

# Avaliação de Risco e Aconselhamento Genético

Neste capítulo, apresentamos os fundamentos da prática do aconselhamento genético aplicado a famílias em que um indivíduo é conhecido ou suspeito de ter uma condição hereditária. O aconselhamento genético inclui uma discussão sobre a história natural da doença, bem como a determinação do risco para a doença em outros membros da família com base no padrão de herança, números empíricos de risco e exames médicos, especialmente testes de genética molecular e genômicos. O aconselhamento inclui uma discussão de abordagens disponíveis para atenuar ou reduzir o risco de doenças hereditárias. Finalmente, o aconselhador realiza uma avaliação cuidadosa do impacto psicológico e social do diagnóstico no paciente e na família e trabalha para ajudar a família a lidar com a presença de uma condição hereditária.

## HISTÓRIA FAMILIAR NA AVALIAÇÃO DO RISCO

A história familiar é claramente de grande importância no diagnóstico e avaliação de riscos. A aplicação das regras conhecidas de herança mendeliana, conforme apresentado no Capítulo 7, possibilita ao geneticista fornecer avaliações precisas de risco para doença em parentes de indivíduos acometidos. A história familiar também é importante quando um geneticista avalia o risco para doenças complexas, como discutido no Capítulo 8 e em outras partes deste livro. Pelo fato de os genes de uma pessoa serem compartilhados com seus familiares, a história familiar fornece ao médico informações sobre o impacto que a composição genética de um indivíduo pode ter sobre a saúde, usando a história clínica de parentes como um indicador das suscetibilidades genéticas da própria pessoa. Além disso, os membros da família frequentemente compartilham fatores ambientais, como dieta e comportamento, e, portanto, os parentes fornecem informações tanto sobre os genes compartilhados como sobre os fatores ambientais que podem interagir para causar as doenças comuns, geneticamente complexas. Ter um parente de primeiro grau com uma doença comum da vida adulta — como as doenças cardiovasculares, câncer de mama, câncer de colo ou próstata, diabetes tipo 2, osteoporose ou asma — aumenta o risco de um indivíduo para a doença em aproximadamente duas a três vezes em relação à população em geral, um aumento moderado em comparação com o risco médio da população (veja o Quadro). Como discutido no Capítulo 8, quanto mais

parentes de primeiro grau alguém tem com um traço complexo e quanto mais cedo na vida a doença ocorre em um membro da família, maior é a probabilidade de que a carga de genes de suscetibilidade e de exposições ambientais possa estar presente na família do paciente. Assim, uma consideração da história familiar pode levar à designação de um paciente como sendo de alto risco para uma doença em particular, com base na história familiar. Por exemplo, um homem com três parentes de primeiro grau do sexo masculino com câncer de próstata tem um risco relativo 11 vezes maior de desenvolvimento da doença do que um homem sem história familiar.

## HISTÓRIA FAMILIAR NA AVALIAÇÃO DE RISCO

### Alto Risco

- Idade de início de uma doença em um parente de primeiro grau relativamente precoce em comparação com a população em geral
- Dois parentes de primeiro grau acometidos
- Um parente de primeiro grau com início tardio ou desconhecido da doença e um parente de segundo grau acometido com doença prematura da mesma linhagem
- Dois parentes de segundo grau maternos ou paternos com pelo menos um tendo início precoce da doença
- Três ou mais parentes maternos ou paternos acometidos
- A presença de uma história familiar “de risco moderado” em ambos os lados do heredograma

### Risco Moderado

- Um parente de primeiro grau com início tardio ou desconhecido da doença
- Dois parentes de segundo grau da mesma linhagem com início da doença tardio ou desconhecido

### Risco Médio

- Sem parentes acometidos
- Apenas um parente de segundo grau acometido de um ou ambos os lados do heredograma
- Nenhuma história familiar conhecida
- Pessoa adotada com histórico familiar desconhecido

De Scheuner MT, Wang SJ, Raffel LJ, et al: Family history: a comprehensive genetic risk assessment method for the chronic conditions of adulthood, *Am J Med Genet* 71:315-324, 1997; citado em Yoon PW, Scheuner MT, Peterson-Oehlke KL, et al: Can family history be used as a tool for public health and preventive medicine? *Genet Med* 4:304-310, 2002.

Determinar que um indivíduo apresenta risco aumentado com base no histórico familiar pode ter um impacto sobre a assistência médica individual. Por exemplo, dois indivíduos com trombose venosa profunda — um com uma história familiar de trombose venosa profunda inexplicada em um parente com menos de 50 anos e outro sem história familiar de qualquer distúrbio de coagulação — devem receber tratamento diferente no que diz respeito aos exames para o fator V de Leiden ou protrombina 20210G>A e terapia de anticoagulação (Cap. 8). De maneira semelhante, ter um parente de primeiro grau com câncer de colo é suficiente para desencadear o início da triagem por meio de colonoscopia aos 40 anos de idade, 10 anos mais cedo do que para a população em geral. Isso ocorre porque a incidência cumulativa para o desenvolvimento da doença para alguém de 40 anos com uma história familiar positiva é igual ao risco para alguém com a idade de 50 anos sem história familiar (Fig. 18-1). O aumento do risco é ainda mais pronunciado se dois ou mais parentes tiveram a doença, uma observação empírica que tem impulsionado padrões de cuidados clínicos para a triagem nessa condição.

A história familiar é reconhecidamente um método indireto de avaliação da contribuição das próprias variantes genéticas de um indivíduo para a saúde e suscetibilidade à doença. A detecção direta de fatores de risco genéticos e a demonstração de que eles são válidos para orientar cuidados de saúde são uns dos principais desafios na aplicação da genômica à medicina, como iremos discutir no Capítulo 18.

## ACONSELHAMENTO GENÉTICO NA PRÁTICA CLÍNICA

A genética clínica está preocupada com o diagnóstico e o manejo dos aspectos médicos, sociais e psicológicos das doenças hereditárias. Como em todas as outras áreas da medicina, é essencial fazer o seguinte em genética clínica:

- Realizar um diagnóstico correto, o que frequentemente envolve exames laboratoriais, como testes genéticos para encontrar as mutações responsáveis.
- Ajudar a pessoa e os membros da família acometidos a compreender e chegar a um acordo quanto à natureza e às consequências da doença.
- Fornecer tratamento e manejo adequados, incluindo encaminhamentos para outros prestadores especializados, conforme necessário.

Assim como a característica única da doença genética é sua tendência de se repetir dentro das famílias, o aspecto exclusivo do aconselhamento genético é o seu foco no paciente original como também sobre os membros da sua família, tanto atuais quanto futuros. Aconselheiros genéticos têm a responsabilidade de fazer o seguinte:

- Trabalhar com o paciente para informar outros membros da família de seu risco potencial.
- Oferecer um exame para mutações ou outros exames para fornecer as avaliações de risco mais precisas possíveis para outros membros da família.
- Explicar que abordagens estão disponíveis para o paciente e os membros da família para modificar esses riscos.

Finalmente, o aconselhamento genético não se limita ao fornecimento de informações e à identificação de indivíduos sob risco para a doença; ao contrário, é um processo de exploração e de comunicação. Os Aconselheiros genéticos definem e abordam as questões psicossociais complexas associadas a uma doença genética em uma família e prestam aconselhamento orientado psicologicamente para ajudar os indivíduos a adaptar-se e ajustar-se ao impacto e às implicações da doença na família. Por essa razão, o aconselhamento genético pode ser mais eficientemente realizado por meio de contato periódico com a família, pois os problemas médicos ou sociais tornam-se relevantes para a vida das pessoas envolvidas (veja o Quadro anterior).

## Prestadores de Aconselhamento Genético

A genética clínica é particularmente demorada em comparação com outros campos clínicos, pois requer preparação e acompanhamento extensos, além de tempo para contato direto com os pacientes. Em muitos países, o aconselhamento genético é fornecido pelos médicos. No entanto, nos Estados Unidos, Canadá, Reino Unido e alguns outros países, os serviços de aconselhamento genético são, muitas vezes, fornecidos por **aconselheiros genéticos** ou **geneticistas enfermeiros**, profissionais especialmente treinados em genética e aconselhamento, que servem como membros de uma equipe de saúde com médicos. O aconselhamento genético nos Estados Unidos e no Canadá é uma profissão da área de saúde de autorregulação com o seu próprio conselho (American and Canadian Boards of Genetic Counselors) para acreditação e programas de treinamento e certificação de profissionais. Alguns estados nos Estados Unidos também estão licenciando aconselheiros genéticos. Enfermeiros com experiência em genética são acreditados por meio de uma comissão de acreditação separada.

Os aconselheiros genéticos e enfermeiros geneticistas têm um papel essencial na genética clínica, participando de muitos aspectos da investigação e gestão de problemas genéticos. Um aconselhador genético é frequentemente o primeiro ponto de contato que um paciente tem com os serviços de genética clínica, e fornece aconselhamento genético diretamente aos indivíduos, ajuda os pacientes e suas famílias a lidar com as muitas questões psicológicas e sociais que surgem durante o aconselhamento genético, e continua em um papel de suporte e como fonte de informação após a investigação clínica e o aconselhamento formal serem concluídos. Os aconselheiros genéticos também são ativos no campo de testes genéticos; eles promovem uma ligação estreita entre os médicos que fazem os encaminhamentos, os laboratórios de diagnóstico e as próprias famílias. Sua experiência especial é de valor inestimável para os laboratórios clínicos, pois explicar e interpretar o teste genético aos pacientes e encaminhar a médicos frequentemente requer um conhecimento sofisticado de genética e genômica, bem como excelentes habilidades de comunicação.

## Indicações Comuns para o Aconselhamento Genético

A Tabela 16-1 enumera algumas das situações mais comuns que levam as pessoas a buscar o aconselhamento genético.

**TABELA 16-1 Indicações Comuns para o Aconselhamento Genético**

- Filho anterior com anomalias congênicas múltiplas, deficiência intelectual ou um defeito congênito isolado como defeito do tubo neural ou fendas labial e palatina
- História pessoal ou histórico familiar de uma condição hereditária, como fibrose cística, síndrome do X frágil, defeito cardíaco congênito, câncer hereditário ou diabetes
- Gravidez sob risco de um distúrbio cromossômico ou hereditário
- Consanguinidade
- Exposição a teratógenos, como produtos químicos ocupacionais, medicamentos, álcool
- Abortos espontâneos recorrentes ou infertilidade
- Anomalia ou doença genética recém-diagnosticada
- Antes de iniciar os testes genéticos e depois de receber os resultados, particularmente em testes de suscetibilidade para doenças de aparecimento tardio, como as síndromes de câncer hereditário ou doenças neurológicas
- Como acompanhamento para um resultado positivo de um teste neonatal, como a fenilcetonúria; teste de triagem para heterozigoto (portador pré-concepção), como o da doença de Tay-Sachs; ou uma triagem do soro materno positiva no primeiro ou segundo trimestre da gravidez, uma triagem pré-natal não invasiva por análise pré-natal por análise de DNA fetal circulante ou resultados de exame de ultrassom fetal anormais

**TABELA 16-2 Manejo de Caso para Aconselhamento Genético**

• Coleta de informações	• Aconselhamento
História familiar (questionário)	Natureza e consequência do distúrbio
Histórico clínico	• Risco de recorrência
Testes ou avaliações adicionais	Disponibilidade de exames adicionais ou futuros
• Avaliação	• Tomada de decisões
Exame físico	Encaminhamento a outros
Exames laboratoriais e radiológicos	especialistas, agências de saúde, grupos de apoio
Validação ou estabelecimento do diagnóstico – se possível	• Avaliação clínica continuada, especialmente na ausência de diagnóstico
	• Apoio psicossocial

Indivíduos que procuram aconselhamento genético (chamados de **consulentes**) podem, eles mesmos, ser os probandos na família, ou podem ser os pais de uma criança acometida ou ter parentes com uma condição genética potencial ou conhecida. O aconselhamento genético é também uma parte integrante do teste pré-natal (Cap. 17) e de testes genéticos e programas de triagem (discutidos no Cap. 18).

