

## Aspectos atuais da realização de testes moleculares para a doença de Huntington em centros de pesquisa e laboratórios brasileiros

### *Current aspects of achievement of molecular testing for Huntington's disease in laboratories and research centers in Brazil*

Gabriel de Lima Santos<sup>1</sup>, Alessandra Schnadelbach<sup>2</sup>, Lília Maria de Azevedo Moreira<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Mestrando. Programa de Pós-graduação em Genética e Biodiversidade. UFBA; <sup>2</sup>Professor Adjunto Doutor.

<sup>3</sup>Professor Titular Doutor. Laboratório de Genética Humana e Mutagênese. UFBA.

#### RESUMO

**Introdução:** a doença de Huntington (DH) é uma enfermidade neurodegenerativa e de desenvolvimento tardio, autossômica dominante. Declínio cognitivo, coreia, disfunção motora severa e óbito no estágio final, são sintomas que caracterizam a doença. Atualmente, testes moleculares para diagnóstico pré-sintomático estão acessíveis à população em risco, porém implicações éticas permeiam esse tipo de exames. **Objetivo:** avaliar aspectos atuais da realização de testes genéticos para DH no Brasil por meio de estudo analítico de amostra de laboratórios. **Metodologia:** foram utilizados questionários semiestruturados enviados a 19 laboratórios que ofereciam testes diagnósticos e preditivos para a doença em suas páginas virtuais, por meio de correio eletrônico, a fim de obter informações sobre a metodologia empregada para os testes, infraestrutura, composição da equipe técnica, sexo dos indivíduos atendidos, porcentagem de resultados positivos e cuidados oferecidos ao indivíduo/família antes e após a realização dos exames. **Resultados:** os laboratórios que aceitaram participar do estudo e responderam ao questionário informaram dispor de uma infraestrutura excelente, em termos de pessoal e equipamentos, atendendo aos requisitos básicos para a realização dos exames utilizando principalmente a técnica da Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), na metodologia molecular. O percentual de resultado positivo para DH nos laboratórios pesquisados variou de 30 a 90%, sendo que este último percentual foi apresentado pelo laboratório vinculado a Instituto Público de Ensino Superior que era o único a oferecer acompanhamento psicológico e/ou psiquiátrico antes e após os exames. **Conclusão:** para promover a ampliação do acesso a esse tipo de teste à população acometida pela doença de Huntington, deve ser estimulada a criação de laboratórios com tecnologia de ponta e a formação de recursos humanos especializados.

**Palavras-chave:** Doença de Huntington. Testes preditivos. Laboratórios. PCR.

#### ABSTRACT

**Introduction:** Huntington's disease (HD) is a neurodegenerative and late development autosomal dominant disease. Cognitive decline, chorea and severe motor dysfunction, and death in the final stage are symptoms that characterize the disease. Currently, molecular tests for pre-symptomatic diagnosis are accessible to the population at risk, but ethical implications permeate this type of examination. **Aim:** to evaluate the current aspects of conducting predictive genetic testing in Brazil, through analytical study sample of Brazilian laboratories. **Methodology:** semi-structured questionnaires were sent by mail to 19 laboratories offering diagnostic and predictive testing for HD in their virtual pages in order to obtain information on the methodology used for testing, infrastructure, technical composition of the staff, age and gender of treated individuals, percentage of positive results and care provided to the individual/family before and after the exams. **Results:** 5 laboratories that have agreed to participate of the study reported having an excellent infrastructure in terms of personnel and equipment, meeting the basic requirements for the exams. The method most frequently adopted for the exam utilizes mainly the technique of Polymerase Chain Reaction (PCR). The positive percentage for HD in laboratories surveyed ranged from 30 to 90%; the latter percentage was presented by the laboratory linked to Public Institute for Higher Education that was also the only one to offer psychological and / or psychiatric counseling before and after tests. **Conclusion:** to promote the expansion of access to this type of test to the population affected by Huntington's disease, the establishment of laboratories with latest technology and the training of specialized human resources should be encouraged.

