

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**TESTES PREDITIVOS PARA DOENÇAS NEUROGENÉTICAS,
O PERFIL DOS CANDIDATOS NO SUL DO BRASIL**

CAROLINE SANTA MARIA RODRIGUES

Orientadora: Laura Bannach Jardim

Dissertação de Mestrado

Porto Alegre
2010

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS MÉDICAS

**TESTES PREDITIVOS PARA DOENÇAS NEUROGENÉTICAS, O PERFIL DOS
CANDIDATOS NO SUL DO BRASIL**

CAROLINE SANTA MARIA RODRIGUES

Dissertação de Mestrado apresentada no
Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas, para obtenção do título
de Mestre em Medicina.

Orientadora: Laura Bannach Jardim

Porto Alegre
2010

R696t **Rodrigues, Caroline Santa Maria**

Testes preditivos para doenças neurogenéticas : o perfil dos candidatos no sul do Brasil / Caroline Santa Maria Rodrigues ; orient. Laura Bannach Jardim. – 2010.

84 f.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas. Porto Alegre, BR-RS, 2010.

1. Transtornos hereditários do sistema nervoso 2.

Predisposição genética para doença 3. Testes genéticos 4. Atitude

frente à saúde 5. Epidemiologia I. Jardim, Laura Bannach II. Título.

NLM: WP 459

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

Dedico este trabalho a meus pais, Magno e Suzana, faróis de minha travessia e a meu amor, Leonardo, companheiro nesta viagem da vida.

AGRADECIMENTOS

À Dr^a Laura Bannach Jardim, minha orientadora, exemplo de profissionalismo, por todos os ensinamentos científicos e de vida a mim transmitidos.

À Dr^a Lavínia Schuler-Faccini e à Dr^a Viviane Ziebell de Oliveira, pela contribuição, dentro de suas áreas, para o desenvolvimento do nosso trabalho.

Aos colegas do Serviço de Psicologia, Serviço de Fisiatria e do Serviço de Genética Médica, pelo apoio e compreensão.

Aos colegas do Centro de Pesquisa Clínica, pela paciência e disponibilidade.

A meus pais e irmão, grande família, pelo amor, dedicação e apoio incondicional.

A meus amigos, pela amizade e inigualável convivência.

A meu marido, pelo amor, carinho, apoio e compreensão nos inúmeros momentos dedicados a este trabalho.

E, por fim, aos pacientes que participaram deste estudo, por contribuírem na construção do conhecimento científico.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	05
LISTA DE FIGURAS.....	06
LISTA DE TABELAS.....	07
RESUMO.....	08
1 INTRODUÇÃO.....	09
2 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
2.1 TESTE PREDITIVO.....	11
2.1.1 Componentes dos Testes Preditivos.....	13
2.1.2 Indicações dos Testes Preditivos e Recomendações Sobre seus Cuidados.....	16
2.1.3 A Experiência Internacional com Testes Pré-Sintomáticos.....	19
2.1.4 A Experiência Local com Testes Pré-Sintomáticos.....	20
2.1.5 Aspectos Psicológicos do Teste Preditivo.....	21
2.2 DOENÇA DE HUNTINGTON.....	26
2.3 ATAXIAS ESPINOCEREBELARES.....	27
2.3.1 Doença de Machado-Joseph.....	27
2.4 POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR.....	28
2.5 INSTRUMENTOS USADOS NO TP.....	29
3 OBJETIVOS.....	32
3.1 OBJETIVO GERAL.....	32
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO.....	32
4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	34
5 ARTIGO EM INGLÊS.....	40
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	75
ANEXO.....	81
ANEXO 1: TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO.....	82

LISTA DE ABREVIATURAS

AG	Aconselhamento Genético
BAI –	Inventário Beck de Ansiedade
BDI –	Inventário Beck de Depressão
BHS –	Escala de Desesperança Beck
DH–	Doença de Huntington
DMJ-SCA3 –	Doença de Machado-Joseph/ Ataxia Espinocerebelar Tipo 3
FAP –	Polineuropatia Amiloidótica Familiar
OMS –	Organização Mundial de Saúde
SCAS–	Ataxias Espinocerebelares
TP –	Teste Pré-sintomático

LISTA DE FIGURAS

Figure 1 – Outcome of 184 presymptomatic test requesters for spinocerebellar ataxias (154 individuals, most of them), Huntington disease (22 individuals) and familial amyloidotic neuropathy (8 individuals) 67

Figure 2 – Secular trends in the decision-making process towards predictive testing..... 68

Figure 3 – BAI and BDI pre-test scores, according to (a) severity, (b) disease at risk, and (c) molecular results according to degrees of severity 69

Figure 4 – Pre and post-test, individual results of (a) BDI and (b) BAI scores 70

LISTA DE TABELAS

Table 1 – General characteristics of individuals who looked for PT in South Brazil..71

Table 2– Differences and similarities of individuals registered in PT, according to the disease at risk72

Table 3 – Subgroups defined by drop outs at each possible step, and their comparisons according to their general characteristics.....73

Table 4 – Anxiety and its relationship with disease state, years after GC and PT74

RESUMO

Testes pré-sintomáticos (TP) para transtornos como ataxias espinocerebelares (SCA), doença de Huntington (DH) e Polineuropatia Amiloidótica Familiar (FAP) identificam os indivíduos que irão desenvolver um distúrbio genético se viver por tempo suficiente. Para a realização do TP, os indivíduos recebem toda a informação disponível acerca dos aspectos clínicos, genéticos e psicossociais da SCA3. No entanto, existem muitas variáveis em conflito no momento de o indivíduo decidir pela realização do TP. Desta forma, na avaliação psicológica do teste preditivo, procurou-se desvelar os processos de tomada de decisão e motivações, assim como o estado emocional e a prevenção de possíveis reações desajustadas que o indivíduo possa vir a sofrer. O objetivo é descrever a experiência do oferecimento do programa do TP para o Sistema Único de Saúde ao longo dos últimos dez anos. Vários (184) indivíduos buscaram informações sobre o TP. Eles estavam em risco para a SCA3 (80%), DH (11,9%), Polineuropatia Amiloidótica Familiar (4,3%), SCA1, SCA2, SCA6 e SCA7. A maioria era constituída de mulheres (70%), e de indivíduos casados (54%) com filhos anteriores ao TP (67%), porém com menos filhos do que a população em geral. A idade média \pm SD na entrada foi de 34 ± 11 anos. A escolaridade foi acima dos padrões brasileiros ($9,9 \pm 3,8$ anos). Coletas de sangue foram feitas por 100 indivíduos (54%). Os escores pré-teste médios \pm DP do Inventário Beck de Depressão (BDI) e do Inventário Beck de Ansiedade (BAI) não se relacionaram com a existência de filhos, com o estado civil, com a decisão de concluir o TP, com a doença de risco, ou com os resultados dos testes posteriores. Foram encontrados 51 portadores de mutação entre os 100 testados. Uma vez que nenhum indivíduo voltou à avaliação psicológica pós-teste, decidiu-se realizar uma segunda pesquisa, não vinculada à entrega ou ao conhecimento dos resultados do TP. Conseguiu-se entrar em contato com apenas 57 pessoas que haviam anteriormente procurado o TP, e 31 delas concordaram em participar. Sete das mesmas tinham decidido não ser testadas; entre os outros 24 indivíduos, 16 eram portadores de mutações. Os escores pós-teste do BAI e do BDI tenderam a melhorar. Os portadores de mutação tiveram menos filhos pós-teste que os não-portadores. Os escores de ansiedade e de desesperança (BHS) em indivíduos sintomáticos foram superiores aos encontrados em portadores ainda assintomáticos. A maioria das características demográficas dos indivíduos brasileiros que buscaram o TP foi semelhante às observadas nos estudos realizados em países desenvolvidos. No entanto, nossa população pareceu não aceitar bem as avaliações psicológicas pós-teste, uma vez que nenhuma pessoa compareceu às mesmas.

Palavras-chave: teste pré-sintomático; ataxia espinocerebelar; doença de Huntington; amiloidose transtirretina; doença de Machado-Joseph.

1 INTRODUÇÃO

O Teste Pré-sintomático (TP) é realizado em indivíduos assintomáticos, familiares de indivíduos sintomáticos, portadores de uma condição monogênica de início tardio e que tiveram o diagnóstico molecular confirmando a presença de uma mutação específica. O objetivo do TP é a detecção de indivíduos saudáveis que poderão vir a desenvolver uma doença hereditária no futuro. O TP tem sido oferecido principalmente para a doença de Huntington (DH), mas também para outras condições neurogenéticas de início tardio, como as ataxias espinocerebelares 1, 2, 3, 6, 7, 12 e 17 (SCA1, SCA3, SCA3, SCA6, SCA7, SCA12, SCA17), a polineuropatia amiloidótica familiar (FAP), também chamada de neuropatia transtirretina), a distrofia miotônica, a atrofia dentato-rubro-pálido-luysiana (DRPLA), a atrofia muscular espinal e bulbar, e outras não dominantes, como a ataxia de Friedreich.

Já o termo “teste preditivo” inclui tanto os testes pré-sintomáticos realizados para doenças monogênicas, que pode fornecer informações sobre se a pessoa irá ou não desenvolver a doença, como os testes de predisposição, realizados para doenças multifatoriais, os quais informam sobre uma maior predisposição de desenvolver um problema específico, geralmente em uma fase tardia de sua vida. Com a detecção desses indivíduos em risco e a informação acerca dos aspectos clínicos, genéticos e psicossociais da doença, pretende-se que os mesmos sejam capazes de melhorar a sua qualidade de vida.

Para a realização do TP, os indivíduos em risco receberam toda a informação disponível acerca dos aspectos clínicos, genéticos e psicossociais da doença em

risco. É importante ressaltar que o teste genético pode, por vezes, revelar segredos familiares. Portanto, esta tomada de decisão é bastante complexa, pois envolve a preocupação do indivíduo consigo, com seus familiares, seus sentimentos em relação à condição e aos demais integrantes de seu grupo familiar, além de uma gama de motivações que necessitam ser consideradas.

Na avaliação psicológica do teste preditivo exploram-se os processos de tomada de decisão e motivações, o estado emocional e a prevenção de possíveis reações desajustadas.

Enquanto a literatura sobre a DH é muito extensa, há poucas publicações sobre o efeito do teste preditivo nos indivíduos com suspeita de uma SCA¹. Há muito a ser descrito a respeito, com fenômenos que podem não estar sendo compreendidos pelos clínicos que atendem essa condição.

Uma vez que a realização do teste preditivo pode trazer consigo sofrimento decorrente da certeza de um resultado, acredita-se que a presença dessa característica mereça ser investigada e abordada de forma específica no programa de preditivo.

O presente estudo visa a evidenciar as modificações emocionais causadas após o resultado do exame preditivo e reconhecer possíveis efeitos adversos da testagem através dessas variáveis psicológicas pós-teste. Também busca registrar a avaliação dos usuários do programa de testes preditivos, interrogando sobre sua satisfação com o programa, mesmo aqueles indivíduos que desistiram de realizar o teste.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 TESTES PREDITIVOS

Teste preditivo é todo e qualquer teste laboratorial usado para a detecção de pessoas saudáveis que, no futuro, apresentarão ou poderão apresentar uma doença hereditária ou uma doença comum.

Testes preditivos são frequentemente realizados por meio do exame do material genético (o DNA) de um sujeito. Eles são aplicados a duas situações gerais: (a) para certas doenças monogênicas e (b) para certas doenças multifatoriais. A distinção entre ambos os possíveis testes preditivos é o grau de certeza da previsão. A previsão dada por um teste preditivo feito para uma doença monogênica alcança uma certeza quase absoluta: se o gene ou um seu marcador biológico estiver presente, o sujeito, ao viver o suficiente, quase certamente apresentará a consequência física do mesmo (a doença). Já a previsão dada por um teste feito para uma doença multifatorial é uma estimativa estatística do risco que um dado indivíduo corre, podendo a doença ainda assim não surgir em quem tem alto risco, ou mesmo surgir em quem tem baixo risco. O primeiro grupo de testes é melhor chamado de “testes pré-sintomáticos”; o segundo, de “testes de predisposição”. Aqui nos ateremos, a partir de agora, à discussão dos testes pré-sintomáticos².