Padrões estabelecidos de cuidados médicos exigem que os prestadores de serviços de genética obtenham uma história que inclui informações da família e étnicas, perguntem sobre uma possível consanguinidade, aconselhem os pacientes sobre os riscos genéticos para eles e outros membros da família, ofereçam testes genéticos ou diagnóstico pré-natal, quando indicados, e delineiem as várias opções de tratamento ou de manejo para reduzir o risco para a doença. Embora o manejo do caso de aconselhamento genético deva ser individualizado para as necessidades e situação de cada paciente, uma abordagem genérica pode ser resumida (Tabela 16-2). Em geral, os pacientes *não são informados* sobre que decisões tomar em relação às várias opções de teste e de manejo, mas, em vez disso, recebem informações e apoio para tomar

uma decisão que pareça mais apropriada para eles, para os consulentes, e para suas famílias. Essa abordagem para o aconselhamento, chamada de **aconselhamento não diretivo**, tem suas origens no ambiente de aconselhamento pré-natal, em que o princípio orientador é o respeito pela autonomia do casal individualmente, ou seja, o seu direito de fazer escolhas reprodutivas livres de coação (Cap. 19).

## Gerenciamento do Risco de Recorrência em Famílias

Muitas famílias procuram o aconselhamento genético para determinar o risco de doença hereditária em seus filhos e para saber que opções estão disponíveis para reduzir o risco de recorrência da doença genética particular em questão. Exames laboratoriais genéticos para testar o portador (cariotipagem, análise bioquímica ou análise do genoma) são frequentemente utilizados para determinar o risco real para casais com história familiar de uma doença genética. O aconselhamento genético é recomendado antes e depois desses testes, para ajudar os consulentes na tomada de uma decisão informada para se submeterem ao teste, bem como para compreender e utilizar a informação obtida por meio dos testes.

Quando a história familiar ou exames de laboratório indicam risco aumentado de uma condição hereditária em uma futura gestação, o diagnóstico pré-natal, descrito no Capítulo 17, é uma abordagem que, muitas vezes, pode ser oferecida para as famílias. O diagnóstico pré-natal, contudo, não é, de modo algum, uma solução universal para o risco de problemas genéticos na prole. Há distúrbios para os quais o diagnóstico pré-natal não está disponível, e para muitos pais a interrupção da gravidez não é uma opção aceitável, mesmo se o diagnóstico pré-natal estiver disponível. O diagnóstico pré-implantação por biópsia de blastocisto ou blastômeros (Cap. 17) evita os problemas de interrupção da gravidez, mas requer fertilização *in vitro*.

Outras medidas, além de diagnóstico pré-natal, estão disponíveis para o manejo da recorrência e incluem as seguintes:

- Exames genéticos de laboratório para o portador podem, por vezes, tranquilizar os casais com histórico familiar de uma doença genética em que eles em si *não* apresentam risco aumentado de ter um filho com uma doença genética específica. Em outros casos, esses testes indicam que o casal *apresenta* risco aumentado. O aconselhamento genético é recomendado tanto antes como depois desses testes, para ajudar os consulentes na tomada de uma decisão informada para fazer os testes, bem como na compreensão e na utilização das informações obtidas por meio dos testes.
- Se os pais não planejam ter mais filhos ou não querem nenhum filho, a **contracepção** ou **esterilização** pode ser a sua escolha, e eles podem precisar de informações sobre os possíveis procedimentos ou um encaminhamento adequado.
- A **adoção** é uma possibilidade para os pais que querem um filho ou mais filhos.
- A **inseminação artificial** pode ser apropriada se o pai tem um gene para um defeito autossômico dominante ou

ligado ao X ou tem um defeito cromossômico hereditário, mas evidentemente não é indicado se é a mãe que tem esse defeito. A inseminação artificial também é útil se ambos os pais são portadores de uma doença autossômica recessiva. A fertilização *in vitro* com um óvulo doado pode ser apropriada se a mãe tiver um defeito autossômico dominante ou for portadora de uma doença ligada ao X. Em ambos os casos, o aconselhamento genético e testes genéticos apropriados do esperma ou óvulo do doador devem ser parte do processo.

Se os pais decidem interromper uma gravidez, a prestação de informações relevantes e apoio é uma parte apropriada do aconselhamento genético. O acompanhamento periódico por meio de visitas adicionais ou por telefone é frequentemente organizado por alguns meses ou mais depois de uma interrupção da gravidez.

### Aspectos Psicológicos

Pacientes e famílias que lidam com um risco de doença genética ou que estão enfrentando a doença em si estão sujeitos a diferentes graus de estresse emocional e social. Embora isso também seja verdadeiro para distúrbios não genéticos, a preocupação gerada pelo conhecimento de que a condição pode se repetir, a culpa ou censura sentida por alguns indivíduos e a necessidade de decisões reprodutivas podem dar origem a uma angústia intensa. Muitas pessoas têm força para lidar pessoalmente com tais problemas; elas preferem receber até mesmo uma má notícia do que permanecer desinformadas, e tomam suas próprias decisões com base nas informações mais completas e precisas que podem obter. Outras pessoas precisam de muito mais apoio e podem necessitar de encaminhamento para psicoterapia. Os aspectos psicológicos do aconselhamento genético vão além do escopo deste livro, mas vários textos citados nas Referências Gerais no final deste capítulo fornecem uma introdução a este importante campo (veja o Quadro).

Os aconselhadores genéticos muitas vezes encaminham o paciente e a família com um distúrbio genético ou defeito congênito para **grupos de apoio** a famílias e pacientes. Essas organizações, que podem concentrar-se apenas em uma única doença ou em um grupo de doenças, podem ajudar os interessados em partilhar a sua experiência, a aprender a lidar com os problemas do dia a dia causados pela doença, a ouvir sobre os novos avanços na terapia ou prevenção, e a promover a investigação sobre a doença. Muitos grupos de apoio têm *sites* na Internet e salas de bate-papo eletrônico, por meio dos quais os pacientes e as famílias dão e recebem informações e conselhos, fazem e respondem perguntas e obtêm apoio emocional muito necessário. Organizações semelhantes de autoajuda específicas para uma doença são ativas em muitos países em todo o mundo.

### DETERMINAÇÃO DE RISCOS DE RECORRÊNCIA

A estimativa dos riscos de recorrência é uma preocupação central no aconselhamento genético. De modo ideal, baseia-se no conhecimento da natureza genética da doença

em questão e no heredograma da família em particular a ser aconselhada. O membro da família, cujo risco para uma doença genética será determinado, em geral é um parente de um probando, como um irmão de uma criança acometida ou um filho já nascido ou futuro de um adulto acometido. Em algumas famílias, especialmente para algumas características autossômicas dominantes e ligadas ao X, pode também ser necessário estimar o risco para os parentes mais remotos.

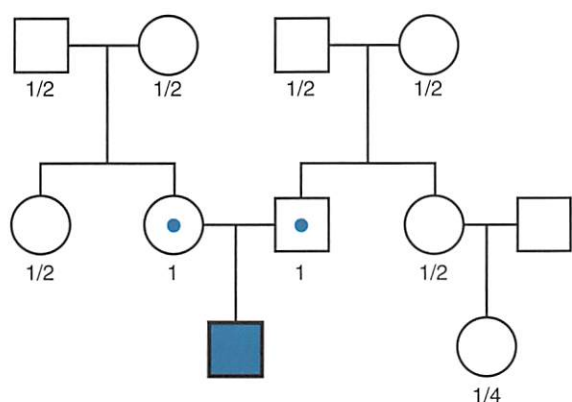
### ACONSELHAMENTO GENÉTICO E AVALIAÇÃO DE RISCO

O objetivo do aconselhamento genético é fornecer informações e apoio a famílias sob risco de ter, ou que já têm, membros com defeitos congênitos ou distúrbios genéticos. O aconselhamento genético ajuda a família ou o indivíduo a fazer o seguinte:

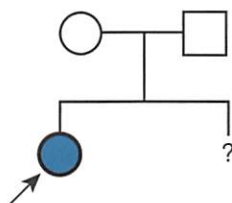
- Compreender os fatos médicos, incluindo o diagnóstico, a evolução provável da doença e o tratamento disponível.
- Compreender como a hereditariedade contribui para a doença e o risco de recorrência para si e outros membros da família.
- Compreender as opções para lidar com o risco de recorrência.
- Identificar valores, crenças, objetivos e relacionamentos afetados pelo risco de ou pela presença de doença hereditária.
- Escolher o curso de ação que parece mais adequado para eles, em vista do seu risco, objetivos de sua família e seus padrões éticos e religiosos.
- Fazer o melhor ajuste possível para o distúrbio ou para o risco de recorrência daquele distúrbio, ou para ambos, fornecendo aconselhamento de apoio às famílias e fazendo encaminhamentos para especialistas adequados, serviços sociais e grupos de apoio para a família e para os pacientes.

Quando se sabe que um distúrbio tem uma herança monogênica, o risco de recorrência para membros da família específicos geralmente pode ser determinado a partir de princípios mendelianos básicos (Fig 16-1; veja também o Cap. 7). Por outro lado, os cálculos do risco podem não ser tão simples se houver penetrância reduzida ou variabilidade de expressão, ou se a doença for frequentemente o resultado de uma mutação nova, como em muitos distúrbios ligados ao X e autossômicos dominantes. Os exames laboratoriais que dão resultados ambíguos podem adicionar mais complicações. Nessas circunstâncias, as estimativas de risco mendeliano às vezes podem ser modificadas por meio da aplicação de **probabilidade condicionada** para o heredograma (veja adiante), que leva em conta informações familiares que podem aumentar ou diminuir o risco mendeliano subjacente.

Em contraste com distúrbios monogênicos, os mecanismos subjacentes da herança para a maioria dos distúrbios cromossômicos ou genômicos e traços complexos são desconhecidos e as estimativas de risco de recorrência são baseadas em experiências prévias (Fig. 16-2). Essa abordagem para a avaliação de risco é valiosa se há dados confiáveis sobre a frequência de recorrência da doença em famílias e



**Figura 16-1** Heredograma de uma família com uma doença autossômica recessiva. A probabilidade de ser um portador é mostrada abaixo de cada símbolo individual no heredograma.