**Keywords:** Huntington's disease. Predictive tests. Laboratories. PCR.

#### INTRODUÇÃO

A doença de Huntington (DH) é uma enfermidade neurodegenerativa hereditária, com padrão de herança autossômica dominante (HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP, 1993). Na década de 1840, foi realizada por médicos americanos, ingleses e noruegueses,

a primeira tentativa de uma descrição médica para a DH. Apenas 30 anos mais tarde, a descrição precisa da doença foi feita pelo médico americano George Huntington então com apenas 22 anos de idade (ZUCCATO, 2010). A prevalência da DH é variada em diferentes populações apresentando na maioria dos países taxas entre 5-10 pessoas afetadas por 100.000, observando-se que não há estimativas para a população brasileira ( RASKIN et al., 2000).

Por se tratar de uma doença de desenvolvimento tardio, os primeiros sintomas costumam se manifestar

**Correspondência / Correspondence:** \*Lília Maria de Azevedo Moreira. Rua Barão de Geremoabo, 147 – Campus de Ondina. CEP : 40170-290 – Salvador – Bahia – Brasil. E-mail:lazevedo@ufba.br

entre os 30 e 50 anos de idade, porém há casos de manifestação na fase juvenil (ROSS, 2010). Entre os principais sintomas que acometem o indivíduo com a doença estão os movimentos involuntários que fluem de parte a outra do corpo e são chamados de movimentos coreicos. Outros sintomas, como a deficiência cognitiva que leva a demência e o comprometimento da linguagem e memória, também estão presentes, tornando o paciente dependente na realização das suas atividades cotidianas (TARJA-BRITA; BYRNE, 2012). O diagnóstico de certeza da doença é feito por testes moleculares, em laboratórios especializados, que podem também ser preditivos, permitindo o reconhecimento de portadores ainda assintomáticos (BITTENCOURT et al., 2010). Esses pacientes podem se beneficiar do diagnóstico precoce apenas para iniciar tratamentos paliativos, pois não há um tratamento eficaz aonde seja possível a cura da enfermidade (BARD et al., 2014).

A longa sequência repetitiva de um trinucleotídeo (CAG) está associada com a DH, uma vez que em indivíduos afetados a mutação no gene IT15 resulta em expansões com 36 ou mais repetições CAG, enquanto que indivíduos normais apresentam entre 9 a 35 repetições. Indivíduos que apresentam de 36 a 39 repetições possuem uma penetrância reduzida e, por conseguinte, não necessariamente desenvolverão os sintomas característicos da DH durante sua vida, mas os filhos destes ainda estarão em risco (RUBINSZTEIN et al., 1996). Têm-se atualmente o conhecimento de que a doença é ocasionada por uma expansão da repetição CAG no éxon I do gene da huntingtina – IT15 (HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP, 1993). Existe uma correlação entre a idade do início dos sintomas e o tamanho das expansões CAG (GOLDBERG et al., 1994).

A proteína HTT mutante provoca degeneração neuronal (BARD et al., 2014). A proteína huntingtina normal, além de desempenhar uma função sináptica, sendo necessária no período pós-embriônico, possui a função anti-apoptótica e protege não apenas as células nervosas, mas diferentes tipos celulares contra uma variedade de estímulos apoptóticos (RUBINSZTEIN, 2002). Como consequência das repetições CAG ocorre expansão poliglutamínica localizada próxima da região N-terminal da molécula huntingtina. As cadeias poliglutamínicas expandidas causam a fragmentação da proteína, fazendo com que esta se autoagregue dentro da célula nervosa. A agregação destes fragmentos protéicos compromete o funcionamento neuronal e possivelmente leva a disfunção celular e morte dos neurônios (BARSOTTINI, 2005), no entanto ainda não é totalmente compreendido o efeito tóxico dessa proteína (TARJA-BRITA et al., 2012).

O teste genético molecular possibilita o reconhecimento da mutação e a identificação do número de repetições CAG associadas com a doença. Diminuir as incertezas e assim poder planejar suas vidas tem sido um dos principais motivos para que indivíduos em risco para a DH se submetam a esse tipo de teste (TIBBEN, 2007).

Laboratórios de biologia molecular que realizam diag-

nósticos moleculares devem possuir um rigoroso controle e garantia de qualidade. É recomendado que os testes preditivos e diagnósticos mostrem sensibilidade e especificidade próximos a 100%, eliminando assim os resultados falsos-positivos e falsos-negativos. Muitas medidas que requerem confiabilidade e precisão são adotadas quando se executa metodologias como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR). A amplificação do DNA por PCR é uma realidade em muitos laboratórios de biologia molecular como metodologia padrão no que se refere a detecção de doenças monogênicas (ROSALES-REYNOSO et al., 2007).