O primeiro dos testes preditivos (pré-sintomáticos), e ainda o modelo principal dessa ferramenta, foi aquele desenvolvido para a Doença de Huntington, desde os anos 1980. Essa doença é extremamente grave, por se caracterizar pela perda das capacidades cognitivas e pela modificação da personalidade do sujeito no meio de

uma vida adulta anteriormente plena e satisfatória. Por ser dominante, o afetado a herda de um genitor que também foi anteriormente afetado.

A aplicação dos testes genéticos a pessoas sadias aconteceu antes da demonstração de que uma detecção precoce traria benefício a um indivíduo, ou antes, que uma boa teoria fosse desenvolvida, com suas hipóteses e suas reflexões. Os testes moleculares (de DNA) simplesmente se tornaram disponíveis. Desenvolvidos inicialmente em doentes, os mesmos métodos poderiam ser imediatamente aplicados em qualquer pessoa².

A comunidade científica tentou rapidamente desenvolver diretrizes – ou seja, normas de controle interno, apresentadas para os praticantes – fossem eles laboratórios ou médicos. Embora essas normas sejam o fruto da melhor reflexão de uma época, elas apareceram depois da prática. De certa forma, essa ordem de eventos pode ter consequências na lógica das assim chamadas normas. Quer dizer, a motivação para parte dessas normas, pode ser uma *justificativa*, antes de uma *razão* para a testagem preditiva.

Os autores do tema costumam listar os benefícios dos testes preditivos. Com isso, laboratórios e investigadores explicariam por que esses testes estão sendo realizados. Seriam eles, em síntese, a redução da incerteza e o planejamento da vida do sujeito.

Mas também os riscos desses testes são sempre recordados. O seu número e o seu detalhamento são maiores que os benefícios: depressão, crise e suicídio do indivíduo testado; perda da confidencialidade e estigmatização social (perda do emprego e do seguro de saúde); rompimento dos vínculos familiares; depressão por “culpa do sobrevivente”, dos casos com resultado negativo (excluindo a doença); e má interpretação dos resultados, no caso dos testes de suscetibilidade.

Foi por causa de tantos riscos antecipados que as normas foram escritas – para proteger o indivíduo dos possíveis efeitos danosos de uma previsão adversa.

Essas normas compreendem, primeiro, como os testes devem ser realizados, e, segundo, para quem devem ser oferecidos. A primeira das questões “regradas” pela comunidade científica é a do como: quais são os componentes dos testes. A segunda questão “regrada”, a do “para quem”, forma o corpo das indicações ou diretrizes dos testes preditivos.

2.1.1 Componentes dos Testes Preditivos

De acordo com a Organização mundial da Saúde (OMS), os componentes principais de um teste preditivo são³:

- Informação, consentimento e preparação do sujeito;
- Análise laboratorial (teste);
- Interpretação e suporte pós-teste, dados por quem realiza o teste.

Informação

Tudo o que se sabe sobre a doença a se testar e sobre o teste em si deve, a princípio, ser comunicado ao indivíduo que quer ser testado. A informação é dada através do assim chamado “aconselhamento genético”⁴.

Pressupõe-se que a informação seja transmitida para “adultos competentes”. Ou seja, que o indivíduo tenha juízo autônomo e poder de decisão sobre a sua vida.

Pressupõe-se também que a informação seja dada de modo não diretivo. Ou seja, que as ideias e preconceitos do informante não interfiram, dirigindo as conclusões do sujeito que procurou o teste para esta ou aquela decisão. (Por

exemplo, geneticistas que atendem uma condição podem identificar pessoas em risco através do exame de uma árvore genealógica. Podem ser da opinião de que essa condição deva ser evitada no futuro, através do planejamento familiar. Esses geneticistas podem se ver compelidos a buscar ativamente essas pessoas, para oferecer a elas um teste preditivo. Essa atitude caracteriza uma diretividade e, por isso, deve ser evitada.)

Finalmente, prescreve-se que o informante oferecerá apoio à decisão tomada livremente pelo sujeito: a de fazer ou a de não fazer o teste.

Consentimento

Como o teste preditivo deve ser um teste voluntário e realizado depois que o conhecimento sobre o tema já foi transmitido, o uso dos termos de consentimento, nos quais o sujeito afirma que esses passos foram dados e que ele autoriza o exame, foi uma das formas (ou formalidades) encontrada para defender as pessoas do interesse de terceiros.

Preparação

Realizada através de avaliações psicológicas pré-teste, feitas por três razões (ou justificativas): para detectar riscos psicológicos e encontrá-los; para dar tempo à reflexão sobre a melhor decisão para o indivíduo; e para o pesquisador investigar o impacto do teste.

No início das testagens preditivas, a investigação psicológica dos indivíduos que procuravam os testes foi delineada de maneira a que os resultados e sua interpretação adquirissem respeito científico. A investigação psicológica mais contemplada foi a dos questionários que resultam em variáveis quantitativas, sobre

as quais testes estatísticos frequentistas (ou paramétricos) poderiam ser aplicados. Conclusões assim respaldadas foram publicadas e generalizadas a outras pessoas.

Entretanto, com o passar do tempo, o investigador percebeu que a avaliação psicológica realizada entre a busca do teste e a coleta do mesmo instaurava um adiamento da coleta, e que essa demora tinha, entre outros efeitos, o de produzir desistências.

Análise laboratorial

Espera-se que os testes laboratoriais preditivos tenham sensibilidade e especificidade próximas a 100%. Ou seja, falsos-positivos e falsos-negativos não devem, em tese, existir nesses testes.

Interpretação e entrega do resultado

A entrega do resultado é marcada uma vez, sem insistências, para permitir que o indivíduo desista, e para evitar a diretividade.

Como se trata de um momento crítico, de revelação do futuro, o único objetivo da entrevista é a entrega do resultado. Não há continência psicológica para outros temas. Também por isso incentiva-se o indivíduo a vir acompanhado de alguém de sua confiança.

Suporte pós-teste

As razões para se dar apoio após a entrega do resultado de um teste preditivo são praticamente as mesmas das de se realizar uma avaliação psicológica antes do teste. Repetindo, o suporte pós-teste é feito para detectar riscos psicológicos e

encontrá-los, e para o pesquisador investigar o impacto do teste e da revelação do estatuto genético (ou do genoma) ao sujeito, independentemente do resultado.

2.1.2 Indicações dos Testes Preditivos e Recomendações Sobre seus Cuidados

Como já se disse, inúmeras questões controversas sobre o que seria mais ou menos correto foram levantadas pela prática dos testes preditivos em um curto período de tempo. Por exemplo, questões sobre se crianças deveriam ser testadas; sobre se o desejo de um genitor não saber poderia ou não impedir o teste em um filho que desejasse saber; sobre se o diagnóstico pré-natal seria factível em condições de início tardio, são exemplos do tipo de controvérsias que esses testes genéticos suscitaram. As reflexões da comunidade científica internacional sobre isso, nos últimos 20 anos, chegaram a várias conclusões consensuais, conhecidas como normas bioéticas. O principal denominador das mesmas é o de que os testes preditivos são voluntários – ou seja, buscados pelo indivíduo, e não prescritos por médicos ou por uma política de saúde.

A OMS apresenta cinco recomendações sobre a indicação dos testes preditivos. Todas as recomendações visam ao preenchimento das seguintes obrigações morais: a da beneficência, a do respeito à autonomia, a do respeito à preservação da confidencialidade, e a da justiça. Às cinco recomendações, acrescenta-se um pré-requisito na lista de itens de “indicações dos testes preditivos”³.

Diagnóstico de um afetado anterior na família

O primeiro pré-requisito para se fazer um teste pré-sintomático é o de haver o diagnóstico específico da condição em um familiar. Trata-se de um pré-requisito de ordem racional: precisamos saber o que procurar (já ter identificado um gene mutante em um doente) para então procurar (em um familiar em risco). Ou seja: deve haver história familiar.

Ora, se já existem afetados na família, já haverá também o “conhecimento prévio” – não científico, mas certamente reflexivo – da condição, de suas manifestações. O indivíduo que busca um teste preditivo terá, na maioria das vezes, experiência pessoal com a doença a ser prevista pelo teste. Terá acompanhado sua evolução crônica e progressiva em familiares próximos, frequentemente em um de seus pais, em tios, em irmãos. Terá participado e sofrido as consequências e os reflexos da incapacidade física dessas pessoas. Muito antes de chegar ao consultório do aconselhador genético, o drama familiar estará não só estabelecido, mas desenrolando-se independentemente do conhecimento científico. Fleming e Lopes⁵ chamaram isso de “trama intergeracional”. Nesse drama familiar, a entrada do teste preditivo representa um papel e nós, os aconselhadores, podemos estar pouco conscientes do mesmo.

Confidencialidade

A OMS orienta que empregadores, corretores de seguro, escolas e outras instituições não devem saber que a pessoa foi testada, nem ter acesso aos resultados. Ou seja, o conhecimento pela comunidade de que um indivíduo fez um teste pode ser danoso para ele. Assim, acompanhando a indicação de quem faz o teste, vai a indicação de quem pode ter acesso ao resultado³.

Informação

Essa orientação informa também que a pessoa que realizou um teste preditivo deve ser completamente informada sobre as limitações do teste: a de que ele pode ser não-informativo; a de que ele não prevê a idade aproximada de início; e a de que ele pode não prever a gravidade do quadro clínico. Essa recomendação reflete o temor de que os testes preditivos sejam objeto de mistificação. O uso e a interpretação irracionais dos mesmos devem ser ativamente evitados.

Autonomia e juízo crítico

Há uma recomendação que diz que o indivíduo não deve estar mentalmente doente. Isso quer dizer que a decisão sobre fazer ou não fazer um teste preditivo deve ser soberana para o sujeito envolvido. É ele quem decide, e não um outro – um tutor, um pai, um familiar. Esse respeito à autonomia é um reflexo direto da Declaração Universal dos Direitos do Homem.

É por respeito à autonomia individual que se postergam os testes preditivos sempre para a vida adulta, pois se supõe que uma criança ainda não tenha autonomia para a reflexão ou para tomar decisões sobre a sua vida.

Beneficência

Para um teste preditivo genético ser recomendado, deve existir indícios de que a informação contida no teste seja de uso preventivo ou que ajude a evitar problemas ao indivíduo testado, a seu cônjuge, à sua família, a seus futuros filhos, ou outros indivíduos.

Essa recomendação talvez seja de mais fácil entendimento se for colocada de forma inversa. Ou seja, não se recomenda fazer teste preditivo quando houver evidência ou suspeita de que ele será danoso ao indivíduo ou à sua família.

Método

A testagem deve ser acompanhada de um programa de aconselhamento apropriado para a condição, como foi apresentado acima.

2.1.3 A Experiência Internacional com Testes Pré-Sintomáticos

A medicina preditiva começou em meados da década de 1980, após a descoberta da localização do gene de DH tendo evoluído bastante nos anos 1990, com a identificação de vários genes de doenças neurogenéticas de início na vida adulta⁶.

O teste preditivo é um procedimento clínico executado em indivíduos saudáveis sem objetivos terapêuticos com alvo em benefícios psicossociais, diferentemente da medicina preventiva e sintomática. É possível dizer que o teste preditivo é potencialmente invasivo, já que este pode interferir no indivíduo, em sua família e em suas relações pessoais; isto é, tanto psicológica quanto socialmente. Felizmente, o risco de hospitalização psiquiátrica ou morte após o teste preditivo tem sido baixo nos relatos prospectivos. Ao contrário, a preocupação com a possibilidade de discriminação que pode ocorrer no relacionamento profissional ou relacionado ao seguro-saúde parece ser real e se confirmou na experiência de outros autores⁶.