**Figura 16-2** Estimativas de risco empírico no aconselhamento genético. Uma família sem história familiar positiva tem uma criança acometida com um distúrbio conhecido como sendo multifatorial ou cromossômico. Qual é o risco de recorrência? Se a criança for acometida por espinha bífida, o risco empírico para uma criança subsequente é de aproximadamente 4%. Se a criança tem síndrome de Down, o risco empírico para recorrência seria de aproximadamente 1% se o cariótipo for de trissomia do 21, mas o risco pode ser substancialmente mais elevado se um dos pais for portador de uma translocação robertsoniana envolvendo o cromossomo 21 (Cap. 6).

se o fenótipo não é heterogêneo. No entanto, quando um fenótipo específico tem um risco indeterminado ou pode resultar de uma variedade de causas com diferentes frequências e com riscos amplamente diferentes, a estimativa do risco de recorrência é, na melhor das hipóteses, perigosa. Em uma seção posterior, considera-se a estimativa do risco de recorrência em algumas situações clínicas típicas, tanto simples como mais complexas.

### Estimativa de Risco pelo Uso das Leis de Mendel Quando os Genótipos são Totalmente Conhecidos

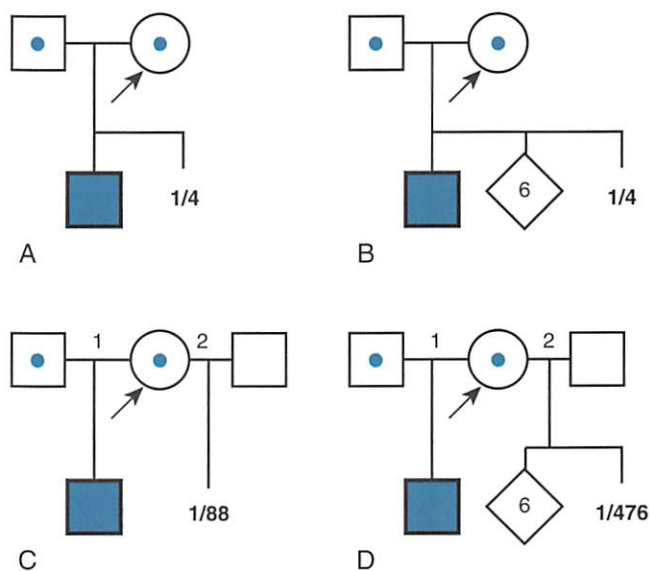
As estimativas de risco mais simples aplicam-se a famílias nas quais os genótipos relevantes de todos os membros familiares são conhecidos ou podem ser inferidos. Por exemplo, se ambos os membros de um casal são conhecidos por serem portadores heterozigotos de uma doença autossômica recessiva porque eles têm um filho com a doença ou por causa de um teste de portador, há o risco (probabilidade) de um em quatro em cada gestação de que a criança herde dois alelos mutantes e herde a doença (Fig. 16-3A). Mesmo se o casal tivesse seis filhos não acometidos depois da

criança acometida (Fig. 16-3B), o risco na oitava, nona ou décima gestação seria ainda de um em cada quatro para cada gravidez (supondo que não há paternidade mal atribuída para a primeira criança acometida).

### Estimativa de Risco pelo Uso de Probabilidade Condicionada Quando Genótipos Alternativos são Possíveis

Em contraste com o caso simples que acabamos de descrever, surgem situações em que os genótipos dos indivíduos relevantes na família não são *definitivamente* conhecidos; o risco de recorrência será muito diferente, dependendo de se o consulente é ou não portador de um alelo anormal de um gene da doença. Por exemplo, a probabilidade de que uma mulher, que é conhecida desde o seu primeiro casamento por ser portadora de fibrose cística (FC), possa ter um filho acometido depende da chance de que seu marido do segundo casamento seja portador (Fig. 16-3C). O risco de o parceiro ser portador depende de sua origem étnica (Cap. 9). Para a população caucasiana não hispânica geral, essa chance é de aproximadamente um em 22. Portanto, a chance de que uma portadora conhecida e seu parceiro não aparentado tenham um primeiro filho acometido é o produto dessas probabilidades, ou seja,  $1/22 \times 1/4 = 1/88$  (aproximadamente 1,1%).

Evidentemente, se o marido realmente fosse portador, a chance de que o filho dos dois portadores fosse homozigoto ou um heterozigoto composto para alelos mutantes de FC seria de um em cada quatro. Se o marido não for portador, então a chance de ter uma criança acometida



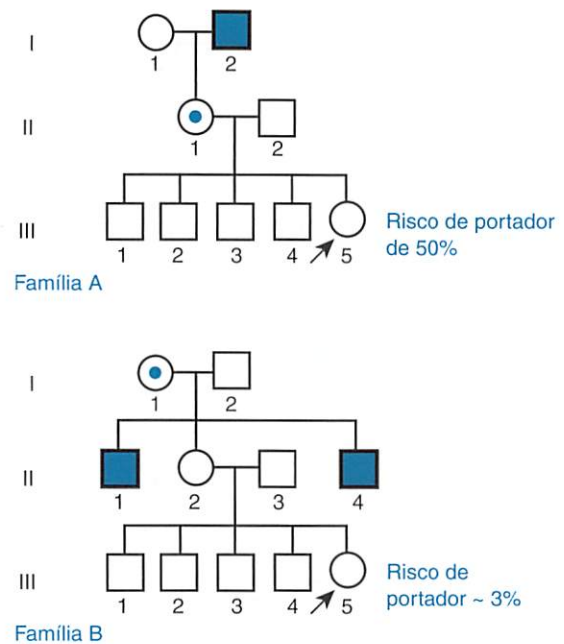
**Figura 16-3** Série de heredogramas mostrando herança autossômica recessiva com riscos de recorrência contrastantes. A e B, os genótipos dos pais são conhecidos. C, O genótipo do segundo parceiro do consulente é inferido a partir da frequência de portador na população. D, O genótipo inferido é modificado por informação adicional sobre o heredograma. As setas indicam o consulente. Os números indicam o risco de recorrência na próxima gravidez da consulente.

é zero. Suponhamos, porém, que não se possa testar seu estado de portador diretamente. O risco de portador de 1 em 22 é a melhor estimativa que se pode fazer para pessoas de sua origem étnica e sem história familiar de FC, sem o teste de portador direto; na verdade, no entanto, uma pessoa ou é portadora ou não é. O problema é que não sabemos. Nessa situação, quanto mais oportunidades o homem na Figura 16-3C (que *pode* ou *não* ser portador de um gene mutante) tem de passar o gene mutante e não consegue fazê-lo, menor é a probabilidade de que ele seja de fato um portador. Assim, se o casal que procura aconselhamento já tem seis filhos, sendo que nenhum deles tem a doença (Fig. 16-3D), parece razoável, intuitivamente, que a chance do marido de ser portador deve ser menor do que o risco de 1 em 22 atribuído ao parceiro do sexo masculino sem filhos da Figura 16-3C com base na frequência de portador na população. Nessa situação, aplicamos a probabilidade condicionada (também conhecida como **análise bayesiana**, com base no teorema de Bayes sobre probabilidades, publicado em 1763), um método que se aproveita das informações *fenotípicas* em um heredograma para avaliar a probabilidade relativa de duas ou mais possibilidades *genotípicas* alternativas e para condicionar o risco com base nessa informação. Na Figura 16-3D, a chance de que o segundo marido seja portador é, na verdade, de um em 119, e a chance de que o casal tenha um filho com FC é, portanto, de um em 476, e não de um em 88, conforme calculado na Fig. 16-3C. Alguns exemplos do uso da análise bayesiana para avaliação de risco em heredogramas são examinados na seção a seguir.

### Probabilidade Condicionada

Para ilustrar a aplicação da análise bayesiana, considere os heredogramas mostrados na Figura 16-4. Na Família A, a mãe II-1 é uma **portadora obrigatória** para o distúrbio de hemorragia ligado ao X, hemofilia A, porque seu pai tinha a doença. Seu risco de transmitir o alelo do fator VIII mutante (*F8*) responsável pela hemofilia A é de um em dois, e o fato de que ela já teve quatro filhos não acometidos *não* reduz este risco. Assim, o risco de que a consulente (III-5) seja portadora de um alelo mutante *F8* é de um em dois porque ela é filha de uma portadora conhecida.

Na Família B, no entanto, a mãe da consulente (indivíduo II-2) pode ou não ser portadora, dependendo de se ela herdou um alelo mutante *F8* de sua mãe, I-1. Se III-5 fosse a filha única de sua mãe, o risco de III-5 ser portadora seria de um em quatro, calculado como  $1/2$  (risco de sua mãe ser portadora)  $\times$   $1/2$  (o risco de ela própria herdar o alelo mutante de sua mãe). Como não temos o teste de III-5 diretamente para o alelo mutante, não podemos dizer se ela é portadora. Nesse caso, no entanto, o fato de III-5 ter quatro irmãos do sexo masculino não acometidos é relevante porque cada vez que II-2 teve um filho do sexo masculino, a chance de que o filho não fosse acometido era de apenas um em dois se II-2 *fosse* portadora, enquanto é quase certo (probabilidade = 1) que o filho não seria acometido se II-2 *não* fosse, de fato, portadora. Com cada filho, II-2, com efeito, testou seu estado de portador, colocando-se



**Figura 16-4** Estimativas de risco modificado no aconselhamento genético. Os consulentes nas duas famílias estão sob risco de ter um filho com hemofilia A. Na Família A, a mãe do consulente é uma heterozigota obrigatória; na Família B, a mãe do consulente pode ou não ser uma portadora. A aplicação da análise bayesiana reduz o risco de ser uma portadora para apenas cerca de 3% para a consulente na Família B, mas não a consulente na Família A. Veja o texto para a derivação do risco modificado

