escapar à imputação de nos termos envolvidos em comparação ou contenda a respeito da capacidade de nossos engenhos. Na verdade, nada há aí de novo ou ilícito. Por que, com efeito, não podemos, no uso de nosso direito – que, de resto, é o mesmo que o de todos -, reprovar e apontar tudo o que, da parte daqueles, tenha sido estabelecido de modo incorreto?”.

Ainda em sua obra, *Novum Organum*, critica os ídolos e as falsas opiniões que bloqueiam o acesso à verdade. Segundo Chauí (2003), Bacon, em sua obra, elaborou uma teoria conhecida como a crítica dos ídolos (a palavra *ídolo* vem do grego *eidolon* e significa imagem). Resumidamente, a mente humana é bloqueada por ídolos ou imagens de quatro gêneros: **Ídolos da caverna**: opiniões que se formam em nós por erros e defeitos de nossos órgãos dos sentidos e podem ser corrigidas por nosso intelecto; **Ídolos do fórum**: opiniões que se formam em nós como consequência da linguagem e de nossas relações com os outros. O intelecto tem poder sobre eles, porém são mais difíceis de correção; **Ídolos do teatro**: opiniões formadas em nós em

decorrência dos poderes das autoridades que nos impõem seus pontos de vista e os transformam em decretos e leis inquestionáveis. Somente por de mudanças políticas e sociais é que podem ser refeitos; e **Ídolos da tribo**: opiniões que se formam em nós em decorrência de nossa natureza humana; por serem próprios da espécie humana, poderão ser vencidos se houver uma reforma da própria natureza humana.

Bacon acreditava que os homens não poderiam se contentar somente com meras opiniões e discussões retóricas, mas que pelo conhecimento, existia um caminho de descoberta e invenção, e que o homem poderia criar ferramentas que o possibilitariam dominar a natureza.

Segundo Chauí (2003), Francis Bacon definiu o método como o modo seguro e certo de aplicar a razão à experiência, isto é, de aplicar o pensamento lógico aos dados oferecidos pelo conhecimento sensível. O método tem o papel de um regulador do pensamento, isto é, de aferidor e avaliador das idéias e teorias: guia o trabalho intelectual (produção das idéias, dos experimentos, das teorias) e avalia os resultados obtidos.

Segundo Moore (1996), a contribuição de Bacon para o desenvolvimento da ciência está no fato que ele considerava, tanto a observação empírica quanto a obtida por meio dos experimentos formais, como o único caminho adequado para se testar hipóteses. O método lógico de raciocínio, do particular para o geral, conhecido como indução, é um procedimento que está na base da ciência moderna. Segundo a visão de Bacon, um conhecimento do mundo natural digno de confiança vem da observação da própria natureza e não de testes da mente humana.

A natureza seria o juiz no plano de Bacon de *“começar a reconstrução total das ciências, das Artes e de todo conhecimento humano”* – sua “Grande

Renovação”. Segundo Chauí (2003), em certos períodos da história da Filosofia e das ciências, chegou-se a pensar num método único que ofereceria os mesmos princípios e as mesmas regras para todos os campos do conhecimento, mas sabe-se hoje que cada campo do conhecimento deve ter seu método próprio.

O método matemático, por exemplo, é dedutivo, pois é próprio para objetos que existem apenas idealmente e que são construídos inteiramente pelo nosso pensamento. Ao contrário, o método experimental, isto é, indutivo, é próprio das ciências naturais (física, química, biologia, etc), que observam seus objetos e realizam experimentos. É o método chamado experimental-hipotético. Experimental, porque se baseia em observações e em experimentos, tanto para formular quanto para verificar as teorias, e hipotético, porque os cientistas partem de hipóteses sobre os objetos que guiam os experimentos e a avaliação dos resultados.

Francis Bacon criou uma expressão para referir-se ao objeto do conhecimento científico: “a Natureza atormentada”. Atormentar a Natureza é fazê-la reagir a condições artificiais, criadas pelo homem. O laboratório científico é a maneira paradigmática de efetuar esse tormento, pois, nele, plantas, animais, metais, líquidos, gases, etc. são submetidos a condições de investigação totalmente diversas das naturais, de maneira a fazer com que a experimentação supere a experiência, descobrindo formas, causas e efeitos que não poderiam ser conhecidos se contássemos apenas com a atividade espontânea da Natureza. Atormentar a Natureza é conhecer seus segredos para dominá-la e transformá-la. De acordo com Santos (1986), Bacon diria que “a ciência fará da pessoa humana o senhor e o possuidor da natureza”.



O conhecimento científico deve avançar pela observação livre e descomprometida; sistemática, e tanto quanto possível, rigorosa dos fenômenos naturais. Bacon opõe a incerteza da razão entregue a si mesma à certeza da experiência ordenada. Segundo Clark, a indução científica de Bacon recomendava, ainda, a descrição pormenorizada dos fatos e a tabulação para o registro das observações feitas experimentalmente (Clark *et al.*, 2003).

O conhecimento científico, portanto, estará associado diretamente à observação, em que haverá o nomear-classificar das ciências naturais e médicas e o calcular-experimentar nas ciências matemáticas e físicas.

A tarefa árdua dos cientistas consiste em observar a natureza, fazer os experimentos e apresentar as teorias. O esquema hipótese, verificação/refutação, descreve o processo e, para apresentação dos resultados, muitas vezes, um esquema padronizado é usado.

O cientista deve apresentar o método científico pelo qual chegou aos resultados de sua pesquisa. A apresentação consiste em relatar seus resultados, revelando qual caminho seguiu para alcançá-los e explicitando os motivos pelos quais escolheu este determinado caminho, e não outro.

Segundo Carvalho (2000), houve uma valorização da experimentação e da observação como procedimentos ou passos necessários para se fazer ciência, pressupondo-se, a capacidade do homem em fundamentar seu conhecimento e a regularidade dos fenômenos. Os novos tempos foram marcados pela valorização da razão enquanto instrumento de conhecimento.

Os fundamentos da Ciência Moderna começaram a alcançar pleno vigor com a substituição de uma noção do universo orgânico, vivo e espiritual pela noção

mecanicista. O grande marco do conhecimento na modernidade, se é que é possível estabelecer um só, foi o advento da física newtoniana, que solidificou as novas noções de espaço. O projeto da ciência moderna se estabeleceu definitivamente a partir de Newton.

Isaac Newton (1642-1727), com a publicação de *Philosophie naturalis principia mathematica* (Princípios Matemáticos de Filosofia da Natureza) em 1686, iniciou sua obra com um conjunto de definições sobre quantidade de matéria, quantidade de movimento. Newton elaborou um modelo para explicar o Universo, auxiliado pelo desenvolvimento da matemática, justificando posição e órbita dos corpos siderais, além de anunciar a lei da gravitação com explicações desde o movimento dos planetas longínquos até a simples queda de uma fruta.

Segundo Carvalho (2000), o método matemático elaborado por Newton permitiu converter os princípios físicos (verificáveis pela observação) em resultados quantitativos, e chegar igualmente aos princípios físicos pela observação. Assim, Newton combinou de maneira apropriada as duas tendências até então antagônicas: o empirismo e o racionalismo. Afirmava ele que tanto os experimentos sem interpretação sistemática (empirismo) como a dedução, sem a evidência experimental (racionalismo), não levavam a uma teoria confiável.

Segundo Aires (2004), o livro de Newton, tornou-se uma espécie de Bíblia da ciência moderna. Nele, completou o que restava por fazer aos seus antecessores e unificou as descobertas anteriores sob uma única teoria que servia de explicação a todos os fenômenos físicos, que ocorressem na Terra ou nos céus.

Galileu e Newton perceberam as dimensões matemáticas e geométricas dos fenômenos da natureza e propuseram leis de movimento (leis mecânicas). As

ciências galilaica e newtoniana lançaram as bases para uma nova concepção da natureza: o mecanicismo, que concebia o mundo como um organismo vivo organizado, cujo funcionamento era regido por leis precisas e rigorosas. O mundo, portanto, seria uma máquina, reduzido às leis da mecânica.

Segundo Pereira (2002), o Ocidente colocou, como marca principal, a tradição filosófica de “adotar” o modelo matemático das ciências físicas como forma de garantir racionalidade e cientificidade a todos os fenômenos físicos e/ou fatos sociais e humanos. Portanto, o modelo de racionalidade da Ciência Moderna foi baseado na visão de mundo em que o homem e a natureza estão separados. O homem, possuidor da razão, é senhor; a natureza, sua serva. Tal modelo deu origem a uma concepção inovadora: a do homem como dominador da natureza e ao mesmo tempo superior a ela. De acordo com essa nova abordagem, a natureza é vista como passiva e apropriada para a subjugação e exploração do homem.

Ainda que não se constitua do meu objetivo descrever, em termos históricos, detalhadamente o Iluminismo (Século das Luzes), é importante ressaltar, que este foi o período em que se destacou o aprofundamento na crença da razão humana como possibilitadora do conhecimento, e da efetivação para todas as formas de relação humana na terra. O homem construiu seu próprio destino a partir da potencialidade e dos limites da razão, que foi capaz de resolver definitivamente os problemas da vida e da ciência.

Nos séculos XVII e XVIII aconteceram novas descobertas e inventos, entre eles, a eletricidade, que também revelou o corpo humano como condutor elétrico; o trajeto da circulação sanguínea; a identificação de vasos capilares; o princípio das

vacinas, entre outros. Esses conhecimentos foram fundamentais para os progressos técnicos subsequentes.

Indiscutivelmente, há uma relação íntima entre a ciência moderna e a revolução industrial, na medida em que a observação sistemática e a experimentação, podem melhorar significativamente a produção industrial.

A ciência tem sido um agente poderoso de progresso social, e para a realização deste, é necessário a construção de condições para potencializar, avaliar e testar os conhecimentos obtidos. Entretanto, os avanços científicos que envolvem fundamentalmente o progresso, só são estimulados, a partir do momento que haja financiamento público, quando o produto da ciência possa ser aplicado diretamente à indústria, a serviço do progresso. Vê-se, portanto, a crescente racionalização da vida social e a possível promoção de inovações na economia.

O saber científico engendra poder político e econômico, e a combinação entre ciência e técnica, torna o conhecimento algo inserido diretamente no modo de produção econômica, transformando a natureza e a própria sociedade moderna. A estreita relação da ciência com a economia e com o processo de industrialização deu à razão, o caráter instrumental.

Segundo a filósofa Marilena Chauí (2003),

“... a noção de razão instrumental nos permite compreender a transformação da ciência em ideologia e mito social, isto é, em senso comum cientificista”.

E completa,

“... na medida em que a razão se torna instrumental, a ciência vai deixando de ser uma forma de acesso aos conhecimentos verdadeiros para tornar-se um instrumento de dominação e poder”.

A crença exacerbada na ciência cria um senso comum entre os cientistas, nomeado de "cientificismo", e que resulta numa "ideologia e numa mitologia da ciência". A ciência é, portanto, encarada não pelo prisma do trabalho do conhecimento, mas pelo prisma dos resultados e, sobretudo, como uma forma de poder social e de controle do pensamento humano.

De acordo com Pereira (2002), a ciência moderna criou seu estatuto de verdade absoluta, e como tal, adquiriu poder para lastrear e condenar todas as outras formas de conhecimento, tidas como falsas, ilusórias e sem validade. Tudo isso se deu em decorrência de seu desenvolvimento e de sua aceitação como paradigma dominante.

A sociedade moderna tornou-se definitivamente uma sociedade científica e tecnológica, a partir do momento em que houve um processo sucessivo de invenção do novo, onde cada nova tecnologia necessitava de mais outra, e o acúmulo das novas idéias deu o sentido de progresso da ciência e da tecnologia. Foi o tempo da era industrial, quando os homens acreditaram na riqueza possibilitada pela produção.

O homem moderno ampliou os horizontes e tornou-se um objeto privilegiado do seu próprio saber, instrumentalizando-se para a transformação da realidade. Várias crises e contradições foram engendradas durante esse processo de transformação da sociedade capitalista.

Segundo Carvalho (2000), o contexto histórico do capitalismo redimensionou a questão do conhecimento e as ciências humanas surgiram como tentativa de compreensão das crises instaladas.

Augusto Comte (1798-1857), pensador francês, baseando-se no princípio de que só o sensível é real e objeto do conhecimento, lançou a doutrina do positivismo, uma corrente sociológica que se caracterizou como afirmação social das ciências experimentais. A sociedade foi para Comte, um fenômeno natural, constituindo-se de um todo integrado com partes que tendem ao desenvolvimento e as leis são naturais e invariáveis, portanto, independentes da vontade e da ação humana. O homem cria só um meio de conhecer: o positivo, isto é, o sensível, o real, o fato concreto, o que se passa fisicamente no espaço e no tempo.

Segundo Quiroga (1991), o positivismo se originou do "cientificismo", isto é, da crença no poder exclusivo e absoluto da razão humana para conhecer a realidade e traduzi-la sob a forma de leis naturais. As leis seriam a base da regulamentação da vida do homem, da natureza como um todo e do próprio universo. O positivismo admitia como fonte única de conhecimento e critério de verdade, a experiência, os fatos positivos, os dados sensíveis. Seu impulso foi graças ao desenvolvimento dos problemas econômico-sociais, oriundos da valorização da atividade econômica, produtora de bens materiais.

“O método comtiano, consiste na observação dos fenômenos, subordinando a imaginação à observação, ou seja, mantém-se a imaginação. Desta afirmação decorre a "lei dos três estados", essenciais no comtismo, segundo a qual o espírito humano passa sucessivamente por três estados, tanto na vida de cada pessoa como na vida de cada

ciência: o *estado teológico*, em que se explicam os fenômenos mediante agentes sobrenaturais; o *estado metafísico*, quando se recorre à investigação de idéias abstratas; e o *estado positivo ou científico*, onde se olha apenas a realidade das coisas”.

Wannucchi, 1977.

De acordo com Quiroga (1991), a filosofia social positivista se inspirava no método de investigação das ciências da natureza. Assim, o positivismo procurava identificar na vida social as mesmas relações e princípios com os quais os cientistas explicavam a vida natural. O positivismo foi chamado também de organicismo porque a sociedade foi concebida como um organismo constituído de partes integradas e coesas, que funcionavam harmonicamente, segundo um modelo físico ou mecânico.

De acordo com Ribeiro Junior (1987), as idéias de Augusto Comte, tanto como doutrina, quanto como método, passaram a dominar o pensamento da sociedade a partir de meados do século XIX, e tais idéias, transpostas para a análise da sociedade, resultaram no darwinismo social, isto é, o princípio de que as sociedades se modificam e se desenvolvem num mesmo sentido, e que tais transformações representariam sempre a passagem de um estágio inferior para outro superior, em que o organismo social se mostraria mais evoluído, mais adaptado e mais complexo. Esse tipo de mudança garantiria a sobrevivência dos organismos – sociedades e indivíduos.

As sociedades humanas, para subsistirem precisam ser capazes de se organizarem com sucesso e, portanto, todas as sociedades existentes devem ser adequadas, funcionalmente; caso contrário serão extintas.

Hobsbawm, 1982.

Paralelo à Comte, no campo da biologia, o naturalista Charles Darwin (1809-1882) afirmava que as diversas espécies de seres vivos se transformam continuamente com a finalidade de se aperfeiçoar a garantir a sobrevivência. Em consequência, os organismos tendem a se adaptar cada vez melhor ao ambiente, criando formas mais complexas e avançadas de existência, que possibilitam, pela competição natural, a sobrevivência dos seres mais aptos e evoluídos.

O contexto, social, econômico e político no qual Darwin estava inserido era caótico. E, diante desse quadro, numa sociedade desigual, onde o homem dependia de necessidades materiais e vivia com a brutalidade de um cotidiano que interpunha partilhas repletas de injustiças era praticamente impossível sua plena realização. Nesse cenário de completa exaustão, onde o homem oprimido lutava contra a natureza para atingir uma condição melhor, foi é que emergiu o darwinismo. Darwin arremessou o homem à sua condição animal, sendo este, desassociado de sua formação e criação divinas. No contexto darwiniano, o corpo humano destacou-se como possuidor das informações que podiam permitir a melhora da humanidade.

Segundo Ricardo Waizbort (2001), Darwin afirmou que, como todas as outras formas de vida, o ser humano também era um produto histórico e contingente da luta pela sobrevivência que se trava entre as espécies próximas e, principalmente, entre indivíduos de uma mesma espécie e de uma mesma população. Entre as questões que podem ser derivadas da teoria de Darwin está aquela que raciocina que, se o homem é um animal social, se também divisamos outros animais sociais na natureza, então, a socialização do homem poderia ser estudada biologicamente, evolutivamente, naturalisticamente, como a de um animal qualquer.



Ao longo dos últimos séculos, o homem esteve afastado de sua animalidade, tendo-se convertido à palavra escrita, voltado à leitura e à reflexão metafísica. Darwin o incluiu na escala animal, a partir da demonstração dos principais mecanismos da evolução e submetendo-o apenas a causas e leis naturais. Voltado à sua estrutura biofisiológica, o homem reuniria condições para se autoconhecer, a partir de seus fatores internos, objetivando conquistar avanços para soluções de suas debilidades. E completa, Waizbort, Darwin relacionou os seres vivos não pelas características semelhantes ou diferentes que os indivíduos possuíam entre si (conceito tipológico ou essencialista de espécie), mas por suas relações de descendência e hereditariedade, por seu parentesco ou genealogia.

A hipótese, segundo a qual todas as partes do corpo fornecem material genético, sob a forma de gêmulas, para os órgãos reprodutores e, particularmente, para os gametas, é chamada de pangênese. A discussão sobre esse assunto será retomada mais adiante, no próximo capítulo, mediante a uma explicação mais abrangente da hereditariedade, introduzindo os conceitos de Gregor Mendel e a criação da genética.

O modo de produção capitalista expandiu-se para o início do século XX, quando ocorreram guerras, revoluções, a quebra da Bolsa de Nova York, etc, demonstrando-se assim, contradições internas inerentes ao próprio desenvolvimento capitalista. Surgiu uma nova onda de ceticismo e irracionalismo, assim como um descrédito com relação à possibilidade de convivência pacífica entre os homens e de superação das particularidades (diferenças individuais, grupais, étnicas, nacionais etc.) (Carvalho, 2000). Nesse contexto, surgiram diversas tendências metodológicas com propostas para as produções de conhecimento científico atreladas ao ideal de objetividade, traçado pelo projeto da ciência moderna.

Entre as tendências do modelo capitalista, surgiu Karl Popper (1902-1994), filósofo da ciência, que segundo Moore (1996), enfatizava que a idéia, até então vigente, de que os cientistas simplesmente acumulam exemplos de um fenômeno, e então, derivam generalizações a partir deles, estava errada.

Segundo Carvalho (2000), Popper considerava que não existe observação atórica, ou seja, destituída dos pressupostos teóricos que dirigem o olhar do observador. As hipóteses, já são, elas mesmas, elaboradas a partir de alguns enunciados básicos. Popper argumentava que os dados de uma pesquisa estão sempre impregnados por pressupostos teóricos. Resta saber, se tais pressupostos - que determinam as hipóteses e os procedimentos de pesquisa e, portanto, condicionam os dados obtidos - são verdadeiros, isto é, se correspondem à realidade ou pelo menos a algum aspecto dela.

Para Popper só há uma maneira de conferir credibilidade ao conhecimento produzido pela ciência: o pesquisador deve, o tempo todo, tentar refutar ou falsear suas hipóteses.

Segundo Moreira (2002), a ciência somente poderá estudar temas em que o conhecimento adquirido possa ser negado de alguma forma. É o princípio da refutabilidade ou da falsificabilidade, cuja verdade sobre determinado fato jamais é atingida integralmente mais vai sendo aperfeiçoada continuamente, isto é um conhecimento vale, até que novas observações ou experiências o contradigam.

A pesquisa deve ser programada para falsear uma hipótese do pesquisador. E sendo assim, a realidade aparece, como instância que pode dizer não ao pesquisador, ou mais exatamente, aos seus pressupostos. Desta forma, a ciência não fica reduzida a um modelo teórico, uma vez que pode falsear uma hipótese e, com

isso, os pressupostos a partir dos quais ela foi elaborada. Enquanto o refutar não acontece, determinado conhecimento se mantém como válido.

Segundo Francelin (2004), para Popper, a ciência se desenvolve a partir de revoluções constantes, renovando-se permanentemente. O critério de falseabilidade está associado à idéia de movimentação e rupturas de paradigmas científicos. A idéia é a de que a ciência ou o conhecimento científico se desenvolve a partir da busca e da tentativa de encontrar lacunas para falsear uma teoria. Nesse caso, os cientistas desenvolveriam teorias (métodos) cada vez mais consistentes e flexíveis que contariam com o princípio da incerteza e das mudanças de paradigmas e tais mudanças seriam constantes.

Thomas Kuhn (1923-1996), também filósofo da ciência, ao contrário de Karl Popper, afirma que a ciência se desenvolve a partir de revoluções científicas que ocorrem em intervalos específicos (geralmente grandes) de tempo. Nesse caso, a ciência segue um certo tipo de dogmatismo nesses intervalos, pois se comportará e se desenvolverá de acordo com o paradigma vigente. Esse paradigma engloba um conjunto de valores, teorias e métodos que irão influenciar e servir de “modelo” para uma ou várias comunidades científicas.

Os cientistas de hoje se esforçam no sentido de partir apenas das informações mais fidedignas e confirmáveis, fazendo a seguir uma constante interação entre procedimentos indutivos e dedutivos para chegar ao nível mais fundamental de compreensão do mundo natural. Essa compreensão não pode ser mais do que *“essa é a afirmação mais precisa que pode ser feita com base nas evidências disponíveis. E isso não significa que a ciência de hoje esteja errada; significa que ela será substituída amanhã por uma ciência melhor”*

Moore, 1996.

Segundo Baioni (2007), chama-se “ciência” hoje, os saberes resultantes de processos de investigação observacional e de experimentação, cujos resultados sejam exatos ou dificilmente questionáveis, e passíveis de serem compartilhados. Não basta realizar um experimento e obter os resultados imaginados para que o mesmo seja considerado ciência. Ciência é uma atividade social, e para ser considerada ciência, o que é proposto tem de ser aceito pelos pares ("pelos demais cientistas"), e é preciso, seguindo a mesma metodologia, que outra pessoa, em outro lugar, consiga fazer a mesma observação e obter os mesmos resultados.

O progresso da ciência se deu a partir da evolução de diversas teorias de pensadores e cientistas e foi decisiva na superação das dificuldades da vida prática e dos obstáculos impostos pela natureza. No mundo moderno, a ciência provoca mudanças estruturais na vida dos homens, sendo a responsável pelo desenvolvimento social, político, econômico e tecnológico de qualquer nação. Entre todas as ciências, a ciência médica, é a que tem impacto mais direto e imediato na vida das pessoas, porque está ligada à manutenção e restauração da saúde.

Nos séculos anteriores, quando um doente necessitava de serviços médicos, normalmente conseguia um atendimento em que o médico era capaz de fazer um diagnóstico. Entretanto, não havia garantia de tratamento para diversas doenças e apenas farmacêuticos estavam em condições de oferecer alguns tônicos, ou purgativos, ou elixires e etc., às vezes úteis. Contudo, avanços tecnológicos que ocorreram ao longo da história possibilitaram novos diagnósticos e tratamentos de muitas enfermidades, tais como: desnutrição, diabetes, tuberculose, entre outras, resultando em melhor qualidade de vida das pessoas.

O desenvolvimento de tecnologias é um fator básico e decisivo no setor da saúde, porque repercute diretamente no aumento da eficiência na prática médica. Entretanto, é fundamental considerarmos que o impacto desse progresso tecnológico vertiginoso só pode ser avaliado quando se analisa o acesso da população aos serviços de saúde. Os próximos capítulos permitirão, a partir de um estudo do diagnóstico molecular da Síndrome do X-Frágil, estabelecermos um conjunto de reflexões acerca da descoberta da genética, da inovação tecnológica em saúde, seus significados e implicações; fazendo-nos ascender à consciência daquilo que todos deveríamos perseguir: uma melhor qualidade de vida para a toda a população.

## Capítulo 2. A Genética

Há mais de dois mil anos, os filósofos gregos, Hipócrates e Aristóteles, tiveram a preocupação em encontrar uma explicação para a herança biológica, ou hereditariedade dos caracteres. Ao longo da história da humanidade, as hipóteses foram, inúmeras e diversificadas.

“... desde os tempos dos filósofos gregos, existiam tentativas de se chegar a conclusões sobre o problema da herança”.

Durant, 1966.

A pangênese, proposta pelo grego Hipócrates por volta do ano de 410 a.C, foi uma hipótese para explicar a hereditariedade. Segundo ele, havia uma produção de partículas (gêmulas) por todas as partes do corpo que migrariam para o sêmen e que seriam transmitidas para a descendência no momento da concepção. Apesar de Aristóteles (384-322 a. C) também admitir a existência de uma base física de hereditariedade no sêmen, a teoria de Hipócrates sofreu críticas, sendo rejeitada, porque de acordo com as observações de Aristóteles, não se explicava como características não-estruturais, jeito de andar e voz, por exemplo, poderiam produzir material para o sêmen.

A pangênese também não explicava como uma pessoa podia herdar características presentes apenas nos seus avós. Teria ele formulado tais questões, a partir da observação de uma família, na qual uma mulher branca casada com um negro

gerou um filho branco, porém quando do nascimento de seu neto, este tinha a pele escura.

Somente a partir do século XIX, que o monge austríaco, Gregor Mendel (1822-1884), realizaria durante uma década, experimentos com o cultivo de plantas (ervilhas), pesquisando a hereditariedade por meio dos cruzamentos, e concluiria que cada característica de um indivíduo seria determinada por uma par de fatores que no momento da formação de gametas, estes se separavam (segregavam) de modo que o gameta era portador de apenas um fator relativo a cada característica. Por exemplo: cruzando uma planta alta de ervilhas com outra alta, o resultado era uma planta alta; assim como ao cruzar uma planta baixa com outra baixa a descendência era baixa. Entretanto, ao cruzar uma planta alta com uma baixa, os resultados eram inesperados, pois a primeira geração era de descendência toda alta, mas ao cruzá-las, na segunda geração o resultado era três plantas altas para uma planta baixa. Isto é, apesar de encoberta na primeira geração pela característica alta, a característica baixa reaparecia imutável na geração seguinte (Ronan, 1983).

Mendel propôs que cada geração continha dois fatores para cada característica herdada, um para o ascendente masculino e outro para o feminino. Uma vez que certos fatores inibiam a aparição de outros, Mendel se referiu a alguns como “dominantes” e a outros como “recessivos, chamando isso de “Lei da Segregação“. Sendo assim, características herdadas seriam passadas igualmente por cada um dos pais, e ao invés de se misturarem, mantinham-se separadas. Isto é, cada uma das características seria gerada por um par de instruções, as “dominantes” determinando a aparência da prole, e as "recessivas" mantidas latentes. As características recessivas apareceriam somente quando ambos os fatores em um par fossem recessivos. Além

disso, havia a “Lei da Variação Independente”, na qual características herdadas apresentariam independência, isto é, não-relação de cor de olhos, cor de pele, cor de cabelo, altura, voz, etc.

As publicações de Mendel foram detalhadas de análises matemáticas e permaneceram desconhecidas por mais de 35 anos, até que foram redescobertas em 1900 por três outros cientistas, Carl Erich Correns, Eric Tshermark e Hugo De Vries, de forma independente, que confirmaram, também por experimentos, os resultados e as conclusões de Mendel. Em 1902, Walter Sutton, um jovem cientista americano, apontou as semelhanças entre a teoria de Mendel e a separação de cromossomos durante a divisão dos núcleos das células.

É importante destacar um breve histórico da descoberta da teoria cromossômica, quando, no ano de 1665, o cientista Robert Hooke publicou seus estudos e cunhou o termo “célula” antes que qualquer célula viva houvesse realmente sido vista. As células só puderam ser observadas em 1670, quando Van Leeuwenhoek, criou o primeiro microscópio com lentes potentes.

Mais de dois séculos foram precisos para o desenvolvimento da teoria celular que começou em 1831 com Robert Brown, observando uma auréola circular, ou o ponto de controle da célula como elemento comum de todas as células vegetais, denominando-o núcleo. Em pouco tempo foi descoberto o núcleo também de células animais, além de outras partes do mecanismo interno das células, isto é, órgãos distintos denominados organelas: ribossomos, retículo endoplasmático, aparelho de Golgi, lisossomos, mitocôndrias, membrana, etc.

No ano de 1882 o cientista alemão Walther Flemming foi quem descreveu o comportamento dos cromossomos, e em 1910 Thomas Hunt Morgan, cientista



americano, provou que os cromossomos eram os portadores de genes, adotando a palavra “gene” para referir-se a um dos fatores hereditários de Mendel. Segundo Morgan, durante o estágio de emparelhamento e contração dos cromossomos, haveria troca de material genético entre os cromossomos de origem materna e paterna e o material genético recombinado era transmitido às gerações subseqüentes.

Segundo Ronan (1983), Morgan começou em 1908 a criar moscas-das-frutas (*Drosophila melanogaster*) e encontrou um resultado surpreendente: uma mosca macho de olhos brancos que a partir de novos cruzamentos criou moscas normais (de olhos vermelhos). No entanto, quando cruzou membros dessa nova geração entre si, a característica olhos brancos apareceu novamente, e quase exclusivamente entre os machos. Mas quando um desses machos foi unido a fêmeas da primeira geração, metade dos machos e metade das fêmeas apresentaram olhos brancos. Morgan supôs então, que o fator relacionado com os olhos estava ligado ao que determinava o sexo e, portanto, esta suposição preparou o caminho para o relacionamento do mendelismo e da teoria dos cromossomos com a questão da hereditariedade. Podemos dizer que Mendel formulou os princípios básicos da genética, pois o estudo da hereditariedade consolidou-se como uma ciência biológica.

Na década de 1920 muitos genes começaram a ser localizados, mapeados e estudados pelas análises de cruzamentos experimentais. Surgia, assim, a Genética moderna. Entretanto, só em 1940 é que foram obtidas as primeiras evidências de que a substância responsável pela a hereditariedade era o ácido desoxirribonucléico, conhecido pela sigla DNA, e que neste estavam contidos os genes, onde estão escritas as mensagens genéticas na forma de código genético.

Segundo Ricardo Waizbort (2001), uma das realizações mais importantes da biologia do século XX foi a descoberta da molécula química responsável pela transmissão das características hereditárias no seres vivos da Terra, o DNA. Antes de discorrer sobre a publicação oficial em 1953 da descoberta da estrutura do DNA pela Revista *Nature*, como fato revolucionário, tomo por justo, apresentar informações sobre a fundamental participação da biofísica americana, nascida em Londres, Rosalind Franklin (1920-1958).

Segundo Almeida (2003), Rosalind trabalhava com a técnica de difração de raios X sobre estrutura de carvão e foi contratada para o laboratório de biofísica, da *King's College*, em Londres, para investigar a estrutura do DNA. Ao chegar na Instituição, descobriu que já havia um outro laboratório, dirigido pelo físico Maurice Wilkins, que se dedicava ao mesmo tema. Revelou-se, após alguns contatos, uma profunda incompatibilidade entre ambos, o que a levou ao isolamento na realização do seu trabalho experimental. Entretanto, continuou sozinha a executar suas pesquisas, e em 1951, conseguiu obter uma figura de difração que indicava muito claramente a existência de uma estrutura helicoidal alongada. Por meio de cálculos adicionais, chegou à conclusão de que a cadeia de fosfato-desoxirribose se encontrava no exterior da molécula, com as bases no seu interior, que haveria entre duas e quatro hélices co-axiais, e avaliou o passo (distância correspondente a uma volta completa da hélice). Esta foto foi incluída em um relatório geral do laboratório em fevereiro de 1952. Durante uma visita de Watson ao King's College, em torno de 06 de fevereiro de 1953, uma cópia da fotografia foi-lhe fornecida por Wilkins. Em pouco mais de 20 dias, com base na construção de modelos, Watson e Crick chegaram à estrutura correta. Eles

construíram modelos de cartolina e arame para entender e descrever o DNA (Editorial - Revista da Associação Médica Brasileira)

A prestigiosa revista *Nature* nº 4356, em 25 de abril de 1953, publicou o artigo *Molecular Structure of Nucleic Acids* (Estrutura Molecular dos Ácidos Nucléicos), no qual os cientistas James Watson (norte-americano), Francis Crick (britânico) e Maurice Wilkins (britânico) anunciaram o descobrimento da estrutura do DNA.

Segundo Gardini (2003), os cientistas descreveram a estrutura da molécula e a representação a que chegaram é a de uma longa molécula, constituída por duas fitas enroladas em torno de seu próprio eixo, como se fosse uma escada do tipo caracol. A ligação entre elas é feita por pontes de hidrogênio, que são ligações fracas, isto é, que se rompem com facilidade, ficando as bases nitrogenadas com o papel de corrimão de uma escada de cordas.

Dois meses antes da publicação da *Nature*, na manhã do dia 28 de fevereiro de 1953, eles completaram o trabalho sobre a estrutura do DNA e informalmente correram eufóricos para um Pub (o Eagle), onde Crick exclamou na frente dos clientes a célebre frase: "Descobrimos o segredo da vida". A descoberta rendeu-lhes em 1962 o Prêmio Nobel de Medicina. Rosalind Franklin morreu anos antes da atribuição do prêmio Nobel a Watson, Crick e Wilkins (Marcolin, 2003).

Após a descoberta da estrutura do DNA, o avanço da biologia molecular foi extraordinário, pois a replicação do DNA passou a ser estudada em dezenas de laboratórios. A replicação garante a continuidade genética da espécie ao longo das gerações. Na replicação, uma molécula de DNA "mãe" de dupla fita é convertida em duas moléculas "filhas" idênticas. Segundo Solha (2004), com relação ao mecanismo da replicação do DNA, em 1958, os trabalhos dos cientistas Matthew Meselson e

Franklin W. Sthal demonstraram que, cada dupla hélice filha teria um filamento parental e outro recém-sintetizado, ou seja, a replicação do DNA era feita de modo semiconservativo.