É necessário buscar a experiência prévia com Programas Preditivos para doenças crônicas e irreversíveis. O que já se sabe diz respeito quase sempre às

testagens para Doença de Huntington. Resumindo os efeitos desses Programas Preditivos, pode-se dizer que (1) poucos indivíduos em risco buscam o teste (por volta de 5% dos casos), e que (2) nestes, do ponto de vista psicológico, o diagnóstico precoce trouxe em geral vantagens, como a redução da incerteza e a capacidade de planejar o seu futuro relativamente à reprodução e à sua própria doença.

2.1.4 A Experiência Local com Testes Pré-Sintomáticos

Em Porto Alegre, no âmbito da nossa instituição, testes preditivos são realizados desde 1998 (com a aprovação do projeto GPPG 98 137). Como a maior parte das famílias gaúchas com ataxias espinocerebelares (SCA, acrônimo do inglês *spinocerebellar ataxia*) é portadora da DMJ⁷, a quase totalidade da nossa experiência local com testes pré-sintomáticos se restringiu a esse grupo diagnóstico. Se por um lado é uma restrição de experiência, por outro permitiu grande homogeneidade no grupo de indivíduos assintomáticos que buscaram o teste.

Nossa experiência local até 2002 foi bastante ilustrativa das vantagens da abordagem não diretiva. Os números parecem informar que, com a não-diretividade, os indivíduos ficaram à vontade para desistir da testagem em variados momentos – principalmente nos primeiros estágios do processo. Até então, 43 pessoas tinham vindo buscar informação sobre testes pré-sintomáticos para a Doença de Machado-Joseph (o aconselhamento genético). Todas foram encaminhadas para a avaliação psicológica, entretanto somente 25 das 43 completaram as consultas psicológicas (ou seja, 42% desistiram nesse passo). Das 25 que continuaram desejando o teste e

que receberam o encaminhamento à coleta, 23 de fato colheram a amostra de sangue. Das 23 que o colheram, 20 voltaram para receber o resultado do mesmo.

Esse fenômeno, que se repete em muitos lugares que puderam relatar sua experiência em testes preditivos, acabou sendo visto como uma grande vantagem. A demora em se colher o sangue (o teste de DNA) possivelmente acaba por selecionar os indivíduos que realmente querem fazer o teste.

Ao se revisar os números acima, percebeu-se que a maior proporção de “perdas” se deu durante as entrevistas psicológicas pré-teste. É possível que algum outro fator operacional – falha na contrarreferência? – também tenha acontecido. O testemunho dos envolvidos pode ajudar esclarecer as causas.

Entre as muitas coisas a serem observadas e descritas entre nós, há outra que merece a nossa atenção agora: o impacto do teste preditivo na vida dos efetivamente testados.

Porém, a maioria absoluta dos indivíduos não retornou para as entrevistas pós-teste. Previa-se esse direito aos participantes desde os primeiros termos de consentimento. Agora, seria interessante encontrá-los para saber como ficaram, desde que concordem com o encontro.

2.1.5 Aspectos Psicológicos do Teste Preditivo

O TP pode ser vivenciado como um acontecimento muito marcante e significativo pelo conjunto de dilemas emocionais e decisórios em que se encontram as pessoas em risco para a doença.

A tomada de decisão para realização do teste é claramente explicada pela Teoria do Conflito da Tomada de Decisão de Janis e Mann⁸, que refere o conflito

decisional, gerado pela oposição entre tendências para rejeitar e para aceitar tal posição. Essas forças conflituosas possuem uma origem afetiva e ocasionam mal-estar emocional contribuindo a antecipação das perdas inerentes a cada escolha que a pessoa fizer. Essa teoria, também relata como a sobrecarga emocional do conflito decisional condiciona a avaliação da informação relevante para a decisão. Padrões mal adaptativos de tomada de decisão, tais como: procrastinação (o atraso na escolha da opção); hipervigilância (a excessiva procura de informação) e o evitamento defensivo (o esquecimento e a desatenção seletivos) podem ocorrer devido a elevados níveis de sobrecarga emocional.

De acordo com alguns estudos^{9,10,11}, cerca de 56 a 81% dos indivíduos em risco possuem interesse em realizar o teste tendo como motivação reduzir a incerteza, planejar o futuro e informar os filhos quanto a transmissão do gene.

No entanto, pesquisas posteriores^{12,13} desvendaram a existência de uma diferença exacerbada entre a intenção de realizar o TP para a DH e a efetiva realização do mesmo. Alguns estudos apontam que apenas 10 a 20% dos indivíduos em risco haviam sido testadas. É possível que essa discrepância esteja refletindo o receio de as pessoas receberem um resultado de portador de uma doença com manifestações clínicas avassaladoras e sem terapêutica disponível¹⁴.

A falta de medidas efetivas de tratamento ou prevenção da doença pode diminuir a adesão ao TP¹⁵. Uma pesquisa realizada por Craufurd et al.¹² com DH verifica que a adesão ao TP não ultrapassa os 10% enquanto na PAF a adesão ao TP tem sido claramente influenciada pela possibilidade de realizar o transplante hepático, o que possibilita retardar a progressão da doença. Dessa forma, verifica-se que a existência de possível terapêutica pode aumentar a adesão ao TP¹⁶.

Com relação à motivação para realização do TP, a redução da incerteza tem sido assinalada como razão fundamental para a realização do teste para DH^{9,17}, DMJ¹⁸ e PAF⁵. Para alguns indivíduos, é preferível obter um resultado que lhe ofereça a certeza sobre a herança genética do que permanecer com sofrimento da dúvida. Neste formato, o TP pode ser considerado como uma forma de ajuda ou de uma intervenção psicológica¹⁹.

Existem outras motivações para a decisão quanto à realização do TP descritas como: planejar e decidir o futuro em relação à procriação, organizar a vida financeira e profissional e esclarecimento para a prole sobre o risco de adquirir a patologia^{20,17}.

A experiência familiar que o indivíduo teve com a doença também se torna relevante para a decisão de realizar o TP²¹.

O estado de risco para as doenças genéticas de início tardio representam uma sobrecarga emocional crônica impondo uma prolongada exposição a sentimentos de incerteza e dúvida. Essa sobrecarga imposta às famílias, muitas vezes, precede o início da doença propriamente dita^{22,23}.

O desconforto emocional experimentado pela suspeita de ter a doença pode gerar risco psicológico e comportamental. O indivíduo em risco, muitas vezes, vivencia sentimentos de vulnerabilidade e fragilidade bem como vergonha e culpa por poder vir a transmitir o gene^{24,25}.

Indivíduos com resultado negativo podem apresentar dificuldades em se relacionar com os familiares, e ainda ter consequências adversas como o ajuste da condição de não estar em risco para doença²⁰. Entre algumas famílias está presente a culpa do sobrevivente, que é o resultado do desejo de sobreviver em conflito com

a questão moral de que devemos compartilhar o destino dos outros membros da família²⁶.

Boutté²⁷ considera duas definições de risco genético. O risco objetivo, que é o valor concreto de adquirir o gene afetado (no caso 50%) e o risco subjetivo designado por se referir às crenças básicas relativas à probabilidade de adquirir a doença. A teoria da avaliação (cognitiva) também realça que as pessoas são influenciadas não tanto pelas situações, mas sim pela avaliação que fazem das mesmas²⁸. Dessa forma, a avaliação que as pessoas em risco fazem de seu problema é focada, sobretudo, na ambiguidade de que se reveste a condição genética e não tanto nas informações objetivas, como o risco, o diagnóstico e prognóstico da doença.

Pesquisas com TP para DH^{29,30,21} mostram que existe diferença de gênero dos indivíduos em risco, identificando uma prevalência de mulheres, com idade média de 37 anos, casadas ou com relacionamentos estáveis e com filhos, entre as pessoas testadas. Esses autores explicam que esta prevalência ocorre devido ao fato de as mulheres envolverem-se e responsabilizarem-se mais com a vida familiar, em particular nas decisões procriativas e nos cuidados com os filhos.

Decruyenaere et al.³¹ referem a importância das características psicológicas, como os meios de superação, o funcionamento do ego, e o bem-estar emocional para explicar as diferenças nas intenções e nos comportamentos frente ao TP da DH.

Entre as pessoas que optam por não realizar o teste destacam-se a heterogeneidade: por um lado indivíduos que optam em não realizar o teste e lidam bem com a incerteza e, por outro lado, os indivíduos que apresentam evitamento frente o risco, o teste e a doença³¹.

Alguns estudos indicam^{32,33} que os indivíduos que optam por serem testados apresentam características psicológicas favorecidas de reações emocionais positivas ao resultado do teste, ocorrendo como que um mecanismo prévio de autosseleção entre as pessoas em risco, justificando as respostas psicológicas adaptativas encontradas.

Evers-Kiebooms et al.³⁴ relatam que os indivíduos que optam por realizar o teste apresentam melhor estrutura de ego, comparado com a população em geral: reagem de forma ativa na resolução de problemas, possuem um estilo de vida mais otimista e buscam maior apoio social. Já as pessoas que evitam o TP de DH, comparadas com as que realizaram, são mais pessimistas e encontravam-se mais depressivas. Esse dado é possível que explique o baixo índice de reações psiquiátricas graves, tais como internação, tentativa de suicídio e suicídio após a entrega do resultado, evidenciando a autosseleção das pessoas em risco²⁵.

O resultado do TP inevitavelmente trará repercussões emocionais familiares e sociais. A falta de tratamento representa uma sobrecarga emocional acrescida no caso de um resultado positivo o qual é irreversível: “não há fuga possível após o teste pré-sintomático: uma vez que a pessoa receba a informação não existe qualquer modo de ignorar esse conhecimento”³⁵.

A experiência com TP tem mostrado que os indivíduos que optam por realizar o teste se beneficiam de algum alívio da ansiedade prévia independente do resultado e apresentam certa tendência a minimizar o impacto desse resultado no seu futuro^{19,36}.

De acordo com uma pesquisa realizada por Wiggins et al.³⁶, os indivíduos sem alteração de seu estado de risco apresentavam um ano depois níveis mais elevados de depressão e mais baixos de bem-estar geral comparados com

portadores e não portadores. E, ainda, as pessoas que obtiveram o resultado do TP, em comparação com as que permanecem na dúvida, apresentam ganhos psicológicos aparentes, evidenciando que o conhecimento do resultado, mesmo sendo positivo para a doença, atenua a incerteza de estar em risco, possibilitando de a pessoa (re)planejar a sua vida.

O que se torna evidente é que o impacto psicológico do TP está mais relacionado ao preparo psicológico no pré-teste que o resultado em si. A maioria dos estudos sugere que a diferença entre portadores e não portadores do gene afetado é o tempo para a adaptação psicológica^{37,25}.

Torna-se dificultoso prever, nas pessoas testadas, as repercussões emocionais trazidas com a descoberta do resultado do TP. No entanto, sabemos que este não é um procedimento de rotina isento de riscos psicoemocionais³⁸.

2.2 DOENÇA DE HUNTINGTON

A doença de Huntington (DH) é uma doença neurodegenerativa, autossômica dominante, sendo a mais frequente deste grupo. Atualmente, sua prevalência é de 10: 100.000 em diferentes populações³⁹.

A DH tem início na idade adulta, normalmente entre 30 e 50 anos, podendo ocorrer uma variação tanto na idade de início dos sintomas quanto nas manifestações clínicas⁴⁰. Os pacientes com início precoce dos sintomas, antes dos 20 anos, apresentam manifestações clínicas mais graves. Assim como os pacientes com início tardio, acima dos 60 anos, apresentam clínica menos grave⁴¹.

A DH caracteriza-se pela perda progressiva do controle motor, aparecimento de movimentos involuntários do tipo coreia e declínio cognitivo progressivo para

demência. Também apresenta alterações psiquiátricas como irritabilidade, depressão, sintomas obsessivos, agressividade, alterações de comportamento e humor.

A mutação responsável pela causa da DH é caracterizada como um aumento no número de repetições do trinucleotídeo CAG no gene IT15 localizado no braço curto do cromossomo 4³⁹. Até o momento ainda não existe nenhum tratamento específico, apenas medidas paliativas para o alívio de alguns sintomas.