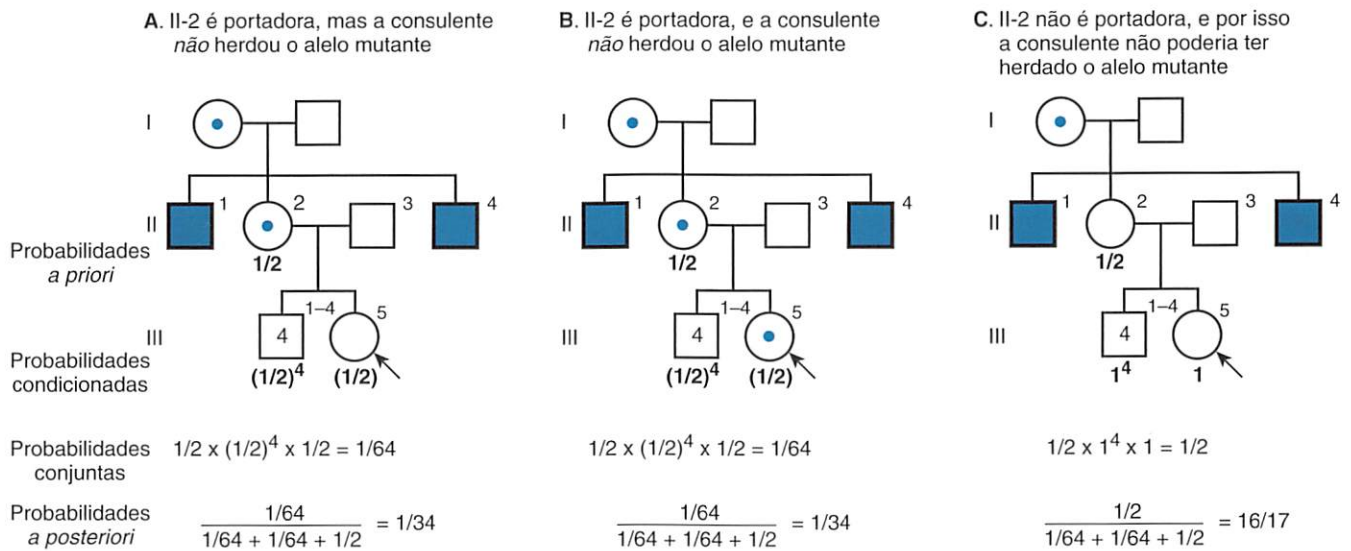
em um risco de 50% de ter um filho acometido. O fato de ter quatro filhos não acometidos pode sugerir que talvez a mãe não seja portadora. A análise bayesiana possibilita considerar-se esse tipo de informação indireta ao calcular se II-2 é portadora, modificando, assim, o risco de a consulente ser portadora. Na verdade, como mostraremos na próxima seção, seu risco de ser portadora é muito menor do que 50%.

### Identificação de Cenários Possíveis

Para traduzir essa intuição no cálculo de risco real, usamos um cálculo de probabilidade bayesiano. Em primeiro lugar, listamos *todos* os genótipos alternativos possíveis que podem estar presentes nos indivíduos relevantes no heredograma (Fig. 16-5). Nesse caso, existem três cenários, cada um refletindo uma combinação diferente de genótipos alternativos:

- II-2 é portadora, mas a consulente *não* o é.
- II-2 e a consulente são *ambas* portadoras.
- II-2 *não* é portadora, o que implica que a consulente também não poderia ser, porque não há alelo mutante para herdar.

Por que não consideramos a possibilidade de que a consulente seja portadora, embora II-2 não o seja? Não listamos esse cenário porque exigiria que *duas* mutações no mesmo gene ocorressem independentemente na mesma família, uma herdada pelos probandos e uma mutação nova na consulente, um cenário tão escassamente improvável que pode ser descartado.



**Figura 16-5** Probabilidade condicionada usada para estimar o risco de portadora para uma consulente em uma família com hemofilia, na qual a probabilidade *a priori* do estado de portadora é determinada pela herança mendeliana a partir de uma portadora conhecida no topo do heredograma. Estas estimativas de risco, com base em princípios genéticos, podem ser ainda mais modificadas considerando-se a informação obtida a partir da história familiar, teste de detecção de portador ou métodos de genética molecular para a detecção direta da mutação no menino acometido, com uso de cálculos bayesianos. A a C, As três situações mutuamente exclusivas que poderiam explicar o heredograma.

Primeiramente, selecionamos três cenários possíveis como heredogramas (como na Fig. 16-5) e anotamos a probabilidade de o indivíduo II-2 ser portador ou não. Isto é chamado de sua **probabilidade a priori** porque depende simplesmente de seu risco de ser portadora de um alelo mutante herdado de sua mãe portadora conhecida, I-1, e não foi modificado (“condicionado”) por sua própria história reprodutiva.

Em seguida, anotamos as probabilidades de que os indivíduos III-1 a III-4 não seriam acometidos sob cada cenário. Essas probabilidades são diferentes, dependendo de se II-2 é portadora ou não. Se ela *for* portadora (situações A e B), então a probabilidade de que indivíduos III-1 a III-4 não sejam todos acometidos é a chance de que cada um não herdou o alelo mutante *F8* de II-2, que é de um em dois para cada um de seus filhos ou  $(1/2)^4$  para todos os quatro. Na situação C, no entanto, II-2 *não* é portadora, de modo a que a sua chance de que seus quatro filhos sejam todos não acometidos é de um, porque II-2 não tem um mutante *F8* para passar para qualquer um deles. Essas são chamadas **probabilidades condicionadas** porque são probabilidades afetadas pela condição de se II-2 é portadora.

Da mesma maneira, podemos anotar a probabilidade de que a consulente (III-5) seja portadora. Em A, ela não herdou o alelo mutante de sua mãe portadora, com uma probabilidade de um em dois. Em B, ela herdou o alelo mutante (probabilidade = 1/2). Em C, a mãe não é portadora, e assim III-5 tem, essencialmente, uma chance de 100% de não ser portadora. Multiplique as probabilidades *a priori* e condicionadas juntas para formar as **probabilidades conjuntas** para cada situação, A, B e C.

Finalmente, determinamos que a *fração* da probabilidade conjunta total é representada por qualquer cenário de

interesse; isto é chamado de **probabilidade a posteriori** de cada uma das três situações. Pelo fato de III-5 ser a consulente e querer saber seu risco de ser portadora, precisamos da probabilidade *a posteriori* da situação B, que é:

$$\frac{1/64}{1/64 + 1/64 + 1/2} = 1/34 \approx 3\%$$

Se quisermos conhecer a chance que II-2 tem de ser portadora, somamos as probabilidades *a posteriori* das duas situações em que ela é portadora, A e B, para obter um risco de ser portador de um em 17, ou cerca de 6%.

Se III-5 também tivesse filhos não acometidos, seu risco de ser portadora também poderia ser modificado de maneira descendente por um cálculo bayesiano. No entanto, se II-2 tivesse um filho acometido, então ela seria comprovadamente portadora e o risco de III-5 tornar-se-ia então de um em dois. De maneira semelhante, se III-5 tivesse um filho acometido, então ela seria portadora e a análise bayesiana já não seria necessária.

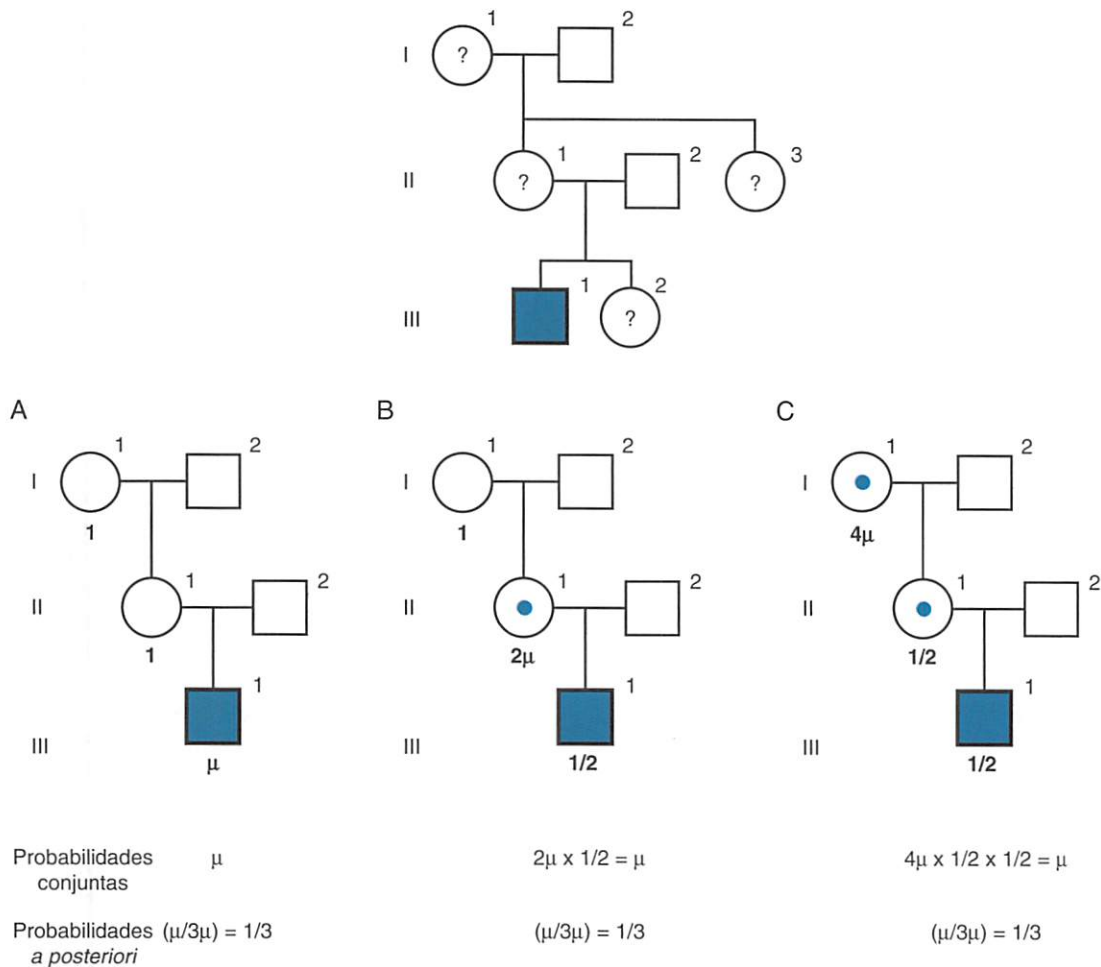
A análise bayesiana pode parecer para alguns uma mera manobra estatística. No entanto, a análise genética possibilita que os aconselhadores quantifiquem o que parecia ser intuitivamente provável a partir da inspeção do heredograma: o fato de que a consulente tinha quatro irmãos não acometidos fornece suporte para a hipótese de que sua mãe não é portadora. Após a realização da análise, o risco final de que III-5 seja portadora pode ser usado no aconselhamento genético. O risco de que seu primeiro filho tenha hemofilia A é de  $1/34 \times 1/4$ , ou menos do que 1%. Esse risco está consideravelmente abaixo da probabilidade anterior estimada sem considerar a evidência genética fornecida por seus irmãos.

### Probabilidade Condicionada em Distúrbios Letais Ligados ao X

Pelo fato de todo distúrbio ligado ao X grave manifestar-se no homem hemizigoto, um caso isolado (sem história familiar) desse distúrbio pode representar uma mutação gênica nova (caso em que a mãe não é portadora) ou herança de um alelo mutante de sua mãe portadora não acometida; não consideramos a chance pequena, mas real, de mosaïcismo gonadal para a mutação na mãe (Cap. 7). A estimativa do risco de recorrência depende do conhecimento sobre a chance de que ela poderia ter de ser portadora. A análise bayesiana pode ser utilizada para estimar os riscos de portador em doenças letais ligadas ao X, como a distrofia muscular de Duchenne (DMD) e a deficiência grave de ornitina transcarbamilase.