A realização do teste deve ser acompanhada por um programa de aconselhamento genético apropriado para a condição. Indivíduos com DH muitas vezes requerem atendimento multidisciplinar para atender necessidades diferentes durante o curso da doença, incluindo-se a necessidade de um suporte psicológico e um aconselhamento genético pré e pós-testes (PHILLIPS et al., 2008).

A proposta deste estudo foi investigar a metodologia empregada para a detecção do alelo mutante nos laboratórios que realizam os testes diagnósticos e preditivos para a DH no país, caracterizar a equipe que realiza esses testes e eventuais medidas de apoio dadas ao indivíduo que busca esse tipo de serviço.

## METODOLOGIA

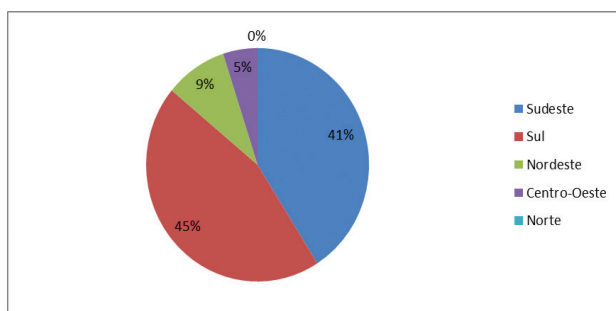
Para avaliar aspectos atuais da oferta de testes genéticos preditivos para a doença de Huntington no Brasil, foi realizado estudo analítico em amostra de laboratórios que ofereciam o teste diagnóstico por meio de sites e páginas virtuais. Para tanto, foram enviados questionários semiestruturados, juntamente com a carta convite e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, por meio de correio eletrônico, a laboratórios selecionados através de pesquisa *on-line*. O questionário enviado incluía questões referentes à infraestrutura do laboratório, pessoal especializado, metodologia utilizada na realização dos testes, suporte dado ao paciente pré e pós-exame, percentual de resultados positivos e tempo de entrega dos resultados.

## RESULTADOS

Entre os 19 laboratórios que disponibilizaram o teste diagnóstico e preditivo para a Doença de Huntington em suas páginas virtuais, 17 (89,9%) apresentavam-se como laboratórios privados e 2 (10,1%) foram vinculados a instituições públicas de ensino superior (IPES). Destes laboratórios, oito terceirizavam o exame e outros 11, considerados centrais, realizavam efetivamente o teste genético.

Quanto à localização dos laboratórios selecionados, por região e estado, verificou-se que 45% localizavam-se na região Sul, 41% na região Sudeste, 9% no Nordeste e 5,0% na região Centro-Oeste (Figura 1). Na região sudeste, o estado de São Paulo apresentou a maior quantidade de unidades (56%); Santa Catarina liderou os estados na região sul (40%). Bahia e Fortaleza foram os únicos estados da região Nordeste a possibilitar a realização deste este tipo de diagnóstico, terceirizando, entretanto o exame

genético através de parceria com laboratório de ponta na região sudeste.



**Figura 1** – Percentual de laboratórios que realizam teste para DH nas cinco regiões do Brasil

Dos 19 laboratórios que foram convidados a participar deste estudo, cinco (26,3%) aceitaram o convite e responderam ao questionário proposto, sendo quatro destes laboratórios de referências ou centrais (um destes vinculado a Instituição de Pesquisa e Ensino Superior – IPES) e um terceirizado. Todos os laboratórios estudados informaram possuir uma estrutura adequada, seguindo as normas determinadas pelas agências regulamentadoras, além de disporem de todos os equipamentos, reagentes e materiais necessários para a realização dos testes.

Em relação à metodologia empregada para a realização do teste para DH, os representantes dos laboratórios indicaram utilizar a reação de PCR para detecção de cópias mutantes do gene IT15. Adicionalmente dois dos laboratórios afirmaram também empregar outras metodologias, como PCR seguido de *Southern Blot* quando necessário e em outro, vinculado a uma IPES, era também realizado a genotipagem com uso de marcadores do tamanho da expansão da mutação e sempre na presença de controles positivos e negativos em sequenciador automático. Neste caso, era realizado o sequenciamento do gene IT15 e todos os resultados negativos, encaminhados para a realização de testes adicionais para “Huntington like disease”, ou seja, doenças com fenótipos semelhantes a DH, utilizando a metodologia do sequenciamento completo do exoma por meio do *next generation sequencing*.