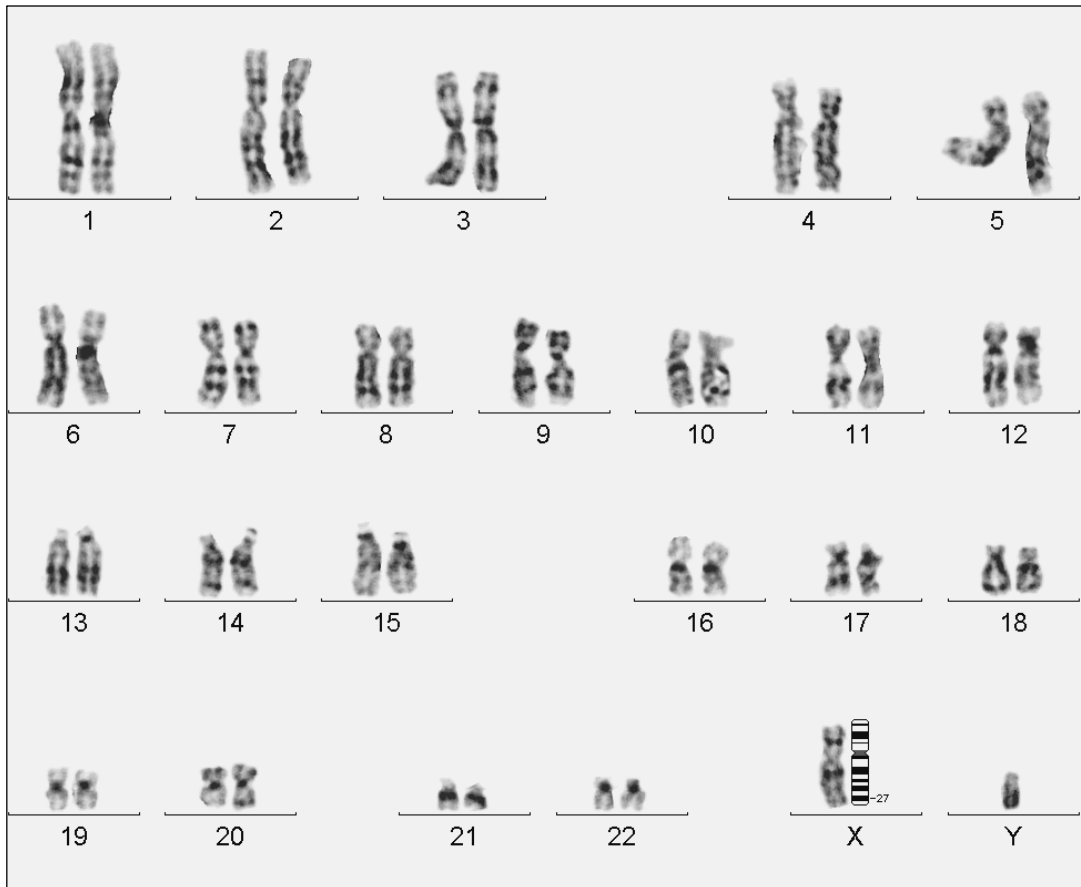
No final dos anos cinqüenta, o cientista norte americano, Arthur Kornberg, isolou uma enzima capaz de duplicar o DNA em tubo de ensaio. Esta enzima, chamada DNA polimerase, adiciona as bases nitrogenadas de uma fita (usando os precursores desoxi-adenosinatrifosfato, ou dATP, e as três outras, dTTP, dCTP e dGTP) a partir da informação contida na outra. A enzima, seguindo as instruções da fita molde, faz a fita complementar. Verificou-se que a replicação do DNA era auxiliada por inúmeros tipos de enzimas e fatores, que mais tarde foram revelados, tais como: DNA topoisomerases, helicases, ligases, primases, etc.

Até 1956 não se sabia exatamente o número de cromossomos da espécie humana. Entretanto, com o auxílio do microscópio, e utilizando-se de técnicas adequadas para visualização, foi possível a identificação de cada um deles, bem como a visualização também de seu conjunto. Os pesquisadores Jo Hin Tjio e Albert Levan, ainda no ano de 1956, utilizaram colchicina para tratar células humanas que, após algum tempo, foram transferidas para uma solução hipotônica e esmagadas entre a lâmina e a lamínula de microscopia. A célula, em solução hipotônica, absorve água e incha, fazendo com que seus cromossomos se separem uns dos outros. A partir desta técnica, foi possível constatar que o número cromossômico diplóide da espécie humana era 46 (Figura 1).



**Figura 2.1.** Metáfase com cromossomos.  
Bandeamento GCT [da Silva, 2008].

Novos estudos confirmaram que nas células somáticas humanas são encontrados 23 pares de cromossomos, sendo: 22 pares semelhantes em ambos os sexos, denominados autossomos, e 1 par restante denominado de cromossomos sexuais. Estes são denominados X e Y (Figura 2).



**Figura 2.2.** Cariograma.  
[da Silva, 2008].

No sexo feminino existem dois cromossomos X (fêmea XX) e no masculino existe um cromossomo X e um Y (macho XY). Portanto, em relação ao seu conjunto cromossômico homens são heterogaméticos e mulheres são homogaméticas.

Segundo Sponchiado e colaboradores (2005), em 1960, a adição de fitoemaglutinina às culturas de linfócitos do sangue demonstrou que esta estimulava a divisão celular (isto é mitoses), aumentando, significativamente, o número de metáfases. Os cromossomos de uma célula humana em divisão são mais facilmente

analisados no estágio de metáfase, pois neste estágio, aparecem ao microscópio como uma dispersão cromossômica, apresentando duas cromátides, unidas pelo centrômero. Estes estudos melhoraram a análise dos cromossomos, e após a visualização de uma cópia extra do cromossomo 21 (isto é, uma trissomia) nos pacientes portadores da Síndrome de Down, concluiu-se que a análise destes, era indispensável no estudo de doenças humanas.

Ao estudo dos cromossomos denominou-se citogenética, e que consiste na análise, mediante microscopia óptica, do número, da forma e da estrutura dos cromossomos, a partir de técnicas de coloração que produzem um padrão único de bandas em cada cromossomo, e cada banda, por convenção, é numerada. Técnicas diversas de coloração trouxeram uma caracterização mais detalhada do cariótipo. A localização das anormalidades cromossômicas estruturais é designada de acordo com o cromossomo (número), o braço (letra) e a banda (número) envolvidos, podendo-se encontrar deleções (del), inversões (inv), inserções (ins) translocações (trans), etc.

Os cromossomos estão presentes em todas as células nucleadas de todos os organismos vivos, levando informações genéticas que são usadas como mensageiros na reprodução das células e organismos. Eles contêm milhares de genes que atuam como um “esquema” de como célula e cada organismo desenvolvem.

Após diversos estudos, cientistas descobriram que os genes contêm instruções escritas em uma espécie de código molecular, o código genético. O código genético é mantido graças à relação molar entre as seqüências de bases nitrogenadas (A) adenina, (C) citosina, (T), timina e (G) guanina no DNA e a seqüência correspondente de aminoácidos, na proteína.

Os genes são mensageiros químicos de hereditariedade. Eles são pacotes minúsculos e invisíveis de informação bioquímica que indicam como os organismos se desenvolvem e funcionam, regulando todo o processo de vida. O conjunto de genes de um organismo, população ou espécie constitui o genoma. Além disso, cada espécie possui um cariótipo, que é um conjunto cromossômico típico.

Segundo Ricardo Waizbort (2001), os genes são pequenas frações de DNA, que podem ter alguns milhares de pares de bases, e que têm papel fundamental na estrutura física dos seres vivos. Cada gene é formado por uma seqüência específica de nucleotídeos que está associada com funções reguladoras e funções codificantes. Os genes são responsáveis pela transmissão das características hereditárias para a prole e carregam as informações para construir proteínas.

As proteínas são as moléculas que, essencialmente, formam a estrutura física do organismo de todos os outros animais e plantas (e também dos microrganismos, de células e de estruturas celulares): ossos, sangue, pele, unha, galhos, flores, raízes, membranas, mitocôndrias e um número virtualmente infinito de outras estruturas físicas macroscópicas e microscópicas.

Os estudos avançaram, e após diversas análises, constatou-se que alterações cromossômicas são bastante freqüentes na população, e que estas, determinariam anormalidades genéticas comprometendo diversos órgãos. Segundo Gardner e Sutherland (1996), o estudo citogenético é uma das metodologias mais tradicionais em genética humana, pois detecta alterações cromossômicas, responsáveis por uma categoria importante de doenças genéticas, e correspondendo a uma grande proporção dos insucessos reprodutivos, malformações congênitas e retardo mental.



É importante ressaltar que o funcionamento normal do sistema genético depende essencialmente da estabilidade do material genético contido nos cromossomos. No decorrer dos últimos anos, houve um grande avanço na compreensão da organização cromossômica e no melhoramento dos diagnósticos das aberrações, a partir do desenvolvimento de novas metodologias de análise, como a citogenética molecular, por exemplo, que utiliza técnicas como a FISH, CGH, SKY e M-FISH. Segundo Sponchiado (2005), essas técnicas de citogenética molecular permitiram a detecção dos rearranjos cromossômicos sutis.

A técnica de Hibridização Fluorescente *in situ* (FISH) é usada para detectar regiões específicas do DNA, e elucidar, assim, anormalidades até mesmo em genes. Em contraste ao FISH, a técnica de Hibridização Genômica Comparativa (CGH), separa os desequilíbrios do genoma inteiro, principalmente em tumores sólidos, identificando ganhos e perdas cromossômicas, usando diferencialmente o DNA do tumor marcado e o DNA normal. O Cariótipo Espectral (SKY) é a técnica que combina a análise convencional dos cromossomos com a especificidade do FISH. Pode ser usado para identificar cromossomos marcadores e detectar translocações teloméricas, e rearranjos complexos observados também em câncer. A FISH-multicolor (M-FISH) é a técnica de SKY, mas com a utilização de clones de cromossomos artificiais de leveduras. Ambas as técnicas possibilitam a coloração diferencial de cada par cromossômico.

Segundo Solha (2004), durante os anos de 1950 até meados dos anos 70, biólogos moleculares e geneticistas trabalharam principalmente com a bactéria *E. coli*, um procarionte, estudando como a informação genética era traduzida em proteínas e, de alguma forma, determinavam a estrutura e funcionamento das células e organismos.

Como vimos no capítulo anterior, há séculos o homem busca novos conhecimentos, produzindo experimentos com plantas e animais com o objetivo de melhorar sua condição de vida. A prática dessas experiências eram executadas de forma empírica e rudimentar e, nos dias atuais, passou a ser feita de forma científica e planejada, respeitando o conjunto de técnicas e protocolos disponíveis e consolidados para a condução das pesquisas.

Segundo Garcia (1996), a partir de 1972 uma série de descobertas revolucionou o estudo da genética e permitiu o surgimento de uma “nova ciência”: a *genética molecular* ou *engenharia genética*. A engenharia genética corresponde a um conjunto de técnicas, nas quais um determinado fragmento de DNA é isolado e os genes são purificados, examinados e manipulados. Começava, portanto, uma nova tecnologia, baseada na expansão do conhecimento sobre o DNA, com a descoberta de enzimas de restrição que tinham a propriedade de clivar material genético em locais específicos (seqüências nucleotídicas) dos genes, dividindo a dupla hélice do DNA em pedaços menores; de enzimas de ligação, capazes de unirem fragmentos de DNA (genes); e de inúmeros microcromossomos (miniorganismos), os plasmídios, usados como vetores de fragmentos de DNA. Esta tecnologia de DNA recombinante tinha como técnica central a clonagem molecular, isto é, o isolamento e a propagação de moléculas de DNA idênticas.

“DNA recombinante é um fragmento de DNA incorporado artificialmente à molécula de DNA de um vetor de clonagem que pode ser amplificado em um organismo diversas vezes, e desta forma, grande quantidade do DNA em questão pode ser obtida”.

(Guerrante, 2003).

A seqüência de DNA que é inserido no vetor de clonagem, usualmente contém o gene de interesse. As técnicas de clonagem e de expressão de genes permitiram grandes avanços na produção de reagentes para diagnósticos e vacinas, enquanto as técnicas de amplificação de DNA, que veremos em detalhes mais adiante, permitiram consideráveis progressos no diagnóstico de enfermidades congênitas e doenças causadas por patógenos de diferentes naturezas.

Segundo Farah (1997), o uso das modernas técnicas para a investigação de várias doenças, provocou uma notável evolução nos métodos de diagnóstico, uma vez que, a engenharia genética constituiu-se numa factível possibilidade para a melhoria da qualidade de vida dos pacientes, na medida em que algumas doenças puderam ser tratadas e alguns genes puderam ser identificados como fatores de risco para outras doenças.

A tecnologia do DNA recombinante, ou engenharia genética permitiu também, segundo Garcia (1996), o uso de sondas genéticas – pedaços de genes ou cópias de DNA complementar – marcadas com radiação ou fluorescência que poderiam detectar a forma híbrida (complementar) de fragmentos ou regiões específicas do DNA. Esta tecnologia tornou-se o princípio molecular de inúmeras técnicas utilizadas em diagnósticos de doenças genéticas, infecciosas e parasitárias.

O primeiro passo para a tentativa de se conseguir a cura de uma doença é estabelecer um diagnóstico correto (Martinhago *et al.*, 2006). Técnicas cada vez mais eficazes vêm sendo descobertas e utilizadas por laboratórios e hospitais em todo o mundo, dando suporte à prevenção e o tratamento das enfermidades. Segundo Goldenberg (2002), as técnicas de DNA recombinante, usadas nos diagnósticos,

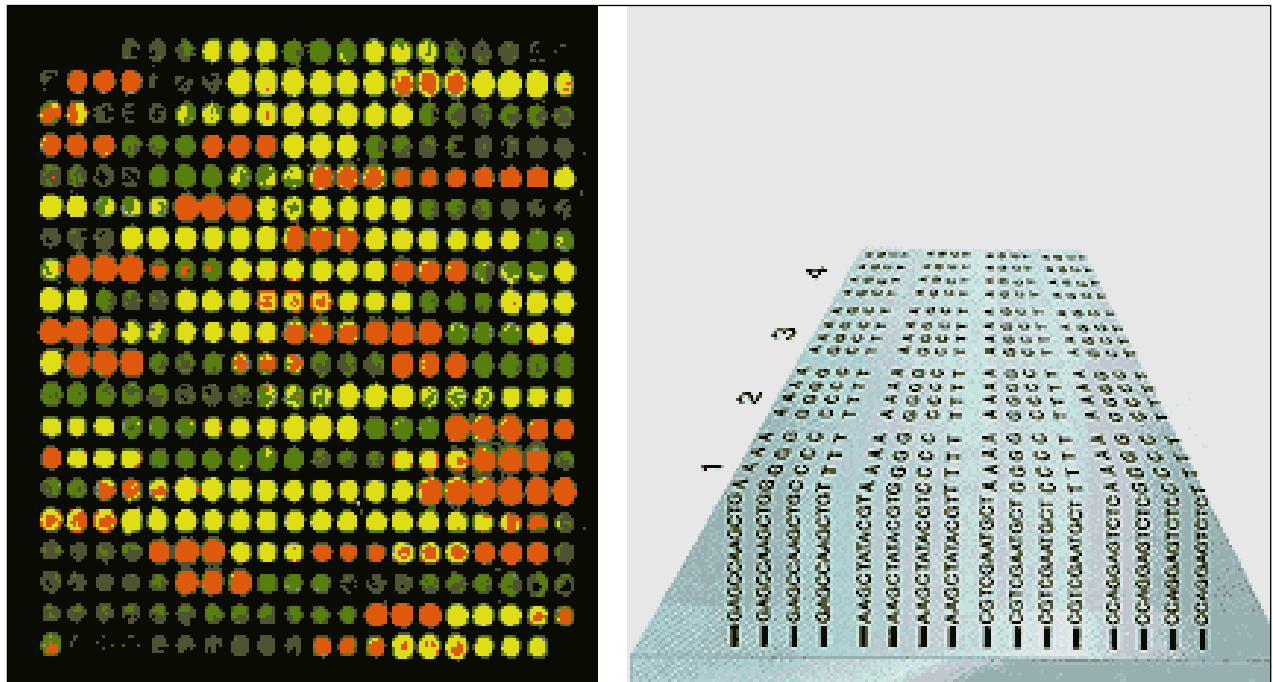
consistem, fundamentalmente, na purificação do DNA do paciente, obtido de células sangüíneas, líquido amniótico ou fragmento de tecido.

Todos os dias surgem novos protocolos para a análise do DNA humano, e os diagnósticos moleculares apóiam-se em várias metodologias. Podemos citar algumas, como: a eletroforese, a reação de polimerase em cadeia (do inglês, PCR), o PCR em tempo real, o Southern blot e o Western blot, entre outras muitas técnicas. No Anexo I, apresentamos os princípios básicos de algumas dessas metodologias.

Outros avanços da Biologia Molecular, como os biochips e a farmacogenética estão sendo disponibilizados para diagnóstico e tratamento de doenças. Segundo, a farmacogenética ou farmacogenômica estuda as influências genéticas sobre as respostas a medicamentos, estando a farmacogenética focada em efeitos de genes isolados, enquanto que a farmacogenômica estuda simultaneamente vários genes e suas interações (Metzger et al., 2006). Estas áreas da Farmacologia Clínica objetivam otimizar o tratamento pela personalização terapêutica, conforme as diferenças nas características genéticas dos indivíduos. Ambas buscam identificar genes que predisponham às doenças; que modulem respostas aos medicamentos; que afetem a farmacocinética e a farmacodinâmica de medicamentos; e que estejam associados a reações adversas a medicamentos.

De acordo com Lima e colaboradores (1999), os biochips ou DNA Chips (pequenos retângulos recobertos de vidro, ou silicone, que servem como plataforma para fixação do material a ser pesquisado) foram projetados para o estudo de DNA, RNA ou outras substâncias orgânicas e são capazes de analisar líquidos orgânicos e até amostras de tecidos vivos, permitindo que milhares de reações biológicas sejam

realizadas ao mesmo tempo, necessitando pouco material, uma única gota de sangue, por exemplo, (Figura 3).



**Figura 2.3.** Genes do chip de DNA. [Stellacci, 2005].

O estudo da função dos genes, pelos métodos convencionais é bastante demorado, e as relações muitas vezes complexas entre vários genes, acabam não sendo descobertas devido à impossibilidade da análise de múltiplos genes simultaneamente. O biochip veio criar esta possibilidade já que, em um único chip, milhares de genes podem ser analisados simultaneamente.

Em relação ao desenvolvimento de drogas, as companhias farmacêuticas utilizam os biochips para estudar alterações de expressão gênica provocadas por drogas diversas. Já em relação ao câncer, com a progressão dos tumores, a expressão gênica das células cancerosas se altera. Comparar células normais com células

cancerosas pode apontar prováveis oncogenes, bem como novas maneiras de intervenção. Além disso, para o estudo das mutações e variações genéticas, os biochips foram desenvolvidos especificamente para detectar mutações nos genes BRCA1, CFTR e p53. Os chips biológicos servem ainda a outras muitas aplicações, como no diagnóstico de doenças infecciosas, na microbiologia para se determinar quais os genes reprimidos ou expressos em cultivo de células, na imunologia, etc (Candeias, 1991).

Não há dúvidas sobre as possibilidades da engenharia genética poder manipular o genoma celular dentro de uma perspectiva, aparentemente, sem limites, pois passamos a dispor de tecnologia altamente promissora, permitindo um controle das doenças humanas de modo mais rápido e eficiente. O conhecimento molecular de genes possibilitou a oferta de variados testes na forma de *kits*, ao contrário dos procedimentos clássicos trabalhosos usados anteriormente em diagnósticos.

Os avanços do conhecimento científico na área da biologia molecular, somados ao desenvolvimento de suas aplicações tecnológicas, indiscutivelmente, tiveram um enorme impacto na fundamentação conceitual e na prática da genética médica. Foi neste contexto de abrangência de conhecimentos, que a genética médica foi reconhecida como a especialidade que lida com o diagnóstico, o tratamento e o controle dos distúrbios hereditários.

Segundo Carvalho (2005), a maioria das doenças genéticas humanas resulta de uma deficiência de produção de determinada proteína por alteração da informação presente no material genético. A prática médica da genética inclui estudos de herança de doenças nas famílias, mapeamento do gene da doença em locais específicos dos cromossomos, análise dos mecanismos moleculares, pelos quais os

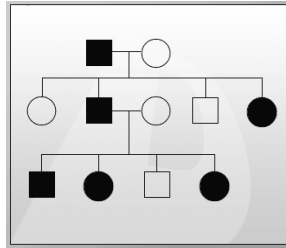
genes causam doenças, além do diagnóstico, da consulta genética envolvendo a comunicação de informações relativas a riscos, prognósticos e tratamentos para pacientes e suas famílias (Jorde *et al.*, 2004).

As doenças genéticas constituem uma grande proporção do total das doenças observadas tanto na população pediátrica quanto na adulta. Essa proporção vai continuar a crescer na medida em que mais estudos sejam desenvolvidos e que aumente o entendimento das bases genéticas das doenças. Além disso, a medicina moderna vem dando ênfase crescente à importância da prevenção. Em muitos casos, esse conhecimento pode levar a uma real prevenção do distúrbio, e também ao tratamento mais efetivo da doença. Prevenção e tratamento efetivo estão entre os maiores objetivos da medicina.

Conforme Jorde e colaboradores (2004), estima-se hoje, que cada ser humano possua aproximadamente de 30.000 a 40.000 genes diferentes, e alterações nesses genes ou combinações deles, é que podem produzir diversos distúrbios genéticos. Conforme Farah (1997), os distúrbios genéticos incluem:

1) Doenças monogênicas: são causadas pela alteração de um único par de genes. A mutação pode estar presente em apenas um alelo normal no cromossomo homólogo, e neste caso o indivíduo é heterozigoto (alelos não idênticos para determinado caráter), ou em ambos os alelos e neste caso o indivíduo é homozigoto (alelos idênticos para determinado caráter). São quatro padrões básicos de herança monogênica:

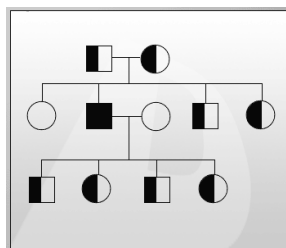
a) herança autossômica dominante



**Figura 2.4.** Heredograma. Herança autossômica dominante [UFMG, 2008].

- O fenótipo aparece em todas as gerações e todo indivíduo afetado tem um genitor afetado.
- Qualquer filho de genitor afetado tem risco de 50% de herdar o caráter.
- Homens e Mulheres têm a mesma probabilidade de transmitir o fenótipo aos filhos de ambos os sexos.
- Indivíduos normais gerados por um afetado não transmitem a anomalia.
- Normalmente a prole é afetada pela união entre um homocigoto normal (aa) e um heterocigoto afetado (Aa).

b) herança autossômica recessiva



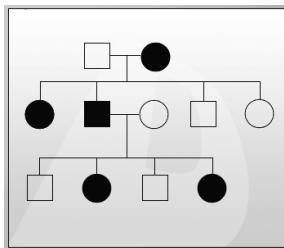
**Figura 2.5.** Heredograma. Herança autossômica recessiva [UFMG, 2008].

- O fenótipo se expressa apenas em homocigotos recessivos, isto é, tendo herdado um alelo mutante de cada genitor e pode ficar por várias gerações sem aparecer.



- Os genitores de um afetado têm probabilidade de 25% de gerar outro filho afetado.
- De um casal de afetados nascem apenas filhos afetados, enquanto que de casais constituídos de um afetado e outro normal nascem, em geral, indivíduos normais.
- A anomalia afeta indivíduos de ambos os sexos na mesma proporção.
- Normalmente, o pai e a mãe dos afetados quase nunca têm a anomalia e a proporção de casais consangüíneos entre os genitores de afetados é mais alta do que da população.

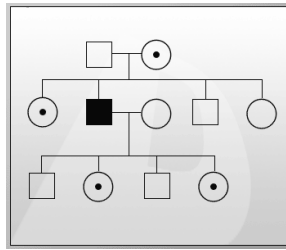
c) herança dominante ligada ao X



**Figura 2.6.** Heredograma. Herança dominante ligada ao X [UFMG, 2008].

- Homens normais, casados com mulheres afetadas, poderão ter filhos e filhas normais e afetados em proporções iguais.
- Homens afetados, casados com mulheres normais, não têm filhos afetados, mas todas as filhas são afetadas.
- Normalmente, a frequência de mulheres afetadas é o dobro daquela de homens afetados.

d) herança recessiva ligada ao X



**Figura 2.7.** Heredograma. Herança recessiva ligada ao X [UFMG, 2008].

- O fenótipo aparece em todos os homens que apresentam o alelo, mas as mulheres só expressam o fenótipo se em homozigose recessiva.
- O pai afetado nunca passa o gene para os filhos, mas passa para todas as filhas.
- Homens afetados geralmente não têm filhos afetados. A presença de filhos afetados de pai afetado, somente ocorre quando a mulher é heterozigota (portadora do gene para a anomalia).
- O gene pode transmitir-se por uma série de mulheres portadoras.
- Normalmente, a incidência do caráter é muito mais alta em homens do que em mulheres, porém mulheres heterozigóticas geralmente não são afetadas, mas algumas expressam a afecção com intensidade variável.

Exemplos de algumas doenças monogênicas são: anemia falciforme, fibrose cística, doença de Batten, doença de Huntington, síndrome de Marfan, hemocromatose, deficiência de alfa-1 antitripsina, distrofia muscular de Duchenne, síndrome de X-frágil, hemofilia A, fenilcetonúria, etc.

2) Doenças poligênicas ou multifatoriais: são causadas pela interação de vários genes e provêm de múltiplos fatores ambientais. Exemplos: hipertensão arterial, doença de Alzheimer, diabetes mellitus, vários tipos de câncer e obesidade.

3) Doenças cromossômicas: são causadas devido a alterações na estrutura do cromossomo, como perda cromossômica, aumento do número de cromossomos ou translocações cromossômicas e originadas devido a erros na divisão celular. Exemplos de algumas doenças cromossômicas são: síndrome de cri-du-chat (miado de gato); síndrome de deleção e duplicação do cromossomo 3; síndrome de Down; trissomia do 18; trissomia do 13; síndrome de Klinefelter; síndrome de Turner.

O Projeto Genoma Humano (PGH) que é o mapeamento dos genes humanos foi concluído com sucesso em 2003, tendo seqüenciado 99% do genoma humano, e com uma precisão de 99,99%.

O Projeto Genoma iniciou-se oficialmente em 01 de outubro de 1990, como um consórcio de vários países (países da Europa, Austrália, EUA, Japão e Brasil) que visavam desvendar o código genético dos organismos (animal, vegetal, fungos, bactérias, vírus), pelo mapeamento. A recomendação dos dirigentes era o sequenciamento a partir da construção dos mapas genéticos e físicos dos cromossomos e armazenagem das informações em banco de dados. Em fevereiro de 2001, foi publicada a primeira versão completa do genoma humano, simultaneamente nas revistas *Nature* e *Science* e somente em 2003 é que oficialmente o PGH foi concluído. Passados sete anos, o mundo comemora o resultado do PGH, podendo-se

afirmar que o conhecimento genético gerado foi essencial para a medicina, garantindo sua eficiência e efetividade.

Segundo Jorde e Colaboradores (2004), além do mapeamento dos genes, os geneticistas moleculares apontaram com precisão os defeitos moleculares subjacentes a algumas importantes doenças genéticas. Essas pesquisas contribuíram significativamente para o entendimento dos modos pelos quais defeitos gênicos podem causar doenças, possibilitando a abertura de caminhos para tratamentos mais efetivos e curas potenciais de diversas doenças humanas.

Segundo Carvalho (2006), espera-se que no prazo de uma década ocorra uma revolução na prática médica, com ênfase particular na prevenção da doença, tratando-se daquilo a que alguns chamam o advento da medicina personalizada, por oposição a uma abordagem de “pronto-a-vestir”, em que uma mesma medida é aplicada a toda uma população composta por indivíduos diferentes. Além disso, a determinação das características genéticas individuais permitirá adequar de melhor forma os medicamentos a cada doente.

O PGH, ao caracterizar a diversidade genética humana e ao promover o desenvolvimento de tecnologias, contribuiu para aumentar a eficiência e facilidade na identificação de milhares de variantes numa única análise, e como consequência, uma abordagem integrada das bases genéticas das doenças comuns.

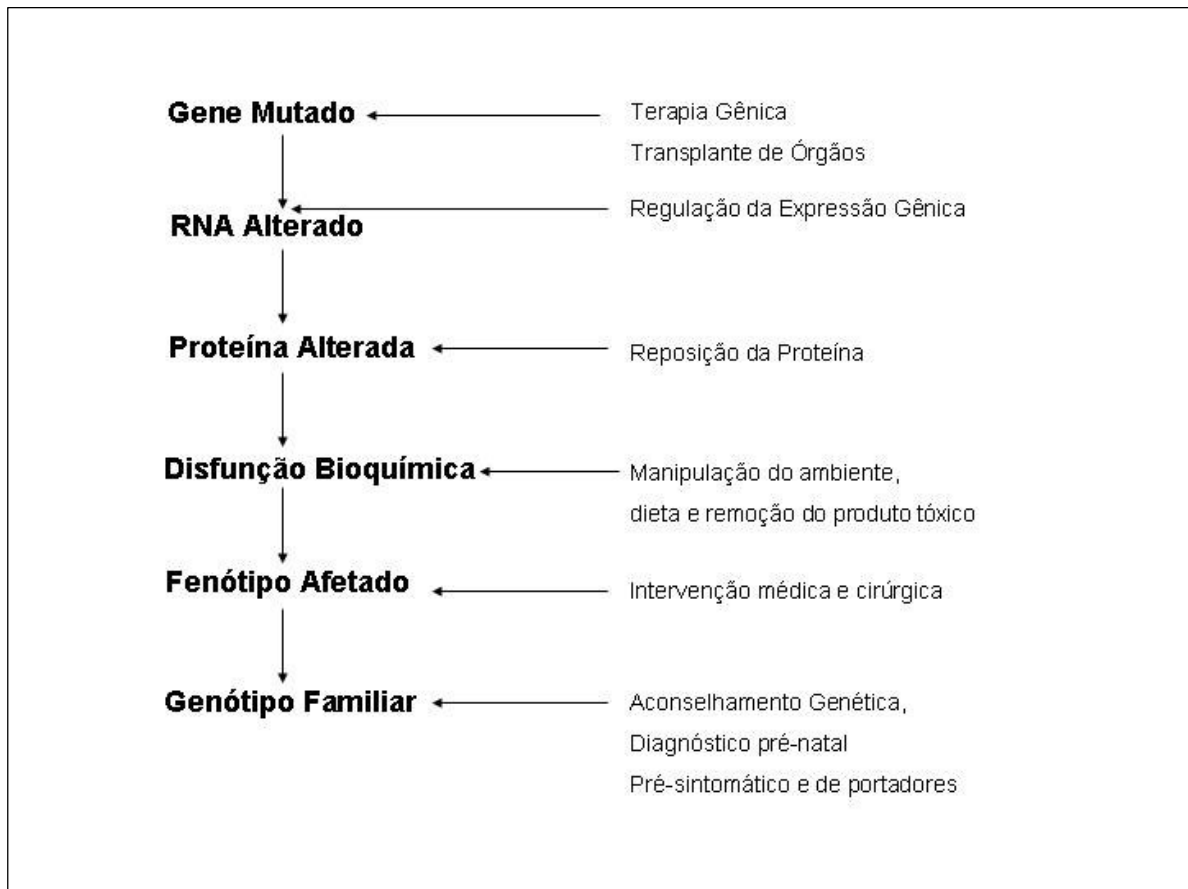
Segundo Pena (2002), a expectativa é de se conseguir um entendimento crescente e detalhado dos mecanismos de instalação e progressão das doenças, abrindo perspectivas de melhor tratamento e até mesmo de cura. A ênfase da medicina pós-genômica será principalmente preventiva. Quando soubermos do mapa das

predisposições genéticas características de cada indivíduo, será possível adequar seu estilo de vida, para que seja impedido o aparecimento da doença.

Segundo Gattas e colaboradores (2002), as informações e as tecnologias disponibilizadas com o desenvolvimento do PGH têm potencial para modificar gradativamente a compreensão e os conceitos atuais sobre os mecanismos de prevenção, diagnóstico e tratamento de inúmeras doenças crônicas bastante comuns como câncer, demência, doença de Alzheimer, mal de Huntington, diabetes mellitus, hipertensão arterial e doença coronariana, asma e outras alergias, bem como outras doenças com expressão epidemiológica em saúde pública. E completa: a biologia molecular fornecerá as ferramentas básicas para geneticistas e epidemiologistas se aprofundarem nos mecanismos moleculares que influem na variação da distribuição de doenças nas famílias e nas populações.

Segundo Zatz (2002), o diagnóstico molecular para um número crescente das patologias tem sido fantástico para evitar outros exames invasivos, para prevenir o nascimento de novos afetados a partir do aconselhamento genético e do diagnóstico pré-natal. Entender como nossos genes funcionam é o primeiro passo para a tentativa de se identificar possíveis tratamentos das diversas patologias existentes.

Vale ainda ressaltar que qualquer atitude terapêutica é importante, sobretudo no sentido de minimizar as conseqüências das anomalias, uma vez que a maioria dos distúrbios genéticos ainda é incurável (Figura 8).



**Figura 2.8.** Níveis de Intervenção e algumas estratégias no tratamento das doenças genéticas [Carvalho, 2003].

A divulgação da seqüência do genoma humano abriu uma nova era para a biologia, a medicina e a saúde pública, tornando a genética médica uma especialidade reconhecida e respeitada. Entretanto, é importantíssimo salientar, que de posse desse conhecimento, é fundamental aplicá-lo visando aperfeiçoar melhorias nas condições de vida do ser humano com o objetivo de livrá-lo de doenças e para que este tenha expectativa de uma vida mais longa. Lamentavelmente, a maioria dos profissionais médicos ainda não está capacitada em genética humana para contribuir de forma satisfatória no exercício de suas atividades.

Diversos pacientes procuram os serviços médicos com questões complexas acerca de problemas genéticos, e os profissionais médicos e da área de saúde, sem disporem das informações básicas sobre os princípios da genética humana, não têm as habilidades necessárias para contribuir com uma intervenção adequada ou para procederem com os encaminhamentos pertinentes e, portanto, pouco fazem para a efetiva melhora do paciente e de sua família.

Segundo Kim (2005), infelizmente, a maioria dos hospitais não dispõe de geneticistas, apesar da demanda clínica para essa especialidade ser muito grande. Na prática médica é de fundamental importância o conhecimento básico da genética, se não para o reconhecimento, mas pelo menos para a suspeita dos distúrbios genéticos, pois só assim, serão oferecidos os procedimentos necessários para diagnóstico, tratamento e prevenção da doença.

Na práxis médica atual, a atenção à história familiar do paciente está relegada a segundo plano, e esse histórico, é basicamente fundamental para o início de uma relação médico-paciente, no sentido de conscientizá-lo da susceptibilidade ou resistência às doenças infecciosas e, conseqüentemente, responder às suas dúvidas em relação ao risco familiar de ocorrência/recorrência de uma dada condição genética. É essencial que cada paciente procure, previamente, obter informações sobre a sua própria árvore genealógica e potenciais riscos de saúde presentes, pois é com esse relato da história clínica de sua família, que o paciente ajudará o médico de forma extremamente significativa na identificação dos familiares de risco, podendo-se assim, diagnosticar a sua doença precocemente e, dessa forma, contribuir para promover sua saúde e a de seus familiares.

As descobertas e os avanços em genética, infelizmente, ainda estão restritos a um público muito pequeno, ou geralmente restritos aos ambientes acadêmicos. Um dos maiores desafios atuais é promover amplos debates com vários setores da sociedade com o objetivo de divulgar informações sobre o avanço na detecção de doenças e possíveis tratamentos terapêuticos. Não é mais possível manter a sociedade com a idéia equivocada de que os avanços da genética estão estabelecidos no obscurantismo de uma ciência ficcional.

Conforme Waizbort (2001), atualmente, conhecer sobre o estado de saúde de um futuro filho, estudando o perfil genético dos pais, não é mais ficção científica. Também se podem planejar intervenções moleculares e genéticas capazes de suprimir ou suprir as células de um produto fundamental para a adequada, complexa e balanceada fisiologia celular.

