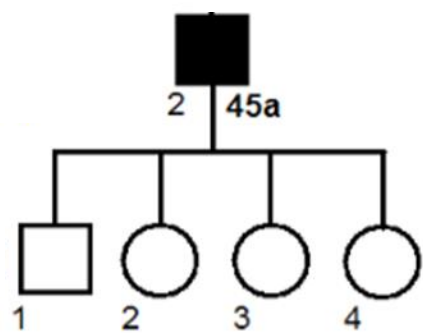


ACONSELHAMENTO GENÉTICO

VICTOR E F FERRAZ
RCG0117 – GENÉTICA HUMANA 2017
FMRP-USP

rf8100



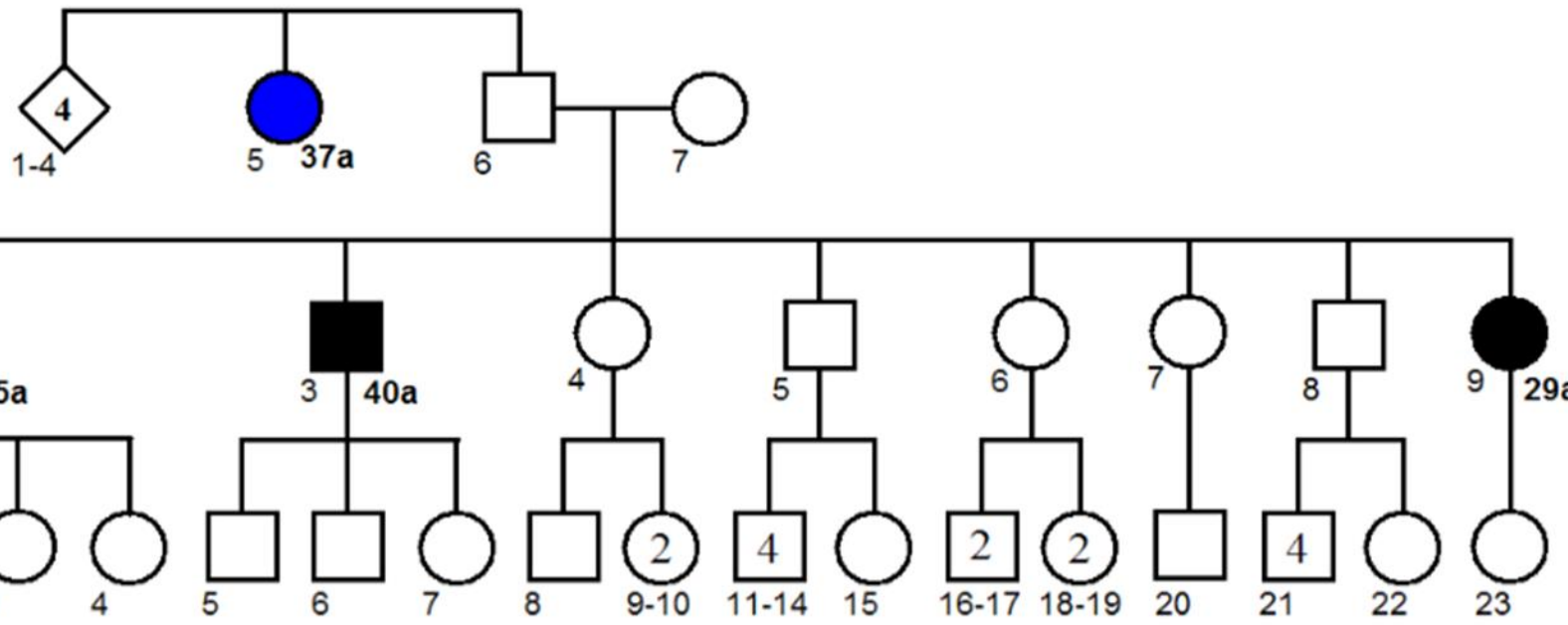
◆ Carcinoma coloretal

rf8100

I

II

III



Adenocarcinoma de endométrio aos 37anos, de colon aos 60 e gástrico aos 65



Carcinoma coloretal

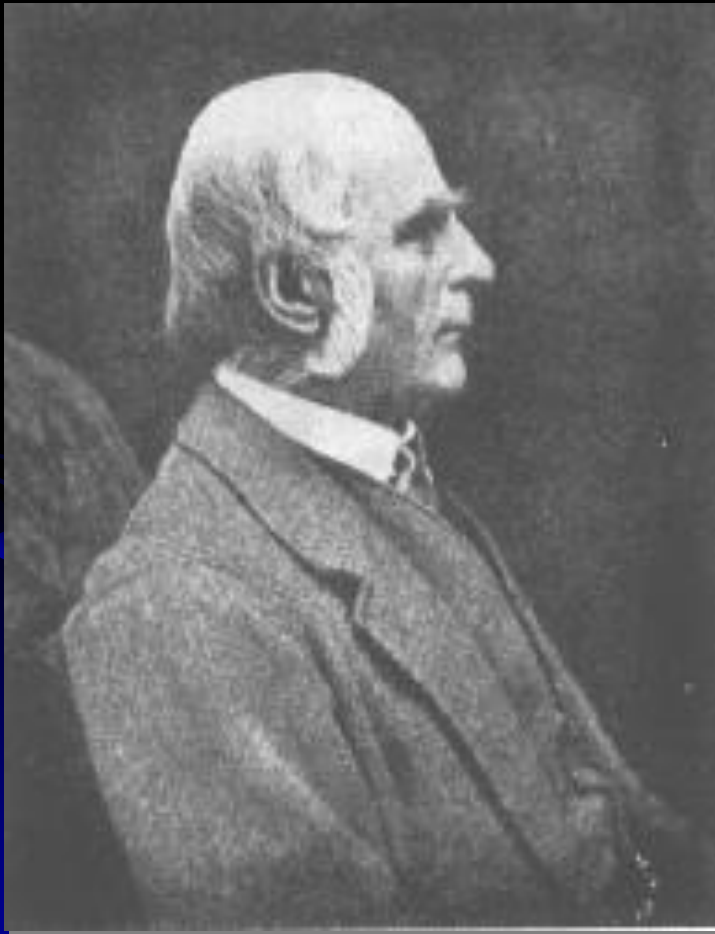
Como viemos lidando com a questão das doenças genéticas até hoje?

Algumas lições para não esquecermos...



Sir Francis Galton

1822-1911



EUGENIA (1865)