Considere a família sob risco para a DMD mostrada na Figura 16-6. A consulente, III-2, quer saber seu risco de ser portadora. Existem três cenários possíveis, cada um com estimativas de risco drasticamente diferentes para a família:

- A. A condição de III-1 pode ser resultado de uma mutação nova. Nesse caso, sua irmã e tia materna não estão sob risco significativo de serem portadoras.
- B. Sua mãe, II-1, é portadora, mas sua condição é resultado de uma mutação nova. Neste caso, sua irmã (III-2) tem risco de um em dois de ser portadora, mas a sua tia materna não está sob risco de ser portadora porque sua avó, I-1, não é portadora.
- C. Sua mãe é portadora e herdou um alelo mutante de sua mãe portadora (I-1). Nesse caso, todas as parentes do sexo feminino têm risco de um em dois ou de um em quatro de serem portadoras.



**Figura 16-6** Probabilidade condicionada utilizada para determinar os riscos de portador para as mulheres de uma família com um distúrbio genético ligado ao X letal, em que a probabilidade a priori de ser um portadora tem de ser calculada supondo-se que a frequência de portador não está mudando de geração para geração e que as taxas de mutação são iguais nos sexos masculino e feminino. *Em cima*, Heredograma de uma família com um distúrbio genético ligado ao X letal. *Embaixo*, As três situações mutuamente exclusivas que poderiam explicar o heredograma. A, O probando representa uma mutação nova. B, A mãe do probando representa uma mutação nova. C, A mãe do probando herdou a mutação de sua mãe portadora, a avó do probando.



Como podemos usar a probabilidade condicionada para determinar os riscos de portador para parentes do sexo feminino de III-1 nesse heredograma? Se procedermos como fizemos anteriormente com a família com hemofilia na Figura 16-4, o que usamos como probabilidade *a priori* de que o indivíduo I-1 é portador? Não temos informação do heredograma, como tínhamos no heredograma da hemofilia, para calcular estas probabilidades *a priori*. Podemos, no entanto, usar algumas suposições simples de que a frequência da doença é imutável e a nova taxa de mutação é igual em homens e mulheres para estimar a probabilidade *a priori* (veja o Quadro).

### PROBABILIDADE A *PRIO*RI DE QUE UMA MULHER NA POPULAÇÃO SEJA PORTADORA DE UM DISTÚRBO LETAL LIGADO AO X

Suponha que  $H$  seja a frequência na população de mulheres portadoras de um distúrbio letal ligado ao X. Suponha que  $H$  seja constante de geração em geração.

Suponha que a taxa de mutação nesse *locus* ligado ao X em qualquer gameta =  $\mu$ . Suponha que  $\mu$  seja o mesmo em homens e mulheres. A taxa de mutação  $\mu$  é um número pequeno, na faixa de  $10^{-4}$  a  $10^{-6}$  (Cap. 4).

Em seguida, existem três formas mutuamente exclusivas de qualquer mulher ser portadora:

1. Ela herda um alelo mutante de uma mãe portadora =  $\frac{1}{2} \times H$ .  
ou
2. Ela recebe um alelo novo mutante no X que ela recebe de sua mãe =  $\mu$ .  
ou
3. Ela recebe um alelo novo mutante no X que ela recebe de seu pai =  $\mu$ .

A chance de uma mulher ser portadora é a soma da chance de que ela tenha herdado uma mutação preexistente e a chance de que ela tenha recebido uma mutação nova de sua mãe ou de seu pai.

$$H = (\frac{1}{2} \times H) + \mu + \mu = H/2 + 2\mu$$

Resolvendo  $H$ , você terá a chance de que uma mulher aleatória na população seja portadora de um distúrbio ligado ao X específico =  $4\mu$ . Note que metade deste  $4\mu$ ,  $2\mu$ , é a probabilidade de que ela seja portadora por herança, e os outros  $2\mu$  são a probabilidade de que ela seja portadora por mutação nova.

A chance de uma mulher aleatória na população *não* ser portadora é de  $1 - 4\mu \cong 1$  (porque  $\mu$  é um número muito pequeno).

Agora podemos usar esse valor  $4\mu$  do quadro como a probabilidade *a priori* de que uma mulher seja portadora de um distúrbio letal ligado ao X (Fig. 16-6). Para efeitos de cálculo da chance de que II-1 seja portadora, ignoramos os parentes do sexo feminino II-3 e III-2 porque não há nada sobre elas, como fenótipo, exames de laboratório ou história reprodutiva, que condiciona se II-1 é portadora.

- A. III-1 é uma mutação nova com probabilidade  $\mu$ . Sua mãe e avó são ambas não portadoras, sendo que cada uma delas tem uma probabilidade de  $1 - 4\mu \cong 1$ . A probabilidade conjunta é  $\mu \times 1 \times 1 = \mu$ .

- B. I-1 é não portadora e, assim, II-1 deve ser o produto de uma nova mutação materna ou paterna e não uma portadora por herança, porque estamos especificando no cenário B que I-1 *não* é portadora. A chance de que uma mulher seja portadora de mutação nova é apenas de  $\mu + \mu = 2\mu$  (e *não*  $4\mu$ ). A probabilidade conjunta é portanto  $2\mu \times \frac{1}{2} = \mu$ .
- C. Indivíduos I-1 e II-1 são ambos portadores. Como explicado no Quadro, a chance de que I-1 seja portadora tem uma probabilidade *a priori* de  $4\mu$ . Para II-1 ser portadora, ela deve ter herdado o alelo mutante de sua mãe, que tem uma probabilidade de um em dois. Além disso, a chance de que II-1 tenha passado o alelo mutante para seu filho acometido também é de um em dois. A probabilidade conjunta é, portanto,  $4\mu \times \frac{1}{2} \times \frac{1}{2} = \mu$ .

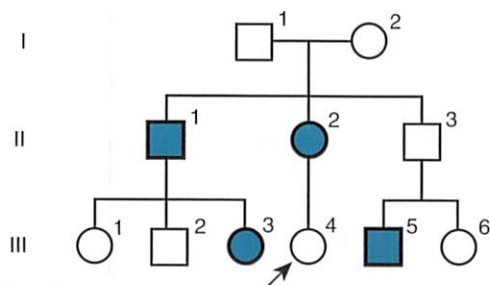
As probabilidades *a posteriori* agora são fáceis de calcular, pois  $\mu/(\mu + \mu + \mu) = 1/3$  para cada cenário A, B e C. O menino acometido tem uma em três chances de ser acometido por causa de uma mutação nova (situação A), ao passo que sua mãe II-1 é portadora em ambos, B e C, e, portanto, tem uma chance de  $1/3 + 1/3 = 2/3$  de ser portadora. A avó, I-1, é portadora apenas em C, e assim sua chance de ser portadora é de uma em três.

Com esses valores de risco para os indivíduos principais no heredograma, podemos então calcular os riscos de portador para os parentes do sexo feminino II-3 e III-2. O risco de III-2 de ser uma portadora é de  $\frac{1}{2} \times$  [a chance de II-1 ser portadora] =  $\frac{1}{2} \times 2/3 = 1/3$ . O risco de que II-3 seja portadora é  $\frac{1}{2} \times$  [a chance de I-1 ser portadora] =  $1/2 \times 1/3 = 1/6$ . Em todos esses cálculos, por uma questão de simplicidade, estamos ignorando a possibilidade pequena, mas muito real de mosaicismismo de linha germinativa (Cap. 7). Em uma situação real de aconselhamento genético, contudo, a possibilidade de mosaicismismo não pode ser ignorada.

### Distúrbios com Penetrância Incompleta

Para estimar o risco de recorrência para doenças com penetrância incompleta, a probabilidade de que uma pessoa aparentemente não acometida na verdade carregue o gene mutante em questão deve ser considerada. A Figura 16-7 mostra um heredograma de *deformidade da mão fendida*, uma anomalia autossômica dominante com penetrância incompleta discutida no Capítulo 7. Uma estimativa da penetrância pode ser feita a partir de um único heredograma se for suficientemente grande, ou a partir de uma revisão de heredogramas publicados; usamos 70% em nosso exemplo. Isso significa que um heterozigoto para uma mutação que provoca deformidade da mão fendida tem 30% de chance de *não* mostrar o fenótipo. O heredograma mostra várias pessoas que devem carregar o gene mutante, mas não o expressam (*i.e.*, nos quais o defeito não é penetrante), I-1 ou I-2 (supondo que não há mosaicismismo somático ou de linha germinativa) e II-3. Os outros membros da família não acometidos podem ou não ser portadores do gene mutante.

Se III-4, a filha de um heterozigoto acometido conhecido, é a consulente, ou ela pode ter escapado de herdar o alelo mutante de sua mãe acometida ou herdou, mas não expressa

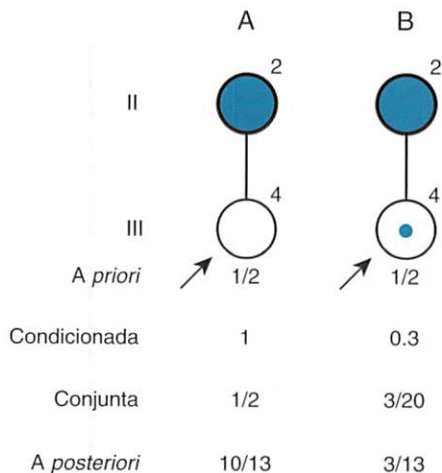


**Figura 16-7** Heredograma da família com deformidade de mão fendida e ausência de penetrância em alguns indivíduos.

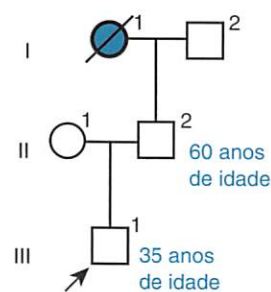
o fenótipo porque a penetrância é incompleta nesse distúrbio. Há duas possibilidades (Fig. 16-8). Em A, III-4 não é uma portadora com probabilidade *a priori* de um em dois. Se ela não carrega o alelo mutante, não vai ter o fenótipo, de modo que a probabilidade conjunta para A é de um em dois. Em B, III-4 é portadora, também com probabilidade *a priori* de um em dois. Aqui, temos de aplicar a probabilidade condicionada de que ela seja portadora, mas não apresenta o fenótipo, que tem probabilidade de  $1 - \text{penetrância} = 1 - 0,7 = 0,3$ , então a probabilidade conjunta para B é  $1/2 \times 0,3 = 0,15$ . A probabilidade *a posteriori* de que III-4 seja portadora sem expressar o fenótipo é, portanto,  $3/13 \approx 23\%$ .

### Distúrbios com Idade de Início Tardio

Muitas condições autossômicas dominantes apresentam, caracteristicamente, uma idade de início tardio, após a idade de reprodução. Assim, não é incomum em aconselhamento genético perguntar se uma pessoa em idade reprodutiva que está sob risco de ter um determinado distúrbio autossômico dominante carrega o gene. Um exemplo desse distúrbio é uma forma rara, familiar de **doença de Parkinson (DP)** herdada como uma doença autossômica dominante.