Atualmente são conhecidas entre 2800 e 3000 doenças causadas por mutações num único gene, além de várias outras doenças causadas por um grupo de genes. Entretanto, a maioria das pessoas, ainda acredita que doenças genéticas são extremamente raras, o que é um erro. As doenças genéticas são muito mais prevalentes do que se pensa. É até certo pensar que muitas doenças genéticas são relativamente raras, porém, no seu todo acabam por serem bastante comuns. As doenças que apresentam herança monogênica podem em alguns casos, serem tratadas pela correção dos distúrbios metabólicos, mas na sua maioria não têm tratamento. O que existem são apenas terapias paliativas, pois ainda não é totalmente compreendida a fisiopatologia dessas doenças (Tabela I).



**Tabela I.** Impactos das doenças genéticas na população

<b>Descrição</b>	<b>%</b>
Anormalidade cromossômica presente em abortos espontâneos	5%
Neonatos com anormalidade genética freqüentemente causada por fatores genéticos	2-3%
Anormalidade cromossômica ou doença monogênica em neonatos	2%
Cegueira infantil causada por desordens genéticas	50%
Surdez infantil causada por desordens genéticas	50%
Retardo Mental grave causada por desordens genéticas	50%
Desordens genéticas e malformações congênitas juntas, responsáveis por todas as admissões hospitalares infantis	30%
Desordens genéticas e malformações congênitas juntas, responsáveis por todo o óbito na infância	40-50%
O tumor maligno é uma doença genética. Cânceres hereditários, por exemplo: mama, cólon e ovário	~10%
A população ao chegar à idade de 25 anos, geralmente apresentará alguma desordem, na qual fatores genéticos terão papel importante	5%

É importante compreender que a única opção ainda disponível para diminuir a freqüência da ocorrência de crianças portadoras de doenças geneticamente determinadas é a realização de programas de aconselhamento genético, prevenção e diagnóstico pré-natal. Contudo, o estudo e a identificação dos genes responsáveis por essas doenças e a busca de metodologia para modificar o DNA (terapia gênica) representam uma esperança para o futuro, e aparecem como promessas de redução da prevalência das anomalias. Atualmente há uma profusão de notícias nos jornais ou revistas sobre novas descobertas ou inovações na área da Genética, que contribuem para a difusão da informação e para o incremento na consciência pública.

Segundo Penque (2000), com o advento das novas tecnologias, a aplicação clínica da terapia gênica tornar-se-á uma possibilidade real de cura das doenças genéticas. Segundo Nardi e colaboradores (2002), a terapia gênica é um procedimento médico que envolve a modificação genética de células como forma de tratar doenças. Partindo do conceito de que doenças genéticas nada mais são do que o resultado da atividade incorreta ou inadequada de produtos codificados por um ou mais

genes defeituosos, a terapia gênica oferece a possibilidade de se introduzir, através de vetores, os genes desejados no genoma do paciente. Esses genes transferidos poderiam ser versões normais dos genes defeituosos do indivíduo ou genes que codificariam para determinadas moléculas, cujo papel, é importante na cura da doença. A terapia gênica ainda reside-se na fase experimental, mas está sendo continuamente estudada em diversos protocolos clínicos para diferentes tipos de doenças. Assim, apesar do grande esforço dirigido na última década para o aperfeiçoamento dos protocolos de terapia gênica humana, e dos avanços importantes na pesquisa básica, as aplicações terapêuticas da tecnologia de transferência gênica continuam ainda, em grande parte, teóricas.

O sucesso da aplicação da terapia gênica com segurança e, sobretudo com eficácia na prevenção e no combate às doenças, dependerá, essencialmente, do aprofundamento dos conhecimentos básicos da biologia molecular e da fisiopatologia das doenças, bem como do desenvolvimento de metodologias eficientes de transferência gênica (Penque, 2000). No entanto, o potencial da terapia gênica é muito grande, e a estratégia deverá ainda causar grande impacto em todos os aspectos da medicina.

Os princípios desta nova metodologia envolvem a introdução, no paciente portador de doenças genéticas ou outras, de genes responsáveis por proteínas que poderão ser benéficas. Em doenças causadas por mutações gênicas, a introdução de um gene normal poderá reverter o quadro clínico. Em uma ampla gama de outros tipos de doenças, células geneticamente modificadas poderão ativar mecanismos de defesa naturais do organismo ou produzir moléculas de interesse terapêutico.

Um dos tipos celulares mais visados pela terapia gênica são as chamadas células-tronco do organismo. Estas células são mantidas durante toda a vida do indivíduo, e apresentam a propriedade de poder originar múltiplas linhagens de células maduras. Outra abordagem, bem como de outras formas de manipulação genética, podem envolver células-tronco embrionárias. Estas células apresentam maior potencial que as células-tronco do adulto, já que delas se originam não apenas alguns, mas sim, todos os tipos de células que compõem o organismo.

A doença aparece como consequência de um mau funcionamento do organismo que necessita de intervenções externas, normalmente feitas por práticas médicas específicas em que se objetiva a cura, ou a restauração de uma suposta normalidade. A terapia gênica é uma técnica com promessas de desenvolvimento e aperfeiçoamento para o futuro, pois os procedimentos envolvidos ainda não são completamente conhecidos.

Vários genes responsáveis por diversas doenças humanas são conhecidos, e apesar de ainda não terem sido desenvolvidos novos tratamentos para muitas delas, algumas dezenas, apesar de incuráveis, já apresentam resultados excelentes a partir de tratamentos com multiprofissionais, e a cada progresso científico, a expectativa de cura pode ser parte significativa no horizonte do doente, e com um efeito direto em sua qualidade de vida.

É importante lembrar que o doente é, antes de tudo, uma pessoa doente. Isto é, o homem, enquanto um ser biológico, quando se encontra doente, experimenta de modo particular a própria impotência na medida que seu corpo não lhe obedece e paralisa suas atividades, gerando dependência do auxílio alheio. Portanto, ao adoecer,

o homem se vê diante do reconhecimento dos seus próprios limites e da finitude prematura da vida humana.

*A doença não é algo que vem de fora e se superpõe ao homem, e sim um modo peculiar de a pessoa se expressar em circunstâncias adversas. É, pois, como suas outras manifestações, um modo de existir, ou de coexistir, já que o homem não existe, coexiste. E como o ser humano não é um sistema fechado, todo o seu ser se comunica com o ambiente, com o mundo, e mesmo quando, aparentemente, não existe comunicação, isto já é uma forma de comunicação, como o silêncio, às vezes, é mais eloqüente do que a palavra.*

(Campos, 1995).

Em nossa sociedade utilitarista, em que a produção econômica está fundamentada na competição, o homem doente é abatido pelo desânimo e pela inatividade. A doença, essencialmente, provoca um esvaziamento e revela a fragilidade do doente. A reação imediata é o isolamento pela sensação de fracasso.

Conforme Martins e colaboradores (2004), as dismorfias, as malformações congênitas e o retardo mental — sempre associados às condições de saúde alteradas por causas genéticas — desafiam a norma vigente ligada aos atributos de perfeição, beleza e produtividade. Na unanimidade das vozes, tais características, reconhecidamente, causam impacto e despertam sentimentos de estranheza, impotência e frustração nos níveis individuais e coletivos, além de se pautarem na inadequação e exclusão sociais.

O retardo mental é caracterizado por um funcionamento intelectual significativamente inferior à média, apresentando limitações em habilidades adaptativas

como: comunicação, convivência, habilidades sociais, orientações, faculdades funcionais, saúde e segurança, lazer e trabalhos (Curry et al. 1997).

Considerando que o pensamento da modernidade está estruturado com base na valorização da razão aplicada ao conhecimento verdadeiro do real, o retardo mental representa um atraso e coloca em risco a concretização de uma sociedade idealizada para o progresso. Conforme Llerena (2000), o retardo mental é considerado uma questão de saúde pública pela Organização Pan-Americana da Saúde, desde 1974, requerendo uma ação mais direta por parte dos diversos setores da administração pública. Estima-se que 10% da população mundial tenham algum tipo de deficiência, sendo 2-3% de deficientes mentais. Por outro lado, a grande heterogeneidade etiológica do retardo mental, muitas vezes, dificulta o planejamento familiar e o aconselhamento genético. Há dezenas de doenças genéticas que cursam com graus variados de retardo mental, entre elas, síndrome de Down, síndrome do X-Frágil, síndrome do miado do gato, síndrome de Prader-Willi, síndrome de Lange, síndrome de Rubinstein-Taybi, síndrome Cockayne, síndrome de Bardet-Biedl, síndrome de Laurence-Moon, síndrome de Angelman, síndrome de Willian, síndrome de Rett, etc.

O homem, além de um ser biológico, é um ser social, intelectual, cultural e político, submetido aos padrões de normalidade estabelecidos pela sociedade. A idéia de harmonia quase sempre está relacionada à idéia de beleza e perfeição e, obviamente, os portadores de desordens genéticas estão aquém desses padrões, sendo colocados a uma condição excludente de normalidade.

O deficiente com sua desfiguração, sua mutilação é a personificação da assimetria, da desordem e, por isso, constitui-se numa ameaça para as pessoas ditas "normais".

Martins *et al.*, 2004.

Não se trata em discutir aqui, o que é ou não normal, mas de afirmar que o estado de ânimo de um doente é conduzido pelas circunstâncias em que ele se encontra e que, na maioria das vezes, é de prostração, pois, a doença, normalmente, é entendida e experienciada com sofrimento, dor e morte.

No entanto, a extrema condição desfavorável a que estão submetidas as pessoas com deficiência mental, é imputada pela sociedade que se estabeleceu ao longo dos anos com interpretações erradas e com visões distorcidas. Muitas pessoas com deficiências estão no mercado de trabalho, nos esportes, nas artes, etc. Portanto, a imagem negativa foi estabelecida pela generalização, pois muitas delas têm excelentes habilidades e com ajuda adequada podem apresentar uma ótima qualidade de vida, além de fazerem muito felizes seus familiares e as pessoas que com elas se relacionam. Os sentimentos e as necessidades das pessoas com deficiência mental são como as de quaisquer outros seres humanos. Além disso, por que estas pessoas não podem apresentar algum tipo de produtividade? É justo reforçar sentimentos tão negativos de exclusão a elas, fazendo esses sentimentos negativos se somarem à carência de afeto e de compreensão?

Ao invés da exclusão do doente de seu ambiente social a doença deveria servir para entendermos tanto sobre suas causas quanto seus efeitos.

As pessoas com deficiência mental de menor gravidade não estão limitadas a sonhar. Elas também têm planificações como quaisquer outras, que apesar

não serem tão consistentes, representam a essência de suas vidas, pois, é evidente que elas têm percepção de si mesmas, e como consequência, aspirações.

É importante compreendermos a realidade dessas pessoas ao nosso redor para tomamos consciência do que precisa ser transformado. A sociedade precisa respeitar o próximo e começar a ensinar também as crianças a aprenderem a lidar com as diversidades. Uma sociedade que elimina os que estão fora do padrão dito “normal”, não parece estar voltada para o bem.

Os indivíduos que apresentam deficiência mental possuem uma outra norma vital e, em muitos casos, existe a possibilidade deles se adaptarem às suas próprias condições e aos recursos que o meio lhes oferece, criando novas normas para as situações mais adversas. Portanto, o desafio que se coloca para a sociedade em geral é o de lutar contra os preconceitos e as tradições culturais que nos empurram para a estigmatização e a marginalização, buscando dar visibilidade pública aos que, até agora, têm permanecido "invisíveis" (Martins et al., 2004).

Segundo Husny e colaboradores (2006), realizar um diagnóstico rapidamente, é essencial para impedir o agravamento e a irreversibilidade dos sintomas, podendo representar a diferença entre a vida e a morte do paciente em alguns casos.

Apesar das doenças genéticas serem assumidas de imediato como um mal, no decorrer do processo de reconhecimento de suas características, acabarão sempre por fornecer alguns elementos positivos para a superação dos limites e, principalmente, informações para estudos no avanço dos tratamentos. Por isso, é importante procurar por um diagnóstico, quando se conhece que há condição de predisposição a algumas doenças genéticas, pois o diagnóstico precoce, poderá

impedir ou retardar a evolução rápida da doença e, indiscutivelmente, qualquer intervenção benéfica, ainda que mínima, ou a mera estabilização do quadro, virá representar uma vida mais tranqüila para o paciente.

Hoje é possível constatar que estão disponíveis diversos tipos de tratamentos, incluindo abordagens multi-profissionais que asseguram ótima qualidade de vida aos portadores de retardo mental. Portanto, cuidados com a saúde, compreensão e carinho permitem conquistas excelentes para preservar o bem-estar dos doentes.

No próximo capítulo, é apresentado um estudo das características gerais da Síndrome do X-Frágil, que é a segunda causa mais freqüente de comprometimento mental, só suplantada pela Síndrome de Down, mas que ao contrário desta, que não tende a repetir nas famílias, tem risco alto de recorrência na irmandade dos afetados (Morgante, 1997).



### **Capítulo 3. A Síndrome do X-Frágil**

A descrição da estrutura do DNA por Watson e Crick em 1953, como vimos no capítulo anterior, representou, não só um marco na revolução científica, observada no século XX, mas também o verdadeiro nascimento da Biologia Molecular e seu potencial como ferramenta de diagnóstico, que por sua vez, promoveu uma revolução na história das ciências e na prática da medicina.

Durante as décadas de 70, 80 e 90, as seqüências de milhares de genes de organismos, inclusive do homem, foram determinadas e as informações geradas puderam ser armazenadas em bancos de dados virtuais para posterior pesquisa, dando surgimento a Bioinformática (Acot, 2003). Nas últimas três décadas, além do sequenciamento do genoma humano e de outros genomas, diversas pesquisas foram desenvolvidas na área da Genética, provocando avanços espetaculares em nossas vidas, hoje, a ponto de converter a sociedade contemporânea à condição de completamente “genetizada” (Salzano, 2002).

Agentes patológicos e síndromes genéticas, antes difíceis ou até impossíveis de serem detectados, tornaram-se facilmente diagnosticados com tecnologia e ferramentas moleculares. Além disso, os mecanismos pelos quais agentes e síndromes promoviam a doença no indivíduo, também foram elucidadas (Acot, 2003).

Mediante a multitude de conhecimentos na área de genética, novas perspectivas de tratamento de muitas doenças foram criadas. Entretanto, decorrido mais de meio século de atividades em pesquisas, diversas doenças que podem ser diagnosticadas facilmente por ferramentas moleculares disponíveis, como é o caso da Síndrome do X-Frágil, ainda persistem na obscuridade de diagnóstico e geram

problemas de saúde pública. Ademais, a despeito dos avanços científicos alcançados quanto às estratégias para diagnóstico, controle e tratamento da SXF, a doença implica em alto custo econômico e social, pois os serviços de diagnóstico e tratamento ainda não são oferecidos pela rede pública à população.

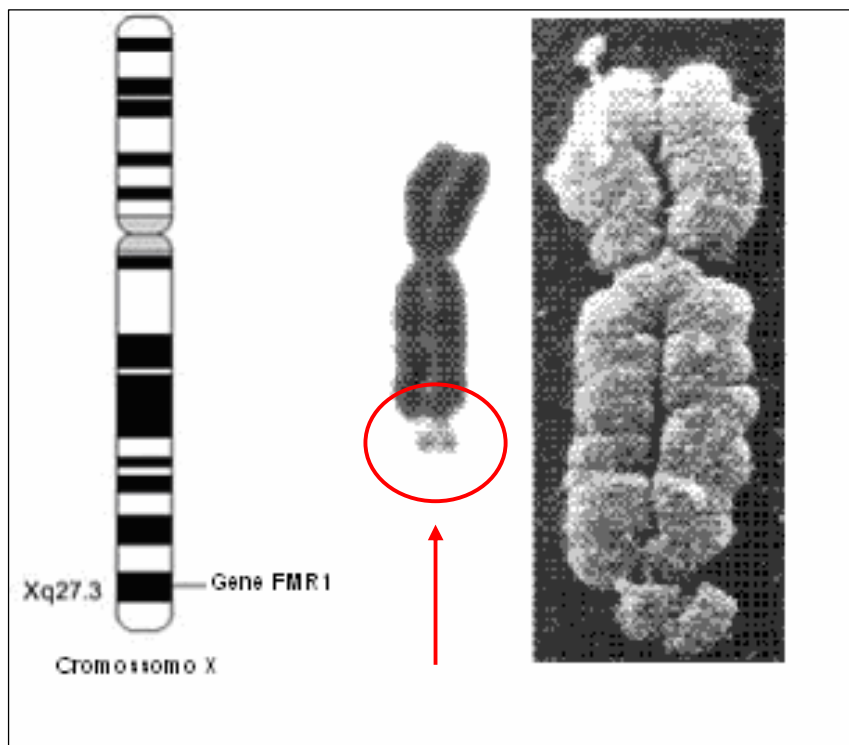
A SXF, também conhecida como Síndrome de Martin & Bell (1943), é um distúrbio hereditário que causa retardo mental, tendo sido identificada em uma família com homens que apresentavam retardo mental ligado ao cromossomo X (Martin e Bell, 1943). Após o ano de 1943, quando J. Purdon Martin e Julia Bell descreveram esta família, a partir dos estudos do heredograma que sugeria a herança ligada ao cromossomo X, outros autores, descreveram um quadro similar, porém adicionando à observação, a presença do macroorquidismo nos homens afetados (Roubicek, 1998).

No final dos anos 60, Herbert Lubs estudou os cromossomos dos afetados de uma família na qual dois irmãos apresentavam comprometimento intelectual e observou uma falha (sítio frágil) na região distal do braço longo do cromossomo X desses indivíduos. Havia, assim, uma forma de retardo mental de herança ligada ao X associada a uma peculiaridade da morfologia desse cromossomo (Carvalho, 2003).

Desde então, outras várias pesquisas levaram à caracterização de diversos sinais e sintomas da SXF. Porém, a característica mais marcante estabelecida nos afetados é o retardo mental. Este comprometimento é variável, podendo ir desde dificuldades de aprendizado a retardamento profundo, como será discutido mais adiante. Do ponto de vista genético, a SXF é uma doença monogênica, de herança recessiva ligada ao X, ocasionada pelo distúrbio do neurodesenvolvimento, devido ao gene chamado FMR1, localizado no cromossomo X, cuja região do Promotor

apresenta-se instável e susceptível à expansão de trinucleotídeos contidos nessa região (Verkerk *et al.*, 1991).

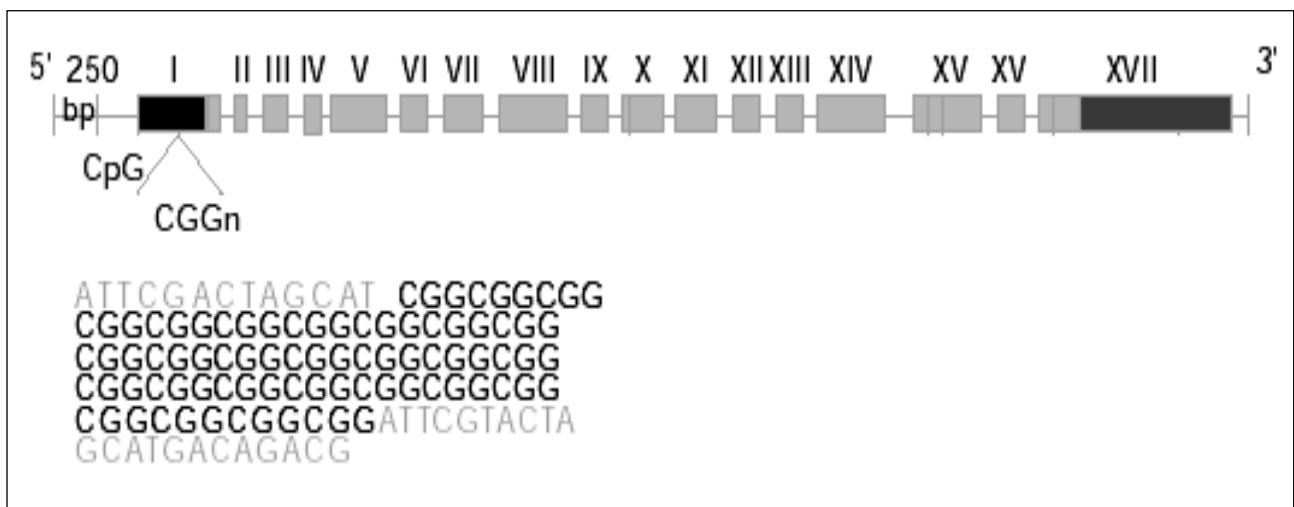
Em consequência da presença de uma região de fragilidade mais sujeita à ocorrência de quebras ou falhas - um sítio frágil [fra (X)] -, localizado na porção sub-terminal do braço longo do cromossomo X, mais especificamente em Xq27.3, a condição é denominada de Síndrome do X-Frágil (Yonamine *et al.*, 2002) (Figura 1).



**Figura 3.1.** – Cromossomo X. Ideograma (gene FMR1) Sítio Frágil. Cromossomo X exibindo o sítio frágil, que microscopicamente aparece como falhas cromatídicas ou cromossômicas, caracterizado por região não corada ou menos condensada no cromossomo. O aparecimento do sítio frágil é constante num mesmo ponto de uma determinada área cromossomo. [Raffa, 2008].

Na SXF o X frágil refere-se a um marcador citogenético, chamado de sítio frágil folato sensível, no qual a cromatina não se condensa, caracterizando-se por uma constrição e tendência para quebras. O gene contido nesta região foi designado FMR-1 e contém 38 quilobases (kb) e 17 éxons (Yonamine *et al.*, 2002), sendo dele transcrito um mRNA de 4,8Kb, que servirá de molde para a síntese da proteína FMRP (Hassum Filho *et al.*, 2001). O seqüenciamento do gene revelou em humanos, um total de 185.775 pares de bases no gene FMR1 (GENBANK).

O mecanismo que origina a mutação presente na síndrome do X frágil consiste na expansão repetida do número de cópias de uma seqüência de bases CGG (citosina-guanina-guanina) do DNA, que ocorre normalmente na porção inicial, na extremidade 5' do primeiro éxon, do gene FMR1 (Carvalho, 2003) (Figura 2).



**Figura 3.2.** Gene FMR1 – Fragile Mental Retardation Type 1.  
Expansão repetida de bases CGG na porção inicial do primeiro éxon  
[Modificado de Recasens, 2006].

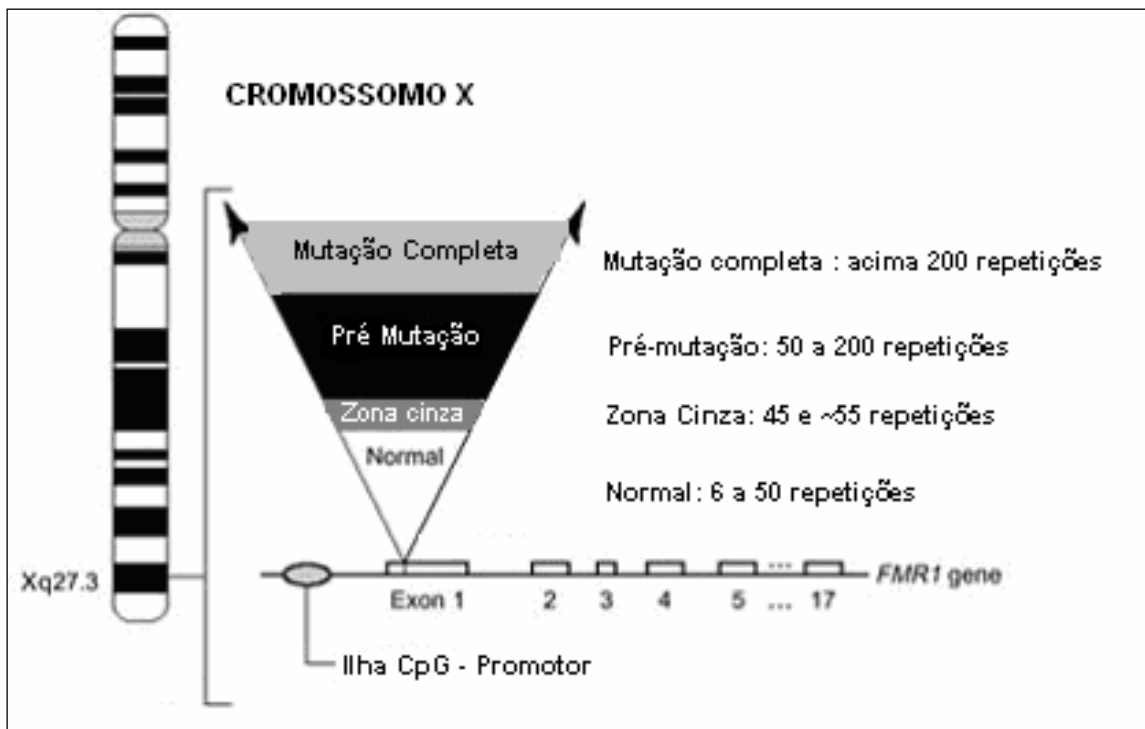
A seqüência de repetição que se encontra no promotor do gene é funcionalmente associada à transcrição do mRNA (Morgante, 1997). A expansão dos

trinucleotídeos resulta na hipermetilação da região, impossibilitando a enzima RNA polimerase, necessária para a transcrição do mRNA, de se ligar à região promotora do gene, levando-o à instabilidade. Conseqüentemente, o mRNA não é produzido e o gene é silenciado, ocasionando assim, a falta do produto final, a proteína FMRP, indispensável para o desenvolvimento normal do sistema nervoso e de vários outros sistemas (Morgante, 1997).

O gene FMR1 se expressa em diferentes tecidos de humanos e de ratos, como: cérebro, linfócitos, rim e placenta (Alegrias *et al.*, 2002). Embora a proteína FMRP esteja presente em todos os tecidos, ela é mais abundante no citoplasma dos neurônios, onde tem papel de extrema importância na conexão sináptica (Morgante, 1997). E mesmo que a função exata da FMRP ainda não seja conhecida, suas propriedades e localização sugerem que ela esteja envolvida na regulação do transporte, estabilidade e tradução de alguns mRNAs (Reis, 2006). Os sintomas característicos da síndrome parecem estar sempre associados à deficiência da proteína FMRP (Verkerk *et al.*, 1991).

Estudos das alterações moleculares no gene associado à SXF identificaram duas formas alteradas do FMR1: a pré-mutação e a mutação completa.

Esses dois conceitos são fundamentais na compreensão do que é a Síndrome do X-Frágil. A Figura 3, abaixo, mostra o número de expansão de repetições no promotor do gene.



**Figura 3.3.** Cromossomo X e Gene FMR1 com Número de Repetições. Categorias: normal; zona cinza; pré-mutação e mutação completa [Modificado Osório, 2001].

Os estudos do gene FMR1 em pessoas da população em geral demonstraram que em indivíduos normais, o gene FMR1 é constituído por 6 a 50 repetições dos trinucleotídeos CGG. Os indivíduos com 50 a 200 repetições são considerados portadores da pré-mutação e, acima de 200 repetições, o indivíduo é portador da mutação completa. Convém elucidar que um número de repetições CGG entre 45 e ~ 55 pode ser estável em certas pessoas, mas em outras, apresentar tendências a se expandir quando o gene é transmitido para as gerações seguintes. Os genes com repetições CGG nessa faixa são considerados como fazendo parte de uma zona intermediária ou cinzenta (*gray zone*) (Carvalho, 2003). Os pacientes, portadores da repetição compreendidos na zona cinza, desenvolvem deficiências como distúrbio

de aprendizado e comportamento, apesar da mutação relacionada ao número de CGG estar próxima do normal (Mitch *et al.*, 2004) (Tabela I).

**Tabela I.** Mutações no Gene FMR1

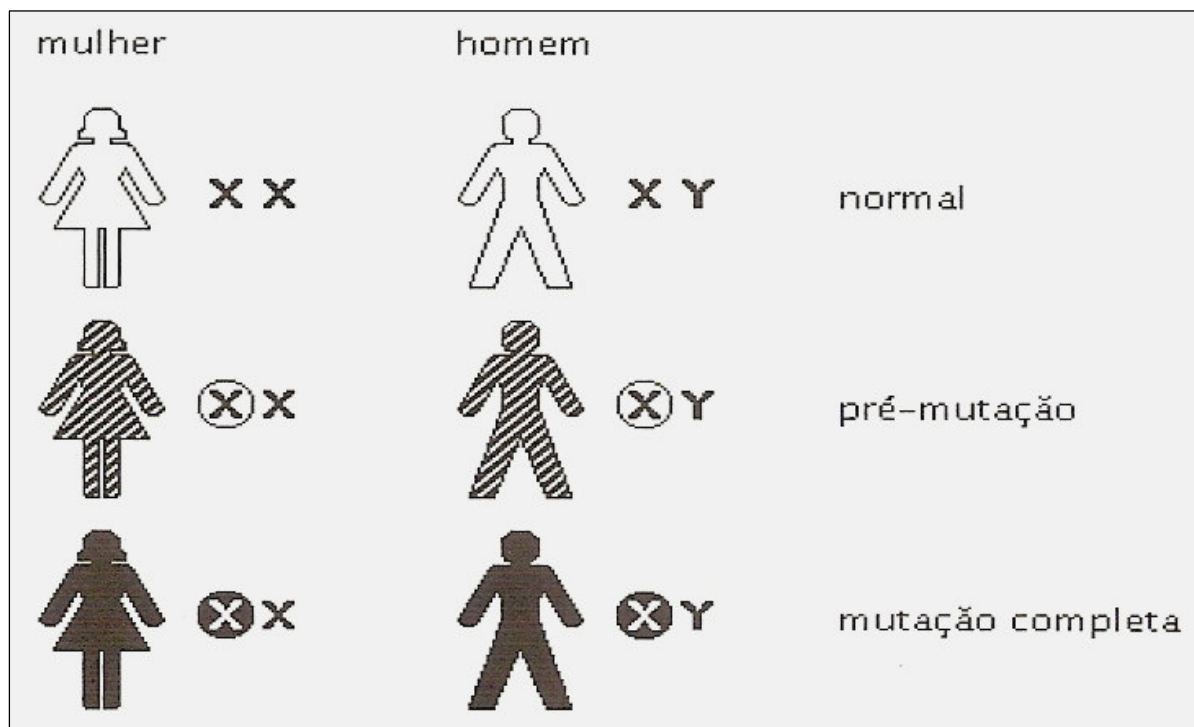
Descrição				
Tipo de mutação	Nº cópias CGG	Estado de metilação FMR1	Fenótipo ♂	Fenótipo ♀
Estável	6 a 50	Não metilada	Não afetados	Não afetadas
Zona cinzenta	45 a 55	Não metilada	Geralmente não afetados. (Variável de normal a levemente afetados com déficit cognitivo e comportamental)	Não afetadas
Pré-mutação	50 a 200	Não metilada	Geralmente não afetados. (Muito variável de normal a afetados com déficit cognitivo e comportamental)	Geralmente não afetadas. (Muito variável de normal a levemente afetadas com déficit cognitivo e comportamental)
Mutação completa	≥200	Completamente metilada	100% afetados	50% afetadas e 50% não afetadas
Mosaicismo	Variável entre normal, pré-mutação e mutação completa	Parcial: Não metilado em células com pré-mutação Metilado em células com mutação completa	Geralmente afetados 100%	Variável de normal a afetadas

Levando-se em consideração as formas de transmissão da região gênica nas gerações, observa-se que famílias com pessoas que herdaram o gene FMR1 com alteração poderão transmitir verticalmente a pré-mutação e a mutação completa para seus descendentes ao longo de muitas gerações e, portanto, é importante realizar um diagnóstico preciso dos portadores.

Na pré-mutação, apesar do gene encontrar-se já mutado, ele funciona, e continua produzindo a proteína FMRP e as pessoas portadoras geralmente não apresentam os sintomas da SXF. Entretanto, em portadores da mutação completa, existem todos os sintomas típicos da SXF, pois o gene FMR1 é silenciado e,

conseqüentemente, não há proteína FMRP disponível para as células. As pré-mutações são instáveis e à medida que vão sendo transmitidas ao longo das gerações de uma família, tendem a passar para o estágio de mutação completa (Carvalho, 2003).

A SXF afeta tanto homens como mulheres e tem suas peculiaridades de herança. A maioria da população tem no cromossomo X o gene FMR1 normal, entretanto, este também pode apresentar alterações que podem ser classificadas em pré-mutação ou mutação completa (Figura 4).



**Figura 3.4.** Formas alteradas de transmissão do FMR1. Homens e mulheres poderão ser normais, ou portadores da pré-mutação, ou afetados pela mutação completa [Carvalho, 2003].

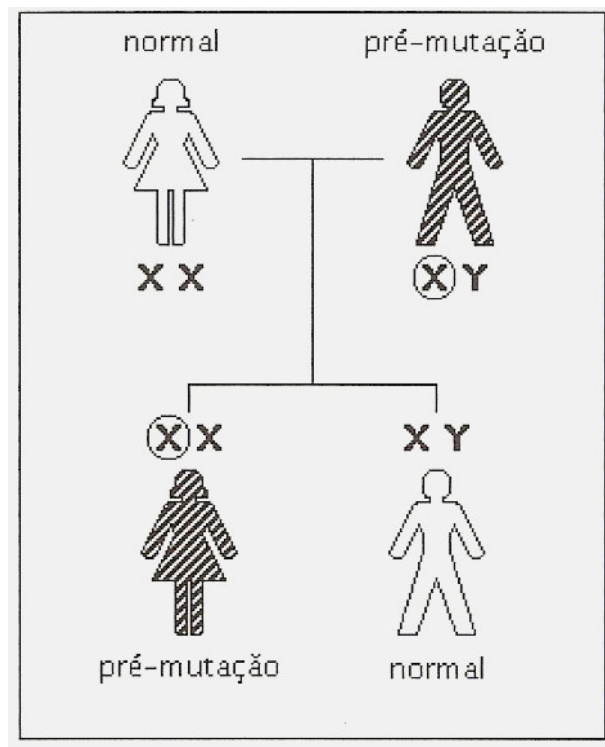


O sexo masculino é o mais afetado porque os homens são hemizigóticos para o cromossomo X e as mulheres têm a compensação do outro cromossomo X. Com isso, as mulheres portadoras do gene mutado apresentam sinais e sintomas mais brandos que variam conforme o grau de mutação ou pré-mutação em que se encontra o gene FMR1.

A SXF tem ainda uma outra peculiaridade, observada em 1985 por Sherman, que chamou atenção para o fato de que a chance de ocorrerem afetados era menor na prole das avós portadoras do gene alterado do que entre as crianças de suas netas portadoras da expansão CGG maior e, portanto, com maiores chances de expandir para uma mutação completa. Esse padrão de herança ficou conhecido na época como o “Paradoxo de Sherman”. Hoje, está esclarecido esse aparente paradoxo: a pré-mutação nas gerações mais recentes tem uma repetição CGG maior e, portanto, uma maior chance de se expandir para uma mutação completa (Carvalho, 2003).

A SXF pode ocorrer também sob a forma de mosaico que significa que há presença no mesmo indivíduo de uma mutação completa e de uma pré-mutação. O mosaicismo é mais freqüente entre as mulheres. Nesse caso, as células que apresentam a pré-mutação continuam produzindo a proteína FMRP e as células que apresentam a mutação completa não, pois o gene encontra-se silenciado. Os indivíduos mosaicos apresentarão menor severidade dos sintomas associados às mutações completas (Carvalho, 2003).