POSITIVA

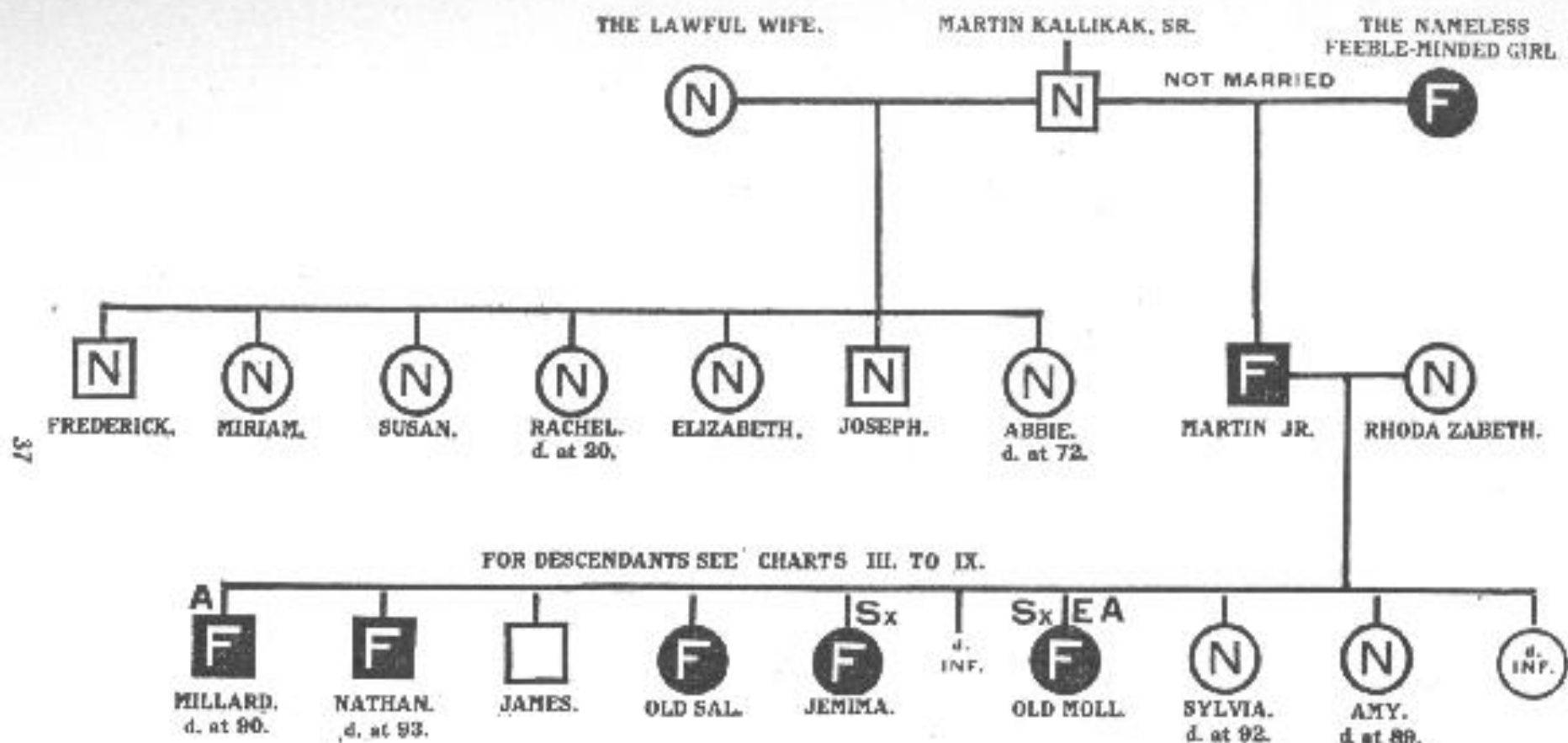
Estimula
reprodução

NEGATIVA

Inibe
reprodução

Movimento Eugenista

- 1900-1940
 - Instituições de Genética Humana
 - The Eugenics Records Office (EUA)
 - The Francis Galton Institute (RU)
 - 1933: Leis Eugênicas do Estado Alemão
 - Aryan Youth Study Farm
 - 1935: EUTELOGÊNESE (Brewrer)
 - Fertilização Assistida/Banco de Espermatozóides
 - HJ Miller Repository for Germinal Choice



II.

CHART II.

N = Normal. F = Feeble-minded. Sx = Sexually immoral. A = Alcoholic. I = Insane. Sy = Syphilitic. C = Criminalistic. D = Deaf.
 d. inf. = died in infancy. T = Tuberculous. Hand points to child in Vineland Institution. For further explanation see pp. 33-35.

The Eugenics Records Office (EUA)



Eugenics Seeks to Improve the Natural, Physical,
Mental and Temperamental Qualities of
the Human Family



CARNEGIE INSTITUTION OF WASHINGTON

DEPARTMENT OF GENETICS

The Eugenics Record Office, Cold Spring Harbor, Long Island, N. Y.

Founded by Mrs. E. H. Harriman

Established October 1, 1910

CHARLES B. DAVENPORT, Director

HARRY H. LAUGHLIN, Assistant Director

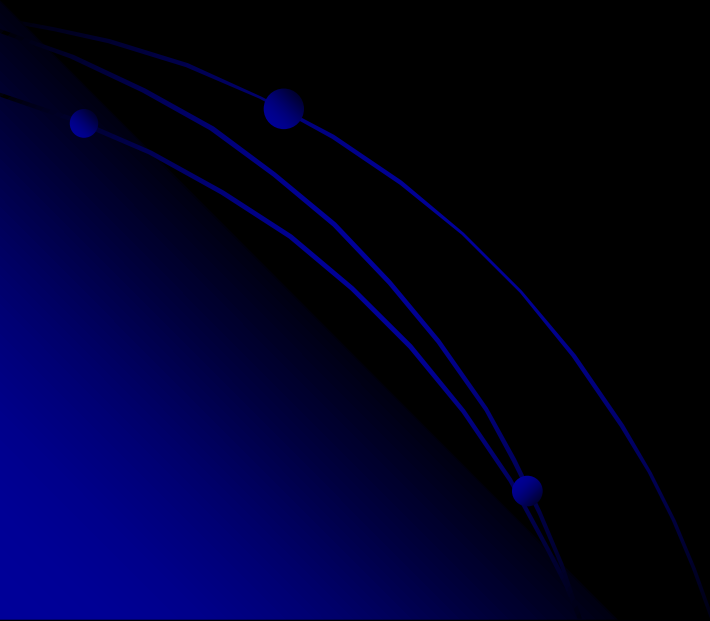
This office is devoted to the study of the biological forces which determine the natural capacities and limitations of mankind. It looks forward to having ultimately a good working pedigree-index of the natural traits of a large portion of the families of America.

Science can not experiment with human beings. It desires merely to learn and publish the actual results of man's experiments on himself. Every marriage is an experiment in heredity. Every person should be interested in the actual

A Reação

- Penrose, 1932: Crítica ao uso indevido da Genética Humana
- Década de 40: Separação da Genética Humana da Eugenia
- Reed, 1949:
 - ACONSELHAMENTO GENÉTICO
 - NEUTRALIDADE

Evolução Histórica do Aconselhamento Genético



PARADIGMA EUGÊNICO

- OBJETIVO: melhorar a raça humana
- AÇÃO: social e política
 - Restrição a imigração
 - Esterilização de criminosos e deficientes
 - eutelogênese e bancos de esperma
- ACONSELHAMENTO: **DIRETIVO**
 - prioridade na defesa do pool gênico em detrimento das necessidades individuais

PARADIGMA PREVENTIVISTA

- A partir da década de 50
- MEDICALIZAÇÃO do AG
 - Serviços em Centros Médicos
 - Base do AG: Diagnóstico
 - Médico é o provedor do aconselhamento
 - Relação médico-paciente clássica
 - ATIVIDADE-PASSIVIDADE; LIDERANÇA-COOPERAÇÃO
 - AG:
 - Neutralidade
 - OBJETIVO: Eliminar a doença genética

PARADIGMA PSICOLÓGICO

- Justificativas
 - Dificuldade para prevenir doença genética
 - tecnologia inadequada; não adesão; mutação recorrente; medicina disgênica
- Comunicação/Educação Genética Inapropriada
 - Alto grau de não entendimento
- Dilema entre o PREVENTIVISMO e o DIREITO DE ESCOLHA
- Informação Genética NÃO É NEUTRA
- Problemas psicológicos interferem no AG

PARADIGMA PSICOLÓGICO

- ACONSELHAMENTO: **NÃO DIRETIVO**
- BASE: relação CONSELHEIRO-CONSULENTE, tipo PARTICIPAÇÃO MÚTUA
- BASE: PSICOLÓGICA
 - Empatia
 - Fases do luto: choque, negação, raiva, depressão e aceitação
 - Comunicação humana
 - Mecanismos de Defesa
 - Processo decisório e personalidade
- PROVEDOR: CONSELHEIRO GENÉTICO

Aconselhamento Genético


- Processo de comunicação que trata de **problemas humanos** relacionados com a **ocorrência ou risco de ocorrência** de uma **afecção genética**, envolvendo auxiliar a **família** quanto a:
 - Compreensão do fato médico (diagnóstico, etiologia, tratamento)
 - Apreciação da hereditariedade e risco de recorrência
 - Entender as opções frente ao risco de recorrência
 - Escolha da conduta mais apropriada
 - Ajuste dos membros à informação

Aconselhamento Genético


Princípio Básico Atual :

NÃO
DIRETIVIDADE!