**Figura 16-8** Cálculo de probabilidade condicionada para o risco de estado de portadora da conselente na Figura 16-7. Há duas possibilidades: ou ela não é portadora (A), ou ela é portadora (B). Sua incapacidade de demonstrar o fenótipo reduz seu risco de ela ser portadora da probabilidade *a priori* de um em dois (50%) para três em 13 (23%).



**Figura 16-9** Riscos modificados pela idade para aconselhamento genético na doença de Parkinson dominante. O fato de o pai do consulente ser assintomático aos 60 anos de idade reduz o risco final de o consulente ser portador do gene para aproximadamente 12,5%. O fato de o consulente em si ser assintomático reduz o risco apenas discretamente, porque a maioria dos pacientes portadores do alelo mutante para este distúrbio é assintomática aos 35 anos de idade.

Considere o heredograma de DP dominante na Figura 16-9 em que o consulente, um homem assintomático de 35 anos de idade, deseja saber seu risco de DP. Seu risco anterior de ter herdado o gene da DP de sua avó acometida é de um em quatro. Considerando que, talvez, apenas 5% das pessoas com essa forma rara de DP apresentem sintomas em sua idade, não seria de se esperar que ele apresentasse sinais da doença, *mesmo que tivesse herdado o alelo mutante*. O aspecto mais significativo do heredograma, no entanto, é que o pai do consulente (II-2) também é assintomático aos 60 anos de idade, uma idade em que, talvez, 66% das pessoas com esta forma de DP apresentem sintomas e 33% não.

Tal como mostrado na Figura 16-10, existem três possibilidades:

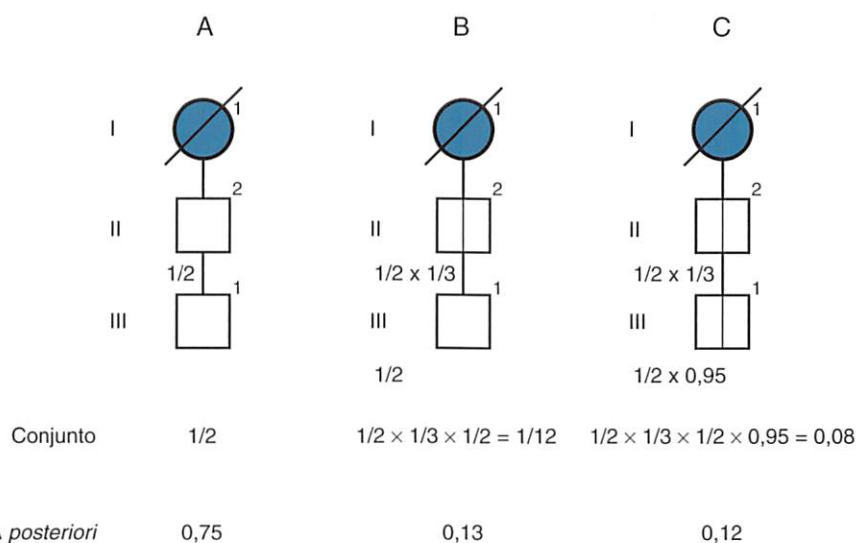
- A. Seu pai não herdou o alelo mutante, de modo que o consulente não está sob risco.
- B. Seu pai herdou o alelo mutante e é assintomático aos 60 anos de idade, mas o consulente não herdou o alelo.
- C. Seu pai herdou o alelo mutante e é assintomático. O consulente herdou de seu pai e é assintomático aos 35 anos de idade.

A chance de o pai ser portador do alelo mutante (situações B e C) é de 25%; a chance de o consulente ter o alelo mutante (apenas situação C) é de 12%. Fornecer esses riscos de recorrência em aconselhamento genético requer um acompanhamento cuidadoso. Se, por exemplo, o pai do consulente desenvolvesse os sintomas de DP, os riscos mudariam drasticamente.

## RISCOS DE RECORRÊNCIA EMPÍRICOS

### Aconselhamento para Distúrbios Complexos

Aconselheiros genéticos lidam com muitas condições que não são distúrbios monogênicos. Em vez disso, os aconselheiros podem ser chamados para fornecer estimativas de risco para distúrbios de traços complexos com um forte componente genético e agrupamento familiar, como fendas labial e palatina, cardiopatia congênita, mielomeningocele, doença psiquiátrica e doença da artéria coronária (Cap. 8). Nessas situações, o risco de recorrência em



**Figura 16-10** Três cenários relativos ao heredograma da doença de Parkinson na Figura 16-9. O indivíduo II-2 é um portador não penetrante (*linha vertical* dentro do símbolo) nos cenários B e C. O indivíduo III-1 é um portador não penetrante no cenário C.

parentes de primeiro grau de indivíduos acometidos pode ser aumentado acima da incidência da doença na população. Para a grande maioria desses distúrbios, no entanto, não conhecemos as variantes genéticas subjacentes relevantes ou como elas interagem umas com as outras ou com o ambiente para causar doença.

À medida que a informação adquirida por meio do Projeto Genoma Humano for aplicada ao problema de doenças com herança complexa, os médicos e aconselhadores genéticos e outros profissionais de saúde, nos próximos anos, terão mais informações que eles necessitam para fornecer um diagnóstico molecular e avaliação de risco precisos e para desenvolver medidas preventivas e terapêuticas racionais. Nesse meio tempo, no entanto, os geneticistas têm de depender de **números de risco obtidos empiricamente** para fornecer aos pacientes e seus parentes algumas respostas às perguntas sobre o risco de doença e como gerenciar esse risco. Os riscos de recorrência são estimados empiricamente estudando-se tantas famílias com o distúrbio quanto possível e observando-se como o distúrbio frequentemente se repete. A frequência observada de uma recorrência é tomada como um **risco empírico de recorrência**. Com o tempo, a pesquisa deve tornar os riscos empíricos de recorrência obsoletos, substituindo-os por avaliações individualizadas do risco com base no conhecimento do genótipo de uma pessoa e exposições ambientais.

Outra área em que os riscos de recorrência empíricos devem ser aplicados é a de anomalias cromossômicas (Cap. 6). Quando um membro de um casal é portador de uma anomalia cromossômica ou genômica, tal como uma translocação balanceada ou uma inversão cromossômica, o risco para um nativo, cromossomicamente desbalanceado, depende de alguns fatores. Estes incluem os seguintes:

- Se o casal obteve a constatação por meio de um filho anterior nativo, cromossomicamente anormal, caso em que uma prole viável com a anomalia cromossômica é claramente possível, ou a constatação foi por meio de

estudos cromossômicos ou genômicos para infertilidade ou abortos recorrentes

- Os cromossomos envolvidos, qual região do cromossomo foi afetada e o tamanho das regiões que poderiam ser potencialmente trissômicas ou monossômicas no feto
- Se a mãe ou o pai é ou não portador da translocação balanceada ou inversão

Esses fatores devem ser todos considerados quando riscos empíricos de recorrência são determinados para um casal em que um membro é portador de uma translocação balanceada ou de uma variante genômica de número de cópias aparentemente “normal”.

Riscos empíricos de recorrência também são aplicados quando ambos os pais são cromossomicamente normais, mas têm um filho com, por exemplo, trissomia do 21. Neste caso, a idade da mãe desempenha um papel importante na medida em que, em uma mulher jovem com menos de 30 anos, o risco de recorrência de trissomia do 21 é de cerca de cinco por 1.000 e o risco para qualquer anomalia cromossômica é de aproximadamente 10 por 1.000, em contraste com o risco da população, que é de cerca de 1,6 por 1.000 nativos. Acima dos 30 anos de idade, no entanto, o risco específico para idade torna-se o fator dominante e o fato de uma criança previamente acometida com trissomia do 21 desempenha um papel pequeno na determinação do risco de recorrência.

Aconselhadores genéticos devem ter cuidado ao aplicar números empíricos de risco em uma determinada família. Em primeiro lugar, as estimativas empíricas são uma média sobre o que é, sem dúvida, um grupo de distúrbios heterogêneos com diferentes mecanismos de herança. Em qualquer família, o verdadeiro risco de recorrência pode, na verdade, ser maior ou menor do que a média. Em segundo lugar, as estimativas empíricas de risco usam a história para fazer previsões sobre futuras ocorrências; se as causas biológicas subjacentes estiverem mudando com o tempo, os dados do passado podem não ser precisos para o futuro.

Por exemplo, defeitos do tubo neural (mielomeningocele e anencefalia) ocorrem em aproximadamente 3,3 por 1.000 nativos na população caucasiana dos EUA. Se, no entanto, um casal tem um filho com um defeito do tubo neural, o risco na próxima gravidez mostrou ser de 40 por 1.000 (13 vezes maior; veja a Tabela 8-9). Os riscos permaneceram elevados se comparados com o risco para a população em geral para indivíduos com relação de parentesco mais distante; observou-se que um parente de segundo grau (p. ex., um sobrinho ou sobrinha) de um indivíduo com defeito do tubo neural tinha uma chance de 1,7% de ter um defeito congênito semelhante. Assim, como vimos no Capítulo 8, os defeitos do tubo neural manifestam muitas das características típicas de herança multifatorial. No entanto, esses riscos empíricos de recorrência foram calculados antes da suplementação generalizada com ácido fólico. Com a suplementação de ácido fólico antes da concepção e durante o início da gravidez, esses números de risco de recorrência caíram drasticamente (Cap. 8). Isto não ocorre porque as variantes alélicas nas famílias mudaram, mas sim porque um fator ambiental crítico mudou.

Finalmente, é importante enfatizar que os números empíricos são derivados de uma determinada população e, assim, os dados de um grupo étnico, classe socioeconômica ou localização geográfica podem não ser precisos para um indivíduo com histórico diferente. No entanto, esses números são úteis quando os pacientes pedem aconselhamento genético, para dar uma melhor estimativa para o risco de recorrência de doenças com herança complexa.

## Aconselhamento Genético para Consanguinidade

Casais consanguíneos, por vezes, precisam de aconselhamento genético antes de terem filhos porque um aumento do risco de defeitos congênitos em sua prole é amplamente observado. Na ausência de uma história familiar para uma condição autossômica recessiva conhecida, usamos números empíricos de risco para os filhos dos casais consanguíneos, com base em pesquisas populacionais sobre defeitos congênitos em crianças nascidas de casais que são primos de primeiro grau, quando comparados com casais não consanguíneos (Tabela 16-3).

**TABELA 16-3 Incidência de Defeitos Congênitos em Crianças Nascidas de Casais Não Consanguíneos e de Primos de Primeiro Grau**

	Incidência de Defeito Congênito no Primeiro Filho da Irmandade (por 1.000)	Incidência de Recorrência de Qualquer Defeito Congênito nas Crianças Subsequentes da Irmandade (por 1.000)
Casamento entre primos de primeiro grau	36	68
Casamento não consanguíneo	15	30

Dados de Stoltenberg C, Magnus P, Skronidal A, Lie RT: Consanguinity and recurrence risk of birth defects: a population-based study, *Am J Med Genet* 82:424-428, 1999.