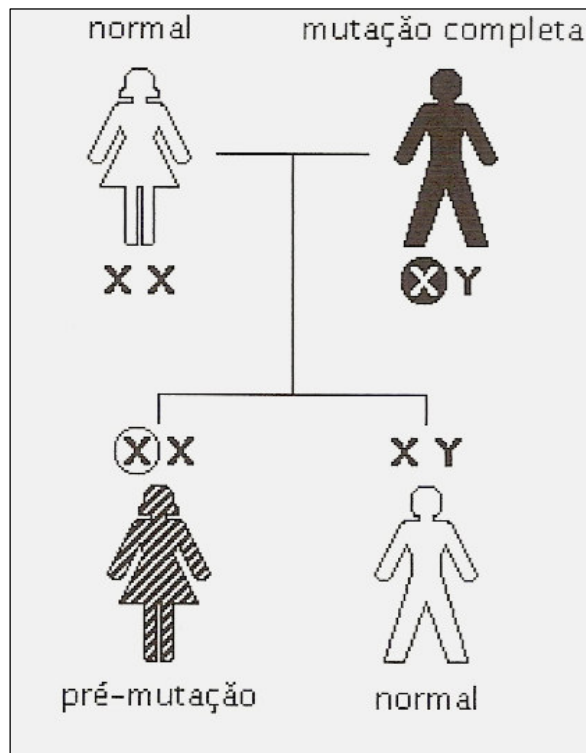
Os homens portadores da pré-mutação transmitirão o gene alterado para todas as suas filhas, que também serão portadoras da pré-mutação (Otero, 1999) (Figura 5).



**Figura 3.5.** Homens portadores da pré-mutação Na transmissão do gene FMR1 alterado todas as filhas serão portadoras da pré-mutação e todos os filhos serão normais. [Carvalho, 2003].

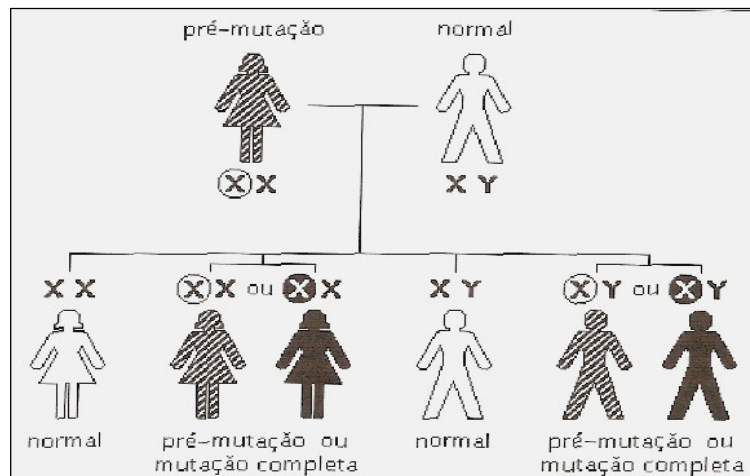
Estudos acerca da herança do gene FMR1 nas famílias mostram que homens afetados, portadores da mutação completa, transmitem o cromossomo X com a mutação completa para suas filhas, porém, de modo inesperado e, ainda não elucidado, o gene passado a elas, regredi o estado de mutação completa para pré-mutação. Portanto, todas as filhas de homens portadores tanto da pré-mutação quanto da mutação completa, herdarão do pai a pré-mutação.

Os homens portadores ou afetados não transmitirão o gene alterado a nenhum dos seus filhos, considerando que estes herdarão do pai o cromossomo Y (Yonamine, 2002) (Figura 6).



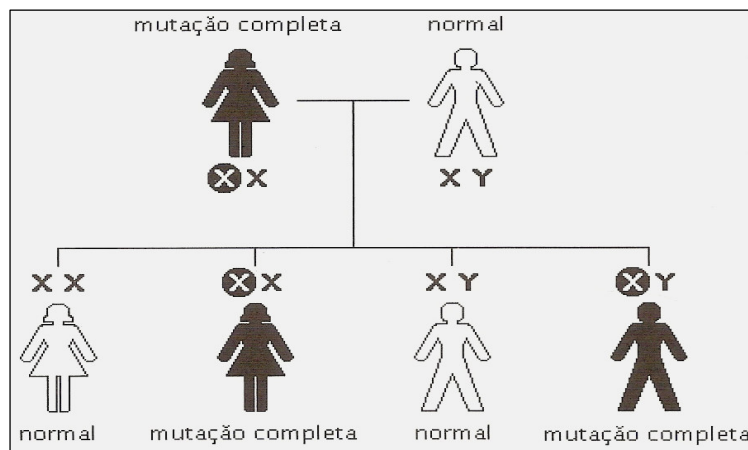
**Figura 3.6.** Homens portadores da mutação completa. Na transmissão do gene FMR1 alterado, todas as filhas serão portadoras da pré-mutação e todos os filhos normais [Carvalho, 2003].

As mulheres portadoras tanto da pré-mutação, quanto da mutação completa em um dos cromossomos X poderão transmitir o gene FMR1 normal ou alterado tanto para seus filhos quanto para suas filhas com igual probabilidade, conforme demonstrado nas Figuras 7 e 8.



**Figura 3.7.** Mulheres portadoras da pré-mutação.

O gene FMR1 poderá ser transmitido à prole como normal ou alterado, e no caso da transmissão do gene alterado, a prole poder ser portador da pré-mutação ou afetados pela mutação completa [Carvalho, 2003].



**Figura 3.8.** Mulheres portadoras da mutação completa.

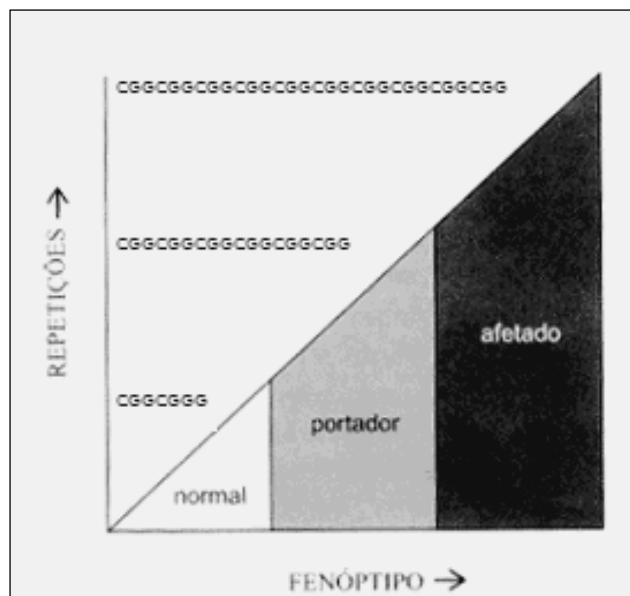
O gene FMR1 poderá ser transmitido à prole como normal ou alterado, e no caso da transmissão do gene alterado, a prole será portadora da mutação completa [Carvalho, 2003].

De acordo com Lima (1999), há regiões do genoma em que um grupo de três nucleotídeos repete-se várias vezes. Em decorrência dessa disposição peculiar, nesses sítios haveria uma maior propensão à ocorrência de deslizamentos da enzima polimerase inserindo nucleotídeos a mais nesse segmento durante a replicação do

DNA. A expansão das repetições de trinucleotídeos foi denominada também de mutação dinâmica, pois a ocorrência da primeira mutação aumenta a chance de novos deslizamentos nesse sítio com mais expansões e mais deslizamentos.

Nas repetições CGG são encontradas seqüências intercalantes de trincas AGG (Adenina, Guanina, Guanina) a cada 9 ou 10 repetições. Essas seqüências AGG interrompem as seqüências CGG e interferem na estabilidade do alelo. A população apresenta um número médio normalmente de 30 repetições (Fu *et al.*, 1991) com duas interrupções de AGG. O desenvolvimento da SXF a partir da instabilidade das repetições CGG pode ocorrer devido à perda dessas seqüências intercalantes.

Os indivíduos saudáveis têm um número variável de repetições dos trinucleotídeos CGG, porém há um limiar além do qual um alto número de repetições causa a SXF. Essa instabilidade de repetições pode ou não se expandir sobre a transmissão da próxima geração (Figura 9).



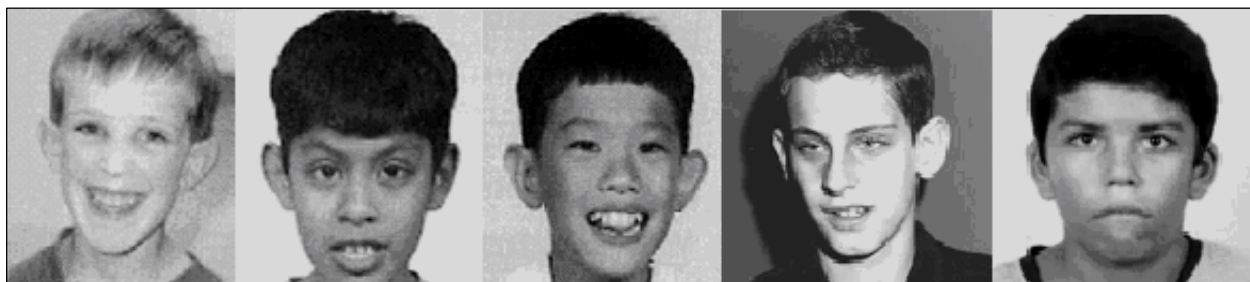
**Figura 3.9.** Repetições e Expressão Fenotípica. Relação direta entre o aumento de repetições CGG do gene FMR1 e a variação da expressão fenotípica. [Lima, 1999].

Como relatado anteriormente, as pré-mutações são instáveis, especialmente quando são transmitidas para a prole pelas mulheres portadoras. O que ocorre é que a cada nova geração quanto maior for o aumento da expansão dos trinucleotídeos, maior será a probabilidade da pré-mutação se expandir à mutação completa (Pallarés *et al.*, 2004). Conseqüentemente, os filhos e filhas ao herdarem a mutação completa dos progenitores poderão ser afetados pela síndrome do X frágil (Carvalho, 2003).

Em relação à epidemiologia da SXF, muitos estudos foram desenvolvidos em diferentes grupos étnicos, e a maioria dos autores concorda com a grande dificuldade em se obter a taxa total da prevalência e freqüência gênica nas populações (Volio *et al.*, 2007). A prevalência mais aceita para indivíduos afetados pela mutação completa é de aproximadamente 1:4000 homens e 1:8000 mulheres. Para indivíduos portadores da pré-mutação, estima-se 1:813 em homens e 1:259 mulheres (Hagerman *et al.*, 1992).

Nos últimos anos, a SXF vem merecendo grande atenção não apenas por sua prevalência, e pelo alto risco de repetição na irmandade, mas também pelas peculiaridades de sua transmissão e pelos distúrbios de desenvolvimento e cognição a ela associados. Clinicamente a síndrome é bastante heterogênea, apresentando sinais e sintomas muito variados com uma possibilidade enorme de diferentes graus de comprometimento, o que dificulta a definição do quadro clínico (Carvalho, 2003). As muitas variações dos fenótipos dentro da SXF são devido a diferenças de expansão, evidenciando-se não somente o retardo mental, mas também formas intermediárias

deste, que vão desde distúrbio no aprendizado até déficit cognitivo severo, além dos problemas emocionais e comportamentais (Hagerman, 1999) (Figura 10).



**Figura 3.10.** Meninos com X-Frágil [Modificado Jorde LB *et al.*, 2000].

O atraso no desenvolvimento neuropsicomotor com o reconhecimento associado mais freqüentemente à deficiência mental é a característica mais significativa na SXF (Carvalho, 2003), entretanto, outras características intelectuais bastante consistentes foram identificadas nas pessoas com SXF (Tabela II).

**Tabela II.** Características Intelectuais da SXF

Descrição			
Abstração	Criação de estratégias	Fala repetitiva	Excelente memória
Integração das informações	Resolução de problemas	Fala fora do contexto	Facilidade para imitação, uso de jargões e frases de efeito.
Planejamento	Tomada de decisões	Ecolalia	Facilidade em identificar logotipos e sinais gráficos
Raciocínio seqüencial	Percepção das convenções sociais	Ênfase dada a aspectos irrelevantes no contexto	Bom vocabulário
Elaboração	Pragmática	Instruções seguidas ao "pé da letra"	Volume alto

Além dessas características de comprometimento intelectual, características físicas e de comportamento de vários tipos também estão presentes em afetados pela SXF, e podem contribuir para o diagnóstico clínico (Morgante, 1997). As três características físicas (a tríade do X frágil) destacadas na tabela abaixo são muito freqüentes nos homens afetados e, geralmente, não são verificadas na infância, mas

quase sempre se tornam aparentes na idade adulta (Carvalho, 2003). Segundo Morgante (1997), o suposto conjunto de sinais da tríade do X-frágil, que poderia caracterizar uma "face típica", não aparece em mais do que 60% dos homens afetados, e nas mulheres, essas características são muito menos marcantes (Tabela III).

**Tabela III.** Distribuição percentual da tríade de características físicas típica (♂-Afetados)

Descrição	%
Face alongada	80%
Orelhas grandes ou em abano	66%
Macroorquidia	80%

De acordo com Chipkevitch (2001), os testículos infantis apresentam volume geralmente 1 ou 2mL, às vezes, 3mL; os testículos de meninos púberes 4mL; e os testículos dos adultos podem ter entre de 12mL a 25mL. A medida do volume testicular é importante na avaliação do diagnóstico da SXF e, portanto, os meninos pós-púberes que apresentem um volume testicular superior à 25 mL deverão testados para a SXF.

O comprometimento mental como manifestação clínica mais significativa nos afetados é o que normalmente impõe ao indivíduo a necessidade de busca de um diagnóstico da SXF, que entre os homens costuma ser grave (QI entre 20 e 35) ou predominantemente moderado (QI entre 35 e 50), e leve ou limítrofe em cerca de um terço das mulheres (Yonamine, 2002) e devido ao caráter de transmissão pela hereditariedade.



Em diversos países foram realizados estudos em muitas famílias com afetados pela SXF, que demonstraram a presença de outras características físicas bastante comuns (Tabela IV).

**Tabela IV.** Distribuição percentual relacionada a outras características físicas mais comuns da SXF

<b>Descrição</b>	<b>%</b>
Palato (má oclusão)	63%
Queixo proeminente	50%
Sinusites recorrentes	4-6%
Hiperextensibilidade das articulações	73-80%
Prolapso da válvula mitral	55-60%
Prega palmar única	22-30%
Estrabismo	50-55%
Refração	18-21%
Problemas ortopédicos	50%
Pés planos	50%
Hérnias	7%

As características físicas comumente associadas a SXF apresentam variações conforme o grau de mutação ou pré-mutação, e na maioria das vezes as pessoas com a SXF, submetidas ao exame clínico, nem sempre são reconhecidas por essas características, sobretudo quando os sinais se manifestam de forma muito sutil. Considerando a extensa variabilidade individual das características física na SXF, um caso específico poderá apresentar poucos ou vários sinais, mas que nem sempre serão diagnosticados pelo exame clínico. Não é difícil de se encontrar entre a população afetada com SXF, uma pessoa identificada como tendo traços fisionômicos ditos "normais" (Carvalho, 2003).

De um modo geral, os especialistas afirmam que os recém-nascidos não apresentam indícios dessas características físicas, que poderiam antecipar a suspeita

precoce da SXF. O aparecimento dos sinais tende a acontecer em fases mais tardias do desenvolvimento e, de forma mais acentuada, somente na fase adulta.

As características do comportamento também são bastante freqüentes (Pallarés *et al.*, 2004) e representam um grande indicador sugestivo da SXF. Para a SXF é possível detectar algumas atitudes e reações peculiares ainda na fase infantil. A Tabela V contém as características comportamentais mais comuns identificadas nas crianças com SXF. Porém os sinais e sintomas não são de modo algum obrigatórios, sendo necessário que criança ou adulto com suspeita da SXF, tenham seu caso submetido a uma análise particular (Carvalho, 2003), a um exame físico detalhado e o teste genético para a observação da expansão de trinucleotídeos patognomônica, para essa condição genética (Tabela V).

**Tabela V. – Características Comportamentais da SXF**

<b>Descrição</b>			
Bom humor	Ansiedade social	Baixa tolerância à frustração	Evita contato visual tátil
Hiperatividade	Recusa ao pedido de interação social	Irritação e explosões emocionais	Timidez
Impulsividade	Atitudes de aproximação e retirada	Comportamento repetitivo	Déficit de atenção
Concentração reduzida	Dificuldades de adaptação	Facilidade para imitação	Ansiedade
Dificuldade em lidar com estímulos sensoriais	Desagrado com alteração da rotina	Hábito para agitar as mãos	Baixa auto-estima
Impaciência ou agressões em situações estimulantes	Desconforto diante de imprevistos	Hábito de morder as mãos	Dificuldade no relacionamento social

A interpretação das reações e atitudes comportamentais dos indivíduos afetados com SXF é bastante difícil, pois, dependem do grau de comprometimento das áreas atingidas pela mutação, a partir dos níveis de produção da proteína FMRP, e também dos estímulos familiares que influenciam significativamente na melhora ou piora da pessoa afetada. Somando-se às características descritas, a SXF coexiste com

outras alterações físicas e comportamentais, como é o caso do autismo, da FXTAS e da falha ovariana precoce (FOP).

O autismo constitui um dos subgrupos de uma classe de doenças conhecidas como transtornos invasivos do desenvolvimento, caracterizado pela falta de reciprocidade de interação social e de padrões de comportamento repetitivos e estereotipados (Moreira *et al.*, 1999).

De acordo com Carvalho (2003), estudos mostraram que 28% de crianças e 15% de adultos com SXF apresentam os sintomas característicos do autismo, como: pobre contato visual, agitar ou morder as mãos e os problemas de interação social, que sugerem dificuldade de relacionamento e, como consequência, afastamento e solidão. Entretanto, ao contrário das pessoas com autismo, que evitam todo o tipo de contato visual, as pessoas com SXF têm efetivo interesse pela realidade, são sensíveis às expressões faciais e apenas evitam o contato direto olho a olho. As características autistas presentes nas pessoas com SXF estão estabelecidas numa realidade casual e não causal e, portanto, sugere-se que a comparação das alterações de comportamento entre ambas seja mais bem investigada. Na década de 80, algumas investigações registraram 5% de casos de meninos com SXF e autismo e, posteriormente, diversos autores confirmaram que 2% a 6% dos meninos com autismo têm SXF, e aproximadamente 30% dos meninos com SXF têm autismo (Nonell, 2006).

A FXTAS é uma doença que também apresenta registros relacionados a SXF. É neurodegenerativa, causa graves tremores progressivos e problemas de equilíbrio, como manifestações de instabilidade no andar, deficiência no uso de talheres, entre outros objetos. O fenótipo da FXTAS foi primeiramente identificado em 2001, quando foram descritos cinco homens, que apresentaram tremor iniciando entre

os 50 e os 60 anos de idade, e que eram portadores da pré-mutação do gene FMR1 com 78 a 98 repetições CGG (Reis, 2006). Estudos posteriores na Estados Unidos, Holanda e Austrália registraram a ocorrência da FXTAS em 20% a 30% dos homens com pré-mutação (Carvalho, 2003). A FXTAS não tem cura, porém o diagnóstico pode ajudar a proporcionar tratamento farmacológico e a inclusão de outras terapias adequadas à condição dos pacientes.

Acreditava-se que as mulheres não eram acometidas pela FXTAS. No entanto, em 2004 foram descritas cinco portadoras de pré-mutação que também apresentavam sintomas de ataxia e tremor. Entretanto, não apresentavam a demência que acomete cerca de 20% dos homens com a mesma condição (Reis, 2006).

Nas mulheres portadoras da pré-mutação na SXF as características mais marcantes estão mais associadas a distúrbios emocionais, como: ansiedade, variação no humor, pré-disposição à depressão, ansiedade e timidez. Estudos recentes verificaram a presença de Falha Ovariana Precoce (FOP) que produz a menopausa precoce (MP) em mulheres portadoras da pré-mutação. A FOP é uma patologia clínica na qual os ovários deixam de funcionar antes dos 40 anos (Queiroz, 2006). Em geral, a média de idade da menopausa está situada entre os 45 e 55 anos, e das mulheres com a FOP se dá entre 35 e 45 anos (Mínguez, 2006).

A menopausa precoce ocorre em cerca de 24% das mulheres com pré-mutação (Carvalho, 2003). E de acordo com Mínguez (2006), estudos recentes, demonstraram que somente as mulheres pré-mutadas, com o máximo de 100 repetições é que apresentam a FOP, pois quando o número de repetições encontrado era maior que 100, isto é, grandes repetições ou mutação completa, as mulheres não apresentaram as disfunções ovarianas. Do ponto de vista da patologia molecular do

gene FMR1, parece que a quantidade de proteína não deve ter relação direta com a FOP (Mínguez, 2006).

Pesquisas destacaram uma grande variabilidade na apresentação do mau funcionamento ovariano nas mulheres portadoras de pré-mutação. Nestas mulheres que continuavam menstruando encontraram-se níveis elevados do hormônio FSH, o que sugere haver menos ovócitos na sua reserva ovariana que nas mulheres do grupo controle (Hundscheid e couves, 2001). É importante o aconselhamento genético nesses casos porque há dificuldades de estimulação ovariana e a previsão de reprodução não pode ser garantida.

De acordo com Hundscheid e colaboradores (2000), certos estudos foram realizados sobre a relação entre a FOP e a dimensão da expansão CGG, e entre a FOP e a porcentagem de inatividade do cromossomo X, mas não encontraram nenhum efeito significativo.

Um dos trabalhos mais significantes até agora sobre a FOP foi realizado nos Estados Unidos, onde foi estudado um total de 507 mulheres: 324 normais como caso-controle e 183 com pré-mutação com expansão de números variados. E deste estudo é que se encontrou a associação entre o número de repetições e o mau funcionamento ovariano, mas, curiosamente, esta associação não apresenta linearidade, pois o percentual de mulheres que apresentam FOP aumenta quando o máximo de repetições é a partir de 52, mas sem se saber ainda o porquê, esse risco de aumento do percentual começa a diminuir a partir de mais ou menos 100 repetições. O mesmo acontece em relação à menopausa, pois as mulheres com repetições menores

que 100, entram na menopausa de dois a três anos em média antes que as mulheres com um elevado número de repetições.

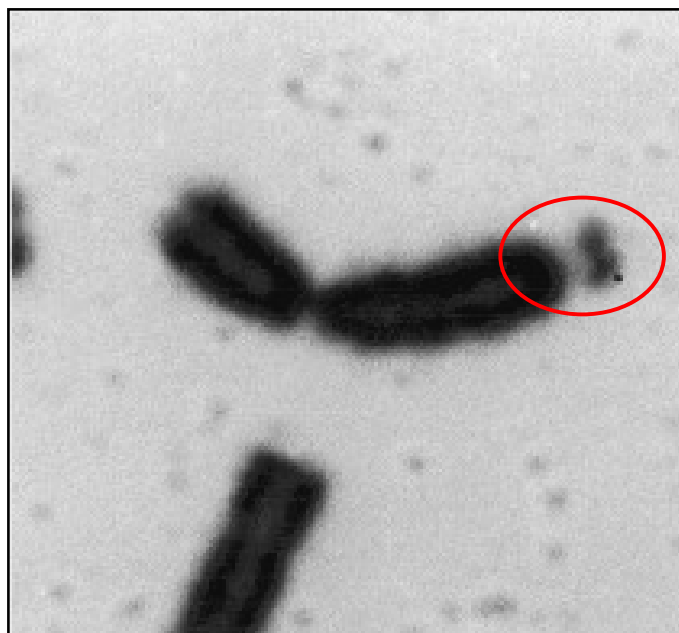
Novos estudos ainda precisam ser validados, pois faltam explicações científicas para responder à questão de algumas mulheres apresentarem a FOP, e outras não. E, diante disso, é extremamente útil e necessário que as mulheres portadoras da SXF devam conhecer o número de repetições do gene FMR1, necessário para a progressão e desenvolvimento das doenças, e para a realização do planejamento da vida reprodutiva e do aconselhamento genético adequado.

Conforme, *Boy e colaboradores* (2001) em função de sua variabilidade fenotípica, a SXF é uma doença subdiagnosticada na população pediátrica. Desta forma, torna-se importante definir critérios clínicos para identificar os indivíduos que devam ser selecionados para efetuar testes genéticos, com fins de diagnóstico específico.

Os diagnósticos clínicos indicam um conjunto de sinais e sintomas sugestivos. Entretanto, não podem confirmar o diagnóstico da SXF. Assim, é necessário realizar uma investigação molecular. Portanto, os indivíduos que apresentam deficiência mental de causas desconhecidas ou autismo, hiperatividade, déficit cognitivo, características físicas ou de comportamento relacionadas a SXF, ou ainda, uma história familiar de SXF, ou que tenham sinais sugestivos do quadro clínico da doença, devem se submeter fundamentalmente, ao teste genético molecular para definir o número de cópias CGG contido no promotor do gene FMR1. Adicionalmente, os diagnósticos disponíveis para a SXF incluem a análise cromossômica ou cariótipo, testes de imunocitoquímica e imunohistoquímica, que fornecem a porcentagem de

proteína FMRP nas células e os diagnósticos moleculares por PCR e *Southern Blotting* ou seqüenciamento.

Até 1991, o único teste disponível para a detecção da Síndrome do X frágil era um teste cromossômico realizado pela análise prévia dos cromossomos, conhecida como cariótipo. O exame tentava identificar a falha (sítio frágil) no cromossomo X, observando a região de braço longo, mediante a cultura de linfócitos T em curto prazo (48 à 72h) em meios deficientes em folato (Roubicek *et al.*, 1998). Nessas condições, cerca de 10 a 40% das metáfases exibem o sítio frágil no cromossomo X em homens com mutação completa. No entanto, em indivíduos normais e portadores da pré-mutação os índices de positividade são próximos e a variabilidade individual ainda apresenta-se como um fator de confusão durante a análise (Figura 11).



**Figura 3.11.** Sítio Frágil do Cromossomo X

O cromossomo X com uma falha em seu braço longo fra(X)(q27.3) - presente nos indivíduos afetados pela síndrome do cromossomo X frágil [Morgante, 1997]

O teste cromossômico, portanto, não é muito confiável, pois não permite diagnosticar indivíduos portadores da pré-mutação. Além disso, para a identificação do sítio frágil no cromossomo X é necessário analisar um número mínimo de 100 metáfases, sob condições que induzam o aparecimento do sítio frágil (uso de drogas como a FUdR, metotrexato, timetopina, inibidores do metabolismo de folatos), tornando a análise laboriosa, que toma longo tempo para execução técnica, além de requerer pessoas especializadas para os trabalhos (Morgante, 1997). Assim, embora a análise cariotípica tenha a vantagem de permitir identificar outras alterações cromossômicas que são bastante comuns em pessoas com retardo mental e outros distúrbios cognitivos, o teste não é recomendado para o diagnóstico da SXF, devido à reduzida especificidade, baixa sensibilidade e pouca reprodutibilidade (Maddalena *et al.*, 2001). Portanto, o diagnóstico citogenético da doença é um método incompleto e pouco confiável, existindo a possibilidade do diagnóstico falso-positivo (Acevedo *et al.*, 1996), sobretudo porque as pessoas portadoras da pré-mutação nunca serão diagnosticadas por esse exame (Carvalho, 2003). Por outro lado, independentemente do procedimento citogenético estar sujeito a falhas, o exame do cariótipo pode até ser útil, quando for o único recurso disponível como rotina de investigação diagnóstica, situação ainda muito comum na maioria dos centros de diagnósticos genéticos atuais. (Yonamine *et al.*, 2002).

O teste de imunocitoquímica detecta o percentual da FMRP em linfócitos de amostras de sangue analisadas e o teste de imunohistoquímica detecta a presença ou ausência da FMRP. Ambos necessitam de amostras de sangue fresco, o que pode ser uma das principais limitações para o uso rotineiro em laboratórios de diagnóstico,



além de serem eficazes apenas no diagnóstico de pacientes afetados do sexo masculino (Queiroz, 2006).

O diagnóstico definitivo da SXF somente poderá ser estabelecido por exame molecular a partir da detecção da mutação do gene FMR1. Em 1991, três grupos independentes de pesquisadores, na França, na Holanda e na Austrália, clonaram o gene da síndrome, que foi denominado FMR1. A partir do início da década de 90, o diagnóstico tornou-se preciso e definitivo para essa Síndrome. A clonagem do FMR1 e a descoberta da alteração que causa a SXF tornaram possível a identificação dos indivíduos fenotipicamente normais que são portadores da pré-mutação, pela análise do DNA (Morgante, 1997).

A importância do reconhecimento clínico e do diagnóstico molecular específico vem do fato de que teoricamente todos os casos são hereditários e familiares (Pena e Sturzeneker, 1999). O exame pode ser feito de duas maneiras: *PCR* (do inglês Polymerase Chain Reaction = reação da polimerase em cadeia) e *Southern Blotting* (Carvalho, 2003). A PCR é preferencialmente utilizada porque permite determinar com precisão o número exato de repetições de CGG para alelos normais, da zona cinza e das pré-mutações.

A técnica da PCR é um método *in vitro* que a partir de uma quantidade mínima de DNA, permite a amplificação de seqüências específicas, podendo ser considerada uma técnica de clonagem genética. A análise do gene FMR1 pela PCR consiste na amplificação de milhares de cópias de pedaços do gene FMR1 que contém as repetições CGG (Carvalho, 2003). A PCR é extremamente importante porque sua precisão permite identificar as repetições que já estão expandidas, e que caracterizam a pré-mutação, pois estas, têm o risco de aumentar nas gerações futuras, expandindo-

se em mutação completa, e conseqüentemente, causar todos os sintomas relacionados à SXF. O método de diagnóstico pela PCR alia simplicidade e especificidade. Entretanto, trata-se de um teste bastante sensível de análise e, portanto, é necessário muito cuidado na realização dos trabalhos para evitar contaminações cruzadas e inviabilizar o resultado.

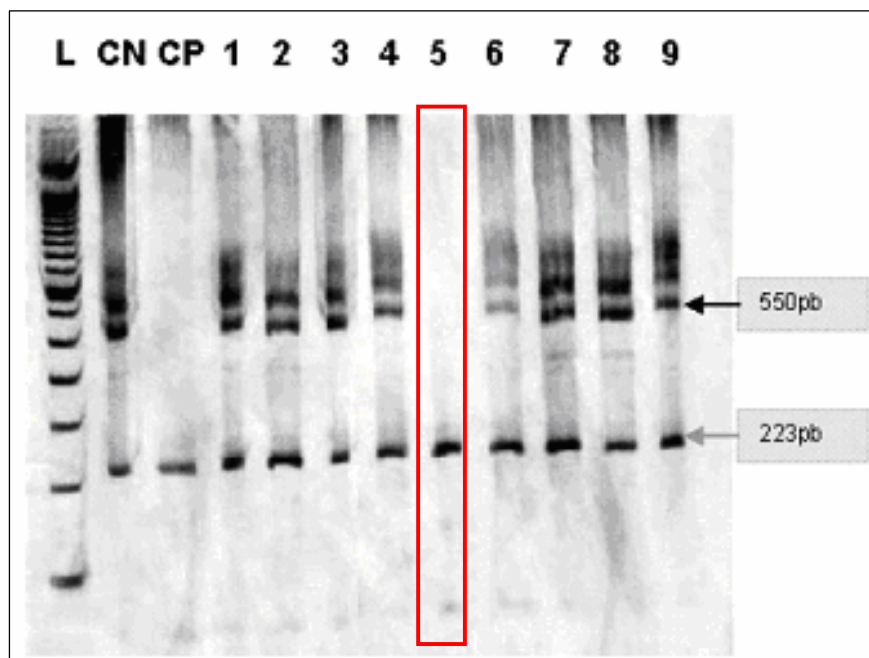
Para a execução do exame é necessário apenas o uso de pequenas quantidades de DNA, que podem ser obtidas por amostras de sangue, de esfregaço bucal, de fio de cabelo, ou pela amniocentese. Neste último caso, as amostras do líquido amniótico deverão ser coletadas entre a 15<sup>a</sup> e 17<sup>a</sup> semanas.

Para a reação da PCR é preparada uma mistura padrão (conhecida como mix), que contém, a amostra de DNA que será estudada, quatro dNTPs (desoxirribonucleotídeos trifosfato) que são as bases nitrogenadas, um par de oligonucleotídeos iniciadores, que devem ser complementares às seqüências flanqueadoras à região de DNA de interesse e a enzima *Taq* DNA Polimerase em uma solução tampão, contendo magnésio. O mix é colocado no termociclador, que fará ciclos de temperatura pré-estabelecidos com tempos exatos. A primeira etapa da reação da PCR é o aquecimento para desnaturação da dupla fita de DNA, seguida da ligação dos iniciadores (anelamento) nos locais complementares específicos e da extensão do DNA pela enzima. Cada uma dessas séries, desnaturação, anelamento e extensão, que ocorrem em diferentes temperaturas correspondem a um ciclo. As seqüências de DNA de interesse são produzidas exponencialmente, pois os produtos formados a cada ciclo são utilizados pelos iniciadores na produção de novas seqüências do DNA alvo no ciclo seguinte. Normalmente são realizados de 25 a 40 ciclos para cada reação e milhares de cópias da seqüência CGG são produzidas (Rose,

1991). Considerando-se o diagnóstico específico para a SXF, após a amplificação dos produtos, estes são separados por eletroforese em gel de agarose, e revelados por coloração de brometo de etídio. Em seguida, os tamanhos dos fragmentos podem ser visualizados e analisados.

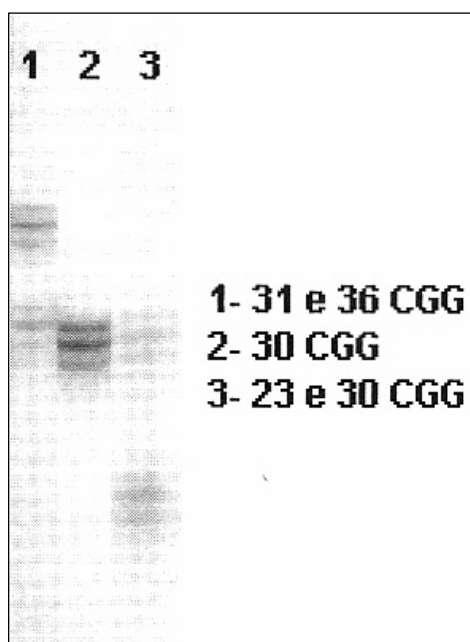
As mutações completas têm grandes repetições CGG e são muito difíceis de serem amplificadas, pois os fragmentos produzidos pela PCR, conhecidos como produtos da PCR, geralmente são mais curtos, variando num máximo de 100 a 120 repetições CGG (Mínguez, 2006). Assim, na análise por PCR em homens, a ausência de amplificação sugere a mutação completa, e o resultado precisa ser confirmado por Southern blotting (Carvalho, 2003).

A Figura 12, a seguir, mostra o resultado de um caso de ausência de amplificação, sugerindo mutação completa para o homem na canaleta 5.