Fases do Aconselhamento Genético

- Consulta Inicial
 - Diagnóstico e Manejo Clínico
 - Estimativa de Recorrência
 - Aconselhamento Genético
 - Seguimento
- 

Fases do Aconselhamento Genético

- Consulta Inicial
 - Diagnóstico e Manejo Clínico
 - Estimativa de Recorrência
 - Aconselhamento Genético
 - Seguimento
 - Encaminhamento
 - História familiar
 - Exame clínico
 - Exame laboratorial
- 

Fases do Aconselhamento Genético

- **Consulta Inicial**
- **Diagnóstico e Manejo Clínico**
- **Estimativa de Recorrência**
- **Aconselhamento Genético**
- **Seguimento**
- **Clínico e Laboratorial**
 - **Paciente**
 - **Outros familiares**





- [trait search](#)
- [direct to syndrome](#)
- [setup](#)
- [clear desktop](#)
- [help](#)
- [exit](#)

Select an option

Search Criteria

used	traits	mode
<input checked="" type="checkbox"/>	Truncal obesity	ordinary
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="text" value="Generalised obesity"/>	ordinary

- [trait selector](#)
- [syndromes](#)
- [patients](#)
- [save](#)
- [clear all](#)
- [trait atlas](#)
- [help](#)

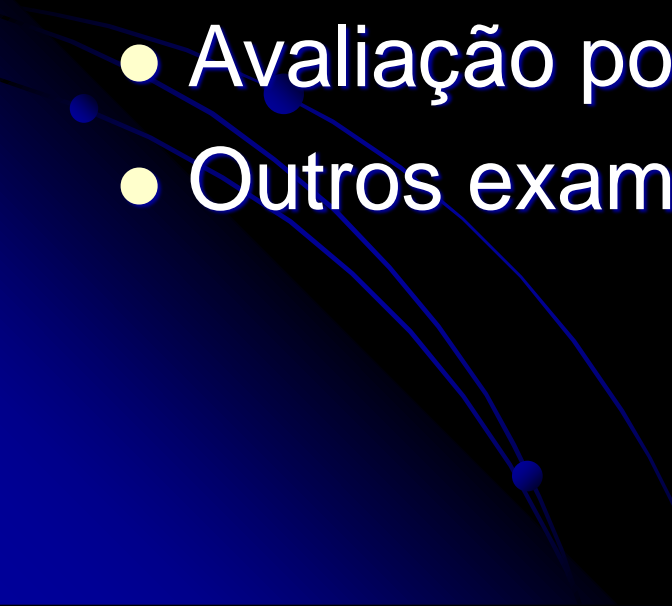
score threshold 1 searching for 2 traits resulted in 91 matches

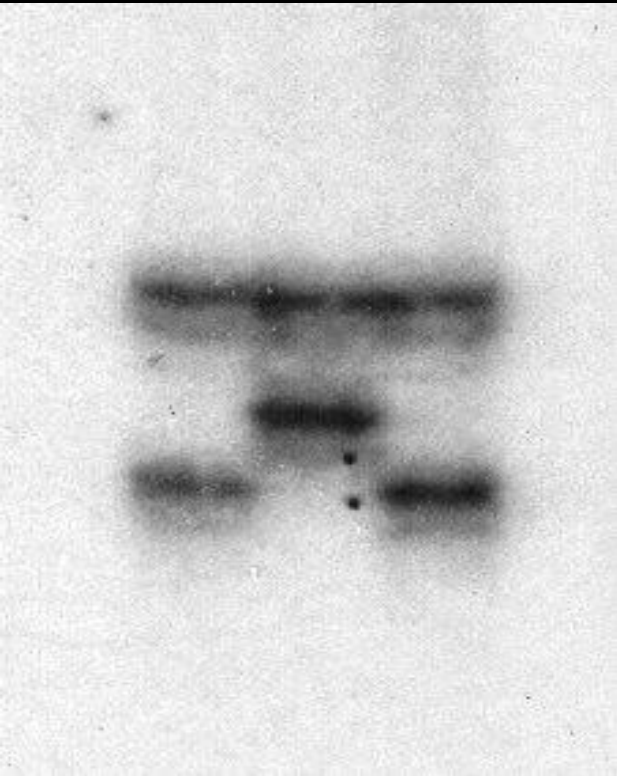
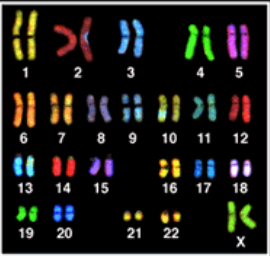
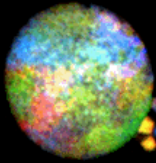
Search Results

- [previews](#)

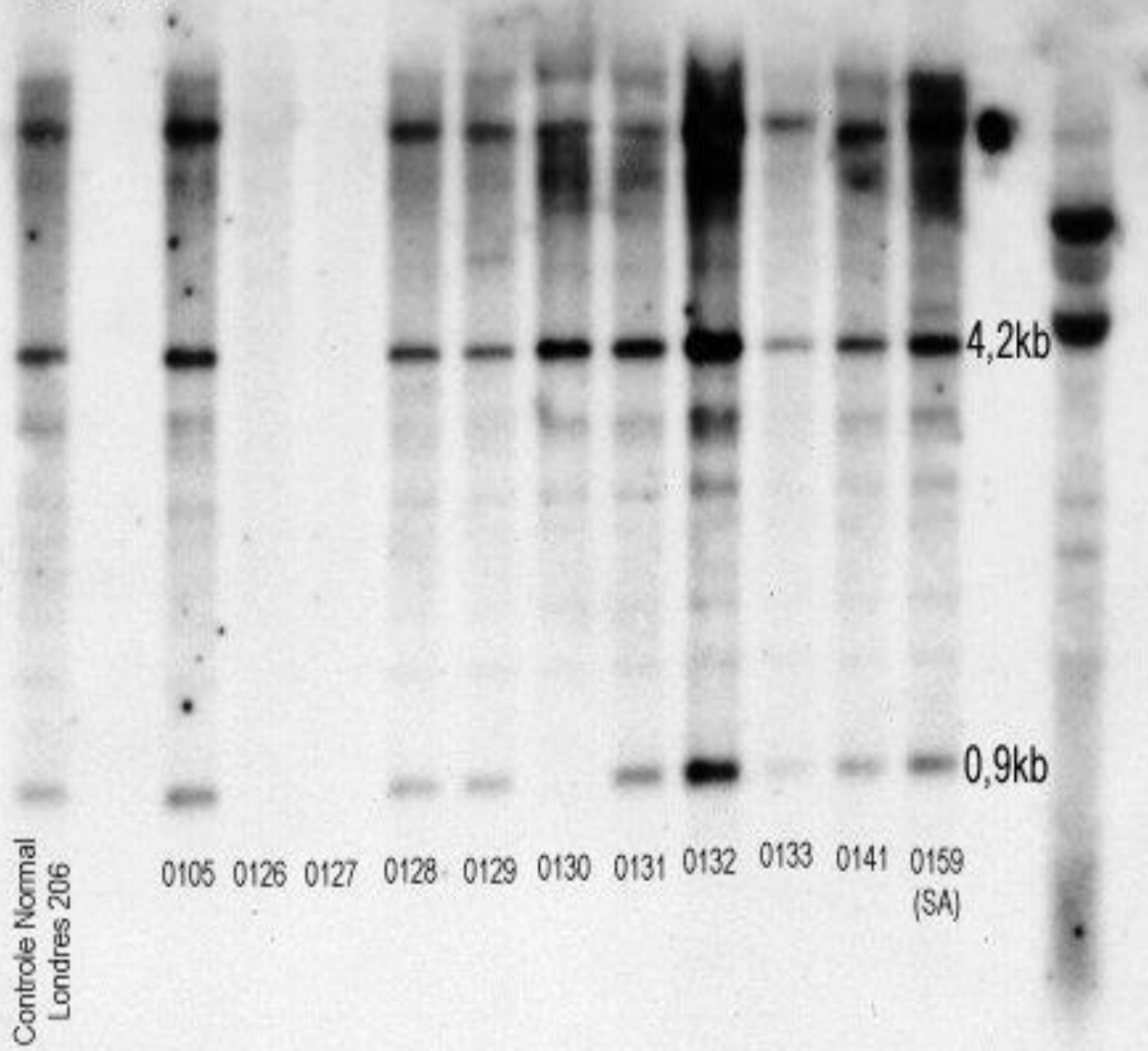
syndromes	score	Face
Bardet-Biedl syndrome	2	1 of 7
Brachydactyly, S.S., mental retardation	2	
Carpenter syndrome	2	1 of 5
Prolidase deficiency	2	1 of 4
S.S., obesity, M.R., hypogonadism, contractures	2	
X-linked M.R., S.S., obesity, hypogonadism	2	1 of 1
Albright hereditary osteodystrophy	1	1 of 5
Alstrom syndrome	1	1 of 1
Alstrom-Bardet-Biedl variant	1	
Aniridia-Wilms tumour association	1	1 of 1
Ataxia, hypogonadism, retinal dystrophy, M.R.	1	
Beckwith-Wiedemann syndrome	1	1 of 19
Borjeson-Forssman-Lehmann syndrome	1	1 of 3
Carbohydrate Deficient Glycoproteins Syndrome	1	1 of 1
Cartilage-hair hypoplasia	1	1 of 4
Choroideremia, deafness, obesity	1	
Chromosome 1, del 1p36	1	1 of 3
Chromosome 2, dup 2q(q11.2-q21)	1	1 of 3
Chromosome 4, interstitial del 4q(q12-q13.1)	1	