2.3 ATAXIAS ESPINOCEREBELARES

As SCAS são um grupo de doenças caracterizado por disfunção no cerebelo manifestada por ataxia de marcha, incoordenação e disartria. A herança genética é autossômica dominante⁴².

Até o presente momento foram registrados 24 tipos de SCAS autossômicas dominantes. Dessas, 12 possuem o gene envolvido já identificado. Os subtipos SCA1, SCA2, SCA3 (também conhecida como DMJ), SCA6, SCA7 e SCA17, ocorrem pela repetição de trinucleotídeo CAG, na matriz de leitura dos respectivos genes⁴³. Tal como na DH, as SCAS não têm um tratamento específico.

2.3.1 Doença de Machado-Joseph

A doença de Machado-Joseph é também chamada de ataxia espinocerebelar 3. A DMJ (SCA3) é o subgrupo mais frequente em todo o mundo⁴⁴ e no nosso Estado^{45,46}.

Inicialmente descrita em famílias americanas de origem açoriana^{47,48,49}, a SCA3 teve o seu gene localizado e identificado em 1994^{49,50}. A mutação causal é uma sequência expandida CAG acima de 55 repetições no gene ATXN3⁵⁰.

As manifestações clínicas da DMJ são ataxia cerebelosa, oftalmoplegia externa progressiva e sinais piramidais, podendo apresentar síndromes extrapiramidais e sinais menos comuns, como olhos salientes e pequenas fasciculações da face e língua^{44,45}. Trata-se de uma condição que restringe a sobrevivência a X anos⁵¹. A progressão das incapacidades neurológicas é contínua, sendo mais grave nos indivíduos com maiores expansões⁵². Há uma clara associação entre a incapacidade motora e manifestações depressivas, na SCA3⁵³.

2.4 POLINEUROPATIA AMILOIDÓTICA FAMILIAR

A polineuropatia amiloidótica familiar (FAP), conhecida em Portugal como mal dos pezinhos, é uma amiloidose sistêmica de herança autossômica dominante, caracterizada clinicamente por quadro de polineuropatia sensitivo-motora ascendente e disautonomia. Foi descrita pela primeira vez pelo Professor Corino de Andrade, em 1952, em doentes da região da Póvoa de Varzim⁵⁴.

A amiloidose é uma doença multissistêmica, que resulta da deposição da proteína anômala no espaço extracelular de tecidos e órgãos em consequência da presença da mutação. As primeiras manifestações da doença aparecem habitualmente após os 20 anos de idade e se caracterizam por quadro clínico de dor, parestesias e fraqueza muscular, inicialmente em membros inferiores, associadas à alteração do ritmo intestinal. O curso clínico da FAP, uma vez

estabelecida a doença, é progressivo, sendo caracterizado por sintomas ascendentes. A doença é geralmente fatal 10 a 15 anos após o diagnóstico⁵⁵.

A FAP é secundária à deposição sistêmica de fibrilas amilóides, compostas principalmente por monômeros de transtirretina amiloidogênica (ATTR). A transtirretina é uma pré-albumina de estrutura tetramérica composta por quatro monômeros idênticos de 127 aminoácidos, que apresenta propensão a se dissociar em monômeros pré-amiloidogênicos. A principal função da TTR é o transporte de tiroxina e de retinol. Mais de 70 mutações diferentes já foram descritas no gene da transtirretina⁵⁶. A mutação comum met30 associa-se à forma neuropática da doença⁵⁷.

A expressão clínica da doença no Brasil é muito semelhante àquela observada em Portugal, com alta penetrância e início precoce dos sintomas com mediana de idade de 32 (20-44) anos à apresentação da doença⁵⁸.

Como a transtirretina é produzida preponderantemente pelo fígado, o transplante hepático é a única terapêutica reconhecida para a FAP, devendo ser indicado precocemente no curso da doença. A sobrevivência dos pacientes submetidos a transplante de fígado é cerca de 75% a 88% em 1 ano e 60% em 5 anos, sendo que a maioria dos pacientes que sobrevive ao procedimento apresenta estabilização ou melhora dos sintomas da doença⁵⁶.

2.5 INSTRUMENTOS USADOS NO TP

Os instrumentos utilizados para a realização deste estudo foram os mesmos utilizados na avaliação psicológica do teste preditivo: Inventário Beck de Ansiedade (BAI) e Inventário Beck de Depressão (BDI). No entanto, acrescentou-se a Escala de

desesperança Beck (BHS) na avaliação pós-teste, com o objetivo de avaliar a desesperança possivelmente existente entre os indivíduos em risco para uma doença genética.

O BAI (*Beck Anxiety Inventory*) – Inventário de Ansiedade Beck, foi criado por Beck, Epstein, Brown e Steer em 1988. É uma escala de autorrelato, que mede a intensidade de sintomas de ansiedade. Conforme Beck e Steer⁵⁹, “o BAI foi construído para medir sintomas de ansiedade, que são compartilhados de forma mínima com os de depressão”. O Inventário é constituído por 21 itens, que são “afirmações descritivas de sintomas de ansiedade”⁵⁹, e que devem ser avaliados pelo sujeito com referência a si mesmo, numa escala de 4 pontos, que, conforme o Manual, refletem níveis de gravidade crescente de cada sintoma: 1) “Absolutamente não”; 2) “Levemente: não me incomodou muito”; 3) “Moderadamente: foi muito desagradável, mas pude suportar”; 4) “Gravemente: dificilmente pude suportar”.

O BDI (*Beck Depression Inventory*) – Inventário de Depressão Beck, é um instrumento para a medida da intensidade da depressão, um dos primeiros recursos dimensionais desse tipo⁵⁹. Esse instrumento foi originalmente criado por Beck, Ward, Mendelson, Mock e Erbaugh em 1961 e revisado por Beck, Rush, Shaw e Emery em 1979 e 1982. Segundo Cunha⁵⁹, os autores não pretendiam criar um instrumento para diagnóstico de quadros específicos, mas sim de uma medida escalar, com itens descritivos de atitudes e sintomas que podem ser encontrados em diferentes categorias nosológicas. O instrumento é uma escala de autorrelato, de 21 itens, cada um com quatro alternativas, subentendendo graus crescentes de gravidade da depressão, com escore de 0 a 3⁵⁹.

O BHS (*Beck Hopelessness Scale*) – Escala de Desesperança Beck, foi originalmente desenvolvido no Center for Cognitive Therapy (CCT) da Universidade

da Pennsylvania, na Filadelfia, Estados Unidos. Foi apresentado como medida da dimensão do pessimismo. Esse instrumento foi criado como uma maneira de operacionalizar o componente desesperança do modelo cognitivo de Beck sobre depressão. Esta é uma escala dicotômica, que engloba 20 itens, consistindo em afirmações que envolvem crenças sobre depressão. Ao concordar ou discordar com cada uma delas o sujeito descreve sua atitude. Dentre o total de itens, 9 deles, quando assinalados “errado” e 11, como “certo”, caracterizam a direção crítica.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever os aspectos epidemiológicos e psicológicos dos indivíduos que buscaram testes pré-sintomáticos para doenças dominantes neurogenéticas em uma amostra de pacientes atendidos no SUS- Hospital Público Universitário, Centro de referência para Doenças Neurogenéticas .

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Verificar o perfil epidemiológico da população que busca o TP.

Verificar as variações nas manifestações depressivas, antes e depois do teste molecular, através do BDI.

Verificar as variações nas manifestações de ansiedade, antes e depois do teste molecular, através do BAI.

Comparar o efeito do resultado do teste (se positivo ou negativo) com variáveis psicológicas obtidas pré e pós-teste.

Descrever todas as variações nos objetivos acima, conforme sua estratificação por diagnóstico (DMJ, SCAs outras).

Descrever o grau de satisfação dos consulentes com o Programa de Testes Preditivos, incluindo indivíduos que se inscreveram e que participaram de forma parcial (desistentes) ou completa.

Verificar as variações nas manifestações de desesperança, após o teste molecular, através da BHS.

Reconhecer possíveis efeitos do resultado do teste, através dessas variáveis psicológicas pós-teste.

4 REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

1. Nino HE, Noreen HJ, Dubey DP et al. A family with hereditary ataxia: HLA typing. *Neurology*, 1980; 30:12-20.
2. Sequeiros J. O teste preditivo da doença de Machado-Joseph. Porto: UniGENE, IBMC; 1996.
3. Wertz DC, Fletcher JC, Berg K. Review of ethinical issues in medical genetics. World Health Organization; 2001.
4. Jardim LB, Silveira I, Pereira ML, Moreira MC, Mendonça P, Sequeiros J et al. Searching for modulating effects of SCA2, SCA6 and DRPLA CAG tracts on the Machado-Joseph disease (SCA3) phenotype. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2003; 107(3):211-214.
5. Fleming M, Lopes A. Saber ou não saber: dinâmica e impasses psicológicos na doença genética. *Rev Portuguesa de Psicossomática*, 2000; 2(1):33-40.
6. Division of neurology; Cedars SINAI. Medical Center. Genetics of Movement Disorders. Orlando: Edited Stefan – M. Pulst; 2003.
7. Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Giugliani R et al. Scalp Machado-Joseph disease in South Brazil: clinical and molecular characterization of kindreds. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2001; 104(4):224-231.
8. Janis I, Mann L. Decision-making: a psychological analysis of conflict, choice and commitment. New York: Free Press; 1977.
9. Evers-Kiebooms G, Swerts A, Cassiman JJ, van den Berghe H. The motivation of at-risk individuals and their partners in deciding for or against predictive testing for Huntington Disease. *Clinical Genetics*, 1989; 35:29-40.
10. Mastromauro C, Myers RH, Berkman B. Attitudes toward pré-symptomatic testing in Huntington disease. *Am J Med Genetics*, 1987; 26:271-282.
11. Tyler A, Harper PS. Attitudes of subjects at risk and their relatives towards genetic counseling in Huntington chorea. *J Med Genetics*, 1983; 20:179-188.

12. Craufurd D, Dodge A, Kerzin-Storarr L, Harris R. Uptake of presymptomatic predictive testing for Huntington's disease. *Lancet*, 1989; 2:603-605.
13. Jacopini GA, D'Amico R, Frontali M, Vivona G. Attitudes of persons at risk and their partners toward predictive testing. In G. Evers-Kiebooms, JP Fryns, JJ Cassiman, H van den Berghe (eds.). *Psychosocial aspects of genetic counseling* (p. 113-117). New York: Wiley-Liss; 1992.
14. Evers-Kiebooms G, Decruyenaere M. Predictive testing for Huntington's disease: A challenge for persons at risk and for professionals. *Patient Education Counseling*, 1998; 35:15-26.
15. Marteau TM, Croyle RT. Psychological responses to genetic testing. *British Medical Journal*, 1998; 316:693-696.
16. Zagalo-Cardoso JA, Rolim L. Aspectos psicossociais da medicina preditiva: revisão da literatura sobre testes de riscos genéticos. *Psic Saúde & Doenças*, 2005; 6(1):3-34.
17. Richards F, Williams K. Impact on couple relationships of predictive testing for Huntington disease: a longitudinal study. *Am J Med Genet*, 2004; 126A:161-169.
18. Rolim L. *Psicologia clínica na doença de Machado-Joseph: estudo de instrumentos de avaliação no contexto do teste preditivo*. Tese de mestrado não publicada, faculdade de psicologia e de ciências da educação, universidade de Coimbra. 2000.
19. Tibben A, Duivenvoorden HJ, Vegter-van der Vlis M, Niermeijer MF, Frets PG, van de Kamp JJ et al. Presymptomatic DNA testing for Huntington disease: identifying the need for psychological intervention. *Am J Med Genet*, 1993; 15; 48(3):137-144.
20. Meissen GJ, Mastromauro CA, Kiely DK, MsNamara DS, Myers RH. Understanding the decision to take the predictive test for Huntington disease. *Am J Med Genetics*, 1991; 39:404-410.
21. Taylor SD. Predictive genetic test decisions for Huntington's disease: elucidating the test/no-test dichotomy. *J Health Psychology*, 2005; 10:597-612.
22. Bird T. Risks and benefits of DNA testing for neurogenetic disorders. *Seminars in Neurology*, 1999; 19(3):253-259.