**Figura 3.12.** Amplificação por PCR na região do X-frágil em Gel de Poliacrilamida. A figura mostra a amplificação de DNA de homens normais (1,2,3,4,6,7,8,9) e um indivíduo afetado (linha 5). A banda inferior de 223pb (seta cinza) constitui o controle interno da reação de PCR. A banda superior com 550 pb (seta preta) representa a amplificação do produto contendo repetições CGG, em indivíduos normais. A linha L representa o Ladder, DNA marcador de peso molecular de 100 pb. A linha CN indica o uso de um controle negativo e a linha CP indica o uso de um controle positivo [Oliveira, 2004].

As mulheres normais podem apresentar um ou dois pedaços amplificados, dependendo de as repetições CGG em seus dois cromossomos X serem iguais ou não. Assim, nas mulheres com a suspeita de mutação-completa, a análise Southern blotting é essencial, pois na PCR elas terão um único fragmento amplificado, o que pode ser confundido com o resultado obtido em pessoas sem mutação (Figura 13).



**Figura 3.13.** PCR de fragmentos contendo repetições CGG do gene FMR1. O número de repetições CGG nos dois cromossomos X das mulheres (pistas 1 e 3) e no único cromossomo X do homem (pista 2) está dentro da variação encontrada na população normal. [Carvalho, 2003].

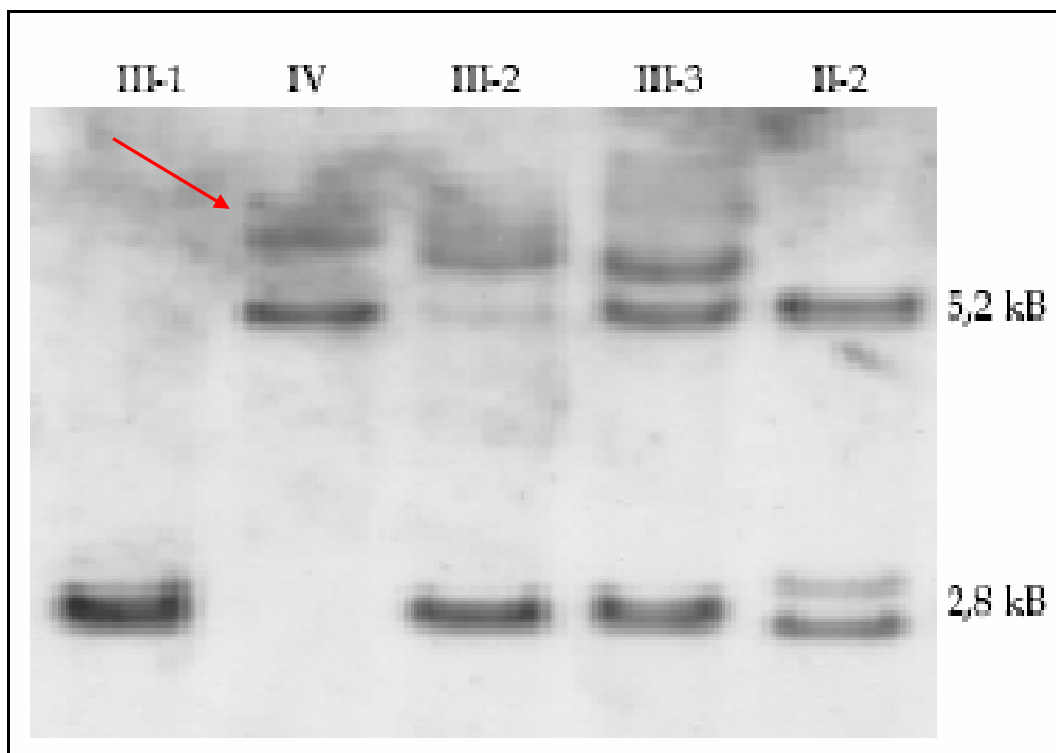
*Southern Blotting* é o método de escolha para identificar a mutação completa e a pré-mutação, revelando o estado de metilação do gene. O diagnóstico pela técnica de SB é confiável para pacientes do sexo feminino e masculino e permite

visualizar de forma direta o tamanho das seqüências repetitivas, tanto em indivíduos normais, como em pré-mutados. Entretanto, o SB não permite determinar de forma precisa seqüências repetitivas de tamanho pequeno, que são importantes quando necessitamos distinguir as seqüências normais das pré-mutadas (Reynoso *et al.*, 2003).

Para a análise por Southern blotting, o DNA a ser estudado é digerido utilizando-se enzimas de restrição. No diagnóstico da SXF são usadas a ***EcoRI*** e a ***EagI***. A ***EcoRI*** permite verificar a variação de tamanho de um fragmento de restrição que apresenta cerca de 5,2kb de comprimento em indivíduos normais. A ***EagI*** é sensível a metilação, ou seja, não é capaz de reconhecer seu sítio de corte se esta seqüência estiver metilada. Portanto, permite verificar se esse mesmo fragmento, que contém a ilha CpG, está metilado ou não. Dentro do fragmento de 5,2kb originado com a digestão pela ***EcoRI***, a 5'das repetições CGG, existe um sítio de reconhecimento da ***EagI***. Se o sítio de reconhecimento pela enzima estiver metilado, ela não reconhece e não corta, resultando na detecção do fragmento grande, resultante da digestão pela ***EcoRI***; se o sítio de reconhecimento não estiver metilado, a enzima reconhece e corta resultando num fragmento menor, de cerca de 2,8kb nos homens normais e no cromossomo X ativo normal das mulheres. Entre os milhões de fragmentos de DNA produzidos, existirão alguns contendo a seqüência do gene FMR1 com a repetição de CGG. Os fragmentos que apresentarem metilação serão de longas repetições, podendo facilmente ser distinguidos dos fragmentos desmetilados, que serão menores, isto é, com o número de repetições dentro da normalidade. Em seguida, todos esses fragmentos de DNA serão colocados no gel e separados por tamanho com o uso de corrente elétrica (eletroforese) Feito isso, segue-se à metodologia do Southern Blotting, e os fragmentos de DNA serão transferidos para uma membrana (blotting) de nylon ou

nitrocelulose tratada com uma sonda hibridizadora. A sonda usada para hibridar com a região de expansão é chamada de StB12.3. A exposição da membrana ao filme de raios X produzirá linhas (chamadas "bandas") que servirão para análise do DNA. Mediante esta análise, o estado de metilação do gene FMR1 é definido, o que permite a caracterização de todas as classes de indivíduos relacionados com a SXF.

A Figura 14, abaixo, demonstra a análise por Southern blot de uma família com SXF, com resultado confirmado positivo também da filha (IV).



**Figura 3.14.** Análise por Southern Blot do gene FMR1

O resultado demonstra o caso de uma menina (na linha IV) com SXF (mutação completa), tendo apresentado um alelo de 8kb aproximadamente. A análise do gene FMR1 destaca: Pai: III-1-Normal, Mãe: III-2 e a Tia materna: III-3, portadoras da mutação completa; e a avó materna: II-2, portadora de uma pré-mutação [Vega, 2004].

É necessário que seja aplicada a combinação das técnicas PCR e SB para os casos estudados de SXF, especialmente, quando uma técnica ou outra tenha sido realizada individualmente e não tenha apresentado um resultado conclusivo (Glover *et al.*, 2001). A combinação das duas técnicas permitirá a determinação do número exato de repetições CGG e também o padrão de metilação da região promotora do gene (Rifé *et al.*, 2003). O uso combinado das duas metodologias permitirá determinar com segurança superior a 99% quem é portador da pré-mutação do gene FMR1 e quem possui a mutação completa (Carvalho, 2003).

Caso o resultado do exame tenha sido positivo, é necessário e essencial que a família procure por um serviço de aconselhamento genético. Segundo a definição adotada pela Sociedade Americana de Genética Humana, o aconselhamento genético trata-se do processo de comunicação que lida com problemas humanos associados com a ocorrência, ou risco de ocorrência, de uma doença genética em uma família, envolvendo a participação de uma ou mais pessoas treinadas para ajudar o indivíduo ou sua família a: 1) compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, provável curso da doença e as condutas disponíveis; 2) apreciar o modo como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência para parentes específicos; 3) entender as alternativas para lidar com o risco de recorrência; 4) escolher o curso de ação que pareça apropriado, em virtude do seu risco, objetivos familiares, padrões éticos e religiosos, atuando de acordo com essa decisão; 5) ajustar-se, da melhor maneira possível, à situação imposta pela ocorrência do distúrbio na família, bem como à perspectiva de recorrência do mesmo (Brunoni, 2002).

A SXF tem caráter hereditário e o resultado positivo terá implicações que poderão envolver outros membros da família, portanto, será necessária uma

investigação minuciosa para identificar os indivíduos que possivelmente herdaram o gene FMR1 alterado, pois o mesmo, poderá levar às mutações que causam todos os sintomas da SXF. É importantíssimo que o aconselhamento genético inicie tão logo seja estabelecido o diagnóstico definitivo, pois o profissional envolvido (aconselhador genético), além de comunicar ao paciente e a família sobre a realidade do quadro clínico de sua doença, a partir de uma ampla investigação de todos os fatos genéticos envolvidos; contribuirá também de forma fundamental com as informações sobre a transmissão da SXF, auxiliando decisivamente um casal a planejar seu futuro, de forma a prevenir a recorrência da síndrome na família.

O aconselhador genético redirecionará terapias avançadas, tornando-as mais específicas e compatíveis com as peculiaridades da doença, e conseqüentemente, influenciará de forma eficiente o tratamento e as estratégias de intervenção. É importante reafirmar que quanto mais cedo for iniciado o aconselhamento genético, maior será a probabilidade de se melhorarem os resultados no futuro, e finalmente, revelar-se-á de crucial importância para as gerações atuais e futuras de uma família. Muitas famílias poderão se beneficiar com o diagnóstico definitivo, acompanhado de aconselhamento genético, pois terminará com um período de enormes incertezas, marcará o fim de uma peregrinação desgastante, ouvindo opiniões pouco convincentes (Carvalho, 2003), e principalmente, libertando-as de recomendações contraditórias.

A avaliação e análise estabelecidas no aconselhamento genético, além de fornecer apoio familiar que poderá ajudar a criança no desenvolvimento de suas aptidões cognitivas e na redução da severidade dos problemas de comportamento, poderão também, apresentar contribuições significativas para o entendimento das



características da SXF de modo geral, podendo levar, inclusive, à descoberta de novas formas de tratamento, e conseqüentemente a possíveis mediações de intervenções biológicas. As intervenções de especialistas capacitados para trabalharem com a síndrome, contribuem significativamente para minimizar os problemas ocasionados e para auxiliar as pessoas com SXF a desenvolverem o máximo de suas potencialidades.

Atualmente, o tratamento é orientado no sentido de tratar os sintomas, pois, melhorando os sintomas, indiscutivelmente, melhora-se a qualidade de vida das pessoas afetadas. Tratamentos medicamentosos, educacional e ocupacional estão sendo realizados com bastante êxito e, comprovadamente, têm beneficiado as pessoas no convívio familiar, escolar e social. Não há um tratamento medicamentoso específico para a SXF. Entretanto, muitas são as estratégias para aliviar os problemas comportamentais e emocionais, a exemplo de hiperatividade, mudanças de humor, agressividade, impulsividade, ansiedade, crises obsessivas, depressão, déficit emocional, entre outros (Barbato, 2006).

Evidentemente, para que seja indicada a medicação adequada, é imprescindível que o tratamento seja feito com um especialista que realizará o estudo particular do caso, identificando quais os tipos de alterações deverão ser corrigidas. De acordo com Pallarés (2001), considera-se prudente a não precipitação na introdução de uma droga qualquer, e quando esta ocorrer, deverá ser de forma lenta, a permitir que o paciente possa se adaptar à dosagem inicial até se ajustar à dose mais precisa, porque cada paciente poderá responder de modo distinto. O especialista deverá não só conhecer os efeitos favoráveis da medicação, mas inclusive o momento certo de suspendê-la, a fim de valorizar sua eficácia, uma vez que os sintomas estão relacionados ao sistema nervoso e podem apresentar muita variação (Pallarés *et al.*,

2001). O uso de medicamentos minimizará significativamente os vários sintomas da SXF, entretanto, não serão eficazes em 100% dos casos (Tabela VI).

**Tabela VI.** – Principais medicamentos utilizados no tratamento da SXF

<b>Descrição</b>	
<b>Medicação</b>	<b>Indicações</b>
Metilfenidato (Ritalina®) Dextroanfetamina (Aderall®) Pemolina (Cylerte®)	Estimulantes dos sistemas de neurotransmissores. Indicados para melhorar a coordenação visiomotora, a atenção, e reduzir a hiperatividade. Entretanto, podem piorar “tics” motores tornando os pacientes mais irritados.
Clonidina e Imipramina	Transtornos de humor
Anticonvulsivantes	Convulsões de uma forma geral
Fluoxetina®	Transtornos de humor e reduzir agressão
Benzodiazepínicos	Ansiedade
Piracetam (Nootropil®) (derivativo do ácido gama-aminobutírico).	Função cerebral (aumento da memória e sua integração)
L-acetil-carnitina	Hiperatividade
Carbonato de lítio	Problemas comportamentais, agressividade.

De acordo com Pallarés e colaboradores (2004), quando uma medicação está sendo administrada, é necessário estabelecer controles analíticos específicos para cada medicamento; e nesse caso, é fundamental que a família participe desse controle, contribuindo com o registro das observações dos efeitos secundários.

O tratamento dos sintomas é a única forma de amenizar o quadro evidenciado pelo comportamento e aspectos físicos da pessoa com SXF. É fundamental que o atendimento aos portadores da síndrome seja iniciado tão logo os sintomas tenham sido observados (Hagerman, 2001), obviamente, quanto mais precoce se iniciar o tratamento, melhor será a chance de sucesso.

As pessoas portadoras da SXF conseguirão melhor integração social, a partir de um tratamento adequado que envolverá o acompanhamento clínico de diversas especialidades em áreas, como: pediatria, neurologia ou psiquiatria,

psicoterapia, psicopedagogia, fonoaudiologia, fisioterapia, entre outras. Os atendimentos sob atuação desses profissionais poderão minimizar, ou mesmo reduzir, os efeitos indesejáveis da doença, e conseqüentemente, melhorar as condições de vida dos portadores. A finalidade desses atendimentos é chegar a bons resultados em linguagem, cuidados pessoais, atividades de vida diária, habilidades sociais, desempenho acadêmico, trabalho e lazer (Carvalho, 2003) (Tabela VII).

**Tabela VII.** Principais objetivos no atendimento da pessoa com SXF

<b>Descrição</b>
Melhorar a capacidade de adaptação às mudanças na rotina e no ambiente
Diminuir os comportamentos inadequados
Normalizar a sensibilidade
Melhorar a habilidade motora
Desenvolver a linguagem
Adequar a interação social
Melhorar o planejamento e a execução de tarefas
Facilitar o desenvolvimento de suas pontecialidades
Minimizar os efeitos que a dificuldade na integração sensorial ocasiona ao comportamento e aprendizagem

É importante buscar um tratamento que possa garantir harmonia e funcionalidade ao desenvolvimento da criança (Carvalho, 2003), e também proporcionar um desenvolvimento construtivo aos adultos portadores. Para isso, é fundamental não só concentrar-se nas bases biológicas da doença, mas também, avaliar as influências que o meio ambiente tem no desenvolvimento.

Apesar das dificuldades de conhecimento sobre a doença, de diagnóstico clínico, de informações de um modo geral, os pais são os primeiros a identificar problemas no desenvolvimento dos seus filhos, acompanhando com desconfiança o atraso da criança e os problemas de socialização. Geralmente é no ingresso escolar

que os problemas se acentuam e a família passa a viver uma difícil trajetória, repleta de frustrações e desolação. Entretanto, esse é o momento dos pais buscarem orientação profissional para compartilharem as angústias, dirimirem as dúvidas sobre o que está acontecendo com seu filho e, finalmente, iniciar o tratamento adequado.

A inclusão social não é uma regra, mas uma meta a ser atingida em casa, na escola e na sociedade. A escolha da escola e a definição da classe que a criança freqüentará em geral são momentos difíceis para a família, contudo, a escola ideal é aquela em que a criança seja bem-vinda. As pessoas com a síndrome do X-frágil precisam de ambientes estruturados, conduzidos por pessoas sensatas e flexíveis. (Carvalho, 2003).

Considerando todas essas elucidações referentes aos aspectos gerais da doença, indiscutivelmente, podemos afirmar que a Síndrome do X-Frágil representa um problema grave de saúde pública e que merece atenção especial. Infelizmente, é desolador constatar que a população encontra-se completamente sem qualquer esclarecimento, e totalmente distante de aproveitar dos benefícios oriundos da oferta do diagnóstico da Síndrome do X Frágil porque o serviço não é oferecido pelo SUS. Vale dizer, que uma situação como esta, requer nitidamente uma política de saúde pública voltada para o problema, e isso é que será discutido.

## **CAPÍTULO IV**

### **A SAÚDE PÚBLICA**

O SUS (Sistema único de Saúde) é uma conquista nascida das lutas pela democracia no país que em 1988 ganham estatuto constitucional. A partir das expressões do Movimento da Reforma Sanitária no campo da saúde, foram formulados os princípios de universalidade, equidade e integralidade da saúde na Constituição de 1988 como direito de qualquer cidadão e como dever do Estado (Benevides, 2005).

O movimento de luta pela melhoria da saúde no Brasil, nasceu fundamentalmente nas universidades brasileiras no início dos anos 70, tendo sido denominado mais tarde, como movimento sanitário. O movimento lutou visando conquistar espaços, pelas críticas ao sistema de saúde nacional e ao modelo político-econômico brasileiro (Bertone, 2002).

O movimento sanitário foi levado adiante por diversos profissionais da saúde, além de trabalhadores de sindicato, donas de casas, entre outros profissionais, orientados pela idéia de que todos teriam direito à saúde, e que caberia ao governo, o dever de cumprir este direito. E foi, pelo processo de lutas políticas, participação e esforços desenvolvidos por centenas de pessoas, que o SUS foi criado pela Constituição Federal de 1988, regulamentado e amparado pelas leis: Lei nº 8.080/90 (Lei Orgânica da Saúde), de 19 de setembro de 1990 e a Lei nº 8.142, de 29 de dezembro de 1990.

De acordo com os documentos oficiais, o SUS está definido na Lei nº 8.080 como "o conjunto de ações e serviços de saúde, prestados por órgãos e

instituições públicas federais, estaduais e municipais, da Administração direta e indireta e das fundações mantidas pelo Poder Público, incluídas as instituições públicas federais, estaduais e municipais de controle de qualidade, pesquisa e produção de insumos, medicamentos, inclusive de sangue e hemoderivados, e de equipamentos para saúde". Na Lei 8.142, Artigo 1º, dispõe-se a participação da comunidade na gestão do SUS, onde este "contará, em cada esfera de governo, sem prejuízo das funções do Poder Legislativo, com as seguintes instâncias colegiadas: a Conferência de Saúde e o Conselho de Saúde".

O SUS é o modelo público de saúde no país, tendo sua direção exercida oficialmente pelo Ministério da Saúde, que garante gratuitamente a assistência a toda população. Hospitais, laboratórios, hemocentros, postos de saúde, centros de saúde, fundações e institutos fazem parte do SUS. Os cidadãos têm direitos a todos os serviços que incluem, internações, exames, consultas, tratamentos, etc. Os serviços são financiados pelo governo federal, por recursos arrecadados da população, pelo pagamento de impostos e contribuições sociais.

O SUS constitui-se de uma política pública, cujo princípio fundamental é a consagração da saúde como direito universal (Elias, 2004), entretanto, conhecemos a realidade do seu funcionamento, revelado na falta de vários tipos de serviços de saúde. Não há como evitar a constatação da precariedade do papel atual reservado à esfera da Saúde Pública no contexto dos seus agentes institucionais e de suas respectivas atuações com o propósito de propiciar melhores condições de saúde às populações. Seja no que se refere ao terreno dos Modelos de Prestação de Serviços de Saúde, seja em nível da Pesquisa/Ensino em Saúde Coletiva (Castiel, 1994).

Ainda que não se constitua do objetivo qual do presente estudo descrever, em detalhes, a precariedade dos serviços oferecidos pelo SUS, é imprescindível mencionar que a população não recebe um atendimento adequado, e, portanto, está posto em dúvida, o real exercício de suas atividades quanto à sua função de promover saúde. O SUS foi criado para oferecer um atendimento satisfatório à população, devendo primar pela realização de ações assistenciais e preventivas, e para tanto, deveria contar com instalações adequadas e um número suficiente de profissionais. Infelizmente, não é o que reconhecemos como oferta de serviços, o que nos leva a considerar, que esta Instituição de saúde está fragilizada, e longe de cumprir com o seu compromisso social.

Políticas públicas devem ser efetivadas para implementar ações de saúde que produzam eficiência no atendimento e garantam o acesso da população. Contudo, a efetivação da saúde, em conformidade com os ditames constitucionais, exige providências de várias ordens, a começar pela reforma do Estado para torná-lo capaz de realizar a saúde como direito universal (Elias, 2004).

Conforme a Lei prescrita no Artigo 196 da Constituição Federal de 1988:

*"... a saúde é um direito de todos e um dever do Estado, garantido mediante políticas sociais e econômicas que visem à redução do risco de doença e de outros agravos e ao acesso universal e igualitário às ações e serviços para sua promoção, proteção e recuperação".*

Obviamente, que a proteção especial conferida a esse direito fundamental pela Constituição Federal, se traduz na consideração de que a saúde é essencialmente

relevante, e que a prestação dos serviços fundamenta-se na sobrevivência e na dignidade humanas. Sendo assim, a saúde está acima de qualquer outra necessidade e, portanto, deve ser definitivamente colocada como prioridade, pois a vida só é digna, quando se goza de saúde.

O direito à saúde qualifica-se como direito fundamental de todas as pessoas e, para tanto, indissociável do direito à vida. Esse direito, se materializa por ações concretas que deveriam ser implementadas pelo Governo Federal, pelo Ministério da Saúde, entretanto, há de se considerar a onda de ineficiência do sistema, fazendo com que a população viva sem dignidade. A saúde é um dever do Estado porque é financiada pelos impostos que são pagos pela população. Desta forma, para que o Estado cumpra com essa realidade é preciso que crie as condições de atendimento, baseados nos princípios de universalidade e integralidade, isto é, atingindo a todos os que precisem do atendimento, e garantindo tudo o que todos precisem (integralidade).

Um dos discursos do Governo de justificativa (ou contrariedade?) à oferta de muitos serviços, se estabelece nos argumentos da disponibilidade orçamentária e o da reserva do possível (art. 167, II, da CF/88), entretanto, mesmo diante de qualquer eventual conflito de princípios constitucionais, o que deve prevalecer sobre quaisquer outros é do direito à vida (art. 5º, caput, da CF/88) e o da dignidade da pessoa humana (art. 1º, III, da CF/88).

O governo enfatiza que promove saúde com o SUS, porém, é público e notório, que as políticas de saúde não são formuladas de acordo com a necessidade dos usuários. Ao analisarmos o sistema político de saúde no país, é notada a insuficiência da resposta governamental à problemática dos defeitos congênitos.



Embora os dados nacionais estejam facilmente disponíveis nas bases de dados da saúde, é possível que os mesmos ainda não tenham vindo à tona devido à não sensibilização do corpo técnico do Ministério da Saúde (Horovitz *et al.*, 2006).

Segundo a OMS (2004), cerca de 5% das gestações no Brasil evoluem para o nascimento de bebês com algum tipo de problema genético. O impacto dos defeitos congênitos no Brasil vem aumentando progressivamente, tendo passado da quinta para a segunda causa dos óbitos em menores de um ano entre 1980 e 2000, apontando para a necessidade de estratégias específicas na política de saúde. A mortalidade infantil é um importante indicador de saúde de um país ou comunidade, por estar associado a fatores como saúde materna, qualidade e acesso a serviços de saúde, condições sócio-econômicas e práticas de saúde pública (Horovitz *et al.*, 2005).

É fundamental que os profissionais da saúde deixem a condição de espectadores e busquem de fato estratégias políticas, uma vez, que esse aumento progressivo de mortalidade, demonstra que as doenças congênitas não são “raras” e, definitivamente, precisam ser controladas. Por outro lado, a saúde pública encontra-se definitivamente comprometida com a dimensão dos conhecimentos atingidos pelos avanços da genética, tanto na detecção de doenças, como nas formas de tratamento já elucidadas, uma vez que todas as doenças possuem um componente genético, seja ele hereditário ou resultante da resposta do corpo a estímulos ambientais como vírus ou toxinas.

Quando se pensa em termos populacionais e se procura descrever e interpretar ocorrências às mais diversas patologias, ou a agentes infecciosos, recorreremos “às linhas mestras da epidemiologia”. A epidemiologia genética é entendida como a ciência que trata com a etiologia, distribuição e controle de doenças em grupos

de familiares ou com as causas genéticas das doenças nas populações, admitindo o conceito de "genético" em sentido amplo, que inclui tanto as heranças biológicas como culturais (Gonçalves, 1990).

Os dados familiares são o melhor arsenal para os estudos nesta área. Estudos de caso-controle de indivíduos não-relacionados, especialmente para análises de dados com marcadores de DNA, poderão fornecer robustas evidências para estudos de ligação. A amostragem de famílias de procedências étnicas diferentes é também de grande importância para desvendar mecanismos causais e também na identificação de fatores modificadores tanto genéticos como ambientais (Feitosa, 2002).

Na epidemiologia, investida no papel de instrumento racionalizador das ações em Saúde Pública, voltada para as relações entre as medidas de ocorrência de exposição a supostos determinantes e correspondentes agravos à saúde, a previsibilidade é fundamental. Todavia, as operações do seu dispositivo metodológico não buscam estabelecer mecanismos biológicos. Na verdade, procuram basear-se neles a "plausibilidade biológica" como um dos critérios para sustentar afirmações da existência de nexos causais nas associações estatísticas entre exposições e agravos encontrados nos estudos epidemiológicos. Apesar da importância do avanço das técnicas da biologia molecular na apreensão dos elementos genéticos e epigenéticos na etiopatogenia de muitas enfermidades e distúrbios, programas de pesquisas, baseados no paradigma epidemiológico dos fatores de risco, dão indícios de fragilidade (Castiel, 1994).

Os epidemiologistas têm como desafio o desenvolvimento de teorias causais sofisticadas que considerem os sistemas complexos nos quais o processo saúde/doença está imerso, e isto, certamente, necessitará ainda de muitos estudos e

avanços laboratoriais. Entretanto, diversas pesquisas já concluídas, possibilitam o reconhecimento do componente genético de muitas doenças, por diagnósticos conclusivos, e devem, portanto, ter a aplicação prática em favor da saúde da população. Afinal, para quê desenvolver pesquisas se os resultados não podem ser aplicados como benefício direto e imediato à população?

Em todo país, diariamente, são produzidas dezenas de publicações, entre elas, artigos, resenhas, monografias, dissertações, etc., que abordam a importância da necessidade de serviços de genética em centros médico-hospitalares. Entretanto, são relegadas a um plano inferior na lista de prioridades. Assim, embora os estudos genéticos se desenvolveram gradativamente nos últimos anos com a contribuição dos avanços tecnológicos, a pouca ação em saúde pública no campo da genética ainda é observada (Diniz, 2005).

As ações de saúde na área de genética não diferem conceitualmente do resto das ações de saúde e compreendem diversos aspectos que vão desde o diagnóstico e a prevenção, até o tratamento das enfermidades e dos defeitos congênitos. É, no entanto, indispensável que esses programas não sejam concebidos isoladamente, mas sim estreitamente integrados aos demais programas de saúde (Horovitz *et al.*, 2005).

A presença de um serviço de genética em centros médico-hospitalares, minimiza as manifestações clínicas dos portadores de distúrbios genéticos, melhora significativamente a qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares, disponibiliza informações sobre o risco de recorrência, além também de evitar que ocorram erros de encaminhamento e desperdícios. A genética pode abreviar o período gasto na formulação de diagnósticos, reduzir o tempo médio de internação, antecipar a escolha

de tratamentos adequados, impedir ou minimizar possíveis seqüelas e, desta forma, reduzir os custos. Obviamente, poderá beneficiar toda a coletividade e agilizar o sistema de saúde como um todo (Albano, 1999).

As grandes conquistas da genética incluem diversos diagnósticos de síndromes, de cânceres de colo retal, rins, pâncreas, pulmões, mama, pescoço, boca, além do aconselhamento genético, e da engenharia genética. Conforme Braga e colaboradores (2004), a pouca ação de saúde pública no campo da genética suscita alguns questionamentos a respeito dos caminhos percorridos desde a produção do conhecimento científico adquirido, até a elaboração e a execução das políticas públicas voltadas para sua aplicação.

De acordo com Krauss-Silva (2004), “Será que as tecnologias têm sido usadas de forma racional, no sentido de tornar o sistema de saúde mais eficiente para o objetivo de proteger e recuperar a saúde da população?”.

Diante da constatação do quadro caótico em que o Sistema de Saúde Pública funciona, ofertando precariamente os serviços médicos básicos, apresentar discursos sobre a necessidade da oferta de serviços de genética, pode até parecer fruto de um imaginário difuso de pesquisadores que desconhecem os reais problemas enfrentados no panorama da saúde. Sem dúvida alguma, os geneticistas reconhecem que a implantação dos serviços em genética no SUS apresenta muitas dificuldades, entre elas, um investimento de alto custo. Entretanto, há de se colocar em evidência, que o papel do gestor é o de promover um estudo sistemático dos problemas, com o objetivo de propor soluções e definir prioridades; e o do geneticista é o de cobrar atitudes, baseado nos conhecimentos adquiridos ao longo de muitos anos de

pesquisas, e na necessidade de aplicação desses conhecimentos em benefício da população.

Uma vez que os recursos são escassos, legislador, executor e gestor de saúde, devem reforçar a atenção no momento da definição de prioridades. Os recursos devem ser administrados com competência, sem perdas e sem desvios. Se mantivermos deficiências na administração dos recursos, continuaremos mergulhados na inexistência de qualquer garantia do cumprimento do direito à saúde.

Um aspecto que não deve ser deixado de lado na reflexão sanitária é justamente, o que diz respeito à definição das prioridades nos investimentos do Estado, incluindo o estudo da destinação, alocação, distribuição e controle dos recursos financeiros dirigidos ao setor (Garrafa *et al.*, 1997).

Diante dos impedimentos e da escassez de recursos é necessário que os responsáveis estabeleçam uma mudança de mentalidade, envolvendo pré-disposição para reflexão e análise, compreensão de compromisso social, ponderação e competência para administrar. Obviamente, tudo isso requer o engendramento de idéias fundamentadas à consciência do que é necessário para uma vida digna, e, sobretudo do que é direito social.

A despeito da ineficiência e da fragmentariedade do SUS, este sistema, deveria cumprir um papel importante na prevenção de doenças e incapacidades, bem como na minimização de suas conseqüências, e do sofrimento delas decorrentes. Entretanto, nem sempre as políticas de saúde de um país atendem aos objetivos a que se destinam, sendo imprescindível, o posicionamento dos diferentes segmentos da população, diante das ações governamentais, para que o governo possa melhor conhecer e, apreciar uma determinada situação fática, bem como seus efeitos,

obtendo-se com isso, o subsídio necessário para que suas proposições sejam mais adequadas e atendam às necessidades populacionais (Albano, 1999).

As ações de saúde devem atender às necessidades da população, abreviando o sofrimento dos pacientes, e conseqüentemente, beneficiando toda coletividade. Obrigatoriamente, as políticas públicas devem estar voltadas para o bem social. É necessário uma efetiva avaliação do tipo de atendimento médico que está ao alcance da maioria dos cidadãos e qual o tipo de problema de saúde os aflige (Llerena, 2004).

Segundo Horovitz e colaboradores (2005), as enfermidades genéticas e os defeitos congênitos incidem significativamente na saúde da população e para a efetivação de um sistema de atenção voltado a essas enfermidades, deverá ser formulada política específica, de âmbito nacional, com a participação ativa do Ministério da Saúde. Segundo a SBGM – Sociedade Brasileira de Genética Médica, no início de 2004, um grupo de trabalho composto dos seguintes participantes: Victor Ferraz (SBGC / FMRP-USP); Jaime Brum (Rede Sarah / DF); Angelina Acosta (UFBA / Fiocruz); Cleide Borovik (SBG/ Einstein); Fernando Vargas (Inca); João Guerreiro (UFPA); Roberto Giugliani (UFRGS); Luanne Lima (CNPq); Alexandre Oliveira (CNPq); Helena Pimentel (SAS / MS); Isabel Cristina Santos (Decit/SCTIE/MS); Ana Paula Reche (Decit/SCTIE/MS); Maria Cláudia Brauner (Decit/SCTIE/MS), iniciou discussões referentes à elaboração e implantação de uma política de inclusão da genética clínica no SUS. O resultado das discussões culminou na elaboração de um documento oficial (versão preliminar), intitulado: *Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica*, o qual foi apresentado ao Ministério da Saúde para análise.

Esse documento apresenta uma proposta tendo como objetivo principal estruturar e fortalecer a Atenção em Genética Clínica no SUS, na perspectiva da promoção, prevenção e recuperação da saúde, com ênfase no cuidado continuado, humanizado e integral em saúde, visando à ampliação do acesso e a promoção da racionalização das ações de saúde, contribuindo, assim, para o aumento da resolutividade do sistema com segurança, qualidade, eficácia e eficiência.

Resumidamente, o documento consta dos seguintes tópicos: 1) Antecedentes, no qual é apresentado um breve relato da realidade das anomalias congênitas no Brasil, representando a segunda causa de mortalidade infantil; 2) Proposta de implantação, no qual são apresentados: 2.1) *objetivos da política*, constituindo-se como componentes a atenção básica e atenção especializada; 2.2) *planejamento e distribuição dos serviços*, no qual as Secretarias Estaduais da Saúde deverão estabelecer planejamentos regionais; 2.3) *estruturas assistenciais*, referentes à oferta de serviços de aconselhamento genético e de apoio a diagnósticos laboratoriais; 2.4) *parâmetro de ofertas de serviços dos Serviços e Centros de Referência*, no qual são definidos os parâmetros para as ações diagnósticas e terapêuticas; e 2.5) *parâmetros de distribuição demográfica para as unidades de assistências e os centros de referência em genética clínica*, no qual são apresentadas as estimativas populacionais e os parâmetros para a distribuição dos serviços.

Em resposta a essa Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica, o CONASS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde, emitiu uma Nota Técnica, datada de 05/2007, apresentando uma análise desfavorável, destacando-se: 1) a concentração da especialidade genética na região Sudeste do país; 2) a falta de clareza na redação da proposta; 3) a falta de recursos para a oferta dos serviços; 3) a

falta de profissionais especialistas no país (somente 156 médicos geneticistas, sendo 128 na região Sul e Sudeste); 4) aumento da demanda se os serviços forem implantados; 5) a necessidade de vinculação do atual programa de triagem neonatal à proposta apresentada; e 6) falta de regulamentação para fornecimento de suplementos alimentares nos tratamentos dos diagnósticos de Erros Inatos do Metabolismo. O documento é concluído com as seguintes sugestões de encaminhamento: reformulação do texto do documento, melhorando a redação e incluindo à proposta os demais programas e ações já implantados (saúde da mulher, planejamento familiar, saúde da criança, saúde mental, entre outros); avaliação e previsão de novos recursos; apresentação de formas de organização da assistência para os estados e regiões que não dispõem de geneticistas; incorporação à proposta da avaliação do programa de triagem neonatal; e formas de implantação da política de regulamentação do fornecimento de suplementos alimentares.