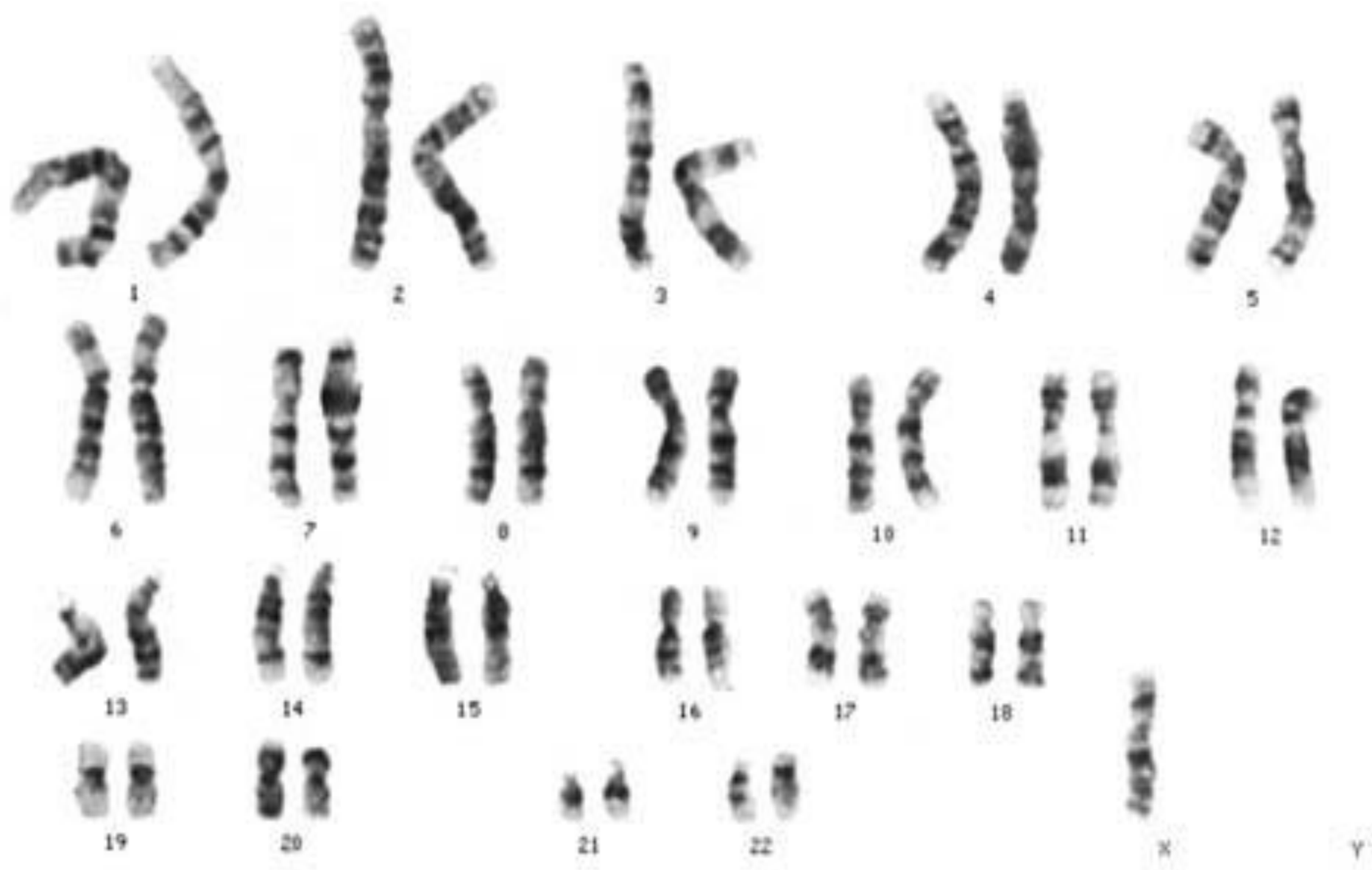
Exames e Consultas Complementares

- Cariótipo
 - Exames bioquímicos
 - Biologia Molecular
 - Radiografias
 - Avaliação por outros especialistas
 - Outros exames
- 