23. Sequeiros J. Prenatal diagnosis of late-onset diseases. *Progresos em Diagnostico Prenatal*, 1998; 10(4):218-220.
24. Sequeiros J. Genetic Counseling in hereditary amyloid neurophaty type I (portuguese, Andrade). In ML Sales Luís, L Bigotte de Almeida, Pinho e Costa (eds.). *Symposium on Peripheral Neurophaties and Satellite Symposium on Familial Amyloid Polyneurophaty* (p. 265-271). Lisboa. 1986.
25. Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Cloostermans T, Boogaerts A, Demyttenaere K, Dom R. et al. Psychological distress in the 5 – year period after predictive testing for Huntington’s Disease. *Eur. J Hum Genet*, 2003; 11:30-38.
26. Jardim BL, Vainer A, Osório CMS. Doenças Genéticas. In Junior RF, Figueiró JAB (ed). *Depressões em medicina interna e em outras condições médicas: depressões Secundárias*. São Paulo: Atheneu, 2001. Cap. 47, p. 427-445.
27. Boutté M. Waiting for the family legacy: the experience of being at risk for Machado-Joseph disease. *Social Science & Medicine*, 1990; 30(8):839-847.
28. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, Emery G. *Cognitive therapy of depression*. New York: Guilford; 1979.
29. Bloch M, Fahy M, Foks S, Hayden MR. Predictive Tesnting for Huntington disease II. Demographic characteristics, life-style patterns, attitudes, and psychosocial assessments of the first fifty-one test candidates. *Am J Medical Genetics*, 1989; 32:217-224.
30. Harper PS, Lim C, Craufurd D. On behalf of the UK Huntington’s disease prediction consortium. Ten years of pressymptomatic testing for Huntington’s disease: The experience of the UK Huntington’s disease prediction consortium. *J Med Genetics*, 2000; 37:567-571.
31. Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Cloostermans T, Cassiman J-J, Demyttenaere K et al. Non-participation in predictive testing for Huntington’s disease: Individual decision-making, personality and avoidant behaviour in the family. *European Journal of Human Genetics*, 1997; 5:351-363.
32. Kessler S. Predictive testing for Huntington’s disease: A psychologist’s view. *Am J Med Genetics (Neuropsychiatric Genetics)*, 1994; (54):161-166.
33. Meiser B, Dunn S. Pscycological Impact of genetic testing for Huntington’s Disease: an update of the literature. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2000; 69:574-578.

34. Evers-Kiebooms G, Welkenhuysen M, Claes E, Decruyenaere M, Denayer L. The psychological complexity of predictive testing for late onset neurogenetic diseases and hereditary cancers: Implications for multidisciplinary counseling and for genetic education. *Social Science & Medicine*, 2000; 51:831-841.
35. Evers-Kiebooms G, Cassiman JJ, van den Berghe H. Attitudes towards predictive testing in Huntington's Disease: a recent survey in Belgium. *J Med Genetics*, 1987; 24:275-279.
36. Wiggins S, Whyte P, Huggins M, Adam S, Theilmann J, Bloch M et al. The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. *The New England Journal of Medicine*, 1992; 327(20):1401-1405.
37. Meiser B, Gleeson MA, Tucker KM. Psychological impact of genetic testing for adult-onset disorders. *An Update for Clinicians MJA*, 2000; 172:126, 129.
38. Codori AM, Brandt J. Psychological Costs and benefits of predictive testing for Huntington's disease. *Am J Med Genetics*, 1994; 54:174-184.
39. Paulsen JS, Hotg KF, Nehl C, Stierman L. Critical periods of suicide risk in Huntington's disease. *Am J Psychiatry*, 2005; 162:725-731.
40. Taylor CA, Myers RH. Long-term impact of Huntington disease. Linkage testing. *Am J Med Genet*, 1997; 70:365-370.
41. Hayden MR. Huntington's chorea. New York: Springer-Verlag; 1981.
42. Dürr A, Brice A. Clinical and genetic aspects of spinocerebellar degeneration. *Curr Opin Neurol*, 2000; 13:407-413.
43. Canella M, Simonelli M, D'alessio C, Pierelli F, Ruggieri S, Squitieri F. Presymptomatic test in Huntington's disease and dominant ataxias. *Neurol Sci*, 2001; 22:55-56.
44. Sequeiros J, Coutinho P. Epidemiology and clinical aspects of Machado-joseph disease. In Harding AE, Deufel T, Chamberlain S (eds). *Hereditary ataxias. Advances in neurology*. New York: Raven Press; 1993. p. 139-153.
45. Jardim LB, Pereira ML, Silveira I, Ferro A, Sequeiros J, Giugliani R. Neurologic findings in Machado-Joseph disease. *Arch Neurol*, 2001; 58:899-904.

46. Trott A, Jardim LB, Saute J, Kieling C, Silveira I, Sequeiros J et al. Spinocerebellar ataxias in 114 Brazilian families: clinical and molecular findings. *Clinical Genetics*, 2006; 70:173-176.
47. Nakado KK, Dawson DM, Spence A. Machado disease. A hereditary ataxia in Portuguese emigrants to Massachusetts. *Neurology*, 1972; 22:49-55.
48. Woods BT, Schaumburg HH. Nigro-spino-dental degeneration with nuclear ophthalmoplegia. A unique and partially treatable clinic-pathological entity. *J Neurol Sci*, 1972; 17:149-166.
49. Takiyama Y, Nishizawa M, Tanaka H et al. The gene for Machado-Joseph disease maps to human chromosome 14q. *Nature Genet*, 1993; 4:300-3.
50. Kawaguchi Y, Okamoto T, Taniwaki M et al. CAG expansion in novel gene for Machado-Joseph disease at chromosome 14q.32.1. *Nature Genet*, 1994; 8:221-8.
51. Kieling C, Prestes PR, Pereira MLS, Jardim LB, Jardim LB, Jardim L et al. Survival estimates for patients with Machado-Joseph disease (SCA3). *Clinical Genetics*, 2007; v. e-pub, p. 17894834.
52. Jardim LB, Hauser L, Kieling C, Saute JAM, Xavier R, Rieder CRM et al. Progression rate of neurological deficits in a ten-year cohort of SCA3 patients. *Cerebellum (London)*, 2010; v. on line, p. on line first.
53. Cecchin CR, Pires AP, Rieder CR, Monte TL, Silveira I, Carvalho T et al. Depressive symptoms in Machado-Joseph disease (SCA3) patients and their relatives. *Community Genetics*, 2007; 10(1):19-26.
54. Rolim L, Leite A, Lêdo S, Panaque M, Sequeiros J, Fleming M. Psychological aspects of pre-symptomatic testing for Machado-Joseph disease and familial amyloid polyneuropathy type I. *Clin Genet*, 2006; 69:297-305.
55. Sousa A, Coelho T, Barros J, Sequeiros J. Genetic epidemiology of familial amyloidotic polyneuropathy (FAP)-type I in Povoá do Varzim and Vila do Conde (north of Portugal). *Am J Med Genet*, 1995; 60:512-21.
56. Hund E, Linke RP, Willig F, Grau A. Transthyretin-associated neuropathic amyloidosis. Pathogenesis and treatment. *Neurology*, 2001; 56:431-435.

57. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol*, 2005; 62(7):1057-62.
58. Bittencourt PL, Couto CA, Clemente C, Farias AQ, Palácios SA, Mies S et al. Clinical expression of familial amyloid polyneuropathy type 1 In Brazil. *Eur J Neurol*, 2005; 12:289-93.
59. Cunha J A. Manual da versão em português das escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.

5 ARTIGO EM INGLÊS**Presymptomatic testing for neurogenetic diseases in South Brazil
is accepted by 50% of individuals who looked for it**

*Caroline Santa Maria Rodrigues¹, Viviane Ziebell de Oliveira⁷,
Gabriela Camargo², Maria Luiza Saraiva Pereira^{1,2,3,6},
Lavínia Schuler-Faccini^{2,4,6}, Laura Bannach Jardim^{1,2,5,6}

Corresponding author:

Laura B. Jardim
Medical Genetics Service
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Rua Ramiro Barcelos 2350
90.420-210, Porto Alegre, Brazil
Phone: 55 51 33598011
Fax: 55 51 33598010
e-mail: ljardim@hcpa.ufrgs.br

To be submitted to Journal of Genetic Counseling

* Post Graduation Programs¹ in Medical Sciences and ²Genetics and Molecular Biology, and Departments of ³Biochemistry, ⁴Genetics and ⁵Internal Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Brazil. ⁶Medical Genetics and ⁷Psychology Services, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

ABSTRACT

Presymptomatic testing (PT) for disorders like spinocerebellar ataxias (SCA), Huntington disease (HD) and familial amyloidotic neuropathy (FAP), identifies individuals who will develop a genetic disorder if they live long enough. We aim to describe our experience of offering a PT program to the Brazilian Public Health System over the last ten years. Several (184) individuals required a predictive diagnosis. They were at risk for SCA3 (80%), HD (11.9%), FAP (4.3%), SCA1, SCA2, SCA6 and SCA7. The majority were women (70%), married individuals (54%) with children previous to PT (67%). Mean \pm SD age at entrance was 34 ± 11 years. Education level was above Brazilian standards (9.9 ± 3.8 years). Blood collections were done by 100 individuals (54%). Mean \pm SD pre-test BDI and BAI were unrelated to parenthood, marital status, decision to complete PT, disease at risk, or ulterior test results. There were 51/100 carriers. Since no individual came back to post-test psychological evaluations, we conducted a subsequent survey, unrelated to test disclosures. We were able to contact only 57 individuals who previously looked for PT; 31 agreed to participate. Seven had decided not to be tested; the other 24 included 16 carriers. Post-test BAI and BDI tended to improve. Carriers had less post-test children than non-carriers. Anxiety and hopelessness in symptomatic persons were higher than those found in the still asymptomatic carriers. Major demographic characteristics of Brazilian individuals who ask for PT were similar to those seen in developed countries. Post-test, psychological evaluations seemed to not be accepted by our population, however.

Key words: Presymptomatic testing; spinocerebellar ataxia; Huntington disease; transthyretin amyloidosis; Machado Joseph disease.

INTRODUCTION

Huntington's disease (HD) and spinocerebellar ataxias (SCA) 1, 2, 3, 6, 7 and 17 are neurodegenerative illnesses dominantly transmitted and caused by a CAG repeat expansion within the coding region, producing an extended polyglutamine (polyQ) tract in the mutant protein. Presence of polyQs induces neuronal intranuclear inclusions (NII) and neurodegeneration¹. Familial amyloid polyneuropathy (FAP) is also autosomal dominant, and is characterized by a progressive peripheral and autonomic neuropathy with extracellular deposition of fibrillar transthyretin (TTR) amyloid. In this polyneuropathic form of disease, ATTR Val30Met is the most common mutation found². Among SCAs, Machado Joseph disease, also known as spinocerebellar ataxia 3 (SCA3), is more prevalent in populations with Azorean ancestries^{3,4}. Diagnostic genetic tests are available to detect these gene mutations, related to adult onset dominant diseases, by highly accurate laboratory methods. Successful prevention or treatment is not possible, and genetic counseling usually focuses on presymptomatic testing of relatives under risk.

Presymptomatic testing (PT) identifies individuals who will develop a genetic disorder if they live long enough. PT for late-onset neurological diseases became available in 1983, for HD⁵, first by linkage analysis and after by direct molecular test. The counseling procedure developed for PT in HD has become a model of how to proceed^{6,7,8,9,10,11}.

For ethical reasons, PT involves adult subjects and should be performed according to specific programs and guidelines¹². Early reports pointed out the necessity of using safe programs to avoid so-called catastrophic events¹³. PT results may affect life plans, depending upon "the perceived severity of the disorder, the

availability of support systems for people with the disorder..; and the personal and cultural values and perceptions of disability”¹². Broadly studied in the case of HD, the impact of PT on SCA in general and on FAP has received less attention. In any case, there is a lack of knowledge about the influence of cultural background, or about the acceptance of PT in diverse societies. Perception of disability, the average individual’s autonomy, the importance given to planning one’s life, and other characteristics may vary importantly in different cultures, impacting either on the acceptance of a TP, or on the decision whether or not to have children.