Atualmente, o grupo continua com os trabalhos de alteração e reformulação da proposta da implantação política, somados à avaliação e incorporação de sugestões advindas de participantes/sócios, pela nova ferramenta recém implantada no site da SBGM (<http://www.sbgclin.org.br>), denominada Lista de Discussões. A participação é de acesso exclusivo aos sócios da SBGM e é fundamental para a formulação das alterações do novo documento.

É inacreditável, como notamos uma pré-disposição à incapacidade ou à intolerância reflexiva por parte dos gestores de saúde, ao estabelecerem alto nível de complexidade quando tratam da avaliação da disponibilidade dos serviços em genética na rede pública. Nota-se uma deliberada resistência por parte dos gestores ao tratarem o conjunto de propostas apresentadas, como um “pacote desfavorável”. Não parece



existir uma responsabilidade de compromisso administrativo que motive uma ponderação para analisar os itens de forma isolada. Não podemos negar que os problemas enfrentados na saúde pública sejam bastante complexos, porém o abandono psicológico-administrativo não parece ser a melhor saída.

Contudo, mesmo diante dessa deliberada resistência, não podemos deixar de emitir um grito pela dignidade das pessoas doentes. Trata-se de resgatar-lhes o direito a uma melhor qualidade de vida, assegurar-lhes condições básicas de tratamento. Em outras palavras, fazer com que os gestores compreendam que o sofrimento dos doentes é intolerável e que relembrem que o SUS foi criado com a obrigação de prestar atendimento médico em qualquer especialidade.

Na prática, é essa consciência de obrigação que deveria prevalecer na administração da saúde, entretanto, não é exatamente isso que constatamos, uma vez que os gestores problematizam a questão da oferta dos serviços de genética a um nível insolúvel, objetivando talvez, arremessar os geneticistas a um total desânimo e, conseqüentemente, à desistência de levarem suas propostas a frente.

Obviamente, a desistência da tentativa de aplicação dos conhecimentos adquiridos, jamais poderia acontecer por parte dos geneticistas, primeiro porque seria uma resposta de igual ineficiência profissional como a dos gestores, segundo porque os longos anos de pesquisas financiadas escoariam para o ralo, e, principalmente, porque a população sofreria as trágicas conseqüências desse “fogo-cruzado” de descaso.

Uma questão importante a ser colocada é se a função dos gestores está em ajudar a propor soluções, e garantir o direito à Constituição, ou pretender impedimentos?

Há de se reconhecer novamente que a declarada falta de recursos, impõe-se como o principal entrave para o desenvolvimento de políticas públicas adequadas, entretanto, muitas vezes, paradoxalmente, caracteriza-se de forma positiva, quando usada como um escudo para os descompromissados gestores justificarem a permanência do caos, negarem as propostas de inovação e impedirem projetos de reestruturação.

Se tomarmos como exemplo a Nota Técnica, emitida pelo CONASS, em resposta à *Política Nacional de Atenção Integral em Genética Clínica*, fica evidente o despreparo, aliado ao descompromisso social e à falta de boa vontade por parte dos gestores, pois, o documento destaca quase que em sua totalidade, somente apontamentos impeditivos, baseados na falta de recursos, na falta de profissionais, na falta de regulamentações e em todas e quaisquer outras faltas existentes.

Podemos afirmar que nos encontramos terrivelmente abatidos por uma indignação, frente a um sistema, intrinsecamente enfermo, que detém por direito de poder (?), discursos meramente teóricos, cheio de delongas, caminhando em direção contrária ao doente que o procura na tentativa de que seja amenizado de alguma forma o seu sofrimento. Obviamente, o SUS acaba por se tornar alvo de críticas, devido ao desconforto, e ao desagrado que provoca, quando alguém necessita de seus serviços.

Conforme descrevemos no capítulo anterior, a Síndrome do X Frágil é uma doença que representa um problema de saúde pública grave, e que merece atenção especial. Não há dados estatísticos da prevalência da doença no Brasil, entretanto, nos Estados Unidos, entre 2004 e 2005, *The National Fragile X Foundation* (organização americana fundada em 1984 e que se constitui como a Associação líder a nível mundial no apoio e combate a SXF) financiou uma análise detalhada de todos os

estudos frágeis sabidos da prevalência da SXF, a ser realizada por um notável estatístico, Doutor Laurel Beckett em Davis UC, Califórnia. Um sumário dessa análise foi publicado no jornal trimestral da fundação em setembro 2005, onde foram caracterizados os aspectos gerais da doença (Beckett *et al.*, 2005) de modo a se fazer reconhecer que se trata de uma doença grave e que precisa de tratamento. Em termos de saúde pública, a doença implica em alto custo econômico e social, e tão importante quanto a magnitude do gasto, é a forma de organização do sistema de saúde e suas condições de acesso (Zucchi *et al.*, 2000).

Em relação ao diagnóstico molecular da SXF é importante afirmar que se trata de uma questão de total interesse público, pois, como foi afirmado, a doença é um distúrbio hereditário que causa retardo mental e com a prevalência com alto risco de repetição na irmandade, portanto, é bastante evidente que as gerações futuras poderão estar comprometidas. O diagnóstico definitivo é importante para as gerações atuais e as futuras, pois é sempre possível tomar medidas preventivas quando se pode prever o aparecimento da doença, e conseqüentemente, oferecer melhora na qualidade de vida dos portadores e dos familiares.

Informações e aconselhamento genético podem prevenir o nascimento de crianças afetadas por doenças graves e indicar mudanças nos hábitos de vida, dietas adequadas e exames mais freqüentes. O diagnóstico molecular para SXF, quando acompanhado de um aconselhamento genético, contribui significativamente para a reflexão de um casal ao planejar filhos, preparando-o, para compreender as causas que podem levar seus filhos a nascerem propensos à deficiência mental e com os comprometimentos físico e comportamental. A oferta desse serviço, portanto, ajudaria a família a compreender e superar o impacto do nascimento de uma criança com

problemas de cognição que certamente poderão comprometer sua comunicação com o mundo.

No capítulo anterior, destacamos que a SXF tem tratamento prescrito, por diversas intervenções terapêuticas, com respostas bastante eficientes, e que, comprovadamente, atenuam os sinais clínicos, favorecendo o desenvolvimento de modo integral das pessoas afetadas, amenizando o sofrimento destas, e de seus familiares. A qualidade de vida de uma criança afetada gravemente pela SXF não consiste apenas em sobrevivência, mas muito pelo contrário.

Podemos ressaltar também, que o diagnóstico definitivo da SXF, permite que famílias evitem desperdícios decorrentes da realização inadequada de exames inespecíficos. Tais benefícios justificam o investimento necessário para que esse tipo de serviço seja oferecido pelo SUS, resultando num saldo final extremamente positivo.

A maioria da população não tem acesso aos serviços preventivos e assistenciais básicos, e somente uma minoria dispõe de recursos para diagnósticos e tratamentos em serviços privados (Albano, 1999). O diagnóstico da SXF é oferecido pelos laboratórios privados em diversos estados do país, sendo amplamente divulgado como um diagnóstico conclusivo, e de grande importância para as pessoas que apresentam um quadro sugestivo da doença. Posto isto, é indiscutível que o diagnóstico é essencial para toda a população, e não somente para uma minoria que dispõe dos recursos para pagar o exame.

Destacamos abaixo, alguns laboratórios privados que oferecem o diagnóstico, a um custo superior em relação ao valor de um salário mínimo (Tabela I).

**Tabela I.** Preços de diagnósticos moleculares da SXF oferecidos por alguns laboratórios privados

LABORATÓRIOS PRIVADOS		Técnica PCR ♂	Técnica PCR ♀	Técnica SB ♂ (Southern Blotting)	Técnica SB ♀ (Southern Blotting)
<b>PRÓ-LAB</b> São Paulo - SP (011) 3685-4003	<b>Contato</b> Sra. Ana Paula	R\$ 495,00	R\$ 495,00	---	---
Laboratório <b>GENE</b> Belo Horizonte - MG (031) 3284-8000	<b>Contato</b> Sra. Kelly	R\$ 490,00	---	---	R\$ 1.450,00
<b>HERMES PARDINI</b> Belo Horizonte - MG (011) 3228-6200	<b>Contato</b> Sra. Daniela	R\$ 610,00	R\$ 610,00	---	---
<b>GENETIKA</b> Curitiba - PR (011) 3228-6200	<b>Contato</b> Sra. Juliana	R\$ 1.740,00	R\$ 1.740,00	---	---

Obviamente, que o alto custo praticado pelos laboratórios privados, está fora da realidade da maioria das pessoas que necessitam do diagnóstico e a população, portanto, permanece condenada a enfrentar o sofrimento da doença sem qualquer tipo de tratamento e sem qualquer apoio por parte do Governo.

É absolutamente revoltante, que a rede pública não ofereça o serviço, mesmo o exame sendo considerado imprescindível para fins da correta avaliação da constatação da doença e para se decidir sobre a possibilidade de tratamentos que podem melhorar a qualidade de vida dos doentes. Os gestores da saúde devem empreender investigações sistemáticas e rigorosas acerca da necessidade da implementação do diagnóstico na rede pública, e finalmente, apresentar uma ação efetiva como benefício à sociedade, pois já está bastante evidente que o sofrimento das

pessoas com a SXF precisa ser atenuado, e que o governo, por direito dos cidadãos, deve garantir-lhes o atendimento.

Vale lembrar, que os sintomas da SXF foram revelados em 1943, as bases genéticas elucidadas em 1960, a identificação do sítio frágil em 1969, a publicação na imprensa médica em 1970, em 1980 os especialistas se ocupavam das novas elucidções, e em 1991 a mutação responsável pela síndrome foi descoberta.

Essa breve cronologia revela que pesquisadores estão dedicados a minimizar os sintomas da SXF há pelo menos 40 anos e que, ao longo desse longo período, se ocuparam em elucidar as bases genéticas da SXF, a buscar recursos para desenvolver suas pesquisas, e a ocupar horas de sono, imbuídos na crença de que os resultados seriam oferecidos à população como um grande benefício.

Os pesquisadores não querem somente ter seus trabalhos publicados em revistas “Qualis A”, mas sim, a aplicabilidade dos resultados decorrentes dos estudos realizados. Infelizmente, existem inúmeros trabalhos de excelente qualidade empoeirados nas bibliotecas, e o resultado desses trabalhos não deveria estar separado da vida da sociedade, mas sim, resolvendo seus problemas. Cabe novamente, realçarmos o despreparo técnico dos gestores da saúde, bem como as disputas de poder que quebram a continuidade da aprovação e aplicação dos projetos.

A despeito dessa condição paralisante com que o Governo administra a saúde pública, devastando o entusiasmo dos pesquisadores em ver a aplicabilidade dos seus conhecimentos; os avanços continuam, e se consagram na genética clássica, na oncogenética, na neuropsiquiatria genética, em tratamentos com enzimas modificadas para erros inatos do metabolismo, tratamentos de leucemias, envolvimento de genes com cânceres e risco familiar, entre vários outros.

Nos dias de hoje, é absolutamente possível diagnosticar com precisão um grande número de doenças, e também indivíduos assintomáticos, a partir de uma simples coleta de sangue, isto é, sem exames invasivos ou internações, pois diversas ferramentas moleculares foram desenvolvidas sobre os mecanismos moleculares envolvidos com desencadeamento das doenças.

Sabemos que o progresso científico-tecnológico representa um enorme impacto positivo sobre o bem estar social. Sendo assim, a administração da saúde deve se pautar na racionalização de medidas de ordem prática que visem o devido aproveitamento dessas oportunidades tecnológicas.

De acordo com Braga e colaboradores (2004), se num determinado contexto faltavam o conhecimento científico e o desenvolvimento tecnológico, a seguir, quando esses avanços estão disponibilizados, outros requerimentos, agora do campo das políticas públicas, irão se impor, atuando como fatores determinantes da persistência do atraso na aplicação prática dos conhecimentos adquiridos.

Certamente, mais pesquisas serão desenvolvidas e novas ferramentas moleculares estarão disponibilizadas num futuro próximo para diagnóstico e tratamento de várias outras patologias de origem genética. Portanto, é fundamental procurar mecanismos de interligação entre universidades, centros de pesquisa, indústrias e Estado para fornecer à sociedade, condições melhores de serviços de saúde.

É bastante evidente, que conhecimento e tecnologia para o diagnóstico e o tratamento da SXF já se encontram disponibilizados, pois é de ampla divulgação que os diagnósticos são oferecidos pela rede de saúde privada, e trazem enormes benefícios à vida prática das pessoas que podem pagar pelos serviços.

Já elucidamos que devido ao fator genético envolvido na SXF, há freqüentemente um risco aumentado de que a condição se repita nos filhos de pais portadores, portanto, a população em fase reprodutiva necessita reconhecer medidas preventivas e a saúde pública tem a responsabilidade de prestar serviços que viabilizem essa prevenção.

A saúde pública marcha em direção contrária à triste realidade vivida pelas pessoas doentes, pois se encontra, mergulhada em afirmações platônicas (mundo das idéias), esperando de forma incondicional os recursos serem suficientes para viabilizarem os serviços que são essenciais para a população.

Sabemos que os recursos nunca serão suficientes para resolver todos os problemas, e é um erro primário dos gestores da saúde esperarem os cofres cheios de dinheiro, para promoverem o milagre da distribuição.

A grande responsabilidade dos profissionais que administram a saúde consiste em pensarem soluções que possibilitem o maior número de serviços possíveis, dando prioridade àqueles em que o conhecimento esteja elucidado, e as ferramentas já disponibilizadas, pois diversos trabalhos científicos de excelente qualidade foram realizados, e os pesquisadores aguardam a população se utilizar desses novos benefícios.

Não é possível que a saúde pública se mantenha negligente ao dificultar a aplicabilidade dos conhecimentos e das tecnologias em benefício da população, desconsiderando o custo elevado de financiamentos envolvidos nas pesquisas e desmerecendo o árduo trabalho de muitos anos dos pesquisadores.

Afinal, para quê desenvolver tantas pesquisas se os resultados do conhecimento adquirido não podem ser aplicados? Para quê desenvolver tanta



tecnologia confiável se não é repassada à população? Para que desenvolver testes genéticos para diagnósticos se o SUS não cobre os custos dos serviços à população pobre?

A comunidade científica e a sociedade já reconhecem claramente que as pessoas portadoras de doenças genéticas precisam de cuidados especiais e que a saúde pública trata com descaso as necessidades dessas pessoas. Diante as essas necessidades não atendidas, Fundações são criadas por familiares de pessoas doentes com o objetivo social de divulgarem a temática à sociedade, aumentarem o conhecimento, e estimularem a investigação sobre a síndrome.

As Fundações, geralmente são entidades filantrópicas, sem fins lucrativos, que promovem eventos, intercâmbios de informações, além de oferecerem apoio e orientações aos familiares, através de projetos desenvolvidos por equipes de profissionais de todas as áreas, que atendem os pacientes, de modo a melhorarem a qualidade de vida dos indivíduos doentes, conforme destacado abaixo na Tabela II.

**Tabela II.** Fundações e Associações de Apoio à Síndrome do X-Frágil no Brasil e no Exterior

<b>Descrição</b>		
<b>NO BRASIL</b>		
Porto Alegre - RS	Fundação Brasileira da Síndrome do X-Frágil	<a href="http://www.xfragil.com.br">www.xfragil.com.br</a>
São Paulo - SP	Associação da Síndrome do X-Frágil do Brasil - SP	<a href="http://www.xfragil.org">www.xfragil.org</a>
Florianópolis - SC	Associação Catarinense da Síndrome do X-Frágil	<a href="http://www.neurogene.floripa.br/xfragil">www.neurogene.floripa.br/xfragil</a>
Rio de Janeiro	Associação do X-Frágil do Rio de Janeiro	<a href="http://www.xfragil-rj.com.br">www.xfragil-rj.com.br</a>
<b>NO EXTERIOR</b>		
Alemanha	Interessengemeinschaft Fragiles-X	<a href="http://www.frax.de">www.frax.de</a>
Bélgica	Association X-fragile Belgique	<a href="http://www.x-fragile.be">www.x-fragile.be</a>
Espanha	Federação Espanhola da Síndrome do X frágil	<a href="http://www.nova.es/xfragil">www.nova.es/xfragil</a>
Estados Unidos	The National Fragile X Foundation	<a href="http://www.FragileX.org">www.FragileX.org</a> - <a href="http://www.NFXF.org">www.NFXF.org</a>
Estados Unidos	FRAXA - Research Foundation	<a href="http://www.fraxa.org">www.fraxa.org</a>
Europa	Association X-fragile Europe	<a href="http://www.x-fragile.eu">www.x-fragile.eu</a>
Canadá	Fragile X Research Foundation of	<a href="http://www.fragil-x.ca">www.fragil-x.ca</a>
França	Associação Nacional da Síndrome do X frágil	<a href="http://www.multimania.com/xfralegoeland">www.multimania.com/xfralegoeland</a>
França	Association des "X fragile (France)	<a href="http://www.xfragile.org">www.xfragile.org</a>
Itália	Associazione Italiana Síndrome X-Fragile	<a href="http://www.xfragile.it">www.xfragile.it</a>
Portugal	Associação Portuguesa da Síndrome do X-Frágil	<a href="http://www.xfragil.org.pt">www.xfragil.org.pt</a>
Reino Unido	The Fragile X Society	<a href="http://www.fragilex">www.fragilex</a>

As Fundações são as grandes salvadoras da população carente, pois criam um espaço de solidariedade e cooperação mútua, beneficiando todos os que vivem o problema da doença e que encontram na saúde pública as portas fechadas. Porém, mesmo cuidando da saúde das pessoas afetadas com amor e responsabilidade, assumindo tratamentos terapêuticos, e desenvolvendo projetos sociais, não deixam de propor medidas legislativas que garantam os direitos das pessoas portadoras da SXF.

É importante deixar bem claro que, teoricamente, tanto o diagnóstico conclusivo da SXF, bem como o tratamento da doença, deveriam ser de total responsabilidade do Governo.

A realidade é que essas Fundações executam, na prática, o serviço que não é feito pelo Governo, e desta forma, colaboram significativamente na melhora das pessoas portadoras e de seus familiares. Entretanto, o Governo não deixará de ser cobrado pela população e pelos geneticistas que acreditam na importância da efetivação do diagnóstico molecular no SUS.

Geneticistas competentes, preocupados com a saúde da população, não se manterão no silêncio e na estagnação, pois mesmo padecendo da falta de recursos, continuarão desenvolvendo pesquisas científicas com entusiasmo, acreditando que o país necessita alcançar status em relação aos países do primeiro mundo, e aproveitar dos benefícios alcançados com o desenvolvimento de novas tecnologias, uma vez que estas, é que se revelam como solução dos problemas que afetam a população.

O SUS, regido pelo princípio de integralidade, tem como dever, realizar todas as ações necessárias para a promoção, proteção e recuperação da saúde de todos, entretanto, só poderá cumprir com esse compromisso, quando realmente incorporar as tecnologias já existentes, promover campanhas de fatores de riscos genéticos, orientar sobre formas de transmissão, disponibilizar exames e avaliações genéticas, entre outros serviços.

Há muito que se fazer em genética na saúde pública em benefício da população, e cabe ao Governo, dirimir os entraves burocráticos, incentivar a formação de profissionais geneticistas, e criar as leis para controle do uso das tecnologias disponíveis. Enfim, cumprir com o compromisso social de promover a saúde a todos.

## **Conclusão**

O progresso científico nos fez acreditar que a vida das pessoas se tornaria mais feliz e, principalmente, que a irrefreável trajetória em direção à morte seria menos penosa. Afinal, as descobertas científicas na área da saúde são a prova cabal do avanço do conhecimento que provido de alta tecnologia, através de ferramentas moleculares de diagnóstico, trouxe uma excelente qualidade de vida às muitas pessoas portadoras de doenças genéticas e outras diversas doenças.

Entretanto, não há como não ser abatido por um desencantamento quando se constata que milhares de pessoas doentes, ainda estão em condição de total abandono pela saúde pública, que marcha em passos "va-ga-ro-sos" em relação ao conhecimento adquirido pelos competentes cientistas ao longo da história.

Não é necessário dar uma prova de existência daquilo que já é verdadeiro e, portanto, uma vez constatada a possibilidade real de oferecer tratamento eficiente às pessoas doentes, e conseqüentemente, promover melhoria ou recuperação para que elas possam regressar à comunidade e retomarem suas vidas normais, só resta apelar para consciência dos gestores em saúde, acusando-os de geradores de angústia, e detentores de ingenuidade, na medida em que a saúde pública está em risco e sem segurança, arremessando ao abismo o real exercício de suas atividades que é o de promover Saúde.

A modernidade não deveria jamais se individualizar na forma de sociedade burguesa, porque as pessoas doentes são apenas vítimas do destino determinado por aqueles que nada fazem por elas.

**“O fazer deve coincidir com o saber servir-se daquilo que se faz”**  
Platão

## Referências Bibliográficas

1. Abbagnano, N. Dicionário de Filosofia. São Paulo: Ed. Mestre Jou, 2ª ed. 1982; 415.
2. Acevedo AM, Capote RF, Mecías LAG, Castilho DM. Diagnóstico molecular del Síndrome X Frágil en un grupo control y miembros de 3 familias afectadas. Hospital Clínicoquirúrgico Hermanos Ameijeiras. Revista Cubana de Pediatría. 1996; 68(1).
3. Acot, Pascal. A Dupla Revolução da Dupla Hélice. Ciência e Ambiente. DNA 50 anos. UFSM. 2003.
4. Albano LMJ. Importância da genética no serviço público: relato da extinção de um setor de genética no Município de São Paulo, Brasil. *Rev Panam Salud Publica*. 2000; 7(1): 29-34.
5. Alegrias AH, Rengifo LR. Comparación de las distribuciones de los alelos del gen FMR1 en una población y una población con alteraciones cognitivas, *Rev. Mes. Risaralda*. 2002; 8(2).
6. Almeida A. Filosofia e ciências da natureza. Alguns elementos históricos Ensaio de Filosofia da ciência. UFSM. <http://www.cfh.ufsc.br/~wfil/textos.htm>. Acessado em 18.9.2007.
7. Almeida, DF. História de um sucesso e duas tragédias. *Revista Ciência Hoje*. 2003; 192(1).
8. Andery, MA. Para compreender a ciência: uma perspectiva histórica. Rio de Janeiro: Ed. Espaço e Tempo, 5ª ed. 1994; p.p. 174.
9. Araújo CAA. A Ciência como Forma de Conhecimento. Escola de Ciência da Informação, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. *Ciências e Cognição*. 2006; 8: 127-142.
10. Aristóteles. *Metafísica*. Porto Alegre: Editor Globo. Biblioteca dos Séculos.

11. Avelino JCS. Mitos Telúricos, Dominação Celeste. SGC/UCG IFTEG. Revista Fragmentos de Cultura. 2001; 11(1): 11-32.
12. \_\_\_\_\_. O Homem e a Natureza. SGC/UCG IFTEG. Revista Fragmentos de Cultura. 1997; 27(7): 179-198.
13. Baioni, JEM. Reportagem: A noção Atual de Ciência. Revista Click Ciência. Editoria: UFSCar. 3(1) 2007.
14. Barbato, IT. Avaliação de Estratégia Terapêutica pela Ingestão de um Conjunto de Aminoácidos em Portadores da Síndrome do X Frágil: Estudo Clínico e Neuroquímico. Tese de Dissertação de Mestrado - Universidade Federal de Santa Catarina. 2006.
15. Bassalo, JMF. Nascimentos da Física. BBE Física. 1995; 17(4).
16. Beckett L, Oilu AY. The Impact of Fragile X: Prevalence, Numbers Affected, and Economic Impact A White Paper Prepared for the National Fragile X Foundation. Division of Biostatistics, School of Medicine University of California, Davis, 2005.
17. Benevides R, Passos E. A humanização como dimensão pública das políticas de saúde. Ciência & Saúde Coletiva. 2005; 10(3): 561-571.
18. Bertone, AA. As idéias e as práticas: a construção do SUS. Dissertação de Mestrado. Instituto de Medicina Social. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2002.
19. Boy R, Correia SP, Llerena CJ, Ferreira MCM, Pimentel GMM. Síndrome do X Frágil. Estudo caso-controle envolvendo pacientes pré e pós-puberais com diagnóstico confirmado por análise molecular. Rev. Arq Neuropsiquiatria, 2001; 59(1): 83.
20. Braga C, Albuquerque MFM, Moraes HM. A produção do conhecimento científico e as políticas de saúde pública: reflexões a partir da ocorrência da filariose na cidade do Recife, Pernambuco, Brasil. Cad. Saúde Pública. 2004; 20(1).

21. Brasil, Constituição da República. Título VIII da ordem social; capítulo II da seguridade social; seção II da saúde; artigo 196.. São Paulo: Editora Atlas; 7a ed.1988; p. 120-121.
22. Brunoni D. Genetic Counseling. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2002; 7(1). [www.scielo.br/scielo](http://www.scielo.br/scielo). Acessado em 24/11/2007.
23. Calazans, DJ. Tempo ou Não-Tempo? Um estudo acerca da experiência de tempo e o não-tempo da Experiência. Dissertação de Mestrado. Pontifícia da Universidade Católica do Rio de Janeiro. 2006.
24. Campos TCP. *Psicologia hospitalar: a atuação do psicólogo em hospitais*. São Paulo: EPU, 1995.
25. Candeias, JAN. A engenharia genética. *Saúde Pública*. 1995 25(1); p.3-10.
26. Carvalho, AM. *Aprendendo Metodologia Científica*. São Paulo: Editor O Nome da Rosa, ed. 1ª, 2000; p.p. 14.
27. Carvalho, Martha. *Síndrome do X-Frágil – Guia para Famílias e Profissionais*. Ribeirão Preto: SBG 2003.
28. Carvalho, MG. *Os Novos Medicamentos da Medicina Molecular: Proteínas Recombinantes*. São Paulo: Página. 2005; p.p. 47.
29. Castiel LDA. *Molecular Public Health? Cadernos de. Saúde Pública*. Rio de Janeiro. 1994 10 (3): 285-319.
30. Cervo, AL, Bervian PA, *Metodologia Científica*. São Paulo: Makron Books, 4ª ed. 1996; p.p.7.
31. Chauí, M. *Convite à Filosofia*. São Paulo: Ática, 13ª ed. 2003.
32. Chipkevitch, E. *Avaliação clínica da maturação sexual na adolescência*. Artigo de Revisão. *Sociedade Brasileira de Pediatria Jornal de Pediatria* 2001. 77(2) p.135.

33. Chong Ae Kim. O pediatra e o aconselhamento genético. *Revista Pediatra*. 2005; 27(1).
34. Clark, OACC, Araújo A. A pesquisa. *Pesquisa Brasileira*. 2003; 17 (1): 67-69.
35. Cotrim, Gilberto. *Fundamentos da Filosofia. Ser, Saber e Fazer*. São Paulo: Ed. Saraiva, 1997.
36. Curry CJ, Stevenson RE, Aughton D. et al (1997) Evaluation of mental retardation: Recommendations of a consensus conference: American College of Medical Genetics. *Am L Med Genet*. 72: 468-477.
37. Descartes R. *Discurso do Método*. São Paulo: Editora Nova Cultural. 1996; p.33.
38. Diniz D. *Admirável Genética Nova*. Brasília: Letras Livres, 1a ed. 2005.
39. Durant, W. *Nossa Herança Clássica*. In: *A história da civilização*. Rio de Janeiro: Editora Record, ed. 2<sup>a</sup>, 1966.
40. Elias PE. Estado e Saúde: os desafios do Brasil contemporâneo. *São Paulo em Perspectiva*, 2004. 18(3): 41-46
41. EDIT. A descoberta do DNA e o projeto genoma. *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2005; 51(1). [www.scielo.br/scielo](http://www.scielo.br/scielo). Acessado em 28/09/2007.
42. Eliade M. *Aspectos do Mito*. Lisboa: Edições 70. 1989; p.12 - 13.
43. Farah SB. *Terapia Gênica: Consertando o gene. I DNA Segredos e Mistérios*. São Paulo: Savier, 1997; p.141, 1997.
44. Feitosa H, Krieger MF. O futuro da epidemiologia genética de características complexas. *Ciênc. saúde coletiva*. 2002; 7(1): 73-83.
45. Francelin, MMS. Science, common sense and scientific revolutions: resonances and paradoxes. Brasília: 33(3). 2004. Disponível em: [www.scielo.br/scielo](http://www.scielo.br/scielo). Acesso em: 26/09/07.



46. Fu YH, Kohl DPA, Pizzuti A, et al. Variation of the CGG repeat at the fragile X site results in genetic instability; resolution of the Sherman paradox. *Cell* 1991; 67:1047-1058.
47. Garcia, ES, Chamas CI. Genética molecular: avanços e problemas. *Cadernos de. Saúde Pública*. 1996; 12(1); 103-107.
48. Gardini, A. Reportagem: A descoberta da estrutura do DNA. *Revista Eletrônica de Jornalismo Científico ComCiência*. 2003; 41(1).
49. Gardner, R.J.M, Sutherland, GR. Pregnancy loss and infertility. In: *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. Oxford University Press. Oxford, p.311-331, 1996.
50. Garrafa V, Oselka GDD. Saúde Pública, bioética e equidade. In: *Congresso Brasileiro De Saúde Coletiva. Águas de Lindóia*. 1997: 59-67.
51. Gattas GJF, Segre M, Wunsch FV Victor. Genética, biologia molecular e ética: as relações trabalho e saúde. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2002; 7(1): 159-167.
52. Glover G, Bernabé MJ, Carbonell P. Diagnóstico del síndrome X frágil. *Genética Molecular*. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España. Centro de Bioquímica y Genética Clínica Neurología. 2001; 33(1); p. 6-9
53. Goldenberg, Samuel. Ferramentas de análise molecular e os agentes das grandes endemias. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2002; 7(1): 43-47.
54. Gonçalves A, Silva NN. Epidemiologia genética: epidemiologia, genética ou nenhuma das anteriores? *Cad. Saúde Pública*. 1990; 6(4): 369-384.
55. Gragnani M. O Significado do Mito. Associação Palas Athena do Brasil. *Revista Thot*. 1982; 26(1): 24-28.
56. Guerrante, RS. *Transgênicos: uma visão estratégia*. Rio de Janeiro: Interciência. 2003; p.147.

57. Hagerman, RJ. et al. Girls with fragile X syndrome: physical and neurocognitive behaviors of preschool-aged males with fragile X. Status and outcome. *Pediatrics*. Springfield. 1992; 89(3). p. 395–400.
58. \_\_\_\_\_. Fragile X syndrome. In: *Neurodevelopmental disorders: Diagnosis and treatment*. New York: Oxford Univ.Press. 1999. p. 61-132.
59. \_\_\_\_\_. Guidelines of care in fragile X syndrome. *The National Fragile X Foundation File*. 2001. p. 79-85,
60. Hassum PAF, Silva IDC, Verreschi, ITN. O Espectro Das falências ovarianas ligadas ao cromossomo X. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2001; 45(4); 339-342.
61. Heer, F. *História das Civilizações*. Lisboa: Arcádia. 1968.
62. Hobsbawm, EJ. A contribuição de Karl Marx para a historiografia. In: Blackburn, Robin. *Ideologia na ciência social*. Rio de Janeiro: Paz e Terra. 1982; p. 253.
63. Horovitz DDG, Cardoso MHCA, Llerena JC *et. al.* Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: características do atendimento e propostas para formulação de políticas públicas em genética clínica. *Cad. Saúde Pública*. 2006; 22(12): 2599-2609.
64. \_\_\_\_\_. Birth defects and health strategies in Brazil: an overview. *Cad. Saúde Pública*. 2005; 21(4): 1055-1064.
65. Hundscheid RDL y cols. Increased serum FSH in female fragile premutation carriers with either regular menstrual cycles or on oral contraceptives. *Human Reproduction* 2001; 16: 457-462.
66. \_\_\_\_\_. Hundscheid RD y cols. Imprinting effect in premature ovarian failure confined to paternally inherited fragile X premutations. *Am J Hum Genet* 2000; 66:413-8.
67. Husny AS, Fernandes C, Coelho M. Erros inatos do metabolismo: revisão de

- literatura. Revista de Medicina. 2006; 20(2): 41-45.
68. Jorde LB. Medical Genetics, 2nd ed. 2000, with permission from Elsevier Science. Site:<http://geneticsmodules.duhs.duke.edu> Acessado em 17/03/2008.
  69. Jorde, LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL. Bases e História. In Genética Médica. São Paulo: Elsevier 2004.
  70. Kosminsky, EA. A História da Idade Média. Editorial Vitória. 1960.
  71. Krauss-Silva L. Technology assessment in health care: methodological and operational questions. Cad. Saúde Pública. 2004; 20(1).
  72. Lakatos, E.M., Marconi, M. Metodologia Científica. São Paulo: Editora Atlas. 1986.
  73. Lima IVM. Repetições CAG: candidatos na gênese das psicoses funcionais. Rev. Bras. Psiquiatria. 1999; 21(2): 23-26.
  74. Lima, JLO, Louro APS, Lúri DL. Medicina em Perspectiva. Biochips: Pesquisa & Prática Médica - RSBC. 1999; 2(7): 12-15.
  75. Llerena JC, Santa-Rosa AA, Correia P. *et al.* Investigação do retardo mental e doenças genéticas a partir de um estudo transversal em escolas do Estado do Rio de Janeiro. Epidemiologia. SUS. 2000; 9(24); p.251-262.
  76. Llerena JC. A Genética Médica nas Interfaces da ciência, ética e sociedade. FIOCRUZ, RJ. 2004.
  77. Maddalena A, Richards CS, Mcginniss MJ, Brothman A, Desnick RJ, Grier RE, Hirsch B, Jacky P, Mcdowell GA, Popovich B, Watson M, Wolff DJ. Technical standards and guidelines for fragile X: the first of a series of disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics. Quality Assurance Subcommittee of the Laboratory Practice Committee. Genet Med. 2006; 3(3); p.200 – 205.