GEL SPW
08.10.98

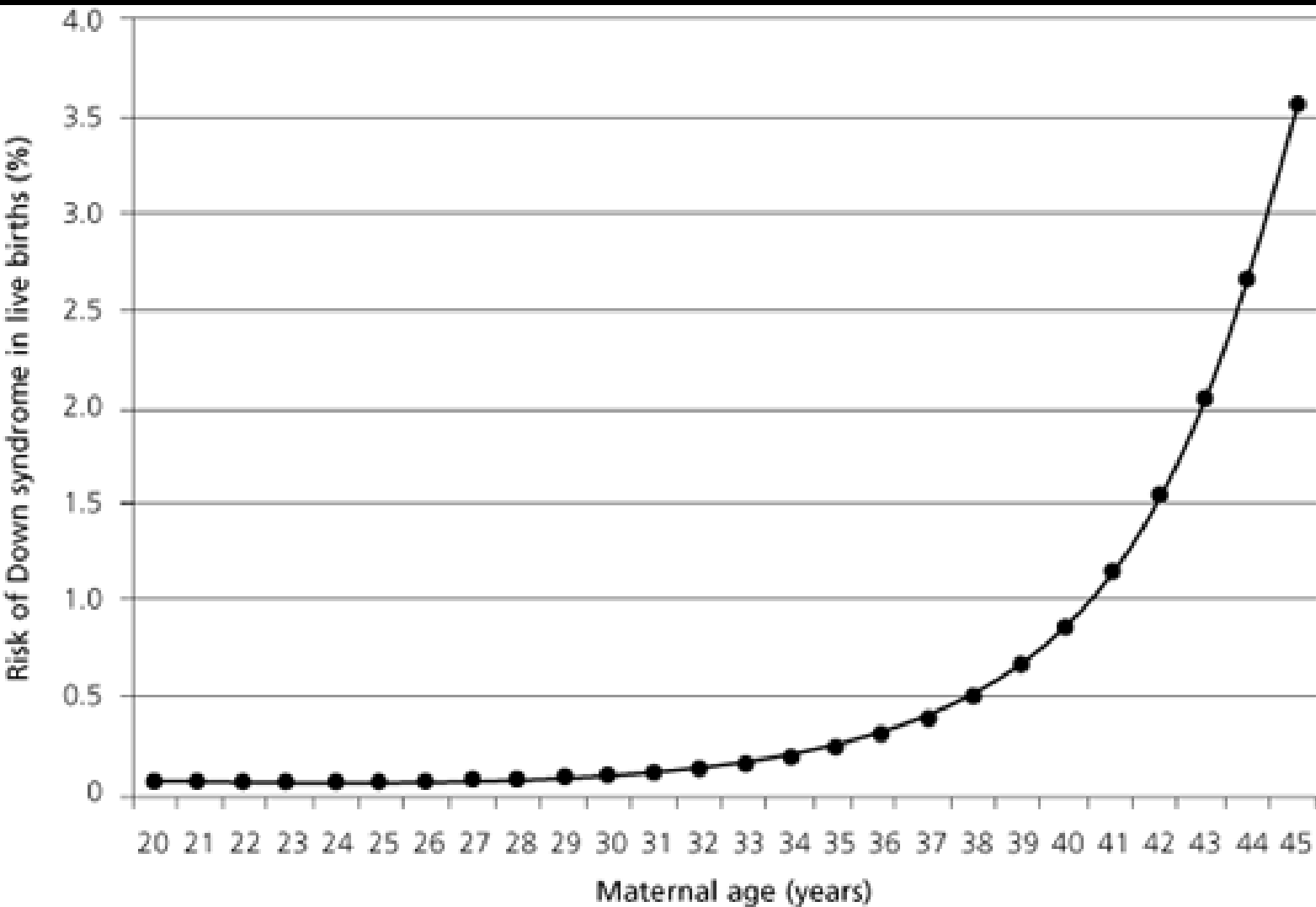




Fases do Aconselhamento Genético

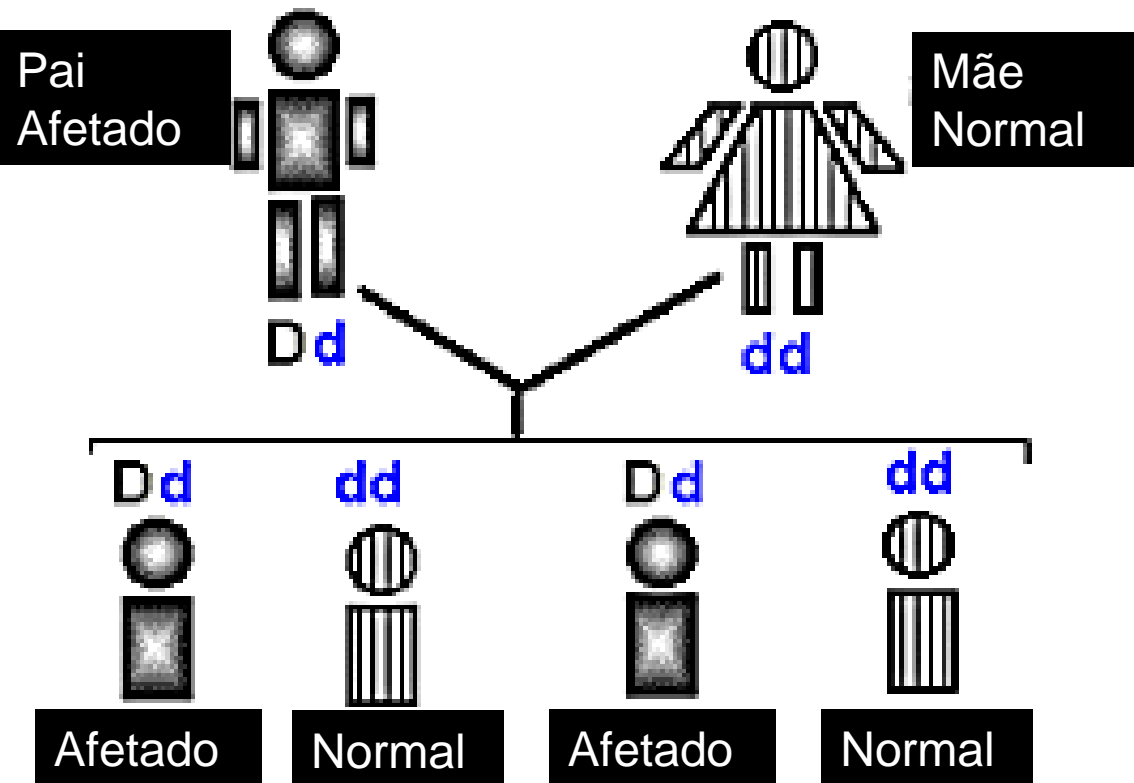
- **Consulta Inicial**
- **Diagnóstico e Manejo Clínico**
- **Estimativa de Recorrência**
- **Aconselhamento Genético**
- **Seguimento**
- **Baseado em:**
 - diagnóstico
 - Heredograma (história familiar)
 - exames laboratoriais
- **Risco**
 - **Empíricos**
 - Doenças Multifatoriais
 - **Modelos Matemáticos**
 - Ex.: Doenças Mendelianas

Risco Empírico



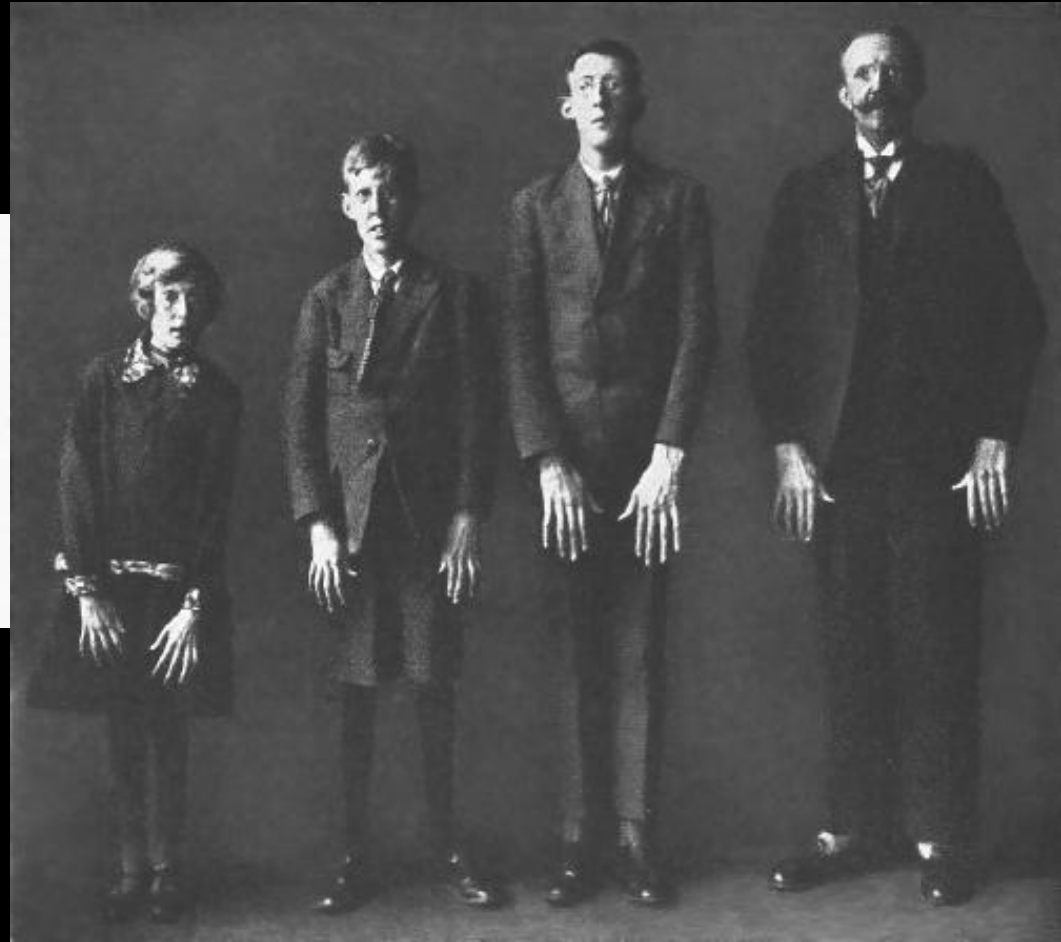
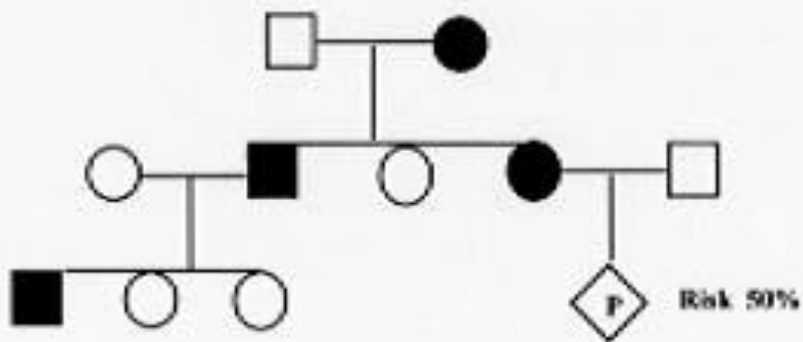
Risco baseado em modelo matemático