Some studies have been published on the acceptance and on the potential effects of PT on SCAs, in industrialized countries or regions of the world^{14,15,16,17,18,19}.

The present study aims to contribute to this field, describing the experience of a PT program, in accordance with the international guidelines for¹² HD, SCAs and FAP¹², offered to Brazilian Public Health System over the last ten years. Since we have detected an absolute rejection to post-test (post-PT) psychological evaluations, we also aimed to conduct a subsequent survey on the psychological characteristics of all the individuals who looked for PT in the last ten years, in order to detect differences between those who decided for and against PT, and between carriers and non-carriers.

METHODS

Population

The present PT program has been applied in a university hospital located in South Brazil, and was approved by the local Bioethics Committee. To take part in the PT program, subjects must be at-risk for HD, FAP or SCA, and must be asymptomatic. In some cases when the individual was in doubt of his/her own clinical status, minor signs may be present. In our institution, several families presenting one of these disorders were already registered: there were 2 SCA1, 7 SCA2, 146 SCA3, 2 SCA6, 1 SCA7, 46 HD and 5 FAP families. SCA3 families were among the most frequent ones. At the time of the present survey there were 760 individuals at risk and older than 18 years of age.

Our PT program is characterized by at least 5 sessions. The first one is given by a medical geneticist. After discussing subjects related to diagnosis, prognosis, risk and others, the physician presents the program, reassuring that the individual is free to give up at any time without any loss of confidentiality. Informed consent is obtained from each participant. If patient agrees, he/she goes to further evaluations previous to blood collection. Sessions two and three are given by a psychologist, and consist of an open consultation followed by the application of Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI) and projective test Rorschach. In the fourth session, the main results of the psychological tests are discussed, and the blood is collected. The disclosure session (fifth session) is done by the same clinical geneticist who has done GC. We ask each subject to be accompanied by another person, at least in this session, but the disclosure may be done privately to the

patient. Follow up evaluations are offered and scheduled by the psychologist, at 3 weeks, 6 months and 12 months intervals. In case of giving up in any of these steps, we do no further efforts to call the individual back, in order to respect his/her decision. In this case, his/her data are maintained in protected files, in the case the subject change his/her mind in the future. Neurological assessment and further GC sessions may be available at their request, but are not fixed in this program.

According to their acceptance, individuals who looked for our PT program were divided into the subgroups that performed the following steps, stopping after them: (1) GC, (2) complete psychological evaluation, (3) DNA collection, (4) disclosure of molecular result, and (5) post-test psychological evaluations (Figure 1).

Between 1999 and 2009, 184 individuals at risk for an autosomal dominant, adult onset neurogenetic disease, looked for PT in our institution. One hundred subjects (51.5%) decided to collect a blood sample, and 84/91 (92%) of them decided to receive their results. Quite surprisingly, absolutely no one of these individuals returned to post-test evaluations.

A new survey was performed, after approval by the local Bioethics Committee. A psychologist, unaware of former PT results, tried to invite all 184 individuals who came for PT in our hospital, independently of their decision towards or against PT. Telephone calls were done, in order to explain the nature of the contemporary interview. It was stated (reassured) that the interviewer did not know any test results; that the interviewer would respect personal opinions about PT; that the present contact did not have the intent to invite the subject to return to PT; and that the aim of the present research was to know the opinion of the subjects under study about PT, and to offer a psychological evaluation, unrelated to any blood collection.

From this second round, new psychological scores were obtained, years after the first GC sessions on PT program.

2.2 Procedures

Socio-demographic data were collected by anamnesis, during the first session. These data included: age, gender, education level, marital status, number of children, and disease at risk.

The Beck Anxiety Inventory (BAI), Beck Depression Inventory (BDI) and Beck Hopelessness Scale (BHS), were used in their Brazilian versions^{20,21,22,23}. BAI is a 21-item, self-report inventory about the last week of the subject, and scoring from zero to 63 points. Final scores are related to no anxiety (0-10), mild to moderate anxiety (11-19), moderate to severe anxiety (20-30), or serious anxiety (31-63). The BDI is also a 21-item, self-report inventory assessing how the subject has been feeling in the last week, and scoring from zero to 63 points. Final scores correspond to no depression (5-9), mild to moderate depression (10-18), moderate to severe depression (19-29), or serious depression (30-63). Average \pm sd BDI scores, in control populations from Brazil, range from 6.47 ± 5.6 to 9.98 ± 7.8 ^{24,20}. BHS is a dichotomous 20-item scale, which scores from zero to 20 points. Final scores are related to no hopelessness (0-4), mild to moderate hopelessness (5-8), moderate to severe hopelessness (9-13), or serious hopelessness (14-20). In the present study psychotherapeutic evaluation was offered to individuals with a BDI and BAI score of 19 or higher and also for individuals who had psychological risk during clinical evaluation.

Coping Strategies Inventory by Folkman and Lazarus and personality traits measured by projective test Rorschach were also performed. They will not be described here since their results will be presented elsewhere.

2.3 Statistical Analysis

Independent variables such as disease at risk, family, age, gender, education level, marital status, professional activity, and molecular results, were compared to psychological scores, in each subgroup. BDI, BAI, and BHS were also compared to those obtained on pre-test sessions, when available, and to the independent variables under study.

Comparisons of quantitative variables between subgroups of patients were performed by using Student's t-test for unrelated samples or One-Way ANOVA. Univariate General Linear Model was utilized to control for confounding factors that were significantly correlated with the variables. Differences related to qualitative variables such as gender or molecular diagnoses were analyzed with Chi-Square test. Correlations between simultaneous psychometric variables were assessed by Pearson correlation test followed by linear regression model. Comparisons of psychometric variables before and after molecular tests were performed by paired Student's t-test. Statistical significance was defined as $p < 0.05$.

RESULTS

Individuals That Asked for Pre-Symptomatic Testing

One hundred eighty-four individuals (123 women) at 50% risk for HD, SCA or FAP, looked for PT in our institution, between 1999 and 2009. Their characteristics are shown in Table 1. Women were the majority ($p < 0.05$). Education level was higher than in the general population ($p < 0.001$), and our sample has less children than the general population ($p < 0.05$).

Apparently, PT acceptance or access was lower in SCA2 and FAP families than in the other families (Table 2).

Mean ages at PT registration were higher in those individuals at risk for HD and FAP than for those at risk for SCA3 – the three groups of disorders with sufficient sample size to be included in this comparison ($p = 0.011$, Anova). However, ages at PT registration were very similar to the mean age at disease onset in SCA3 and in HD, where they could be compared (Table 2).

Individuals That Continued Through Psychological Testing

As can be seen in Figure 1, after genetic counseling not all 184 individuals adhered to the PT program. Actually, abandonments happened at any step. Individuals gave up from the program after either the first or second session, reporting, as the most important reason, the absence of effective therapies. Firstly, 90 out of 184 agreed to perform psychological testing and completed them. The other 94 individuals included either 28 persons who wanted to be tested without performing

psychological evaluations, and 66 true abandonments. After all, 100 individuals from the original 184 decided in favor of blood collection. They were all scheduled for the 5th session, that of disclosure of their results. Ninety-three individuals came to this session and received their results, and 7 decided to quit and did not receive their results.

Therefore, forty-eight percent of individuals who asked for PT completed pre-testing psychological evaluation. More women than men adhered to this step ($p = 0.003$, chi-squ). Other independent factors such as age, marital status, education level, previous children and disease at risk did not seem to have influenced this decision (Table 3).

Individuals That Continued Through Blood Collection

One hundred individuals decided in favor of blood collection. As mentioned before, not all of them agreed to be psychologically tested. The main reason given for not accepting it was that they were already engaged in some form of psychotherapy. These individuals were sixteen persons at risk for SCA3, seven at risk for HD and two at risk for FAP. Subsequent molecular results for those tested for HD and FAP were random. In contrast, 11 out of 16 tested for SCA3 were actually carriers. Though not significant, these numbers suggested an increased number of carriers among the individuals who rejected psychological testing.

Figure 2 depicted the annual proportions of decisions in favor of collecting DNA. Although there were some fluctuations, nothing suggests the existence of a possible trend in favor or against blood collection. None of the independent factors under study were associated with the decision to collect – gender, age, marital

status, education level, previous children and disease at risk (Table 3). As expected, decision to collect DNA was more prevalent among those individuals undergoing psychological testing (72/90) than in those who did not (28/94) ($p < 0.001$).

As previously noted among the cohort that looked for PT, individuals at risk for HD and FAP who underwent blood collection were older than the remaining ones, with 40.8 ± 8.8 and 49 years of age ($p = 0.006$).

Individuals Who Picked Up Their Test Results

Ninety-three individuals (93%) decided to receive and seven (7%) decided to not receive their test results. None of the independent factors under study were associated with the decision to receive the test result – molecular result, gender, age, marital status, education level, previous children and disease at risk (Table 3).

Molecular Results

Fifty-one (51%) individuals were carriers of dominant mutations. Mendelian rates were also found among subgroup of diseases with sufficient sample size, namely, SCA3 and HD (Table 3). There were no differences between carriers and non-carriers, with respect to their ages, gender proportions, education level, marital status, and number of children.

Pre-test Psychological Evaluations

Mean \pm sd BAI scores were of 10.8 ± 10.2 (n= 84; Figure 3); results ranged from zero to 60 points. This score was not related to the existence of children, to marital status, to the further decision to collect blood, to the disease at risk, or to the ulterior test result.

Mean \pm SD BDI scores were of 9.45 (8.8); results ranged from zero to 40 points (n = 84; Figure 3). Nine individuals (around 10% of all) had moderate to severe scores and were referred to psychotherapeutic evaluation. Again, BDI score was not related to the existence of children, to marital status, to the further decision to collect blood, to the disease at risk, or to the ulterior test result. As expected, BDI showed a direct correlation with BAI scores ($r= 0.61$, $p < 0.001$).

Although there were no significant differences between BDI scores according to disease at risk, all 9 individuals with moderate to severe scores belonged to SCA3 families. Six of these nine individuals with high BDI scores collected their DNAs, resulting in four carriers and two non-carriers.

Response to Second Survey

In 2009 and 2010, several attempts to re-approach former 169 consultants were done by telephone calls and letters. Since fifteen individuals entered the PT program in 2010, they were not invited to participate in this second survey.

There were 112 (66.3%) true losses: 106 individuals were not found, five were unable to come to a follow-up visit (one of them was already symptomatic) and the last one was deceased for unknown reasons. Another 26 individuals (14%) did not

want to participate in the survey: eleven refused directly and 15 avoided contact – postponed decision, did not answer the telephone, etc. Finally, 31 individuals (17%) accepted the invitation to participate in this second survey. They were invited to come to a new psychological evaluation, which included new BAI, BDI, BHS and Rorschach testing, besides some demographic information like marital status and children born after PT program.

In order to check the possible bias these losses and refusals to answer the survey would produce, we compared the three answers (losses, refusals, and acceptances) to several characteristics. Disease at risk was related to the answer to the survey. There were much more losses among individuals at risk for SCA3 (69%) than for HD (21%). However, among those individuals who were found, there were much more refusals among those at risk for HD (58%) than for those at risk for SCA3 (11%) ($p = 0.017$). There were more acceptances among individuals who had formerly collected DNA samples than the other ones ($p < 0.002$). Although non-significant, there was a trend towards more acceptance among carriers than among non-carriers. Gender, marital status, education level, previous and further children were not related to the acceptance of the invitation. Since only thirty-four of 57 individuals found by phone gave information about their clinical status, this variable could not be compared among the three types of responses.

Therefore, the data obtained in this second round could not be representative, but to individuals at risk for SCA3, and for those who decided in favor of DNA collection.