Em relação aos pré-requisitos para que o indivíduo pudesse fazer o teste DH, três dos laboratórios afirmaram que o indivíduo interessado deve apresentar solicitação médico e histórico familiar da doença, ou apresentar suspeita clínica compatível com a doença. No quarto laboratório investigado, constituía pré-requisito uma entrevista com o geneticista que faz parte da equipe médica e no quinto havia a necessidade de uma consulta prévia no ambulatório de neurologia da instituição de ensino da qual o laboratório fazia parte, a fim de que o indivíduo pudesse ser avaliado por algum membro da equipe.

Os laboratórios consultados apresentavam diferentes formas de entrega de resultados: diretamente ao paciente, sem a exigência de um acompanhante; por meio de correio eletrônico e por consulta do paciente à página virtual do

laboratório, utilizando login e senha para ter acesso às suas informações; envio do resultado do exame apenas ao médico que solicitou a investigação. No laboratório vinculado a IPES a entrega era feita por uma pessoa capacitada a oferecer um suporte ao paciente, habilitada para fornecer informações técnicas e esclarecer outras dúvidas. Neste caso, a presença do paciente era obrigatória, exceto nas situações em que o mesmo apresentasse alguma debilidade severa que impedisse a sua presença e/ou o entendimento em relação aos resultados. No caso de resultados de exames diagnósticos, o laboratório informou que o procedimento adotado tem sido a entrega ao paciente e somente na presença de um responsável, e que nos casos de exames preditivos era apenas sugerido que o paciente viesse acompanhado. O prazo médio de entrega dos resultados do exame aos pacientes foi bastante variável entre os laboratórios, sendo feita em 15 a 20 dias, 42 dias ou até 60 dias.

Na maioria dos laboratórios pesquisados verificou-se não haver orientação especializada após a realização do teste, realizado mediante solicitação médica. Acompanhamento psicológico e psiquiátrico era oferecido apenas pelo laboratório vinculado a uma IPES, que também disponibilizava ao paciente acompanhamento neurológico, com fonoaudiólogo, fisioterapeuta, aconselhamento genético. Em outro dos laboratórios, havia um profissional com formação superior em genética (geneticista) disponível para esclarecer eventuais dúvidas, mas nenhum tipo de apoio psicológico. Caso fosse solicitado, este geneticista prestaria quaisquer esclarecimentos necessários também ao médico do paciente.

Quanto aos profissionais que compõem a equipe técnica que realizam os exames, todos os laboratórios informaram que são médicos os principais responsáveis, seguido de biólogos, na maioria dos casos. Outros profissionais, como biomédicos e bioquímicos, também foram citados como parte das equipes técnicas de alguns laboratórios. Verificou-se também que no laboratório vinculado a IPES os resultados dos testes são liberados somente após o consentimento e assinatura da médica geneticista, chefe da equipe.

A taxa de resultados positivos para DH apresentou valores de 30 e 40% (sem discriminar se o teste era preditivo ou diagnóstico) em dois laboratórios. Apenas no laboratório vinculado a IPES os testes diagnósticos apresentaram porcentagens de resultados positivos acima de 90%, entretanto quando se tratava apenas de testes preditivos a taxa de resultados positivos era reduzida para cerca de 12%.

Nos laboratórios pesquisados 75% dos pacientes eram do sexo masculino. Observou-se, no entanto, que no laboratório vinculado a IPES, o teste preditivo era realizado em sua maioria por mulheres casadas, com filhos, demonstrando assim uma preocupação por parte destas em relação à possibilidade de transmissão vertical da enfermidade.

A maioria dos laboratórios informou que atendia pacientes do próprio município e oriundos de outros municípios do mesmo estado. Entretanto, o laboratório público

de referência ligado à IPES, que dispunha de equipe técnica e suporte mais completo, informou que também atendia a pacientes oriundos de outros estados, inclusive da região Nordeste. Este laboratório realiza este tipo de exame há mais de 15 anos, sendo, portanto, o laboratório mais antigo a realizar testes moleculares para detecção de DH no Brasil.