Doença dominante



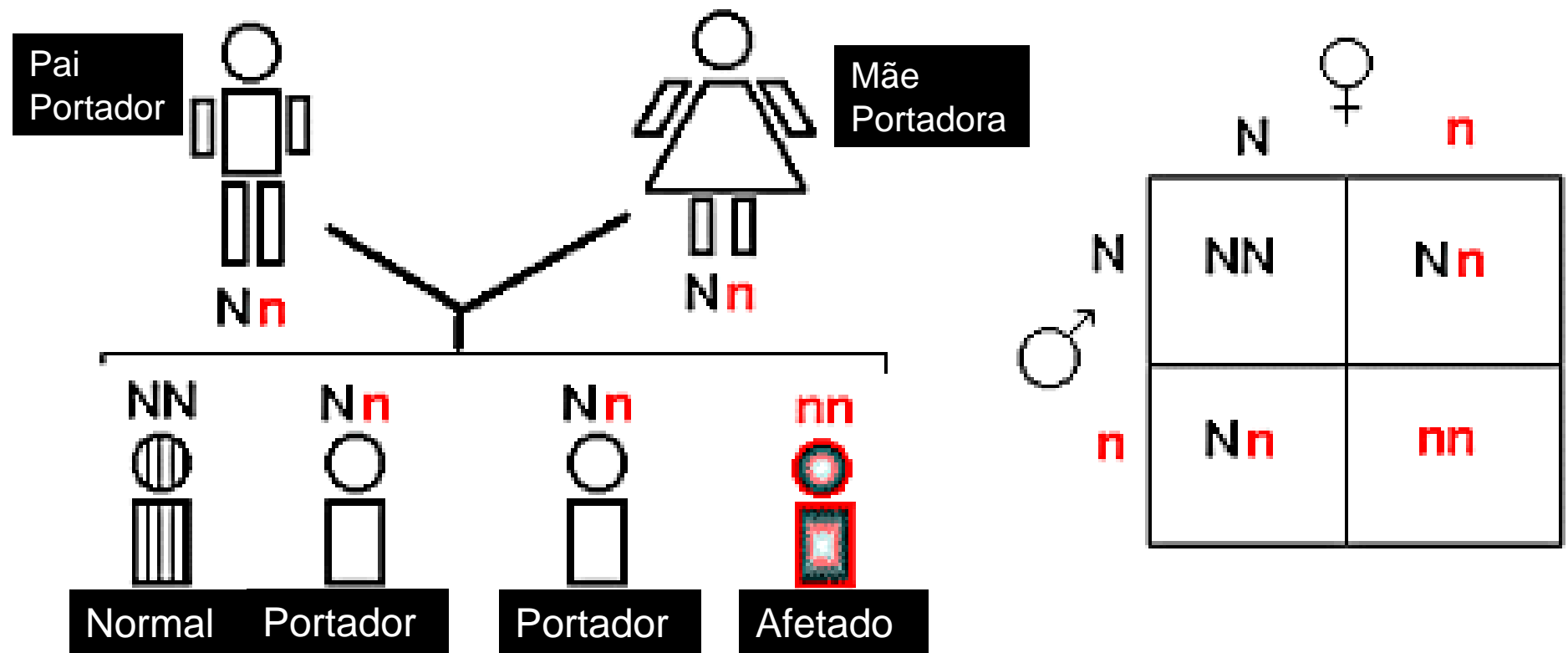
	d	d
D	Dd	Dd
d	dd	dd

Síndrome de Marfan

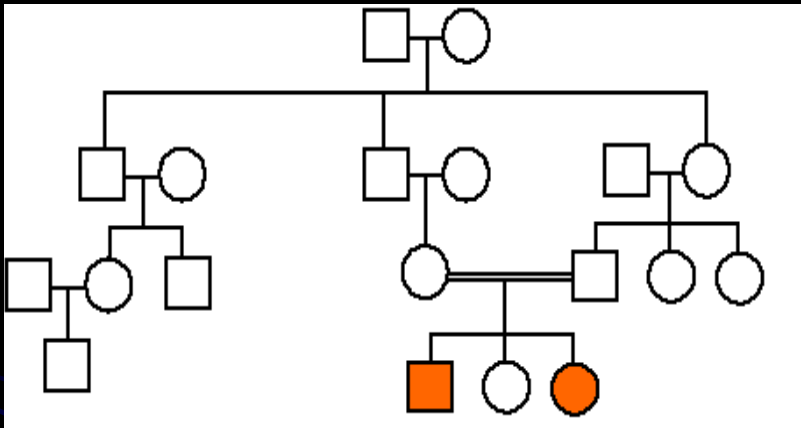


Risco baseado em modelo matemático

Doença recessiva

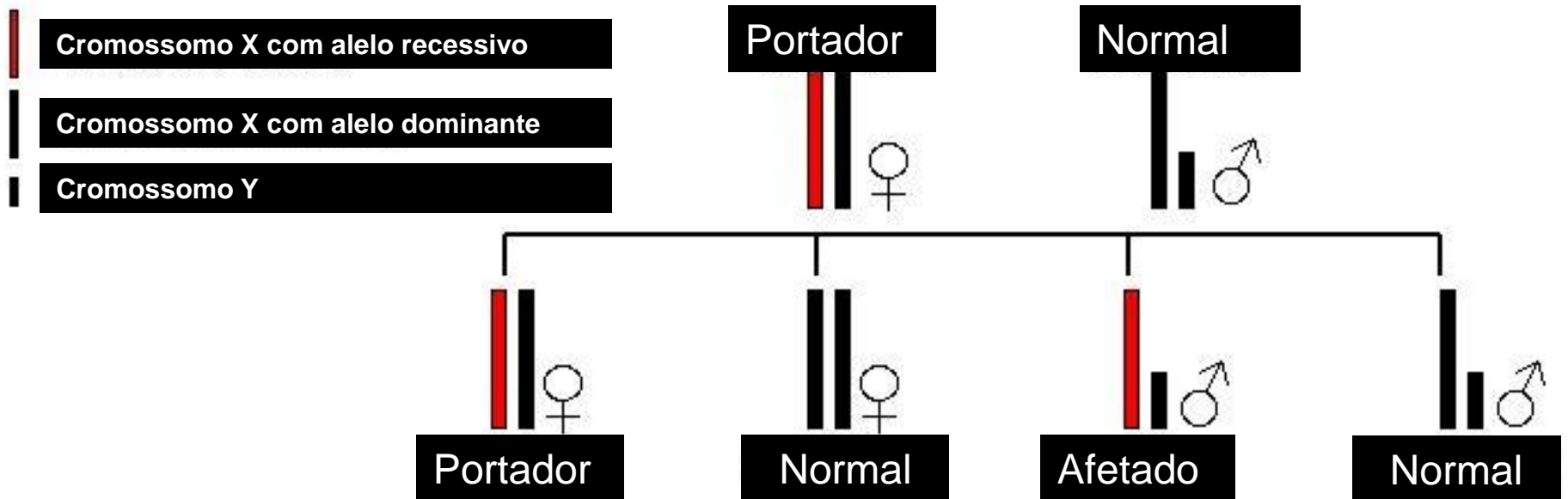


Mucopolissacaridose: Síndrome de Morquio

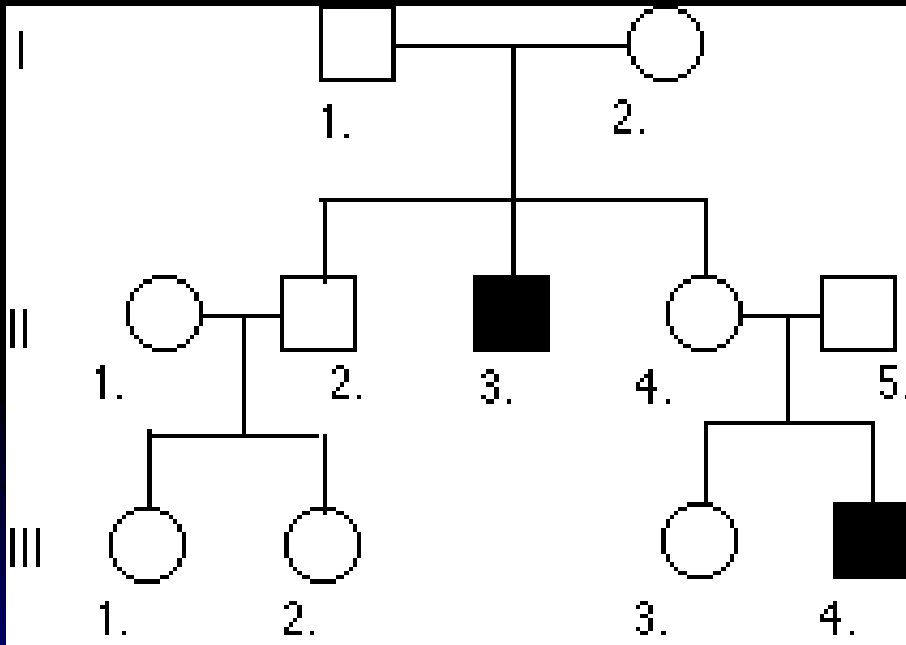


Risco baseado em modelo matemático

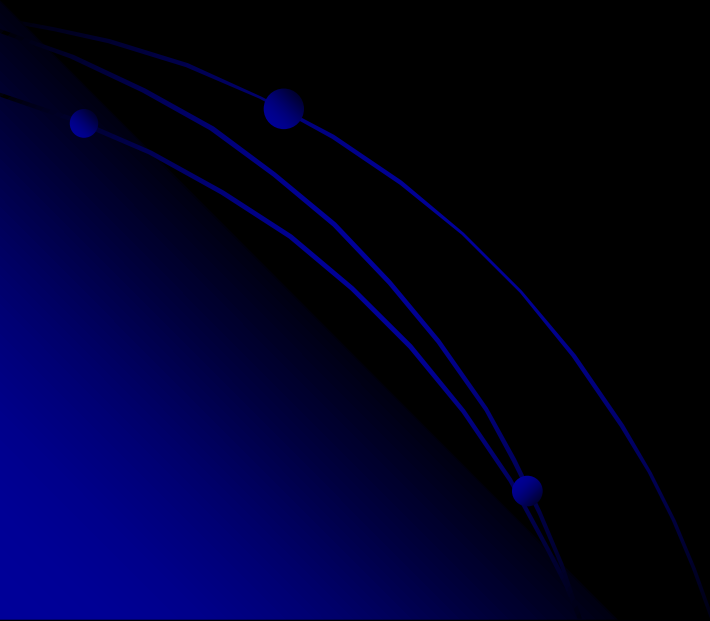
Doença ligada ao X recessiva



Adrenoleucodistrofia