78. Marcolin, N. A vida em forma de saca-rolhas. Revista de Pesquisa Fapesp. Edição Impressa. 2003; 83(1).
79. Marcondes D. Iniciação à História da Filosofia. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Editor, 7ª ed. 1997.
80. MARTIN, J. P. e J. BELL Kage. Journal of A pedigree of mental defect showing sex-link Neurology, Neurosurgery and Psychiatry 1943; 6(1); p.154.
81. Martinhago, CD, Oliveira, Canas RM, Canas MCT. Determinação precoce do sexo fetal pela análise do DNA no plasma materno. Rev. Bras. Ginecologia. Obstetrícia. 2006; 28(3); 190-194.
82. Martins AJ, Cardoso MHCA, Llerena JC. Em contato com as doenças genéticas. A norma e a razão como tradições culturais presentes no discurso de profissionais médicos do Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil Cad. Saúde Pública. Reio de Janeiro. 2004; 20(4).
83. Metzger, IF, Souza DC, Santos ET. Farmacogenética: princípios, aplicações e perspectivas. 2006; 39 (4); p. 515-21.
84. Mínguez MIT. Síndrome X Frágil. Fallo Ovárico Prematuro (FOP). Manifestaciones clínicas en las mujeres con premutación In Libro de consulta para familias y profesionales. Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético. 2006.
85. Mitch Y. Curlis, H. R. Slater, T. Burgess, K. C. Kirkby, A. Carmichael, K. D. Heading e D. Z. Loesch. FMR1 alleles in Tasmania: a screening ell, R. J., J. J. Holden, C. Zhang, Study of the special educational needs population. Clin Genet. 2004. 67(1); p.38-46.
86. Moore, J. A. Science as a Way of Knowing - Genetics. *Amer. Zool.* 1986; 26: 583-747.
87. Moreira ES, Orabona GM, Takahashi V, Vadsz E, Biason LM, Rosenberg R,

- Araújo CA, Abe K, Morgante AV, Passos-Bueno MR. Análise do gene FMR1 e Cromossômica em Pacientes Brasileiros com Autismo. Centro de Estudos do Genoma Humano. Departamento de Biociências, USP. SEPIA. Instituto de Psiquiatria. HC-FMUSP. São Paulo. 1999.
88. Moreira, AS. As Universidades e os Franciscanos no Século XIII. Cadernos do IFAN. 1995; 11(1): 07 - 14.
89. Moreira, DA. O Método Fenomenológico na Pesquisa. Editora Thomson Learning Ibero. 2002.
90. Morgante, A.M.V. A Síndrome do Cromossomo X-Frágil. Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo. 1997 [on-line]. [www.ib.usp.br/textos/xfragil](http://www.ib.usp.br/textos/xfragil). Acessado em 20/03/2007.
91. Naoum PC. Avanços tecnológicos em hematologia laboratorial. Rev. Bras. Hematol. Hemoterapia. 2001; 23(2): 111-119.
92. Nardi NB, Teixeira LAK, Silva EFA. Terapia gênica. Ciência & Saúde Coletiva. 2002; 7(1); 109-116.
93. Nonell CG, Rigau ER, Pallarés JA, Autismo en el síndrome X frágil. Unidad de Neuropediatría, Hospital de Sabadell Corporació Sanitària Parc Taulí Sabadell. Rev Neurología. 2006; 42(2): 95-98.
94. Oliveira AB, Carina Tatiana Giunco, Andréa Borduchi Carvalho, Franco Salles, Agnes Cristina Fett Conte. Investigação molecular por PCR da Síndrome do Cromossomo X Frágil em homens com transtornos invasivos do desenvolvimento. São J. do Rio Preto, Arq Ciências Saúde. 2004; 11(1): 25.
95. Osório MRB, Robinson WM. Genética Humana. Bases Cromossômicas da Hereditariedade: alterações cromossômicas. 2ª Ed. Porto Alegre; 2001.
96. Otero YD. Síndrome de X Frágil y Discapacidad Mental Hereditaria. Ministerio de Sanidad Y Consumo. Madrid, 1999.

97. Pallarés AJ, Gasca BC. ¿Se puede atribuir el fenotipo conductual del síndrome X frágil al retraso mental y al trastorno por déficit de atención/hiperactividad? Unidad de Neuropediatria. Hospital de Sabadell Corporació Sanitària Parc Taulí Sabadell, Rev. Neurología. 2004; 38 (1): 7-11.
98. \_\_\_\_\_. Tratamiento Médico del síndrome X-Frágil. Unidad de Neuropediatria, Hospital de Sabadell Corporació Sanitària Parc Taulí Sabadell Rev. Neurología. 2001; 33(1): 41.
99. Pena SDJ, Sturzeneker R. Diagnosis of the fragile X syndrome in males using methylation-specific PCR of the *FMR1* locus. Genet. Mol. Biol. 1999; 22(2); p. 169-172.
100. Pena, S. D. A vida na era pós-genômica. Entrevista. Jornal da ANBio – Associação Nacional de Biossegurança. Rio de Janeiro. 2002; 1(5).
101. Penque D. Terapia Gênica: um Objetivo ou uma Realidade? Brasília. 2000; pp.16-19.
102. Pereira, RA. A Ciência Moderna. A Crise dos Paradigmas e sua Relação com a Escola e o currículo. Pontifícia da Universidade Católica de Minas Gerais. Dissertação de Mestrado. 2002.
103. Queiroz, Mariana A. Avaliação de Pré-Mutação por PCR na Síndrome do X-Frágil. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Santa Catarina. 2006.
104. Quiroga, C. Invasão Positivista no Marxismo: manifestações no ensino da Metodologia no serviço Social. São Paulo: Editora Cortez. 1991; p. 49-52.
105. Raffa B. Fragile X Syndrome Mechanism discovered. The Journal of Young Investigators. Volume 18, Issue 3. March 2008.
106. Ravena, FI. Discussão a respeito da posição e do repouso da terra contra o sistema de Copérnico. Revista Scientiæ zudia. 2005; 3(3): 467-76.

107. Recasens MM. Técnicas de Diagnóstico Molecular. In Libro Síndrome X-Frágil Libro de consulta para familias y profesionales. Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Hospital Clínicas, Barcelana; 2006.
108. Reis AHO. Frequência da pré-mutação em FMR1 em pacientes com ataxia, tremor e/ou parkinsonismo. Dissertação de Mestrado. Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. 2006.
109. Reynoso MAR, Barros-Núñez Patrício. Utilidad de las técnicas de biología molecular en el diagnóstico del síndrome X-frágil. Gac Méd Méx Vol. 139 No. 4, 2003 Guadalajara, Jalisco. México.
110. Ribeiro, J. O que é positivismo. São Paulo: Brasiliense, ed. 6ª. 1987.
111. Rifé S, Sánchez A, Díaza B, Ramosc F, Milà MR. Estudio de la proteína FMRP en la raíz de cabello: aplicación al diagnóstico del síndrome del cromosoma X frágil. Centro de Genética. Hospital Clínico August P. Sunyer. España. An Pediatría. 2003; 59(5); p. 431-435.
112. Ronan, CA. História Ilustrada da Ciência. Volumes: I-II-III-IV. Rio de Janeiro: Jorge Zahar Editor. 1983.
113. Rose A. Applications of the polymerase chain reaction to genome analysis. The FASEB Journal. 1991; 5; p.46-54.
114. Roubicek MD, Tapia EF, Arriazu MC, Aguilar PG. El Síndrome Del Cromossoma X Frágil. Servicios de Endocrinología y Genética. Clínica Médica y Laboratorio de Citogenética. Pediatra. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba. 1998.
115. Salzano, Francisco Mauro. Saúde pública no Primeiro e Terceiro Mundos: desafios e perspectivas. Ciência & Saúde Coletiva. 2002; 7(1).
116. Santos, BS. Um discurso sobre as ciências na transição para uma ciência pós-moderna. Estudos Avançados. 1988; 2(2): 46-71.

117. Severino, AJ. Filosofia. São Paulo: Cortez, 2ª ed. 1994.
118. Silva CC. Programa de Captura Metafer. Metasystems Cytogenetic Imaging Solutions. Laboratório de Genética do Estado de Goiás – Lagene 2008.
119. Solha, GCF, Silva EP. Onde está o lugar do conceito do gene? Porto Alegre: Episteme. 2004.
120. Sponchiado, G, Alcobas JPC, Requião L., Morales SM, Zaor C, Adam ML. A evolução do diagnóstico citogenético em humanos. RUBS. 2005; 1(2); p.18-24.
121. Stellacci F. Nuovo metodo per rendere disponibile a basso prezzo GeneChip. Internet. <http://www.molecularlab.it/news/view.asp?n=3173>. Acessado em 24/3/2008.
122. UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais. Modos de Herança Heredograma. Internet. [www.icb.ufmg.br/big/genegrad/genetica](http://www.icb.ufmg.br/big/genegrad/genetica). Acessado em 13.03.2008
123. Vannucchi, A. Filosofia e Ciências Humanas. São Paulo: Editoria Loyola, ed. 2ª. 1997; p. 69.
124. Vega MC, Ramos I, Márquez A, González J, Martínez R, Bonilla V, Lucas M. X frágil en una niña: características clínicas y del genotipo. Casos Clínicos. Servicio de Pediatría. Departamento de Bioquímica Médica y Biología Molecular. Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla. Vox Paediatrica. 2004; 12(1): 26-30.
125. Verkerk AJM, Pieretti JS, Sutcliffe YH, Fu DP, Kuhl AP. Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. Cell. 1991; 65(5); p.905-14.
126. Videira AAP. A filosofia da Ciência sob o signo dos science studies. Abstracta. 2005; 2(1): 70 – 83.
127. Waizbort, R. Teoria social e biologia: perspectivas e problemas da introdução do



- conceito de história nas ciências biológicas. *História, Ciências, Saúde*. 2001; VIII(3): 632-53.
128. Yonamine MS, Silva AA. Características da Comunicação em Indivíduos com a Síndrome do X Frágil. *Arq Neuropsiquiatria*. 2002; 60(4): 981-985.
129. Zatz M. A biologia molecular contribuindo para a compreensão e a prevenção das doenças hereditárias. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2002; 7 (1): 85-99.
130. Zucchi P, Nero CD, Malik AM. Gastos em saúde: os fatores que agem na demanda e na oferta dos serviços de saúde. *Revista Saúde e Sociedade*. 2000; 9 (1/2): 127-150.

## **Anexo I. Princípios Básicos de Metodologias de Análise do DNA**

### **1. ELETROFORESE**

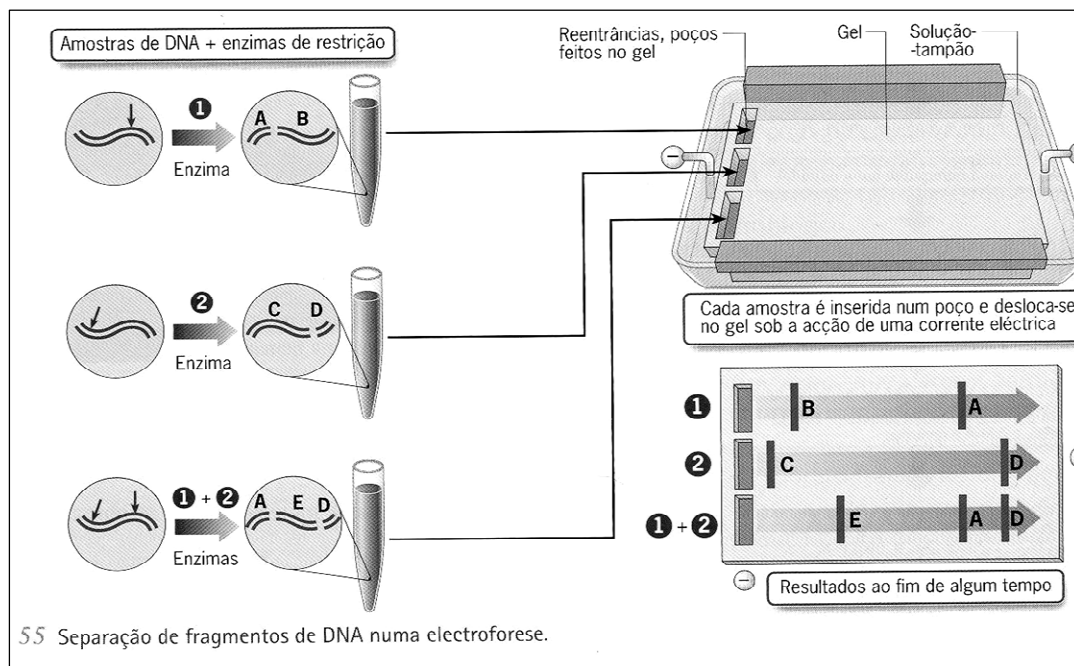
A *eletroforese* é uma técnica laboratorial amplamente utilizada no meio científico, fundamentada na separação de frações (ou fragmentos) de DNA, RNA, proteínas ou enzimas que são submetidas a um campo elétrico dentro de um gel. Cada um desses materiais orgânicos apresenta pesos moleculares diferentes. Devido à presença do ácido fosfórico, o DNA tem carga negativa, e quando submetido a um campo elétrico em pH neutro, as moléculas são atraídas para o pólo positivo [ânodo] e repelidas do pólo negativo [cátodo] (Farah, 1997).

A técnica consiste na preparação de um gel que pode ser de agarose ou poliacrilamida, dependendo da resolução de bandas desejada.

A etapa inicial é dissolver o pó de agarose em água fervente que é colocado numa matriz (cuba eletrolítica), na qual se encontram os eletrodos (ânodo e cátodo). Um pente é colocado no gel, ainda líquido, para que se formem pequenos “buracos” (poços de amostra), onde serão aplicadas as amostras do material a ser pesquisado. Inicia-se, então, o processo da “corrida” eletroforética. Os fragmentos de DNA apresentarão um diferencial de tamanho, onde os fragmentos menores se moverão através da matriz com maior facilidade, alcançando distâncias maiores em relação à sua origem, quando comparados com os fragmentos grandes, pois estes terão maior dificuldade para atravessar a resistência da matriz. Paralelamente a esse DNA humano sob análise, serão colocados fragmentos de DNA de tamanhos

conhecidos, os *ladders* (marcadores de peso molecular), os quais servirão como ponto de referência para análise.

Na etapa seguinte, o gel é mergulhado em uma solução corante de brometo de etídio, onde o DNA poderá ser observado sob forma de faixa (bandas), e fotografado sob luz UV. Cada banda será composta por um tamanho de moléculas de DNA, conforme seu peso molecular.



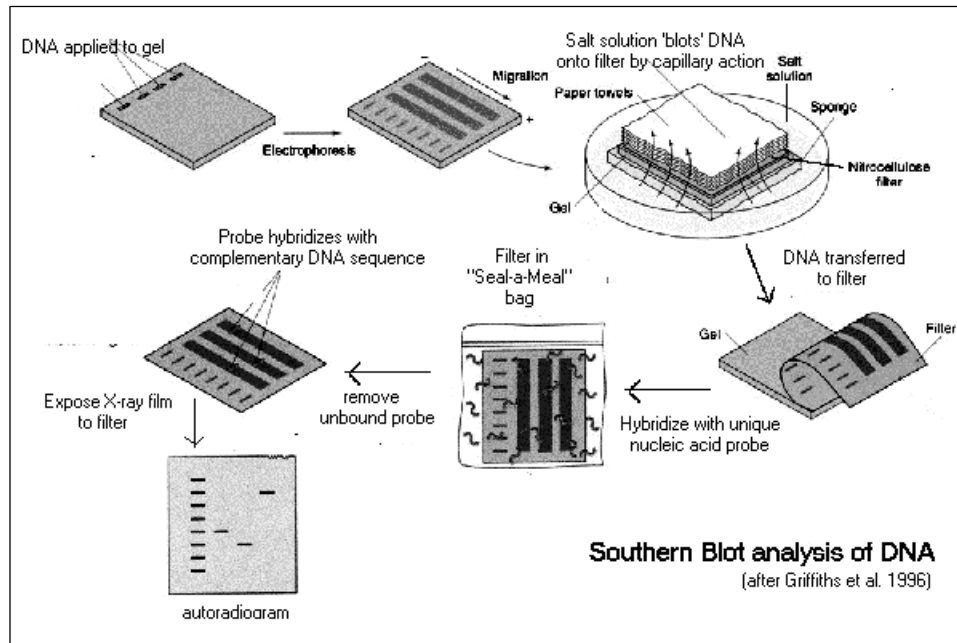
## 2. SOUTHERN BLOTTING

Uma outra técnica é a do *Southern Blotting* em que serve para identificar fragmentos específicos de DNA. Isto é, pode-se verificar se uma determinada seqüência de DNA está ou não presente em uma amostra.

Segundo Naoum (2001) essa técnica foi descrita pelo pesquisador britânico Edwin. M. Southern em 1975, surgindo daí o "Southern blotting".

A técnica consiste, primeiramente, em tratar o gel (onde foi feita à eletroforese) com uma solução alcalina, para desnaturar a fita dupla do DNA, separando-o em fita simples. Em seguida, uma membrana de nitrocelulose ou nylon é posta sobre o gel, exercendo-se uma pressão, para que haja a transferência do DNA para a membrana. Para o DNA se ligar permanentemente na membrana é necessário aquecê-la, se for de nylon, deverá ser exposta à radiação ultravioleta. Os fragmentos fixarão de uma forma estável à membrana, alinhados nas mesmas posições em que se encontravam no gel. Depois, trata-se a membrana com uma sonda hibridizadora. O DNA fixo na membrana poderá então ser analisado.

Se o que se pesquisa é uma determinada seqüência de DNA, então, se usa uma seqüência que lhe seja complementar, no caso esta sonda marcada com uma substância radioativa, de forma a que o conjunto da reação, sonda + DNA complementar pesquisado, possa depois ser visualizado. A sonda irá parear com qualquer seqüência de DNA complementar a ela. Se a seqüência procurada não estiver presente na amostra, não haverá pareamento. A presença ou não da sonda na membrana é revelada numa película de raio X.



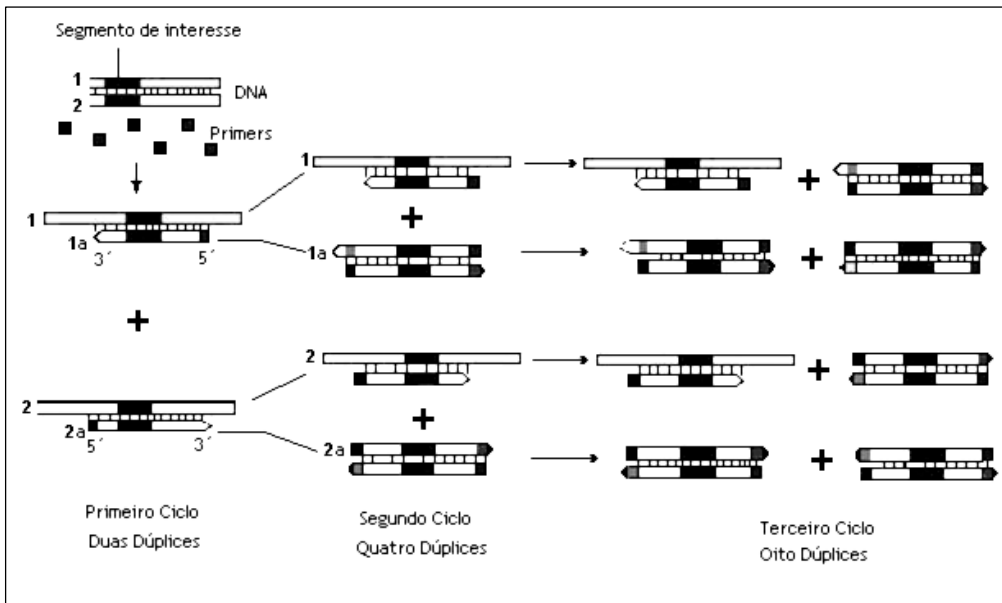
Uma adaptação desta técnica para detectar seqüências específicas em RNA é chamada de Northern blotting. Neste caso moléculas de mRNA são analisadas em gel de eletroforese e a sonda é usualmente uma fita simples de DNA.

### **3. PCR (POLYMERASE CHAIN REACTION) (REAÇÃO EM CADEIA DA POLIMERASE))**

Segundo, o diagnóstico de doenças teve um grande avanço nos últimos anos com a técnica de PCR [*polymerase chain reaction* ou reação em cadeia da polimerase] (Goldenberg 2002).

A técnica da PCR revolucionou a tecnologia molecular em muitas especialidades médicas. Seu uso laboratorial teve grande progresso devido à simplicidade técnica e à rapidez em se obter os resultados. A técnica da PCR é um processo rápido de replicação seletiva de um determinado trecho do DNA genômico "in vitro" Nauom (2001).

A reação de PCR permite que uma dada seqüência de ácido nucléico (geralmente, DNA ou então um RNA) seja amplificada milhares de vezes, mediante o uso de reagentes adequados. Pequenas seqüências de DNA (oligonucleotídeos) complementares ao DNA-alvo que se quer amplificar que uma vez hibridadas com a seqüência alvo através da complementaridade do pareamento de bases do DNA são copiadas milhares de vezes com a enzima DNA polimerase, extraída da bactéria termo-resistente *Thermus aquaticus*. Após a execução de vários ciclos de amplificação a elevadas temperaturas, o produto final obtido é a molécula-alvo amplificada milhares de vezes, permitindo sua detecção e caracterização.



## Anexo II. Artigo

Revista Ciência & Saúde Coletiva  
Confirmação de Recebimento de Artigo  
E-mail: cienciasaudecoletiva@fiocruz.br24/03/2008 12:47



Seu trabalho foi recebido com sucesso.

Ele será encaminhado à Comissão para análise e seleção.  
Você poderá acompanhar o status da avaliação de seu trabalho através de sua área restrita, informando o login e a senha de acesso, que você cadastrou no momento de seu registro.

Atenciosamente,  
Revista Ciência & Saúde Coletiva

Revista Ciência & Saúde Coletiva da Associação Brasileira de Pós-Graduação em Saúde Coletiva  
Av. Brasil, 4036, sala 700 - Manguinhos - 21040-361 - Rio de Janeiro – RJ  
(21) 388-29153 e (21) 2290-4893 - Todos os direitos reservados para ABRASCO



# **O CONHECIMENTO CONSOLIDADO EM GENÉTICA E O DESAFIO DE SUA INCLUSÃO NAS POLÍTICAS PÚBLICAS DE SAÚDE A PARTIR DE UM ESTUDO DO DIAGNÓSTICO DA SÍNDROME DO X-FRÁGIL**

## **CONSOLIDATED KNOWLEDGE IN GENETICS AND THE CHALLENGE OF ITS INCLUSION IN THE PUBLIC HEALTH POLITICS IN BRAZIL: CONSIDERATION AS FROM FRAGILE-X SYNDROME**

Roberto Carlos Gomes da Silva (a) 1,2

Marcus Vinícius Paiva de Oliveira (b), M.Sc. 2

Aparecido Divino da Cruz, PhD. (c) 1,2,3

1. Programa de Mestrado em Genética da Universidade Católica de Goiás
2. Núcleo de Pesquisa Replicon da Universidade Católica de Goiás
3. LaGene - Laboratório de Genética da Secretaria de Saúde do Estado de Goiás

### **RESUMO**

A partir da descrição da estrutura do DNA, várias pesquisas foram desenvolvidas na área da Genética, promovendo uma revolução na prática da médica. Síndromes, antes difíceis ou até impossíveis de serem detectadas, com tecnologia e ferramentas moleculares, tornaram-se facilmente diagnosticadas. Entretanto, diversas doenças ainda persistem na obscuridade de diagnóstico e geram problemas de saúde pública como é o caso da Síndrome do X-Frágil, que é a causa mais comum de retardo mental masculino herdado, e que consiste na expansão do número de cópias de uma seqüência de bases CGG do DNA no gene FMR1, localizado no cromossomo Xq27.3. A SXF afeta tanto homens como mulheres e a pré-mutação poderá expandir-se à mutação completa nas próximas gerações. Os portadores da pré-mutação continuam produzindo a proteína FMRP e os portadores da mutação completa são afetados pela SXF, pois o gene FMR1 é silenciado, e a proteína não é produzida, causando retardo mental, problemas de linguagem e de comportamento. A prevalência da SXF é estimada em 1:4000 e 1:8000, e para portadores na população em geral é 1:813 e 1:259 para homens e mulheres respectivamente.

A importância do reconhecimento clínico e diagnóstico da SXF vem do fato de que as gerações futuras poderão estar comprometidas. O estudo do DNA para X-frágil pela PCR e Southern blotting permite determinar com segurança superior a 99% quem é portador da pré-mutação do gene FMR1 e quem possui a mutação completa. Entretanto, o SUS não reconhece os métodos moleculares, apesar do diagnóstico permitir intervenções terapêuticas, com respostas bastante eficientes, favorecendo o desenvolvimento de modo integral das pessoas afetadas, minimizando seu sofrimento e de seus familiares, uma vez que a qualidade de vida deve ir além da ordinária sobrevivência.

Palavras-chave: SXF, diagnóstico genético, retardo mental e saúde pública.

## **ABSTRACT**

Since DNA structure was described, several studies have been carried out in genetics that promoted a revolution in the practice of medicine. Human syndromes that were practically undiagnosed became easily diagnosed with molecular tools. However, most of the genetic diseases remain under diagnostic obscurity, increasing health concerns for affected people and public demand for preventive health care such as the case of Fragile-X Syndrome, the most common heritable form of mental retardation in humans. FXS is caused by an expansion of CGG repeat sequence in the promoter region of FMR1 gene, located in Xq27.3. Both men and women are affected by FXS and pre-mutation can expand to a full mutation in the next generation. Under full mutation status ( $\geq 200$  repeats) the gene is silenced and FMRP protein is not produced causing mental retardation, speech delay, and behavior problems, the most frequent symptoms in FXS. Prevalence of FXS is estimated in 1:4000 and 1:8000 and of carriers in the general population as 1:813 and 1:259 for men and women, respectively. Because of FXS potential to affect subsequent generations it is crucial to properly diagnose the syndrome. Laboratory analysis of DNA from FXS, using PCR or Southern Blotting, allows reaching the diagnosis in 99% of cases carrying mutated genes. However, to date the Brazilian Public Health System does not recognize the molecular methods to reach complete diagnosis in FXS. Early diagnosis would allow for more appropriate and efficient therapy approaches, favoring satisfactory development of all affected people, minimizing their suffering and the burden on their families, increasing, on the other hand, their quality of life which should go beyond survival.

Key words: FXS, mental retardation, SUS, genetic testing

Desde os primórdios, os homens buscaram interpretar a realidade em que viviam em função da necessidade de sobrevivência. O único conhecimento que vigorava para explicar os fenômenos que ocorriam na natureza era senso comum que apresentava tendências à mistificação e coincidia causa e intenção. Era um conhecimento transmitido de geração a geração por meio de uma educação informal, e baseado em imitação e experiência pessoal, não sendo, portanto, considerado confiável (Lakatos *et al.*, 1986).

O senso comum era um tipo de conhecimento valorativo, falível, inexato, dado pela simples observação dos fatos do mundo sensível e em conformação com a aparência. Esse conhecimento apresentou sua fragilidade na dialética platônica, na medida que Platão, utilizando-se deste, levou seu interlocutor a descobrir ele próprio a verdade.

A ciência surgiu como a forma do conhecimento que buscava formular leis e teorias que pudessem explicar o universo, a partir de características especiais como objetividade, exatidão, racionalidade, neutralidade, verdade e universalidade (Videira 2005). O avanço do conhecimento científico se deu pela observação livre, descomprometida, sistemática, e tanto quanto possível, rigorosa dos fenômenos naturais. A natureza passou a apresentar uma ordenação, em que a tarefa árdua dos cientistas consistia em observá-la, fazer experimentos, formular teorias e apresentar o método científico pelo qual chegaram aos resultados de seus estudos.

Segundo Carvalho (2000), houve uma valorização da experimentação e da observação como procedimentos ou passos necessários para se fazer ciência, pressupondo-se, a capacidade do homem em fundamentar seu conhecimento e a regularidade dos fenômenos. Hoje, chama-se “ciência”, os saberes resultantes de processos de investigação observacional e de experimentação, onde os resultados sejam exatos ou dificilmente questionáveis, e passíveis de serem compartilhados (Baioni 2007). A ciência, portanto, é uma atividade social, e para ser considerada ciência, o que é proposto tem de ser aceito pelos pares ("pelos demais cientistas"), e é preciso, seguindo a mesma metodologia, que outra pessoa, em outro lugar, consiga fazer a mesma observação e obter os mesmos resultados.

A ciência tem sido um agente poderoso de progresso social, e para a realização deste, é necessário a construção de condições para potencializar, avaliar e testar os conhecimentos obtidos. Entretanto, os avanços científicos que envolvem fundamentalmente o progresso, só são estimulados, a partir do momento que haja financiamento público, quando o produto da ciência possa ser aplicado diretamente a serviço do progresso e em benefício de toda a coletividade.

Entre todas as ciências, a ciência médica, é a que tem impacto mais direto e imediato na vida das pessoas, porque está ligada à manutenção e restauração da saúde. Os

avanços tecnológicos que ocorreram ao longo da história possibilitaram novos diagnósticos e tratamentos de muitas enfermidades, porém, o impacto desse progresso tecnológico vertiginoso só pode ser avaliado quando se analisa o acesso da população aos serviços de saúde.

No começo do século XIX, a genética surgiu com os experimentos do monge austríaco Gregor Mendel (1822-1884), fundamentando-se na ciência da hereditariedade. No século XX, a descrição da estrutura do DNA por Watson e Crick em 1953, representou, não só um marco na revolução científica, mas também o verdadeiro nascimento da Biologia Molecular e seu potencial como ferramenta de diagnóstico, que por sua vez, promoveu uma revolução na história das ciências e na prática da medicina.

Durante as décadas de 70, 80 e 90, as seqüências de milhares de genes de organismos, inclusive do homem, foram determinadas e as informações geradas puderam ser armazenadas em bancos de dados virtuais para posterior pesquisa, dando surgimento a Bioinformática (Acot, 2003). Nas últimas três décadas, além do sequenciamento do genoma humano e de outros genomas, diversas pesquisas foram desenvolvidas na área da Genética, provocando avanços espetaculares em nossas vidas, hoje, a ponto de converter a sociedade contemporânea à condição de completamente “genetizada” (Salzano, 2002).

Os avanços do conhecimento científico na área da biologia molecular, somados ao desenvolvimento de suas aplicações tecnológicas, indiscutivelmente, tiveram um enorme impacto na fundamentação conceitual e na prática da genética médica, que passou a ser reconhecida como a especialidade que lida com o diagnóstico, o tratamento e o controle dos distúrbios hereditários.

Agentes patológicos e síndromes genéticas, antes difíceis ou até impossíveis de serem detectados, tornaram-se facilmente diagnosticadas com tecnologia e ferramentas moleculares. (Acot, 2003).

Mediante a multitude de conhecimentos, novas perspectivas de tratamento de muitas doenças foram criadas. Entretanto, decorrido mais de meio século de atividades em pesquisas, diversas doenças que podem ser diagnosticadas facilmente através das ferramentas moleculares disponíveis, como é o caso da Síndrome do X-Frágil, ainda persistem na obscuridade de diagnóstico e geram problemas de saúde pública.

A SXF, também conhecida como Síndrome de Martin & Bell, é um distúrbio hereditário que causa retardo mental, sendo considerada a segunda causa mais freqüente de deficiência mental depois da síndrome de Down. O comprometimento mental é variável, podendo ir desde dificuldades de aprendizado a retardamento profundo. Do ponto de vista genético, a SXF é uma doença monogênica, de herança recessiva ligada ao X, ocasionada pelo distúrbio do neurodesenvolvimento, devido ao gene chamado FMR1 (*Fragile X Mental Retardation-1*), localizado no cromossomo X, cuja região do promotor apresenta-se instável e susceptível à expansão de trinucleotídeos contidos nessa região (Verkerk *et al.*, 1991). Em consequência da presença de uma região de fragilidade mais sujeita à ocorrência de quebras ou falhas - um sítio frágil [fra (X)] -, localizado na porção sub-terminal do braço longo do cromossomo X, mais especificamente em Xq27.3, a condição é denominada de SXF (Yonamine *et al.*, 2002).

Na SXF o X frágil refere-se a um marcador citogenético, chamado de sítio frágil folato sensível, no qual a cromatina não se condensa, caracterizando-se por uma constrição e tendência para quebras. O gene contido nesta região foi designado FMR-1 (do inglês, *Fragile X Mental Retardation*) e contém 38 quilobases (kb) e 17 éxons (Yonamine *et al.*, 2002), sendo dele transcrito um mRNA de 4,8Kb, que servirá de molde para a síntese da proteína FMRP (*Fragile X Mental Retardation Protein*) (Hassum Filho *et al.*, 2001).

O mecanismo que origina a mutação presente na SXF consiste na expansão repetida do número de cópias de uma seqüência de bases CGG (citosina-guanina-guanina) do

DNA, que ocorre normalmente na porção inicial, na extremidade 5' do primeiro éxon, do gene FMR1 (Martha, 2003).

A seqüência de repetição que se encontra no promotor do gene é funcionalmente associada à transcrição do mRNA. A expansão dos trinucleotídeos resulta na hipermetilação da região, impossibilitando a enzima RNA polimerase, necessária para a transcrição do mRNA, de se ligar à região promotora do gene, levando-o à instabilidade. Conseqüentemente, o mRNA não é produzido e o gene é silenciado, ocasionando assim, a falta do produto final, a FMRP (*fragile X mental retardation protein*), indispensável para o desenvolvimento normal do sistema nervoso e de vários outros sistemas (Morgante, 1997).

O gene FMR1 se expressa em diferentes tecidos de humanos e de ratos, como: cérebro, linfócitos, rim e placenta (Alegrias et al.). Embora a proteína FMRP esteja presente em todos os tecidos, ela é mais abundante no citoplasma dos neurônios, onde tem papel de extrema importância na conexão sináptica (Morgante, 1997). Embora a função exata da proteína FMRP ainda não seja conhecida, suas propriedades e localização sugerem que ela esteja envolvida na regulação do transporte, estabilidade e tradução de alguns mRNAs (Reis, 2006). Os sintomas característicos da síndrome parecem estar sempre associados à deficiência da proteína FMRP (Verkerk *et al.*, 1991).

Estudos das alterações moleculares no gene associado à SXF identificaram duas formas alteradas do FMR1: a pré-mutação e a mutação completa.

**Quadro I - Mutações no Gene FMR1**

<b>Tipo de mutação</b>	<b>Nº cópias CGG</b>	<b>Estado de metilação FMR1</b>	<b>Fenótipo ♂</b>	<b>Fenótipo ♀</b>
<b>Estável</b>	6 a 50	Não metilada	Não afetados	Não afetadas
<b>Zona cinzenta</b>	45 a 55	Não metilada	Geralmente não afetados. (Variável de normal a levemente afetados com déficit cognitivo e comportamental)	Não afetadas
<b>Pré-mutação</b>	50 a 200	Não metilada	Geralmente não afetados. (Muito variável de normal a afetados com déficit cognitivo e comportamental)	Geralmente não afetadas. (Muito variável de normal a levemente afetadas com déficit cognitivo e comportamental)
<b>Mutação completa</b>	≥200	Completamente metilada	100% afetados	50% afetadas e 50% não afetadas
<b>Mosaicismo</b>	Variável entre normal, pré-mutação e mutação completa	Parcial: Não metilado em células com pré-mutação Metilado em células com mutação completa	Geralmente afetados 100%	Variável de normal a afetadas

Levando-se em consideração as formas de transmissão da região gênica às gerações, observa-se que famílias com pessoas que herdaram o gene FMR1 com alteração poderão transmitir verticalmente a pré-mutação e a mutação completa para seus descendentes ao longo de muitas gerações e, portanto, é importante realizar um diagnóstico preciso dos portadores.

Na pré-mutação, apesar do gene encontrar-se já mutado, ele funciona, e continua produzindo a proteína FMRP e as pessoas portadoras geralmente não apresentam os sintomas da SXF. Entretanto, em portadores da mutação completa, existem todos os sintomas típicos da SXF, pois o gene FMR1 é silenciado e, conseqüentemente, não há proteína FMRP disponível para as células. As pré-mutações são instáveis e à medida que vão sendo transmitidas ao longo das gerações de uma família, tendem a passar para o estágio de mutação completa (Martha, 2003).