3.7.1 How Individuals Evaluated the PT Program?

Twenty-three out of the 31 responders evaluated favorably the present PT program. The other 8 (25%) said they had not been satisfied with the service received. Time interval between blood collection and reception of test results was the main complaint, presented by 3 individuals. Other complaints were about a poor supporting system during delivery of test result (two persons); a poor quality of information given during GC, leading the decision against PT; inconsistent and unnecessary psychological tests before blood collection; and lack of PT programs in other centers, leading to long-distance trips (one person each).

3.7.2 The Impact of PT in the Individuals Tested

Among the 31 participants of the second survey, there were 24 previously tested and seven individuals who decided not to be tested, in the past.

Children

Data about children born after PT was obtained in 22 previously tested persons. Four of the seven non-carrier persons and two of the 15 carriers had children after PT: this difference was significant ($p = 0.03$). There was no difference, although, considering the number of children previously born.

BDI

Fifteen individuals at risk for SCA3 had two BDI scores: the first one, collected during pre-test evaluations, and the second, collected during the second survey.

Interval between the two evaluations was quite variable. There were ten carriers and five non-carriers. Figure 4 represents the results obtained in these 15 persons, according to time: as can be seen, BDI scores either normalized, or there was a regression toward the mean (ns, GLM). One individual worsened his post-test BDI and BAI scores, as depicted by Figure 4. With a former diagnosis of bipolar disorder type I, this man has discontinued his medications by the time of the post test evaluation. He was referred to psychiatric evaluation.

Being formerly tested could be related to more or less depressive scores. However, in 2009 and 2010, mean BDI scores of the previously tested (9.8 ± 9 ; $n = 24$) did not differ from the non-tested ones (13 ± 9 ; $n = 7$) ($p = 0.4$, t test).

From the 31 participants, 18 were asymptomatic and 13 were already symptomatic. Again, the difference between their BDI scores (9 ± 7.7 and 13 ± 12.5) was not significant ($p = 0.3$, t test).

BAI

The same fifteen individuals at risk for SCA3 had two BAI scores: the first one, collected during pre-test evaluations, and the second, collected during the second survey. A result similar to BDI trajectories was obtained (Figure 4).

BAI scores of the 24 individuals formerly tested (13.2 ± 10) were similar to those obtained in the seven non-tested persons (9 ± 4.5) ($p = 0.3$, t test). However, asymptomatic individuals had lower BAI (8.8 ± 5) than the symptomatic ones (16.9 ± 12.3) ($p = 0.04$, t test). Therefore, this result was unrelated to have performed or not PT. When stratifying individuals, one can observe that the five carriers still asymptomatic had anxiety scores in the minimal level ($p = 0.03$) (Table 4). Disease state, and not its anticipation (forethought), was actually the underlying factor.

BHS

No differences were found in BHS scores obtained in the second survey, among individuals who underwent PT (4.5 ± 4.3 , $n=24$) and those who did not undergo it (3.14 ± 2.6 ; $n = 7$) ($p=0.4$, t test). In the previously tested individuals, BHS scores of carriers (4.9 ± 4.8) and of non-carriers (3.7 ± 3.2) were similar. Finally, among carriers, BHS scores of symptomatic cases were worse (6.2 ± 5.4) than those found in asymptomatic ones (2.2 ± 1.3) ($p = 0.04$). These results also clearly suggest that the clinical status, and lack of knowledge on genetic status, is the underlying factor in reducing hope.

DISCUSSION

These results allowed us to address six main conclusions concerning the Brazilian population: (1) around half the individuals who asked for pre-symptomatic tests decided in favor of it; (2) women and people more educated than average, were more prone to look for PT; (3) our sample has less children than the general population; (4) at the time of PT demand, the candidate's ages were very similar to the respective ages at onset of at-risk disease; (5) at the time of PT demand, 9/84 (10%) of cases showed moderate to severe depression scores (all belonged to SCA3 families; 6 collected their DNAs, and 4 were carriers), and (6) all the cases did not come back to follow-up visits, after test results.

Our region is characterized by a relatively high frequency of SCA3, and therefore we have more demographic data about this disease than about others. We know that there were 760 individuals at risk for SCA3 in our population, at the time of the present analysis. Taken this number as the reference, those 71 individuals who completed PT would represent 9% of the total population potentially prone to a PT program. These numbers may be comparable to those described mostly for HD, in Europe, where less than 20% of the at-risk population takes PT^{25,13,26}.

The finding of around 50% acceptance among those who asked for a PT test, after genetic counseling, seems to reflect a good parity of opinions in favor and against PT tests, in our society. Most withdrawals occurred between GC session and the end of psychological tests (49% of cases): the most important reason reported was the absence of effective therapies. But withdrawals also occurred after the blood was collected (13% of cases). At the end, 47% of those entering PT, decided to collect and to receive their test results. Similar acceptance proportions have been

described in other societies and groups of individuals at risk, such as Italians at risk for HD (36% of acceptance)²⁷; (50%)²⁵, French at risk for HD and SCAs (58%)²⁶; (47%)²⁸, and Southeastern Brazilians at risk for HD and SCAs (34% of acceptance)²⁹. These proportions differ considerably from other reports, where a vast majority decided in favor of testing – such as Cuban individuals at risk for SCA2 (87% of acceptance)^{16,17}, Mexican persons at risk for HD (88% of acceptance)¹⁹, and Portuguese at risk for HD (85%)³⁰. PT programs were designed to help the person to have a sufficient insight about his/her subjective perception of risk and his/her motivation for testing. The multistep nature of the program allows the necessary delay, in order that the individual may choose the best for himself. Therefore, moderate rates of acceptance seem to be very reasonable, due to the analogy with the existence of two alternatives (to do or not to do), given that both could have the same chances. These comparisons may show the diverse nature of each PT program, or differences in the information level of the candidates. If the majority of individuals who ask for a PT were already completely informed (knowledgeable), then almost all have arrived with a ready decision to collect. However, some interesting changes in rates are appearing in literature, showing that perhaps the culture, environment and personal experiences themselves may explain much more the acceptance rates. For instance, Bernhardt et al.³¹ described a decreasing uptake of predictive testing for Huntington's disease in German: in twelve years, acceptance declined from 71 to 38%. In any case, these results underline the importance of giving the person at risk enough time to decide and the importance of the right not to know.

We failed to identify some subjacent factor related to the decision in favor of PT: neither gender, nor marital status, nor education level, nor existence of children,

nor disease at risk, nor pre-test BDI-BAI were related to this decision. Pros and cons rates have fluctuated during the years, without any secular trend.

The observed rates of heterozygotes were almost exactly those expected by mendelian segregation, arguing against a role of the genetic status in the decision-making process. However, this finding deserves a further reflection. Other studies with similar mean ages at PT observed higher ratios of non-carriers to carriers²⁶. For those authors, that was expected because a proportion of gene carriers will already have manifested illness and therefore will no longer be likely to seek PT. If that is true, than we have in fact seen a higher than expected proportion of carriers. These would be in accordance with a preferential transmission of expanded over normal alleles, already reported in SCA3^{32,33,34,4}.

As reported in previous studies in HD, more women than men requested and received PT^{35,26}. Suggested explanations for this have included women's greater concern about family and reproductive decisions, and a greater willingness of women to face up difficult decisions and their consequences. Besides this, several other socio-demographic characteristics of Brazilian candidates for PT corroborate previous findings, such as mean age over 30, parenthood proportion, a predominance of individuals living in a couple, and an over-representation of higher socioeconomic brackets^{35,9,36,26}. The candidates' ages may be viewed as a sign of a needed maturity for the test. However, we speculate if this would also reflect an identification with the transmitting parent or with other symptomatic relatives, since those ages were very similar to the respective ages at onset of HD and SCA3.

Psychological evaluation may be vexing for some people, and actually not all of those who decided for blood collection agreed to do the psychological interview. Of course, the majority of those without this evaluation have given up completely from

the PT program. However, 25 individuals that abandoned the psychological step insisted and were molecularly tested.

A particularly unwelcome result was the apparently low acceptance of PT by FAP families, first, and by SCA2 families, as well. FAP is a treatable disease, if liver transplant is performed early in the disease course. FAP has a low prevalence among us. Active search for these families in our State gave no more than the present five pedigrees. Perhaps PT program was more accepted by those more knowledgeable: for those with at-risk diseases for which community networks already exist, like SCA3 and HD.

At the time of PT demand, mean \pm sd BDI scores were of 9.45 ± 8.8 in the general group, and of 9.69 ± 9.1 in SCA3 subgroup. These scores may be comparable to those found in Brazilian population, which vary from 6.47 ± 5.6 to 9.98 ± 7.8 ^{24,20}. In a previous survey, we have measured BDI scores from symptomatic SCA3 patients, their caregivers and their children at risk, outside the setting of PT program³⁷. BDI scores obtained in that survey from 80 persons at risk for SCA3, aged 30.5 ± 9.7 , who were not considering to perform a PT, was of 5.6 ± 6.9 – lower than the present ones. Moreover, 10% of the present individuals showed moderate to severe depression scores at the time of PT: all belonged to SCA3 families. It is worth to remind the already observed relationship between SCA3 and depression, both in symptomatic individuals and in their caregivers, not only in our environment but also elsewhere^{37,38,39}.

All cases did not want to come back to programmed follow-up visits, after test results.

In order to understand the reason for this massive rejection, we did the second survey, asking the original candidates for PT to be openly interviewed, years after

their visits. Our approach had similarities with those followed by others²⁸, except that we tried to contact even those persons who decided to withdraw from PT, years ago. Our aim was to measure some impact of PT over individual's life, by comparing them to those who did not undergo PT. Number of losses (66%) prevented us to generalize our conclusions, though others had also obtained a similar rate of 60%²⁸. The type of answers we have obtained can give us some clues about the thinking process that surrounds a genetic test. Some individuals who refused to talk said they "didn't want to see our Hospital again", an exaggerated avoidance reaction. Some others repeatedly postponed interviews, in what was interpreted as an avoidance behaviour. Among all individuals we have found, no major adverse event was detected. Moreover, 75% of those who accepted to be interviewed, evaluated favorably our PT program. Among those individuals, we were able to detect some clues about how PT could have influenced their lives. We have observed a lower rate of subsequent children among carriers, when compared to non-carriers. We were also able to pick up new tests in 15 individuals who were formerly evaluated (Figure 4). Anxiety and depressive scores have decreased, as was seen by others⁴⁰. Contemporary BDI, BAI and BHS obtained from previously tested individuals were all similar to those obtained from non-tested ones.

So many years after considering PT, some carriers were already symptomatic. BAI and BHS were only significantly high in these symptomatic cases, all of them SCA3 individuals, when compared to asymptomatic carriers, suggesting that the disease status per se, and not its anticipation, was the agent of psychological distress. By disease status, we mean some impairment or dysfunction. We have already presented some evidences that neurological disability per se, and not mutation or brain stem structures atrophy, was related to BDI scores in this

disease^{37,39}. Therefore, severity of neurological symptoms seems to be the main agent of psychological distress, in SCA3.

Presymptomatic testing should be the patient's decision. For some individuals at risk, ending the uncertainty is paramount. For others, knowledge that one is destined to develop a fatal disease for which there is no prevention or cure is useless and even a curse, like a "Tiresias complex"⁴¹. Potential adverse effects for those found to be affected are several. Depression, loss of personal relationships, concerns about entering long-term commitments, fear of passing the condition on to future generations, and job discrimination are some examples⁴². However, these adverse events are almost the same one may expect among at-risk people who do not seek for testing.

In conclusion, we have found several patterns in common with the literature about PT acceptance in European and North American countries. The main difference found in our population, when compared to others, rested in a general rejection by Brazilians, of the follow-up psychological sessions after PT. This finding deserves attention, since this points to the necessity of further adjustments to our PT program, although no clear-cut reason has emerged from responders of the second survey.

ACKNOWLEDGEMENTS

We are grateful to the subjects who accepted to participate in this study. The present work was partially supported by Comissão Nacional de Pesquisa (CNPq), Comissão de Aperfeiçoamento do Pessoal de Ensino Superior (CAPES), Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS), Brazil, Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre HCPA (FIPE-HCPA), and Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (INAGEMP). A grant was given by Instituto de Cooperação em Ciência e Tecnologia Internacional (ICCTI), Portugal. Profs. Jardim, Saraiva-Pereira and Schuler-Faccini are supported by CNPq, Brazil.