Modificando o risco...



Herança Monogênica: Variações na Expressão dos Genes

● Penetrância

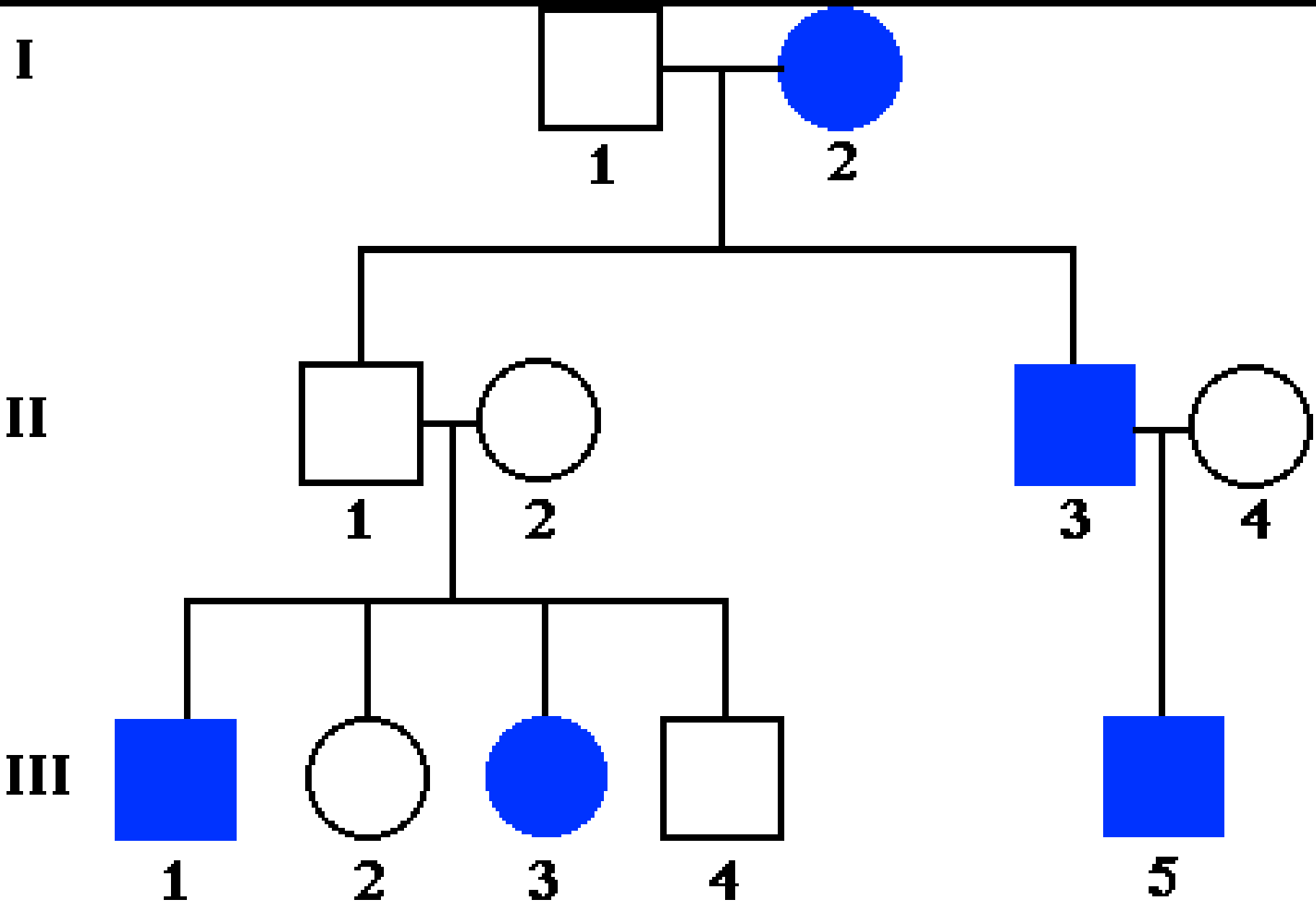
- Probabilidade de que um gene tenha qualquer expressão fenotípica

● Penetrância Completa

- Expressão do fenótipo é 100% entre os indivíduos que apresentam o genótipo apropriado

● Penetrância Reduzida

- Expressão do fenótipo é menor que 100% entre os indivíduos que apresentam o genótipo apropriado