A SXF afeta tanto homens como mulheres e tem suas peculiaridades de herança. O sexo masculino é o mais afetado porque os homens são hemizigóticos para o cromossomo X e as mulheres têm a compensação do outro cromossomo X.

Os homens portadores da pré-mutação transmitirão o gene alterado para todas as suas filhas, que também serão portadoras da pré-mutação (Otero, 1999). Porém, de modo inesperado, quando forem homens afetados, isto é, portadores da mutação completa, ao transmitirem o cromossomo X com a mutação completa para suas filhas, este será passado a elas, tendo regredido de mutação completa para pré-mutação. Portanto, todas as filhas de homens portadores tanto da pré-mutação quanto da mutação completa, herdarão do pai a pré-mutação e não serão afetadas pela SXF. Entretanto, os homens portadores ou afetados não transmitirão o gene alterado a nenhum dos seus filhos, considerando que estes herdarão do pai o cromossomo Y (Yonamine, 2002). As mulheres portadoras da pré-mutação em um dos cromossomos X poderão transmitir o gene FMR1 normal ou alterado tanto para seus filhos quanto para suas filhas com igual probabilidade. O gene poderá ser transmitido como normal, como pré-mutação, ou passar para mutação completa.

As pré-mutações são instáveis, especialmente quando são transmitidas para a prole pelas mulheres portadoras. O que ocorre é que a cada nova geração quanto maior for o aumento da expansão dos trinucleotídeos, maior será a probabilidade da pré-mutação se expandir à mutação completa (Pallarés et al. 2004).

Em relação à epidemiologia da SXF, a prevalência mais aceita para indivíduos afetados pela mutação completa é de aproximadamente 1:4000 homens e 1:8000 mulheres. Para indivíduos portadores da pré-mutação, estima-se 1:813 em homens e 1:259 mulheres (Hagerman et al., 1992).

Clinicamente a síndrome é bastante heterogênea, apresentando sinais e sintomas muito variados com uma possibilidade enorme de diferentes graus de comprometimento, o que dificulta a definição do quadro clínico (Marta, 2003). As muitas variações dos fenótipos dentro da SXF são devido a diferenças de expansão, evidenciando-se não somente o retardo mental, mas



também formas intermediárias deste, que vão desde distúrbio no aprendizado até déficit cognitivo severo, além dos problemas emocionais e comportamentais (Hagerman, 1999).

Além do comprometimento intelectual, características físicas e de comportamento também estão presentes em afetados pela SXF, e podem contribuir para o diagnóstico clínico (Morgante, 1997), conforme demonstrado abaixo no Quadro II:

**Quadro II – Características Fenótípicas**

Características Físicas		Características Comportamentais	
Face alongada	80%	Bom humor	Ansiedade social
Orelhas grandes ou em abano	80%	Hiperatividade	Recusa ao pedido de interação social
Macroorquidia	80%	Impulsividade	Atitudes de aproximação e retirada
Palato (má oclusão)	63%	Concentração reduzida	Dificuldades de adaptação
Queixo proeminente	50%	Dificuldade em lidar com estímulos sensoriais	Desagrado com alteração da rotina
Otitis médias	55-63%	Impaciência ou agressões em situações estimulantes	Desconforto diante de imprevistos
Sinusites recorrentes	4-6%	Baixa tolerância à frustração	Evita contato visual tátil
Hiperextensibilidade das articulações	73-80%	Irritação e explosões emocionais	Timidez
Prolapso da válvula mitral	55-60%	Comportamento repetitivo	Déficit de atenção
Prega palmar única	22-30%	Facilidade para imitação	Ansiedade
Estrabismo	50-55%	Hábito para agitar as mãos	Baixa auto-estima
Refração	18-21%	Hábito de morder as mãos	Dificuldade no relacionamento social
Problemas ortopédicos	50%		
Pés planos	50%		
Hérmias	7%		

Somando-se às características demonstradas, a SXF coexiste com outras alterações físicas e comportamentais, como é o caso do autismo, da FXTAS (*Fragile X-Associated Tremor/Ataxia Syndrome*) e da falha ovariana precoce (FOP).

Na década de 80, algumas investigações registraram 5% de casos de meninos com SXF e autismo e, posteriormente, diversos autores confirmaram que 2% a 6% dos meninos com autismo têm SXF, e aproximadamente 30% dos meninos com SXF têm autismo (Nonell, 2006). Entretanto, as características autistas presentes nas pessoas com SXF estão estabelecidas numa

realidade casual e não causal e, portanto, sugere-se que a comparação das alterações de comportamento entre ambas seja mais bem investigada.

A FXTAS é uma doença que também apresenta registros relacionados a SXF. É neurodegenerativa, causa graves temores progressivos e problemas de equilíbrio, como manifestações de instabilidade no andar, deficiência no uso de talheres, entre outros objetos. Estudos nos Estados Unidos, Holanda e Austrália registraram a ocorrência da FXTAS em 20% a 30% dos homens com pré-mutação (Martha, 2003). A FXTAS não tem cura, porém o diagnóstico pode ajudar a proporcionar tratamento farmacológico e a inclusão de outras terapias adequadas à condição dos pacientes.

Acreditava-se que as mulheres não eram acometidas pela FXTAS. No entanto, em 2004 foram descritas cinco portadoras de pré-mutação que também apresentavam sintomas de ataxia e tremor. Entretanto, não apresentavam a demência que acomete cerca de 20% dos homens com a mesma condição (Reis, 2006).

Estudos recentes verificaram a presença de falha ovariana precoce (FOP) que produz a menopausa precoce (MP) em mulheres portadoras da pré-mutação. A FOP é uma patologia clínica na qual os ovários deixam de funcionar antes dos 40 anos (Queiroz, 2006). Em geral, a média de idade da menopausa está situada entre os 45 e 55 anos, e das mulheres com a FOP se dá entre 35 e 45 anos (Mínguez, 2006). A menopausa precoce ocorre em cerca de 24% das mulheres com SXF, portadoras da pré-mutação (Martha, 2003). Novos estudos ainda precisam ser validados, pois faltam explicações científicas para responder à questão de algumas mulheres apresentarem a FOP, e outras não. Por isso é extremamente útil e necessário descobrir a razão dessas manifestações clínicas para o planejamento da vida reprodutiva e aconselhamento genético adequado.

Conforme, Boy et al. (2001) em função de sua variabilidade fenotípica, a SXF é uma doença subdiagnosticada na população pediátrica. Desta forma, torna-se importante definir critérios clínicos para identificar os indivíduos que devam ser selecionados para efetuar testes genéticos com fins de diagnóstico específico.

Os diagnósticos clínicos indicam um conjunto de sinais e sintomas sugestivos. Entretanto, não podem confirmar o diagnóstico da SXF. Assim, é necessário realizar uma investigação molecular para definir o nº de cópias CGG contido no promotor do gene FMR1, em indivíduos que apresentem deficiência mental de causas desconhecidas ou autismo, hiperatividade, déficit cognitivo, características físicas ou de comportamento relacionadas a SXF, ou ainda, uma história familiar de SXF. Adicionalmente, os diagnósticos disponíveis para a SXF incluem a análise cromossômica ou cariótipo e os diagnósticos moleculares PCR e *Southern Blotting* ou seqüenciamento.

O teste cromossômico é realizado através da análise prévia dos cromossomos, conhecida como cariótipo, onde se tenta identificar a falha (sítio frágil) no cromossomo X, observando a região de braço longo, mediante a cultura de linfócitos T em curto prazo (48 à 72h) em meios deficientes em folato (Roubicek et al., 1998). Nessas condições, cerca de 10 a 40% das metáfases exibem o sítio frágil no cromossomo X em homens com mutação completa. No entanto, em indivíduos normais e portadores da pré-mutação os índices de positividade são próximos e a variabilidade individual ainda apresenta-se como um fator de confusão durante a análise. O teste cromossômico, portanto, não é muito confiável, pois não permite diagnosticar indivíduos portadores da pré-mutação e, portanto, não é recomendado para o diagnóstico da SXF, devido à reduzida especificidade, baixa sensibilidade e pouca reprodutibilidade (Maddalena *et al.*, 2001).

O diagnóstico definitivo da SXF somente poderá ser estabelecido por exame molecular a partir da detecção da mutação do gene FMR1. A importância do reconhecimento clínico e do diagnóstico molecular específico vem do fato de que teoricamente todos os casos são hereditários e familiares (Pena and Sturzeneker, 1999). O exame pode ser feito de duas maneiras: *PCR* (do inglês *Polymerase Chain Reaction* = reação da polimerase em cadeia) e *Southern Blotting* (Martha, 2003). O método de diagnóstico pela PCR é preferencialmente utilizado porque permite determinar com precisão o número exato de repetições de CGG para alelos normais, da zona gray e das pré-mutações. Para a execução do exame é necessário apenas o uso de pequenas quantidades de DNA, que podem ser obtidas através de amostras de sangue, de esfregaço bucal, de fio de cabelo, ou através da amniocentese. Neste último caso, as amostras do líquido amniótico deverão ser coletadas entre a 15<sup>a</sup> e 17<sup>a</sup> semanas.

As mutações completas têm grandes repetições CGG e são muito difíceis de serem amplificadas, pois os fragmentos produzidos pela PCR, conhecidos como produtos da PCR, geralmente são mais curtos, variando num máximo de 100 a 120 repetições CGG (Mínguez, 2006). Assim, na análise por PCR em homens, a ausência de amplificação sugere a mutação completa, e o resultado precisa ser confirmado por Southern blotting (Martha, 2003). Nas mulheres com a suspeita de mutação-completa, a análise Southern blotting é essencial, pois na PCR elas terão um único fragmento amplificado, o que pode ser confundido com o resultado obtido em pessoas sem mutação.

O *Southern Blotting* é o método de escolha para identificar a mutação completa e a pré-mutação, revelando o estado de metilação do gene. O diagnóstico pela técnica de SB é confiável para pacientes do sexo feminino e masculino e permite visualizar de forma direta o tamanho das seqüências repetitivas tanto em indivíduos normais como em pré-mutados. Entretanto, o SB não permite determinar de forma precisa seqüências repetitivas de tamanho

pequeno, que são importantes quando necessitamos distinguir as seqüências normais das pré-mutadas (Reynoso, 2003).

É necessário que seja aplicada a combinação das técnicas PCR e SB para os casos estudados de SXF, especialmente, quando uma técnica ou outra tenha sido realizada individualmente e não tenha apresentado um resultado conclusivo (Glover et al., 2001). A combinação das duas técnicas permitirá a determinação do número exato de repetições CGG e também o padrão de metilação da região promotora do gene (Solera et al., 2003). O uso combinado das duas metodologias permitirá determinar com segurança superior a 99% quem é portador da pré-mutação do gene FMR1 e quem possui a mutação completa (Marta, 2003).

A SXF tem caráter hereditário e caso o resultado do exame tenha sido positivo terá implicações que poderão envolver outros membros da família, portanto, será necessária uma investigação minuciosa para identificar os indivíduos que possivelmente herdaram o gene FMR1 alterado, pois o mesmo, poderá levar às mutações que causam todos os sintomas da SXF. É importantíssimo, que a família procure por um serviço de aconselhamento genético tão logo seja estabelecido o diagnóstico definitivo, pois o profissional envolvido (aconselhador genético), além de comunicar ao paciente e a família sobre a realidade do quadro clínico de sua doença, a partir de uma ampla investigação de todos os fatos genéticos envolvidos; contribuirá também de forma fundamental com as informações sobre a transmissão da SXF, auxiliando decisivamente um casal a planejar seu futuro, de forma a prevenir a recorrência da síndrome na família.

O aconselhador genético redirecionará terapias avançadas, tornando-as mais específicas e compatíveis com as peculiaridades da doença, e conseqüentemente, influenciará de forma eficiente o tratamento e as estratégias de intervenção. Quanto mais cedo for iniciado o aconselhamento genético, maior será a probabilidade de se melhorarem os resultados no futuro, e finalmente, revelar-se-á de crucial importância para as gerações atuais e futuras de uma família.

Muitas famílias poderão se beneficiar com o diagnóstico definitivo, acompanhado de aconselhamento genético, pois terminará com um período de enormes incertezas, marcará o fim de uma peregrinação desgastante, ouvindo opiniões pouco convincentes (Martha, 2003), e principalmente, libertando-as de recomendações contraditórias.

A avaliação e análise estabelecidas no aconselhamento genético, além de fornecer apoio familiar que poderá ajudar a criança no desenvolvimento de suas aptidões cognitivas e na redução da severidade dos problemas de comportamento, poderão também, apresentar contribuições significativas para o entendimento das características da SXF de modo geral, podendo levar, inclusive, à descoberta de novas formas de tratamento, e conseqüentemente a possíveis mediações de intervenções biológicas. As intervenções de especialistas capacitados para trabalharem com a síndrome, contribuem significativamente para minimizar os problemas ocasionados e para auxiliar as pessoas com SXF a desenvolverem o máximo de suas potencialidades.

Atualmente, o tratamento é orientado no sentido de tratar dos sintomas, pois, melhorando os sintomas, indiscutivelmente, melhora-se a qualidade de vida das pessoas afetadas. Tratamentos medicamentosos, educacional e ocupacional estão sendo realizados com bastante êxito e, comprovadamente, têm beneficiado as pessoas no convívio familiar, escolar e social. Não há um tratamento medicamentoso específico para a SXF. Entretanto, muitas são as estratégias para aliviar os problemas comportamentais e emocionais, a exemplo de hiperatividade, mudanças de humor, agressividade, impulsividade, ansiedade, depressão, déficit emocional, entre outros (Barbato, 2006). O tratamento dos sintomas é a única forma de amenizar o quadro evidenciado pelo comportamento e aspectos físicos da pessoa com SXF.

As pessoas portadoras da SXF conseguirão melhor integração social, a partir de um tratamento adequado que envolverá o acompanhamento clínico de diversas especialidades em

áreas, como: pediatria, neurologia ou psiquiatria, psicoterapia, psicopedagogia, fonoaudiologia, fisioterapia, entre outras. Os atendimentos sob atuação desses profissionais poderão minimizar, ou mesmo reduzir, os efeitos indesejáveis da doença, e conseqüentemente, melhorar as condições de vida dos portadores. A finalidade desses atendimentos é chegar a bons resultados em linguagem, cuidados pessoais, atividades de vida diária, habilidades sociais, desempenho acadêmico, trabalho e lazer (Martha, 2003).

Indiscutivelmente, podemos afirmar que a SXF representa um problema de saúde pública gravíssimo e que merece atenção especial. Infelizmente, é desolador constatar que a população encontra-se completamente sem qualquer esclarecimento, e totalmente distante de aproveitar dos benefícios oriundos da oferta do diagnóstico da SXF porque o serviço não é oferecido pelo SUS.

Ao analisarmos o sistema político de saúde no Brasil, é notada a insuficiência da resposta governamental à problemática dos defeitos congênitos. Embora os dados nacionais estejam facilmente disponíveis nas bases de dados da saúde, é possível que os mesmos ainda não tenham vindo à tona devido à não sensibilização do corpo técnico do Ministério da Saúde (Horovitz, 2006).

Segundo a OMS (2004), cerca de 5% das gestações no Brasil evoluem para o nascimento de bebês com algum tipo de problema genético. O impacto dos defeitos congênitos no Brasil vem aumentando progressivamente, tendo passado da quinta para a segunda causa dos óbitos em menores de um ano entre 1980 e 2000, apontando para a necessidade de estratégias específicas na política de saúde (Horovitz, 2005). A mortalidade infantil é um importante indicador de saúde de um país, por estar associado a fatores como saúde materna, qualidade e acesso a serviços de saúde, condições sócio-econômicas e práticas de saúde pública (Horovitz, 2005).

É fundamental que os profissionais da saúde saiam da condição de espectadores e busquem de fato estratégias políticas, uma vez, que esse aumento progressivo de mortalidade, demonstra que as doenças congênitas não são “raras” e, definitivamente, precisam ser controladas. Por outro lado, a saúde pública encontra-se definitivamente comprometida com a dimensão dos conhecimentos atingidos pelos avanços da genética, tanto em nível de detecção de doenças, como nas formas de tratamento já elucidadas, uma vez que todas as doenças possuem um componente genético, seja ele hereditário ou resultante da resposta do corpo a estímulos ambientais como vírus ou toxinas. Embora os estudos genéticos se desenvolveram gradativamente nos últimos anos com a contribuição dos avanços tecnológicos, a pouca ação em saúde pública no campo da genética ainda é observada (Diniz et al., 2005).

As grandes conquistas da genética incluem diversos diagnósticos de síndromes, de cânceres de colo retal, rins, pâncreas, pulmões, mama, pescoço, além do aconselhamento genético, e da engenharia genética. Conforme Braga (2004), a pouca ação de saúde pública no campo da genética suscita questionamentos a respeito dos caminhos percorridos desde a produção do conhecimento científico adquirido, até a elaboração e a execução das políticas públicas voltadas para sua aplicação.

De acordo com Krauss-Silva (2004), as tecnologias têm sido usadas de forma racional, no sentido de tornar o sistema de saúde mais eficiente para o objetivo de proteger e recuperar a saúde da população.

Os geneticistas reconhecem que a implantação dos serviços em genética no SUS apresenta muitas dificuldades, entre elas, um investimento de alto custo. Entretanto, há de se colocar em evidência, que o papel do gestor é o de promover um estudo sistemático dos problemas, com o objetivo propor soluções e definir prioridades; e o do geneticista é o de cobrar atitudes, baseado nos conhecimentos adquiridos ao longo de muitos anos de pesquisas, e na



necessidade de aplicação desses conhecimentos em benefício da população. Um aspecto que não deve ser deixado de lado na reflexão sanitária é o que diz respeito à definição das prioridades nos investimentos do Estado, incluindo o estudo da destinação, alocação, distribuição e controle dos recursos financeiros dirigidos ao setor (Garrafa et al. 1997).

Diante dos impedimentos e da escassez de recursos é necessário que os responsáveis estabeleçam uma mudança de mentalidade, envolvendo pré-disposição para reflexão e análise, compreensão de compromisso social, ponderação e competência para administrar. Obviamente, tudo isso requer o engendramento de idéias fundamentadas à consciência do que é necessário para uma vida digna, e, sobretudo do que é direito social.

As ações de saúde devem atender às necessidades da população, abreviando o sofrimento dos pacientes, e para isso, é necessário uma efetiva avaliação do tipo de atendimento médico que está ao alcance da maioria dos cidadãos e qual o tipo de problema de saúde os aflige (Llerena, 2004). Entretanto, notamos uma pré-disposição à incapacidade ou à intolerância reflexiva por parte dos gestores de saúde, ao estabelecerem alto nível de complexidade quando tratam da avaliação da disponibilidade dos serviços em genética na rede pública. Não podemos negar que os problemas enfrentados na saúde pública sejam bastante complexos, porém o abandono psicológico-administrativo não parece ser a melhor saída, porque, obrigatoriamente, as políticas públicas devem estar voltadas para o bem social.

Contudo, mesmo diante dessa deliberada resistência, não podemos deixar de emitir um grito pela dignidade das pessoas doentes. Trata-se de resgatar-lhes o direito a uma melhor qualidade de vida, assegurar-lhes condições básicas de tratamento. Em outras palavras, fazer com que os gestores compreendam que o sofrimento dos doentes é intolerável e que relembrem que o SUS foi criado com a obrigação de prestar atendimento médico em qualquer especialidade.

Uma questão importante a ser colocada é se a função dos gestores está em ajudar a propor soluções, e garantir o direito à Constituição, ou pretender impedimentos?

Há de se reconhecer novamente que a declarada falta de recursos, impõe-se como o principal entrave para o desenvolvimento de políticas públicas adequadas, entretanto, muitas vezes, paradoxalmente, caracteriza-se de forma positiva, quando usada como um escudo para os descompromissados gestores justificarem a permanência do caos, negarem as propostas de inovação e impedirem projetos de reestruturação.

Podemos afirmar que nos encontramos terrivelmente abatidos por uma indignação, frente a um sistema, intrinsecamente enfermo, que detém por direito de poder (?), discursos meramente teóricos, cheio de delongas, caminhando em direção contrária ao doente que o procura na tentativa de que seja amenizado de alguma forma o seu sofrimento. Obviamente, o SUS acaba por se tornar alvo de críticas, devido ao desconforto, e ao desagrado que provoca, quando alguém necessita de seus serviços.

A SXF, em termos de saúde pública, é uma doença que implica em alto custo econômico e social, e tão importante quanto a magnitude do gasto, é a forma de organização do sistema de saúde e suas condições de acesso (Zucchi *et al.*, 2000). E em relação ao seu diagnóstico molecular é importante afirmar que se trata de uma questão de total interesse público, pois, é um distúrbio hereditário que causa retardo mental, de prevalência com alto risco de repetição na irmandade e, portanto, é bastante evidente que as gerações futuras poderão estar comprometidas.

Podemos ressaltar também, que o diagnóstico definitivo da SXF, permite que famílias evitem desperdícios decorrentes da realização inadequada de exames inespecíficos. Tais benefícios justificam o investimento necessário para que esse tipo de serviço seja oferecido pelo SUS, resultando num saldo final extremamente positivo.

O diagnóstico da SXF é oferecido pelos laboratórios privados em diversos estados do país, sendo amplamente divulgado como um diagnóstico conclusivo, e de grande importância para as pessoas que apresentam um quadro sugestivo da doença. Posto isto, é indiscutível que o diagnóstico é essencial para toda a população, e não somente para uma minoria que dispõe dos recursos para pagar o exame.

É absolutamente revoltante, que a rede pública não ofereça o serviço, mesmo o exame sendo considerado imprescindível para fins da correta avaliação da constatação da doença e para se decidir sobre a possibilidade de tratamentos que podem melhorar a qualidade de vida dos doentes. Os gestores da saúde devem empreender investigações sistemáticas e rigorosas acerca da necessidade da implementação do diagnóstico na rede pública, e finalmente, apresentar uma ação efetiva como benefício à sociedade, pois já está bastante evidente que o sofrimento das pessoas com a SXF precisa ser atenuado, e que o governo, por direito dos cidadãos, deve garantir-lhes o atendimento.

Sabemos que o progresso científico-tecnológico representa um enorme impacto positivo sobre o bem estar social. Sendo assim, a administração da saúde deve se pautar na racionalização de medidas de ordem prática que visem o devido aproveitamento dessas oportunidades tecnológicas.

De acordo com Braga (2004), se num determinado contexto faltavam o conhecimento científico e o desenvolvimento tecnológico, a seguir, quando esses avanços estão disponibilizados, outros requerimentos, agora do campo das políticas públicas, irão se impor, atuando como fatores determinantes da persistência do atraso na aplicação prática dos conhecimentos adquiridos (Braga et al. 2004).

É bastante evidente, que conhecimento e tecnologia para o diagnóstico e o tratamento da SXF já se encontram disponibilizados, pois é de ampla divulgação que os

diagnósticos são oferecidos pela rede de saúde privada, e trazem enormes benefícios à vida prática das pessoas que podem pagar pelos serviços.

Já elucidamos que devido ao fator genético envolvido na SXF, há frequentemente um risco aumentado de que a condição se repita nos filhos de pais portadores, portanto, a população em fase reprodutiva necessita reconhecer medidas preventivas e a saúde pública tem a responsabilidade de prestar serviços que viabilizem essa prevenção.

A saúde pública marcha em direção contrária à triste realidade vivida pelas pessoas doentes, pois se encontra, mergulhada em afirmações platônicas (mundo das idéias), esperando de forma incondicional os recursos serem suficientes para viabilizarem os serviços que são essenciais para a população.

Sabemos que os recursos nunca serão suficientes para resolver todos os problemas, e é um erro primário dos gestores da saúde esperarem os cofres cheios de dinheiro, para promoverem o milagre da distribuição.

A grande responsabilidade dos profissionais que administram a saúde consiste em pensarem soluções que possibilitem o maior número de serviços possíveis, dando prioridade àqueles em que o conhecimento esteja elucidado, e as ferramentas já disponibilizadas, pois diversos trabalhos científicos de excelente qualidade foram realizados, e os pesquisadores aguardam a população se utilizar desses novos benefícios.

Não é possível que a saúde pública se mantenha negligente ao dificultar a aplicabilidade dos conhecimentos e das tecnologias em benefício da população, desconsiderando o custo elevado de financiamentos envolvidos nas pesquisas e desmerecendo o árduo trabalho de muitos anos dos pesquisadores.

Afinal, para quê desenvolver tantas pesquisas se os resultados do conhecimento adquirido não podem ser aplicados? Para quê desenvolver tanta tecnologia confiável se não é repassada à população?

O SUS, regido pelo princípio de integralidade, tem como dever, realizar todas as ações necessárias para a promoção, proteção e recuperação da saúde de todos, entretanto, só poderá cumprir com esse compromisso, quando realmente incorporar as tecnologias já existentes, promover campanhas de fatores de riscos genéticos, orientar sobre formas de transmissão, disponibilizar exames e avaliações genéticas, entre outros serviços.

Há muito que se fazer em genética na saúde pública em benefício da população, e cabe ao Governo, dirimir os entraves burocráticos, formar profissionais geneticistas, e criar as leis para controles do uso das tecnologias disponíveis. Enfim, cumprir com o compromisso social de promover a saúde a todos.

### **REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. LAKATOS, E.M. e MARCONI, M. **Metodologia Científica**. São Paulo: Editora Atlas. 1986.
2. CARVALHO, Alex Moreira et al. **Aprendendo Metodologia Científica**. São Paulo: Editora O Nome da Rosa, Edição 1, 2000, p. (14).
3. BAIONI, José Eduardo Marques Baioni. **Reportagem: A noção Atual de Ciência**. Revista Click Ciência. 3ª Edição. Editoria: UFSCar – Publicação 16/03/2007.
4. ACOT, Pascal. **A Dupla Revolução da Dupla Hélice**. **Revista Ciência E Ambiente**. **DNA 50 anos**. UFSM – Universidade Federal de Santa Maria. vol. 26. RS. 2003.

5. SALZANO, Francisco Mauro. **Saúde pública no Primeiro e Terceiro Mundos: desafios e perspectivas.** Ciência. Saúde coletiva. vol.7, no.1. RJ.2002.
6. YONAMINE, M. Sueli, SILVA, A. Ariovaldo. **Características da Comunicação em Indivíduos com a Síndrome do X Frágil.** Arq Neuropsiquiatria, 2002; 60(4):981-985.
7. HASSUM FILHO, P. A., SILVA, I.D.C. AND VERRESCHI, I.T.N. **O espectro das falências ovarianas ligadas ao cromossomo X.** Arq Bras Endocrinol Metab, vol.45, no.4, p.339-342. ISSN 0004-2730, 2001.
8. CARVALHO, Martha. **Síndrome do X-Frágil – Guia para Famílias e Profissionais.** Ribeirão Preto – SBG 2003.
9. MORGANTE, A.M.V. **A Síndrome do Cromossomo X-Frágil.** Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo. [on-line]. Jan. 1997 [Acessado em 20/03/2007] Disponível na World Wide Web: <http://www.ib.usp.br/textos/xfragil/>>
10. ALEGRIAS, Ângelo H, RENGIFO, Lucero R., **Comparación de las distribuciones de los alelos del gen FMR1 en una población y una población con alteraciones cognitivas,** Rev. Mes. Risaralda, 8(2), noviembre, 2002.
11. REIS, Adriana H. O. **Freqüência da pré-mutação em FMR1 em pacientes com ataxia, tremor e/ou parkinsonismo.** Dissertação de Mestrado. Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Belo Horizonte. 2006.
12. VERKERK, A. J., M. Pieretti, J. S. Sutcliffe, Y. H. Fu, D. P. Kuhl, A. Pizzuti, O. Reiner, S. Richards, M. F. Victoria, F. P. Zhang e Et Al. **Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome.** Cell, v.65, n.5, May 31, p.905-14. 1991.

13. OTERO, Y. D. et alli. **Síndrome de X Frágil y Discapacidad Mental Hereditaria**. Ministério de Sanidad Y Consumo. Madrid, 1999.
14. PALLARÉS, ARTIGAS J., GASCA BRUN C. **Tratamiento Médico del síndrome X-Frágil**. Unidad de Neuropediatría, Hospital de Sabadell Corporació Sanitària Parc Taulí Sabadell Rev. Neurol 2001, 33 (supl.1):S 41-S 5, Barcelona, España, 2004
15. HAGERMAN, R.J. et al. **Girls with fragile X syndrome: physical and neurocognitive behaviors of preschool-aged males with fragile X**. Status and outcome. *Pediatrics*, Springfield, v. 89, n. 3, p. 395–400, Mar. 1992.
16. \_\_\_\_\_. **Fragile X syndrome**. In: Neurodevelopmental disorders: Diagnosis and treatment. New York: Oxford Univ.Press, p. 61-132,1999a.
17. NONELL C. García-, E. Rigau-Ratera, J. Artigas-Pallarés, **Autismo en el síndrome X frágil**. Unidad de Neuropediatría, Hospital de Sabadell Corporació Sanitària Parc Taulí Sabadell. REV NEUROL 2006; 42 (Supl 2): S95-S98. Barcelona, España.
18. QUEIROZ, Mariana A. **Avaliação de Pré-Mutação por PCR na Síndrome do X-Frágil**. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis, 2006.
19. MÍNGUEZ Maria Isabel Tejada. **Síndrome X Frágil**. Libro de consulta para familias y profesionales. Grupo de Investigación en Retraso Mental de Origen Genético – GIRMOGEN. Federación Española del Síndrome X Frágil. Dezembro, 2006 - Edição e distribuição: Centro Español de Documentacion sobre Discapacidad. **Manifestaciones clínicas en las mujeres con premutación. Fallo Ovárico Prematuro (FOP)**.
20. BOY, Raquel, CORREIA, S. Patrícia, LLERENA, C. Juan, FERREIRA, M.C. Maria, PIMENTEL, G. M. Márcia. **Síndrome do X Frágil. Estudo caso-controlado envolvido**

**pacientes pré e pós-puberais com diagnóstico confirmado por análise molecular.** Arq Neuropsiquiatria, 2001;59(1):83

21. ROUBICEK, M. Dres.; TAPIA, E.F.; ARRIAZU, M.C.; AGUILAR, P. G. **El Síndrome Del Cromossoma X Frágil.** Servicios de Endocrinología y Genética, Servicios de Clínica Médica y Laboratorio de Citogenética, Servicio de Pediatra. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545 (7600) Mar Del Plata. Presentado em parte em la reunión clínica Del Hospital Privado de Comunidade l 27 noviembre de 1998.
22. MADDALENA, A., C. S. Richards, M. J. McGinniss, A. Brothman, R. J. Desnick, R. E. Grier, B. Hirsch, P. Jacky, G. A. McDowell, B. Popovich, M. Watson e D. J. Wolff. **Technical standards and guidelines for fragile X: the first of a series of disease-specific supplements to the Standards and Guidelines for Clinical Genetics Laboratories of the American College of Medical Genetics.** Quality Assurance Subcommittee of the Laboratory Practice Committee. Edição 2006. Disponível em [www.acmg.net/Pages/ACMG\\_Activities/stds-2002/fx.htm](http://www.acmg.net/Pages/ACMG_Activities/stds-2002/fx.htm) - Genet Med, v.3, n.3, May-Jun, p.200-5.
23. PENA, S.D.J. e STURZENEKER, R. **Diagnosis of the fragile X syndrome in males using methylation-specific PCR of the *FMRI* locus.** Genet. Mol. Biol. vol.22, no.2, p.169-172. ISSN 1415-4757, 1999.
24. Mónica Alejandra Rosales-Reynoso, Patricio Barros-Núñez. **Utilidad de las técnicas de biología molecular en el diagnóstico del síndrome X-frágil.** Gac Méd Méx Vol. 139 No. 4, 2003 Guadalajara, Jalisco. México.
25. G. Glover, M.J. Bernabé, P. Carbonell. **Diagnóstico del síndrome X frágil.** REV NEUROL 2001; 33 (Supl 1):S 6-S 9 - Genética Molecular. Centro de Bioquímica y Genética Clínica. Laboratorios - Pabellón General. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia, España.



26. RIFÉ Solera,b, A. Sánchez Díaza,b, F. Ramosc y M. Milà Recasensa. **Estudio de la proteína FMRP en la raíz de cabello: aplicación al diagnóstico del síndrome del cromosoma X frágil.** Servicio de Genética. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic. Barcelona. España. bInstitut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer. Barcelona. España. cCátedra de Pediatría. Universidad de Zaragoza. España. - *An Pediatr (Barc)* 2003;59(5):431-5 ).
27. BARBATO, I.T. **Síndrome do X-Frágil.** Laboratório Neurogene – Florianópolis, SC. [on-line]. Dez. 2004 [Acessado em 22/11/07] Disponível na World Wide Web:<http://www.neurogene.floripa.com.br/xfragil/causa.htm>
28. HOROVITZ, Dafne Dain Gandelman, CARDOSO, Maria Helena Cabral de Almeida, LLERENA JR., Juan Clinton et al. **Atenção aos defeitos congênitos no Brasil: características do atendimento e propostas para formulação de políticas públicas em genética clínica.** *Cad. Saúde Pública*, dez. 2006, vol.22, no.12, p.2599-2609. ISSN 0102-311X.
29. \_\_\_\_\_.**Birth defects and health strategies in Brazil: an overview.** *Cad. Saúde Pública*. [online]. 2005, vol. 21, no. 4 [cited 2007-04-11], pp. 1055-1064.
30. DINIZ, D. **Admirável Genética Nova.** Letras Livres, 1a ed. Brasília DF. 2005.
31. BRAGA, Cynthia, ALBUQUERQUE, Maria de Fátima P. Militão e MORAIS, Heloísa de Mendonça. **A produção do conhecimento científico e as políticas de saúde pública: reflexões a partir da ocorrência da filariose na cidade do Recife, Pernambuco, Brasil.** *Cad. Saúde Pública* vol.20. RJ. 2004.
32. KRAUSS-SILVA, Letícia. **Technology assessment in health care: methodological and operational questions.** *Cad. Saúde Pública*. Vol.20, RJ. 2004.

33. GARRAFA, V., OSELKA, G. DINIZ, D. **Saúde Pública, bioética e equidade.** In: CONGRESSO BRASILEIRO DE SAÚDE COLETIVA, 5., 1997, Águas de Lindóia. Anais. Rio de Janeiro: Abrasco, 1997. p. 59-67.
34. LLERENA, Juan. **A Genética Médica nas Interfaces da ciência, ética e sociedade.** FIOCRUZ, RJ. 2004.
35. ZUCCHI, Paola, Carlos DEL NERO, Ana Maria MALIK. **Gastos em saúde: os fatores que agem na demanda e na oferta dos serviços de saúde.** Revista Saúde e Sociedade 9 (1/2): 127-150, 2000.

**Agradecimentos:**

PROPE - Programa de Pesquisa da Universidade Católica de Goiás  
pela bolsa de estudos oferecida para o desenvolvimento e conclusão do estudo.

- (a) Aluno do Programa de Pós-graduação Strictu Sensu em Genética da Universidade Católica de Goiás.  
Autor da dissertação que deu origem ao manuscrito em sua presente forma.
- (b) Co-orientador. Auxiliou no desenvolvimento do estudo.
- (c) Orientador. Responsável pela revisão editorial durante a elaboração do artigo