## DISCUSSÃO

Na presente investigação optou-se por utilizar como instrumento de pesquisa o questionário por meio de correio eletrônico, haja vista que essa é uma ferramenta atual, bastante versátil, pois permite ao pesquisador algumas vantagens, entre elas o envio do questionário quantas vezes forem necessários, obtendo uma maior velocidade quanto ao recebimento das respostas, além de conferir uma maior liberdade ao entrevistado, que poderá responder o questionário quando lhe for conveniente (VIEIRA et al, 2010). Outra vantagem deste método, é que a pesquisa por meio de *e-mail* permite que sejam alcançadas populações específicas que se encontram a longas distâncias. Desta forma, foi possível acessar laboratórios que estavam localizados em outros estados da federação.

O percentual de adesão ao estudo (26,3%) foi considerado satisfatório, de acordo com o esperado em pesquisas com este instrumento de investigação, considerando também que se trata de doença genética rara, para a qual entre os 19 laboratórios referidos, apenas 11 realizam efetivamente o teste diagnóstico molecular, sendo que o restante terceiriza.

Marconi e Lakatos (2005) ressaltam que questionários que são enviados para os entrevistados alcançam em média 25% de devolução. Além disso, considerando amostras probabilísticas, baixas taxas de respostas não significam baixo grau de representatividade (GÜNTHER, 1999).

As regiões Sul e Sudeste se sobressaíram em relação à difusão de testes moleculares para DH, sendo que apenas nessas duas regiões foram localizados laboratórios vinculados a instituições de ensino públicas, demonstrando assim o interesse por parte de pesquisadores dessas áreas em realizar pesquisas sobre o tema.

A quantidade de laboratórios que realizam testes diagnósticos e preditivos para a DH no Brasil é pequena mesmo se tratando de doença com prevalência rara. A falta de perspectivas em curto prazo, para o tratamento da doença, contribui para a procura relativamente baixa, sendo relevante para uma mudança neste padrão, os avanços tecnológicos e atitudes positivas em relação à doença (BITTENCOURT et al, 2010).

A escassez de laboratórios especializados em regiões economicamente desfavorecidas poderá contribuir para a dificuldade de acesso enfrentada por indivíduos e famílias interessadas, principalmente se forem consideradas aquelas com menor poder aquisitivo. Dificuldades semelhantes poderão se tornar um agravante no que diz respeito ao diagnóstico para a DH, impedindo assim que a doença seja diagnosticada e que o paciente seja encaminhado para o tratamento mais adequado possível. Não se sabe se nos

estados e regiões em que não foram encontrados laboratórios oferecendo esse tipo de exame a procura é rara, ou se a doença é sub-diagnosticada ou ainda se o médico diante de pacientes que apresentem o quadro clínico da DH encaminha diretamente os seus exames para outras regiões do país. A criação de uma rede latino-americana para o tratamento da DH tem sido sugerida a fim de sanar a disparidade em relação à facilidade de acesso a esse tipo de teste e tratamento, como constatados em outros países europeus (MACIEL et al., 2013).

A indisponibilidade deste tipo de teste pelo Sistema Único de Saúde (SUS) no Brasil era uma realidade recente. Entretanto, neste ano, foi instituída por meio da Portaria 199/2014, a Política Nacional de Atenção Integral às Pessoas com Doenças Raras (BRASIL, 2014), que visa oferecer ao paciente portador de doença rara, diagnóstico, tratamento medicamentoso e reabilitação, ou seja, um cuidado integral e atenção multiprofissional. Incentivos com recursos público-privados previstos para a criação de uma rede de atendimento a pessoas com essas enfermidades poderão beneficiar consideravelmente os pacientes com a DH, estimular o setor de saúde a investir na criação de mais laboratórios com tecnologias de ponta e a formação de recursos humanos.

No presente estudo, foi constatado que independentemente dos laboratórios consultados serem públicos ou privados, todos apresentaram estrutura física excelente, seguindo todas as normas determinadas pelas agências regulamentadoras, além de possuírem todos os equipamentos, reagentes e materiais necessários para a realização dos testes. Em relação à metodologia laboratorial, a técnica de PCR foi a mais comum, sendo utilizada em todos os centros pesquisados. Por se tratar de uma metodologia barata, rápida, se comparada com outras técnicas como o *Southern blot*, é bastante utilizada no cotidiano dos laboratórios que realizam o teste diagnóstico e preditivo para a doença de Huntington (ROSALES-REYNOSO, 2007).

A experiência obtida pelos diferentes laboratórios utilizando a técnica de PCR mostra que através desse método é possível realizar de forma satisfatória o diagnóstico molecular para a doença. No caso de expansões acima de 70 repetições a técnica de *Southern blot* associada com o PCR pode ser um procedimento alternativo (ROSALES-REYNOSO, 2007).