Herança Monogênica: Variações na Expressão dos Genes

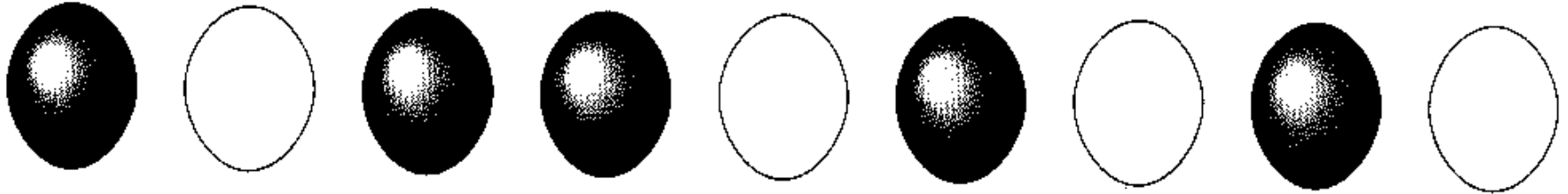
- **Expressividade**

- Gravidade da expressão fenotípica

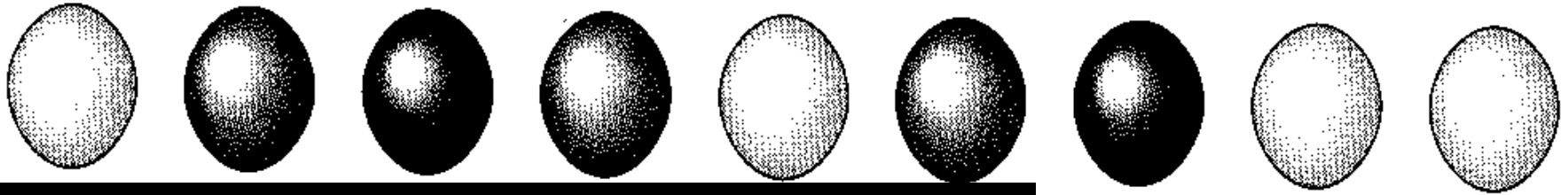
- Expressividade variável

- Gravidade da doença difere nas pessoas que tem o mesmo genótipo

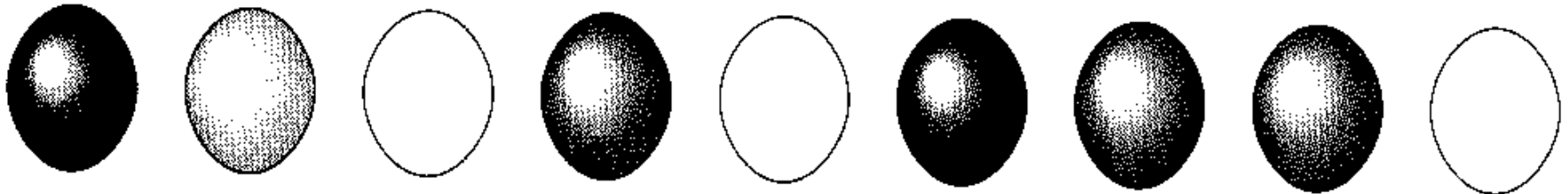
Expressão Fenotípica



Penetrância variável



Expressividade variável

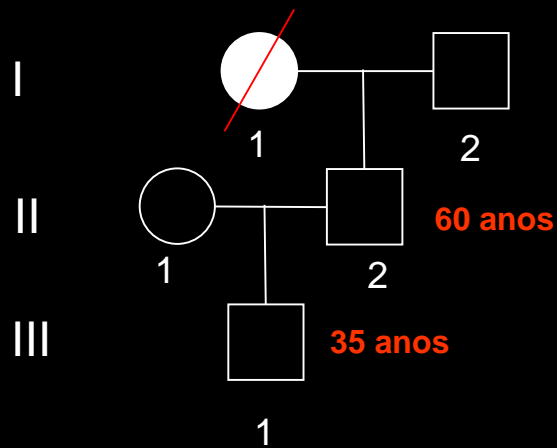


Penetrância e expressividade variáveis

Penetrância Variável

As doenças de aparecimento tardio





Doença neurológica X:

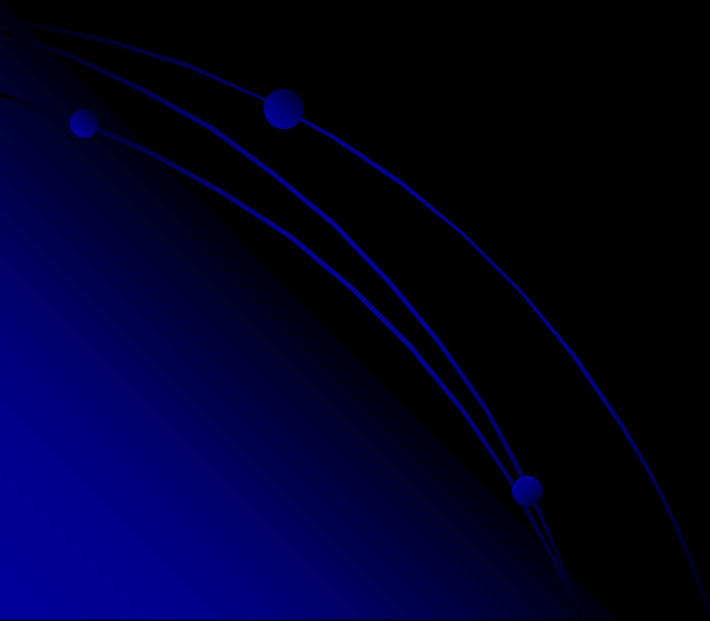
- . Aos 35 anos – 5% apresentam clínica;
- . Aos 60 anos – 2/3 apresentam clínica.

Qual o risco de III-1 apresentar o quadro?

TEOREMA DE BAYES

	Hipótese 1	Hipótese 2
	II-2 é heterozigoto	II-2 não é heterozigoto
Probabilidade anterior	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{2}$
Probabilidade condicional	$\frac{1}{3}$	1
Probabilidade conjunta	$\frac{1}{2} \times \frac{1}{3} = \frac{1}{6}$	$\frac{1}{2}$
Probabilidade posterior	$(\frac{1}{6}) / (\frac{1}{6} + \frac{1}{2}) = \frac{1}{4}$	$(\frac{1}{2}) / (\frac{1}{6} + \frac{1}{2}) = \frac{3}{4}$

Testes Genéticos no Aconselhamento Genético



Testes Genéticos:

- Utilidade na Saúde Humana
 - Diagnóstico de doenças presentes
 - Diagnóstico preditivo e antecipatório de doenças genéticas (inclui-se o diagnóstico pré-natal)
 - Avaliação de risco para doenças multifatoriais
- 3 componentes principais:
 1. Informação, consentimento e preparação psicológica
 2. Análise laboratorial
 3. Interpretação e suporte

Testes Preditivos

Sociedade Brasileira de Genética Clínica

Elaboração Final: 01 de Maio de 2001

Autoria: Lopes-Cendes I, Rocha JCC, Jardim LB

Testes Preditivos

- 3 Situações:
 - doenças de início tardio para as quais não existe tratamento;
 - doenças para as quais existe tratamento ou medidas preventivas;
 - doenças em que apenas a predisposição aumentada pode ser detectada.
- Normas de Aplicação:
 - somente em adultos, quando sem tratamento;
 - por procura espontânea;
 - com avaliação psicológica e acompanhamento pré e pós-teste;
 - com fornecimento de informações a respeito do TP e da doença;
 - com completo sigilo.



Fatores que afetam a utilidade de um teste preditivo genético

Utilidade crescente

Alta morbi-mortalidade

Tratamento efetivo mas imperfeito

Valor preditivo alto

Alto custo

Medidas preventivas caras ou com efeitos adversos

Utilidade decrescente

Baixa morbi-mortalidade

Tratamento altamente efetivo e aceitável

Valor preditivo baixo

Baixo Custo

Medidas preventivas baratas, eficazes e altamente aceitáveis

Fases do Aconselhamento Genético

- **Consulta Inicial**
- **Diagnóstico e Manejo Clínico**
- **Estimativa de Recorrência**
- **Aconselhamento Genético**
- **Seguimento**
- **Natureza e consequência do distúrbio**
 - **Medidas para modificar consequência**
- **Recorrência**
 - **Medidas para evitar recorrência**

Fases do Aconselhamento Genético

- **Consulta Inicial**
- **Diagnóstico e Manejo Clínico**
- **Estimativa de Recorrência**
- **Aconselhamento Genético**
- **Seguimento**
- **Apoio**
 - grupo de pais
 - clínicas especializadas
 - psicólogo
 - etc
- **Seguimento**
 - Clínico
 - AG



Todo o conhecimento que se
acumula mais rápido do que a
sabedoria para gerenciá-lo
pode ser considerado
Conhecimento Perigoso

Potter, 1967