Esses resultados fornecem números empíricos de risco no aconselhamento de primos de primeiro grau. Embora o risco relativo para a prole anormal seja maior para pais aparentados do que para não aparentados, ainda é bastante baixo: aproximadamente o dobro na prole de primos de primeiro grau, em comparação com números iniciais de risco para qualquer anomalia de 15 a 20 por 1.000 para qualquer criança, independentemente da consanguinidade. Esse aumento do risco não é exclusivamente para doenças monogênicas autossômicas recessivas, mas inclui todo o espectro de distúrbios monogênicos e de traço complexo. No entanto, qualquer casal, consanguíneo ou não, que tem um filho com um defeito congênito apresenta maior risco de ter outro filho com um defeito congênito em uma gravidez subsequente.

Essas estimativas de risco para consanguinidade podem ser ligeiramente aumentadas, pois são derivadas de comunidades em que casamentos entre primos de primeiro grau são generalizados e incentivados. Estas são sociedades em que o grau de relacionamento (coeficiente de endogamia) entre dois primos de primeiro grau pode, na verdade, ser maior do que o teórico 1/16, devido a várias outras linhas de parentesco (Cap. 9). Além disso, essas mesmas sociedades também podem limitar os casamentos com indivíduos do mesmo clã, levando à substancial estratificação da população, o que também aumenta a taxa de doença autossômica recessiva além do que poderia ser esperado com base na frequência do alelo mutante isolado (Cap. 9).

## DIAGNÓSTICO MOLECULAR E BASEADO NO GENOMA

Os avanços ao longo dos últimos anos na detecção de mutações têm proporcionado melhorias significativas na avaliação de risco, detecção de portadores e diagnóstico pré-natal, em muitos casos possibilitando a determinação da presença ou ausência de mutações específicas com precisão essencialmente de 100%. As análises laboratoriais para detecção direta das mutações causadoras da doença já estão disponíveis para mais de 3.000 genes envolvidos em bem mais de 4.000 doenças genéticas. Com a ampliação do nosso conhecimento sobre os genes envolvidos nas doenças hereditárias e o custo em queda rápida do sequenciamento de DNA, a detecção direta de mutações no DNA genômico de um paciente ou de um membro da família para fazer um diagnóstico molecular tornou-se um padrão de tratamento para muitas condições. As amostras de DNA para análise estão disponíveis a partir de tecidos prontamente acessíveis, como uma raspagem bucal ou amostra de sangue, mas também a partir de tecidos obtidos por um teste mais invasivo, como a biópsia de vilosidades coriônicas ou a amniocentese (Cap. 17).

A detecção de mutações é mais comumente realizada utilizando-se uma das duas técnicas diferentes, dependendo da natureza das mutações em questão. O sequenciamento abrangente de produtos da reação em cadeia da polimerase (PCR, do inglês, *polymerase chain reaction*) feito a partir de regiões codificantes e locais de *splicing* imediatamente adjacentes aos éxons codificantes é eficaz quando a mutação é uma

variante de um único nucleotídeo ou uma pequena inserção ou deleção. No entanto, quando a mutação é uma deleção grande que envolve um ou mais éxons, tentativas de sequenciar os produtos da PCR obtidos de oligonucleotídeos que se enquadram na região deletada são altamente problemáticas. O sequenciamento simplesmente falhará se a deleção for no gene ligado ao X em um homem ou, pior ainda, pode ser enganosa, porque vai produzir apenas a sequência a partir de outra cópia do gene no autossomo homólogo. As duplicações são ainda mais desafiadoras, pois podem produzir uma sequência perfeitamente normal a não ser que os oligonucleotídeos utilizados para a amplificação venham a ficar na junção de um segmento duplicado. Para duplicações e deleções, uma variedade de outros métodos está disponível e detecta deleções ou duplicações, fornecendo uma medida quantitativa do número de cópias da região deletada ou duplicada.

Para a maior parte das doenças genéticas, a maioria das mutações patogênicas é de mutações de nucleotídeo único ou de pequena inserção/deleção que são bem detectadas por sequenciamento. Uma exceção importante é a DMD, em que mutações pontuais ou de pequenas inserções ou deleções representam apenas aproximadamente 34% das mutações, enquanto grandes deleções e inserções são responsáveis por 60% e 6%, respectivamente, das mutações em pacientes com DMD. Em um paciente com DMD, pode-se começar com a medida do número de cópias de segmentos de DNA ao longo do gene inteiro para procurar deleção ou duplicação e, se normal, considerar o sequenciamento.

### Painéis Gênicos e “Exomas Clínicos Completos”

Para muitas doenças hereditárias (incluindo degeneração hereditária da retina, surdez, cânceres de mama e ovário hereditários, miopatia congênita, distúrbios mitocondriais, síndrome de aneurisma da aorta torácica familiar e cardiomiopatias hipertróficas ou dilatadas), há heterogeneidade substancial de *locus*, ou seja, um grande número de genes é conhecido por estar mutado em diferentes famílias com esses distúrbios. Quando confrontado com um paciente isolado com um desses distúrbios altamente heterogêneos, nos quais o gene em particular e as mutações responsáveis pelo distúrbio *não* são conhecidos, avanços recentes no sequenciamento de DNA possibilitam a análise de grandes painéis desde dezenas até mais de 100 genes simultaneamente e de maneira custo-efetiva para mutações em cada gene no qual se observou anteriormente que as mutações causam o distúrbio.

Em distúrbios para os quais até mesmo um grande painel de genes relevantes não pode ser formulado para um distúrbio fenotipicamente definido, o diagnóstico ainda pode ser possível por meio da análise dos éxons codificantes de cada gene (*i.e.*, pelo sequenciamento de exoma completo) ou por sequenciamento do genoma completo em busca de mutações causadoras de doenças (Cap. 4). Por exemplo, duas séries relatadas do chamado teste de exoma clínico completo, uma dos Estados Unidos e uma do Canadá, mostraram sucesso substancial. Em um estudo de 2013 dos Estados Unidos, 250 pacientes com distúrbios neurológicos primariamente não diagnosticados foram submetidos ao sequenciamento

de todo o exoma, e 62 (≈25%) receberam um diagnóstico. Curiosamente, entre os pacientes que receberam um diagnóstico, quatro provavelmente tinham dois distúrbios ao mesmo tempo, o que dificultou muito um diagnóstico clínico, porque o fenótipo dos pacientes não era compatível com nenhum distúrbio conhecido. Em outro estudo em 2014 realizado pelo Canadian FORGE Consortium, aproximadamente 1.300 pacientes que representam 264 distúrbios conhecidos ou suspeitos de serem hereditários, mas para os quais os genes envolvidos eram desconhecidos, foram submetidos ao sequenciamento de exoma completo. Mutações com alta probabilidade de explicar os distúrbios foram encontradas em 60%; pelo menos metade dos genes não era anteriormente conhecida como envolvida em doenças humanas. De grande interesse em ambos os estudos foi que um grande número de pacientes era portador de mutações *de novo* causadoras de doenças em genes não previamente suspeitos de causar distúrbios. Essas mutações, por serem *de novo*, são extremamente difíceis de serem encontradas por meio de métodos-padrão de descoberta de genes como descritos no Capítulo 10, como ligação ou associação, e, portanto, representam desafios específicos para o aconselhamento genético e a avaliação de riscos.

### Interpretação da Variante e “Variantes de Significado Desconhecido”

A utilização de grandes painéis gênicos e, mais ainda, do sequenciamento de exoma completo ou do genoma completo levanta questões especiais para a interpretação das sequências e a avaliação de riscos. À medida que aumenta o número de genes a ser estudado, o número de diferenças entre a sequência de um indivíduo e uma sequência de referência arbitrária também aumenta; conseqüentemente, muitas variantes anteriormente não descritas serão encontradas, cuja importância patogênica é desconhecida. Essas são chamadas de “variantes de significado desconhecido” (VSD). Este é particularmente o caso para mutações *missense* que resultam na substituição de um aminoácido por outro na proteína codificada.

A interpretação de variantes é uma área desafiadora e exigente para todos os geneticistas profissionais envolvidos na prestação de serviços de diagnóstico molecular. O American College of Medical Genetics and Genomics recomendou que as variantes sejam atribuídas a uma das cinco categorias, que vão desde definitivamente patogênicas até definitivamente benignas (veja o Quadro). Apenas as variantes com uma probabilidade elevada de serem causadoras de doenças são comunicadas ao prestador de serviços médico e ao paciente. É uma questão de debate se um registro de todas VSDs deve ser retido pelo laboratório de exames e anexado ao prontuário do paciente, ficando assim disponível para atualização conforme novas informações tornam-se disponíveis, para possibilitar a reclassificação como benigna ou patogênica. Assim, a avaliação de risco e o aconselhamento genético neste contexto são processos contínuos e interativos, avaliando continuamente as novas informações disponíveis e comunicando isso aos prestadores de serviços médicos e aos pacientes, conforme apropriado.

## AVALIAÇÃO DA IMPORTÂNCIA CLÍNICA DE UMA VARIANTE GÊNICA

O American College of Genetics and Genomics recomenda que todas as variantes detectadas durante o sequenciamento de genes (seja a partir de sequenciamento direcionado, do exoma completo ou do genoma completo) sejam classificadas em uma escala de cinco níveis, variantes patogênicas, provavelmente patogênicas, de significado incerto, provavelmente benignas e benignas. Os especialistas em diagnóstico molecular, genômica humana e bioinformática desenvolveram uma série de critérios para avaliar onde uma mutação se situa entre essas cinco categorias. Na grande maioria de casos, nenhum desses critérios é absolutamente definitivo, mas eles devem ser considerados em conjunto para proporcionar uma avaliação global de qual a probabilidade de qualquer variante ser patogênica. Esses critérios incluem os seguintes:

- **Frequência na população** – Se uma variante tem sido observada com frequência em uma fração considerável de indivíduos normais (> 2% da população), é considerada menos provável de ser causadora de doença. Ser frequente não é, no entanto, garantia de que uma variante seja benigna, porque as doenças ou distúrbios autossômicos recessivos com penetrância baixa podem ser causados por uma variante causadora de doença que pode ser surpreendentemente comum entre os indivíduos não acometidos, pois a maioria dos portadores será assintomática. Por outro lado, a vasta maioria de variantes (> 98%) encontradas ao se sequenciar um painel grande de genes ou em uma sequência de exoma completo ou de genoma completo é rara (ocorre em 1% da população ou menos); portanto, ser rara não é garantia de que seja causadora de doença!
- **Avaliação *in silico*** – Há muitas ferramentas de *software* desenhadas para avaliar a probabilidade de uma variante de sentido trocado ser patogênica, determinando se o aminoácido nessa posição é altamente conservado ou não em proteínas ortólogas em outras espécies e qual a probabilidade de que a substituição de um determinado aminoácido seja tolerada. Tais ferramentas não são tão precisas e geralmente nunca são usadas para categorizar variantes para uso clínico. Contudo, elas vão melhorando com o tempo e estão desempenhando um papel em uma avaliação de variante. Um conjunto comparável de ferramentas de bioinformática está sendo desenvolvido para avaliar a patogenicidade de outros tipos de variantes, como variantes de sítios de *splicing* potenciais ou mesmo variantes de sequência não codificante.
- **Dados funcionais** – Se uma determinada variante mostrou afetar a atividade bioquímica *in vitro*, uma função em células de cultura, ou a saúde de um organismo modelo, então é menos provável que seja benigna. No entanto, continua sendo possível que uma variante em particular pareça benigna por estes critérios e ainda seja causadora de doença em seres humanos, devido a um período de

Outro aspecto importante de como usar o teste diagnóstico molecular e baseado no genoma em famílias é a seleção da(s) melhor(es) pessoa(s) para o teste. Se o consulente também for o probando acometido, então o teste molecular é apropriado. Se, no entanto, o consulente for um indivíduo sob risco, não acometido, com um parente acometido servindo como a indicação para ter aconselhamento genético, é melhor testar a pessoa acometida e não o consulente, se logisticamente possível. Isso porque um teste de mutação negativo no consulente é o chamado **negativo**

vida humana prolongado, causas ambientais ou genes compensatórios no organismo modelo não presentes em seres humanos.