A evolução de testes e metodologias laboratoriais é crescente após o aumento de novas tecnologias e implantação de imunoenaios, automação, computação e técnicas moleculares, sofrendo, entretanto, influências como regulamentações, remuneração, mudanças na prática médica, custos e práticas de mercado (BURKE, 2000; CAMPANA et al., 2011). Neste contexto, a terceirização de exames complexos e de baixa procura, como os associados às doenças genéticas raras, tal como a doença de Huntington, são atualmente práticas comuns na gestão laboratorial.

Diversos profissionais compõem a equipe destes laboratórios, incluindo médicos, biólogos, biomédicos e bioquímicos, demonstrando assim a heterogeneidade



dos profissionais que atualmente possuem capacitação técnica para manusear e dominar a tecnologia empregada para a obtenção do diagnóstico. No entanto, a realização de testes e aconselhamento genético deve ser oferecida por especialistas que possuam conhecimentos técnicos sobre a técnica laboratorial e aspectos genéticos da doença (MACLEOD et al., 2012).

Nos laboratórios presentemente pesquisados, a maioria dos pacientes pertencia ao sexo masculino. O fato de existir instabilidade das repetições CAG durante a espermatogênese (FURTADO et al., 1996) pode ser um fator que aumenta a taxa de indivíduos do sexo masculino em relação ao sexo feminino que são afetados pela enfermidade.

Em relação à entrega dos resultados dos exames, há o risco que sendo passado diretamente ao paciente, o mesmo poderia interpretar equivocadamente as informações descritas e tomar atitudes imprevisíveis, inclusive negligenciando a sua condição de portador da mutação. Observa-se, entretanto que embora tornar os profissionais de saúde primária informados seja considerado pela equipe de aconselhamento uma boa prática clínica (MACLEOD et al., 2012), é recomendado que a informação seja liberada para terceiros apenas com o consentimento explícito do paciente.

O prazo médio da entrega dos resultados do exame aos pacientes foi bastante variável entre os laboratórios. Prolongar a entrega do resultado pode influenciar diretamente na ansiedade e angústia do paciente em receber estes resultados, principalmente considerando-se testes preditivos. Em se tratando, porém de teste diagnóstico, uma rapidez na entrega do resultado pode contribuir para um tratamento mais eficiente, uma vez que o paciente poderá ser encaminhado mais cedo para terapias adequadas, refletindo assim na melhoria da qualidade de vida do mesmo. Há necessidade de que os laboratórios cumpram os prazos estipulados para a entrega desses resultados afim de que não haja comprometimento da saúde do indivíduo.

Estudos têm sido realizados para investigar a necessidade de profissionais especializados para auxiliar e ajudar pacientes a enfrentar problemas decorrentes do resultado dos testes (WAHLIN et al., 1997). A necessidade de uma discussão entre a equipe para cada situação é sugerida como forma de análise e direcionamento para determinar o tipo de acompanhamento psicológico, bem como o tipo de aconselhamento (MARIOTTI et al., 2010). No entanto, essa preocupação não foi observada na maioria dos laboratórios pesquisados neste estudo em que apenas um oferece suporte psicológico e psiquiátrico aos pacientes.

Devido ao crescimento das pesquisas genéticas na medicina, o uso dos testes laboratoriais se tornou mais frequente, abrangendo todas as fases da cadeia de saúde: prevenção, diagnóstico, prognóstico e acompanhamento terapêutico, de forma integrada. Esta tendência não é, entretanto, ainda seguida na doença de Huntington, não obstante as questões éticas que incidem sobre a realização ou não de testes diagnósticos para esta doença, ainda sem tratamento eficaz.

Devido à popularização dos testes para detectar indícios genéticos associados a doenças neurodegenerativas, atualmente se pode recorrer a estes tendo em vista conhecer os riscos de transmitir ou mesmo de ter herdado a enfermidade. É, porém, necessário que haja cautela no que se refere a essa fácil acessibilidade, para que apenas pessoas em risco sejam encaminhadas para realização destes. Como observado em neste estudo, a importância de que o paciente apresente ao laboratório uma requisição médica, permite que o exame seja feito apenas em pessoas em risco, o que foi observado na maioria dos laboratórios estudados. Por se tratar de um teste em que seus resultados terão implicações na vida do indivíduo, a presença de um profissional capacitado para orientar o paciente antes e após o teste é necessário para dar o esclarecimento devido.

A maioria dos centros na América do Sul destinados ao atendimento e cuidados aos pacientes com a DH estão comprometidos em fornecer o tratamento e suporte psicológico adequado, muitas vezes sem nenhum custo para o indivíduo. Essas instituições dispõem de equipes multidisciplinares, porém um problema constatado nessa pesquisa é que uma minoria desses centros dispõe de laboratórios que realizam e ofereçam o teste molecular (MACIEL et al., 2013).

O laboratório que realiza este exame há mais tempo no Brasil (mais de 15 anos) é também integrante de uma IES pública, e foi o único que afirmou atender a pacientes de fora do seu estado. A experiência da equipe, bem como uma provável disponibilidade maior de verbas públicas podem ser ter sido os fatores que influenciam no seu pioneirismo em oferecer o exame, bem como na qualidade do serviço prestado. Questões referentes aos avanços tecnológicos no diagnóstico de doenças genéticas raras, assim como a aplicação destes avanços nos cuidados ao paciente com a doença de Huntington, configuram-se como relevantes em termos de saúde pública.

## CONCLUSÕES

O presente estudo permitiu constatar que a maior quantidade de laboratórios que disponibilizam os testes diagnósticos e preditivos para a Doença de Huntington em seus serviços se encontra no eixo Sul-Sudeste, sendo ainda inexistente este tipo de exame nos laboratórios do Norte e Nordeste.

Todos os laboratórios pesquisados dispõem de estruturas necessárias e suficientes para o emprego da metodologia mais comum na realização desse tipo de exame, com a técnica da PCR, sendo, portanto, essa a metodologia utilizada em todos os laboratórios que fizeram parte deste estudo.

São recomendadas medidas que incentivem o apoio e o suporte aos indivíduos acometidos por doenças neurodegenerativas hereditárias como a DH. Por outro lado é importante salientar que cabe aos laboratórios garantir a confiabilidade dos resultados dos exames, o sigilo e cautela na liberação destes, refletindo assim sobre as reais implicações emocionais para o paciente, principalmente quanto

à entrega desses resultados por meio das ferramentas tecnológicas atuais como a internet, considerando de fundamental importância que a equipe médica que solicitou os exames ofereça o suporte necessário ao paciente.

Recomenda-se também apoio a novas pesquisas e disponibilidade de recursos para o desenvolvimento de políticas públicas voltadas para os indivíduos com a DH, a fim de garantir e assegurar que pacientes com esta doença se beneficiem dos avanços científicos na era da revolução genômica.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem às Profa. Dras. Maria Betânia Pereira Toralles e Renata Lúcia Lima pela análise crítica do texto e sugestões.