- **Dados de segregação** – Caso se observe que uma variante particular é coerdada com uma doença em uma ou mais famílias ou, pelo contrário, não acompanha uma doença na família sob investigação, então é mais ou menos provável que seja patogênica. Claro que, quando apenas alguns indivíduos são acometidos, a variante e a doença podem parecer acompanhar uma à outra por acaso; o número de vezes que uma variante e a doença têm de ser coerdadas para não serem consideradas por acaso não está firmemente fixado, mas é geralmente aceito que seja pelo menos, cinco, quando não 10. Encontrar indivíduos acometidos na família que não são portadores da variante seria uma forte evidência *contra* a variante ser patogênica, mas encontrar indivíduos não acometidos que realmente são portadores da variante é menos persuasivo se o distúrbio for conhecido por ter penetrância reduzida.
- **Mutação *de novo*** – O aparecimento de um distúrbio grave em uma criança, juntamente com uma mutação nova em um éxon codificante, da qual nenhum dos pais é portador (mutação *de novo*) é uma evidência adicional de que a variante provavelmente seja patogênica. No entanto, entre uma e duas novas mutações ocorrem em regiões de genes codificantes em cada criança (Cap. 4), e por isso o fato de uma mutação ser *de novo* não é definitivo para a mutação ser patogênica.
- **Caracterização da variante** – Uma variante pode ser uma alteração sinônima, uma mutação *missense*, uma mutação *nonsense*, uma mutação *frameshift* com término prematuro a jusante ou uma mutação em sítio de *splicing* altamente conservado. O impacto sobre a função gênica pode ser inferido, porém, mais uma vez, não é definitivo. Por exemplo, uma alteração sinônima que não muda um códon de aminoácidos pode ser considerada benigna, mas pode ter efeitos deletérios no *splicing* normal e ser patogênica (veja exemplos no Cap. 12). Por outro lado, o término prematuro ou mutações *frameshift* podem ser considerados como sendo sempre deletérios e causadores de doenças. No entanto, tais mutações que ocorrem na extremidade 3' distante de um gene podem resultar em uma proteína truncada que ainda é capaz de funcionar e, por conseguinte, de ser uma alteração benigna.
- **Ocorrência anterior** – Uma variante que tenha sido observada anteriormente várias vezes em pacientes acometidos, conforme registrado em coleções de variantes encontradas em pacientes com uma doença semelhante, é uma evidência adicional importante para a variante ser patogênica. Mesmo se uma variante *missense* for nova, ou seja, nunca tiver sido descrita antes, é mais provável que seja patogênica se ocorrer na mesma posição na proteína onde outras mutações *missense* patogênicas conhecidas ocorreram.

**não informativo**; isto é, não sabemos se o ensaio foi negativo porque (1) o gene ou mutação responsável pela doença no probando não foi coberto pelo teste, ou (2) o consulente na verdade não herdou uma variante que poderíamos ter detectado se tivéssemos encontrado a variante causadora da doença no probando acometido na família. Após a mutação ou mutações responsáveis por um determinado distúrbio ser encontrada no probando, então os outros membros da família não precisam mais de sequenciamento genético abrangente. O DNA de membros da família pode ser

avaliado com um teste menos caro apenas para a presença ou ausência de mutações específicas já encontradas na família. Se os testes de um membro da família forem negativos nessas circunstâncias, o teste é um “verdadeiro”-negativo que elimina qualquer risco elevado, devido ao fato de ele ter um parente acometido.

### REFERÊNCIAS GERAIS

- Buckingham L: *Molecular diagnostics: fundamentals, methods and clinical applications*, ed 2, Philadelphia, 2011, F.A. Davis and Co.
- Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG: *Chromosome abnormalities and genetic counseling*, ed 4, Oxford, 2011, Oxford University Press.
- Harper PS: *Practical genetic counseling*, ed 7, London, 2010, Hodder Arnold.
- Uhlmann WR, Schuette JL, Yashar B: *A guide to genetic counseling*, New York, 2009, Wiley-Blackwell.
- Young ID: *Introduction to risk calculation in genetic counseling*, ed 3, New York, 2007, Oxford University Press.

### REFERÊNCIAS PARA TÓPICOS ESPECÍFICOS

- Beaulieu CL, Majewski J, Schwartzentruber J, et al: FORGE Canada Consortium: Outcomes of a 2-year national rare-disease gene-discovery project, *Am J Hum Genet* 94:809-817, 2014.
- Biesecker LG, Green RC: Diagnostic clinical genome and exome sequencing, *N Engl J Med* 370:2418-2425, 2014.
- Brock JA, Allen VM, Keiser K, et al: Family history screening: use of the three generation pedigree in clinical practice, *J Obstet Gynaecol Can* 32:663-672, 2010.
- Guttmacher AE, Collins FS, Carmona RH: The family history—more important than ever, *N Engl J Med* 351:2333-2336, 2004.
- Richards CS, Bale S, Bellissimo DB, et al: ACMG recommendations for standards for interpretation and reporting of sequence variations: Revisions 2007, *Genet Med* 10:294-300, 2008.
- Sheridan E, Wright J, Small N, et al: Risk factors for congenital anomaly in a multiethnic birth cohort: an analysis of the Born in Bradford study, *Lancet* 382:1350-1359, 2013.
- Yang Y, Muzny DM, Reid JG, et al: Clinical whole-exome sequencing for the diagnosis of mendelian disorders, *N Engl J Med* 369:1502-1511, 2013.
- Zhang VW, Wang J: Determination of the clinical significance of an unclassified variant, *Methods Mol Biol* 837:337-348, 2012.

## PROBLEMAS

- Você é consultado por um casal, Dorothy e Steven, que contam a seguinte história. O avô materno de Dorothy, Bruce, teve cegueira noturna congênita estacionária, que também acometeu o tio materno de Bruce, Arthur; a história familiar parece encaixar-se em um padrão de herança ligada ao X. (Existe também uma forma autossômica dominante.) Não se sabe se a mãe de Bruce é acometida. Dorothy e Steven têm três filhos não acometidos: uma filha, Elsie, e dois filhos, Zack e Peter. Elsie está planejando ter filhos em um futuro próximo. Dorothy se pergunta se ela deve avisar Elsie sobre o risco de que ela seja portadora de uma doença ocular grave. Faça um heredograma e responda ao seguinte.
  - Qual é a chance de que Elsie seja heterozigota?
  - Um oftalmologista traça a história da família em mais detalhes e encontra evidências de que em seu heredograma o distúrbio não está ligado ao X, mas é autossômico dominante. Não há nenhuma evidência de que a mãe de Dorothy, Rosemary, seja acometida. Com base nisso, qual é a possibilidade de que Elsie seja heterozigota?
- Um menino falecido, Nathan, era o único membro de sua família com distrofia muscular de Duchenne (DMD). Suas duas irmãs, Norma (que tem uma filha, Olive) e Nancy (que tem uma filha, Odette) sobreviveram. Sua mãe, Molly, tem duas irmãs, Maud e Martha. Martha tem dois filhos não acometidos e duas filhas, Nora e Nellie. Maud tem uma filha, Naomi. Não há testes disponíveis para portador porque a mutação no menino acometido permanece desconhecida.
  - Esboce o heredograma e calcule os riscos *a posteriori* para todas essas mulheres, utilizando informações fornecidas neste capítulo.
  - Suponha que o diagnóstico pré-natal por análise de DNA esteja disponível apenas para as mulheres com mais de 2% de risco de que uma gravidez resulte em um filho com DMD. Qual dessas mulheres não se qualificariam?
- Em uma vila no País de Gales em 1984, 13 meninos nasceram em sucessão antes de uma menina nascer. Qual é a probabilidade de 13 nascimentos sucessivos do sexo masculino? Qual é a probabilidade de 13 nascimentos sucessivos do mesmo sexo? Qual é a probabilidade de que depois de 13 nascimentos do sexo masculino, a 14ª criança seja um menino?
- Digamos que  $H$  é a frequência na população de portadores de hemofilia A. A incidência de hemofilia A em homens ( $I$ ) é igual à possibilidade de que um gene materno  $F8$  tenha uma nova mutação ( $\mu$ ) a partir de uma mãe não portadora *mais* a chance de que tenha sido herdada como uma mutação preexistente de uma mãe portadora ( $1/2 \times H$ ). Somando estes dois termos, temos  $I = \mu + (1/2 \times H)$ .  $H$  é a chance de um portador herdar a mutação de um sobrevivente, reproduzindo o pai acometido ( $I \times f$ ) (em que  $f$  é a chance de hemofilia) *mais* a chance de uma nova mutação paterna ( $\mu$ ), *mais* a chance de uma nova mutação materna ( $\mu$ ), *mais* a chance de herdá-lo a partir de uma mãe portadora ( $1/2 \times H$ ). A soma desses quatro termos dá  $H = (I \times f) + \mu + \mu + (1/2)H$ .
  - Se hemofilia A tem um valor adaptativo ( $f$ ) de aproximadamente 0,70, ou seja, os hemofílicos têm aproximadamente 70% de descendentes comparados com os controles, então qual é a incidência de pessoas do sexo feminino acometidas? De mulheres portadoras? (Responda em termos de múltiplos da taxa de mutação). Se uma mulher tem um filho com um caso isolado de hemofilia A, qual é o risco de que ela seja portadora? Qual a chance de que seu próximo filho do sexo masculino seja acometido?
  - Para a DMD,  $f = 0$ . Qual é a frequência na população de homens acometidos? De mulheres portadoras?
  - Acredita-se que o daltonismo tenha valor adaptativo normal ( $f = 1$ ). Qual é a incidência de mulheres portadoras se a frequência de daltonismo em homens é de 8%?
- Ira e Margie têm, cada uma, um irmão acometido com fibrose cística.
  - Quais são os seus riscos *a priori* de serem portadores?
  - Qual é o risco de terem uma criança acometida na primeira gravidez?
  - Eles tiveram três filhos não acometidos e agora gostariam de saber o risco que eles têm de ter um filho