## REFERÊNCIAS

1. BARD, J. et al. Advances in Huntington Disease Drug Discovery: novel approaches to model disease phenotypes. **J. biomol. screen.**, Thousand Oaks, v. 19, n. 2, p. 191-204, 2014.
2. BARSOTTINI, O. G. P. et al. Síndromes coréicas. In: BORGES, D. R.; ROTHSCCHILD, H. A. (Org.). **Atualização terapêutica**. 22. ed. Porto Alegre: Artes Médicas, 2005. p. 1083-1086.
3. BITTENCOURT, A.; LIMA, R. L. L. F.; MOREIRA, L. M. A. Percepções sobre a doença de Huntington e realização de testes preditivos em indivíduos com história da doença na família. **Rev. ciênc. méd. biol.**, Salvador, v. 9, n. 2, p. 126-129, 2010.
4. BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 199, de 30 de Janeiro de 2014. Disponível em: <http://sintse.tse.jus.br/documentos/2014/Fev/12/portaria-no-199-de-30-de-janeiro-de-2014-institui>. Acesso em: 27 abr. 2014.
5. BURKE, D. Laboratory medicine in the 21st century. **Am. j. clin. pathol.**, Baltimore, v. 114, n. 6, p. 841-846, 2000.
6. CAMPANA, G. A.; OPLUSTIL, C. P. Conceitos de automação na medicina laboratorial: revisão da literatura. **J. bras. patol. med. lab.**, Rio de Janeiro, v. 47, n. 2, p. 119-127, 2011.
7. FURTADO, S. et al. Relationships between trinucleotide repeats and neuropathological changes in Huntington's disease. **Ann. neurol.**, Boston, v. 39, n. 1, p. 132-136, 1996.
8. GOLDBERG, Y. P. et al. The molecular genetics of Huntington's disease. **Curr. opin. Neurol.**, Filadélfia, v. 7, n. 4. p. 325-332, 1994.
9. GÜNTHER, H. Como elaborar um questionário. In: PASQUALI L. (Org.). **Instrumentos psicológicos: manual prático de elaboração**. Brasília, DF: UnB, Laboratório de Psicologia Ambiental. Campinas: IBAP, 1999. p. 231-258.
10. HUNTINGTON'S DISEASE COLLABORATIVE RESEARCH GROUP. A novel gene containing a trinucleotide repeat that is expanded and unstable on Huntington's disease chromosomes. **Cell**, Cambridge, v. 72, n. 6, p. 971-983, 1993.
11. MACIEL, R. O. H. et al. Care of patients with Huntington's disease in South America: a survey. **Arq. neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 71, n. 6, p. 368-370, 2013.
12. MACLEOD, R. et al. Recommendations for the predictive genetic test in Huntington's disease. **Clin. genet.**, Copenhagem, v. 83, n. 3, p. 221-231, 2012.
13. MARIOTTI, C. et al. Predictive genetic tests in neurodegenerative disorders: a methodological approach integrating psychological counseling for at-risk individuals and referring clinicians. **Eur. neurol.**, Basel, v. 64, n. 1, p. 33-41, 2010.
14. MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Fundamentos de metodologia científica**. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2005. 315p.
15. PHILLIPS, W.; SHANNON, K. M.; BARKER, R. A. The current clinical management of Huntington's disease. **Mov. Disord.**, New York, v. 23, n. 11, p. 1491-1504, 2008.
16. RASKIN, S. et al. Huntington disease. **Arq. neuropsiquiatr.**, São Paulo, v. 58, n. 4, p. 977-985, 2000.
17. ROSALES-REYNOSO, M. A. et al. PCR Approach for Detection of Fragile X Syndrome and Huntington Disease Based on Modified DNA: Limits and Utility. **Genet. test. mol. biomark**, New York, v. 11, n. 2, p. 153-159, 2007.
18. ROSS, R. A. C. Huntington's disease: a clinical review. **Orphanet j. rare dis.**, London, v. 5, p. 40-47, 2010. Doi: 10.1186/1750-1172-5-40.
19. RUBINSZTEIN, D. C. Lessons from animal models of Huntington's disease. **Trends Genet.**, Cambridge, v. 18, n. 4, p. 202-209, 2002.
20. RUBINSZTEIN, D. C. et al. Phenotypic characterization of individuals with 30-40 CAG repeats in the Huntington disease (HD) gene reveals HD cases with 36 repeats and apparently normal elderly individuals with 36-39 repeats. **Am. j. human genetics**, Chicago, v. 59, n. 1, p. 16-22, 1996.
21. TARJA-BRITA, R.W.; BYRNE, G. J. Cognition in Huntington's Disease. In: TUNALI, N. E. (Ed.). **Huntington's Disease – Core Concepts and Current Advances**. 2012. Disponível em: <<http://www.intechopen.com/books/huntington-s-disease-core-concepts-and-currentadvances/cognition-in-huntington-s-disease>>. Acesso em: 1 maio 2014.
22. TIBBEN, A. Predictive testing for Huntington's disease. **Brain res. bull.**, v. 72, p. 165-171, 2007.
23. VIEIRA, H. C.; CASTRO, A. E.; SCHUCH JUNIOR, V. F. O uso de questionários via *e-mail* em pesquisas acadêmicas sob a ótica dos respondentes. **SEMEAD – Seminários em Administração**, 13. 2010. Disponível em: <<http://www.ead.fea.usp.br/semead>>. Acesso em: 1 maio 2014.
24. WAHLIN, T. B. R. et al. Reactions to predictive testing in Huntington disease: Case reports of coping with a new genetic status. **Am. j. med. genet.**, New York, v. 73, n. 3, 356-365, 1997.
25. ZUCCATO, C.; VALENZA, M.; CATTANEO, E. Molecular mechanisms and potential therapeutic targets in Huntington's disease. **Physiol. rev.**, Bethesda, v. 90, p. 905-981, 2010.

Data da submissão: 02.10.2014

Data Aceite: 21.01.2015