REFERENCES

1. Rudnicki DD, Margolis RL. Repeat expansion and autosomal dominant neurodegenerative disorders: consensus and controversy. *Expert Rev Mol Med*, 2003 Aug 22; 5(21):1-24.
2. Ando Y, Nakamura M, Araki S. Transthyretin-related familial amyloidotic polyneuropathy. *Arch Neurol*, 2005 Jul; 62(7):1057-62.
3. Gaspar C, Lopes-Cendes I, Hayes S, Goto J, Arvidsson K, Dias A et al. Ancestral origins of the Machado-Joseph disease mutation: a worldwide haplotype study. *Am J Hum Genet*, 2001; 68:523-8.
4. Jardim LB, Silveira I, Pereira ML, Ferro A, Alonso I, Moreira MC et al. Machado-Joseph disease in South Brazil: clinical and molecular characterization of kindreds. *Acta Neurol Scand*, 2001; 104:224-331.
5. European Community Huntington Disease Collaborative Study Group. Ethical and social issues in presymptomatic testing for Huntington's disease: A European Community collaborative study. *J Med Genet*, 1993; 30:1028-1035.
6. Meissen J, Mastromauro A, Kiely K, McNamara S, Myers H. Understanding the decision to take the predictive test for Huntington's disease. *Am J Med Genet*, 1991; 39:404-410.
7. Tibben A, Vegter-vd Vlis M, Skraastad I, Frets G, Kamp P, Niermeijer F et al. DNA testing for Huntington disease in The Netherlands: A retrospective study on psychosocial effects. *Am J Med Genet*, 1992; 44:94-99.
8. Wiggins S, Whyte P, Huggins M, Adam S, Theilmann J, Bloch M et al. The psychological consequences of predictive testing for Huntington's disease. *N Engl J Med*, 1992; 327:1401-1405.
9. Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Boogaerts A, Cassiman J, Cloostermans T, Demyttenaere K et al. Predictive testing for Huntington's disease: Risk perception, reasons for testing and psychological profile of test applicants. *Genet Counsel*, 1995; 6:1-13.
10. Broadstock M, Michie S, Marteau T. Psychological consequences of predictive genetic testing: A systematic review. *Eur J Hum Gen*, 2000; 8:731-738.

11. Duisterhof M, Trijsburg R, Niermeijer M, Roos R, Tibben A. Psychological studies in Huntington's disease: Making up the balance. *J Med Genet*, 2001; 38:852-861.
12. Wertz DC, Fletcher JC, Berg K. Review of Ethical Issues in Medical Genetics. World Health Organization Human Genetics Programme Review, 2003.
13. Almqvist E, Bloch M, Brinkman R, Craufurd D, Hayden M. on behalf of an international HD collaborative group. A worldwide assessment of the frequency of suicide attempts, or psychiatric hospitalization after predictive testing for HD. *Am J Hum Genet*, 1999; 64:1293-1304.
14. Gonzalez C, Lima M, Kay T, Silva C, Santos C, Santos J. Short-term psychological impact of predictive testing for Machado-Joseph disease: depression and anxiety levels in individuals at risk from the Azores (Portugal). *Community Genet*, 2004; 7(4):196-201.
15. Lima M, Kay T, Vasconcelos J, Mota-Vieira L, Gonzalez C, Peixoto A et al. Disease knowledge and attitudes toward predictive testing and prenatal diagnosis in families with Machado-Joseph disease from the Azores Islands (Portugal). *Community Genet*, 2001; 4(1):36-42.
16. Paneque HM, Prieto AL, Reynaldo RR, Cruz MT, Santos FN, Almaguer ML et al. Psychological aspects of presymptomatic diagnosis of spinocerebellar ataxia type 2 in Cuba. *Community Genet*, 2007a; 10(3):132-9.
17. Paneque M, Lemos C, Escalona K, Prieto L, Reynaldo R, Velázquez M et al. Psychological follow-up of presymptomatic genetic testing for spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2) in Cuba. *J Genet Couns*, 2007b Aug; 16(4):469-79.
18. Paneque M, Lemos C, Sousa A, Velázquez L, Fleming M, Sequeiros J. Role of the disease in the psychological impact of pre-symptomatic testing for SCA2 and FAP ATTRV30M: Experience with the disease, kinship and gender of the transmitting parent. *J Genet Couns*, 2009 Oct; 18(5):483-93.
19. Alonso ME, Ochoa A, Sosa AL, Rodríguez Y, Chávez M, Boll C et al. Presymptomatic diagnosis in Huntington's disease: the mexican experience. *Genet Test Mol Biomarkers*, 2009 Dec; 13(6):717-20.
20. Gorenstein C, Andrade L. Validation of a portuguese version of the beck depression inventory and the state-trait anxiety inventory in brazilian subjects. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 1996; 29:453-457.

21. Beck AT, Steer RA. Beck Anxiety Inventory. Manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1993a.
22. Beck AT, Steer RA. Beck Depression Inventory. Manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1993b.
23. Beck AT, Steer RA. Beck Hopelessness Scale. Manual. San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1993c.
24. Gorenstein C, Pompéia S, Andrade L. Scores of brazilian university students on the beck depression inventory and the state-trait anxiety inventory. *Psychological Reports*, 1995; 77:635-641.
25. Mandich P, Jacopini G, Di Maria E, Sabbadini G, Abbruzzese G, Chimirri F et al. Predictive testing for Huntington's disease: ten years' experience in two italian centres. *Ital J Neurol Sci*, 1998 Apr; 19(2):68-74.
26. Goizet C, Lesca G, Dürr A. French group for presymptomatic testing in neurogenetic disorders. Presymptomatic testing in Huntington's disease and autosomal dominant cerebellar ataxias. *Neurology*, 2002 Nov 12; 59(9):1330-6.
27. Cannella M, Simonelli M, D'Alessio C, Pierelli F, Ruggieri S, Squitieri F. Presymptomatic tests in Huntington's disease and dominant ataxias. *Neurol Sci*, 2001 Feb; 22(1):55-6.
28. Gargiulo M, Lejeune S, Tanguy ML, Lahlou-Laforêt K, Faudet A, Cohen D et al. Long-term outcome of presymptomatic testing in Huntington disease. *Eur J Hum Genet*, 2009 Feb; 17(2):165-71.
29. Paiva RSR [O perfil psicossocial do usuário do teste preditivo para a doença de Huntington e as ataxias espinocerebelares] PhD thesis UNICAMP; 2006.
30. Sequeiros J, Martins S, Silveira I. Epidemiology and population genetics of degenerative ataxias. In: *Ataxic Disorders. Handbook of Clinical Disorders*, Subramony S, Dürr A (eds.).
31. Bernhardt BA. The role of qualitative research in medical genetics: listening to the voices of our patients. *Am J Med Genet A*, 2008 Dec 15; 146A(24):3132-5.
32. Ikeuchi T, Igarashi S, Takiyama Y, Onodera O, Oyake M, Takano H et al. Non-mendelian transmission in dentatorubral-pallidoluysian atrophy and Machado-

- Joseph disease: the mutant allele is preferentially transmitted in male meiosis. *Am J Hum Genet*, 1996; 58:730-733.
33. Riess O, Epplen JT, Amoiridis G, Przuntek H, Schöls L. Transmission distortion of the mutant alleles in spinocerebellar ataxia. *Hum Genet*, 1997; 99:282-4.
34. Iughetti P, Otto PA, Zatz M, Passos-Bueno MR. Different behavior in the paternally vs maternally inherited mutated allele in Brazilian Machado-Joseph (MJD1) families. *Am J Med Genet*, 1998; 77:246-248.
35. Tibben A, Frets PG, van de Kamp JJ, Niermeijer MF, Vegter-van der Vlis M, Roos RA et al. Presymptomatic DNA-testing for Huntington disease: pretest attitudes and expectations of applicants and their partners in the Dutch program. *Am J Med Genet*, 1993 May 1; 48(1):10-6.
36. Binedell J, Soldan JR, Harper PS. Predictive testing for Huntington's disease: I. Predictors of uptake in South Wales. *Clin Genet*, 1998 Dec; 54(6):477-88.
37. Cecchin CR, Pires AP, Rieder CR, Monte TL, Silveira I, Carvalho T et al. Depressive symptoms in Machado-Joseph disease (SCA3) patients and their relatives. *Community Genet*, 2007; 10(1):19-26.
38. Klinké I, Minnerop M, Schmitz-Hübsch T, Hendriks M, Klockgether T, Wüllner U et al. Neuropsychological Features of Patients with Spinocerebellar Ataxia (SCA) Types 1, 2, 3, and 6. *Cerebellum*, 2010. [Epub ahead of print].
39. Saute JAM, Silva ACF, Donis KC, Vedolin L, Saraiva-Pereira ML, Jardim LB. Depressive mood is associated with ataxic and non-ataxic neurological Dysfunction in SCA3 Patients. *Cerebellum (London)*, 2010; p. e.
40. Decruyenaere M, Evers-Kiebooms G, Cloostermans T, Boogaerts A, Demyttenaere K, Dom R et al. Psychological distress in the 5-year period after predictive testing for Huntington's disease. *J Hum Genet*, 2003 Jan; 11(1):30-8.
41. Wexler N. The Tirésias complex: Huntington's disease as a paradigm of testing for late-onset disorders. *The FASEB Journal*, 1992; 6:2820-2825.
42. McPherson E. Genetic diagnosis and testing in clinical practice. *Clin Med Res*, 2006; 4:123-129.

Figure 1 – Outcome of 184 presymptomatic test requesters for spinocerebellar ataxias (154 individuals, most of them), Huntington disease (22 individuals) and familial amyloidotic neuropathy (8 individuals).

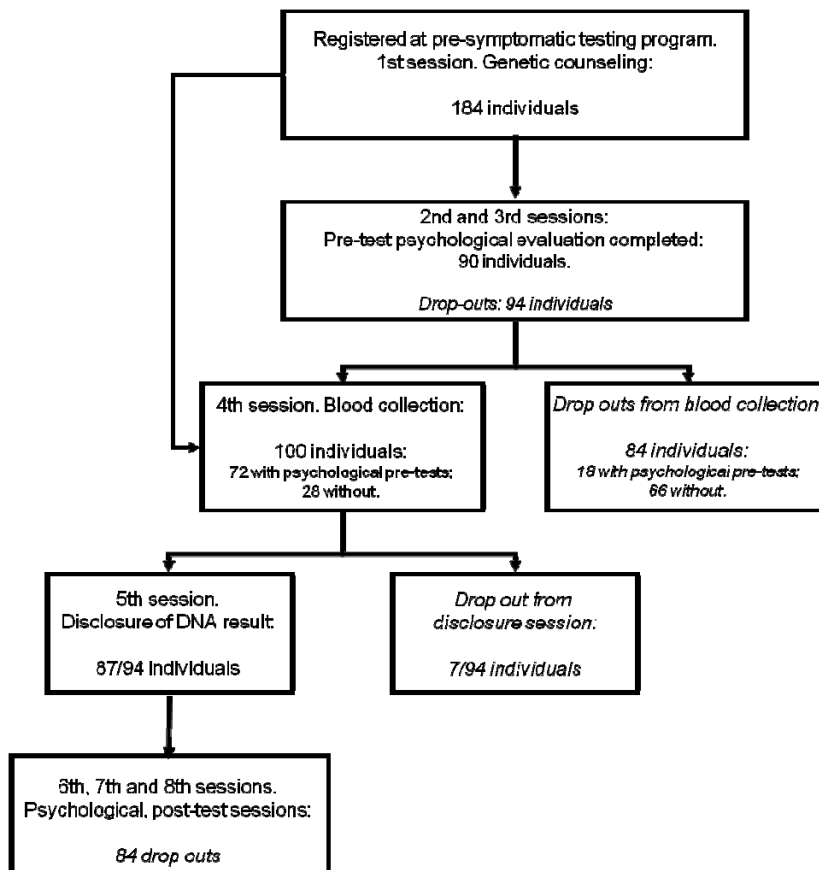


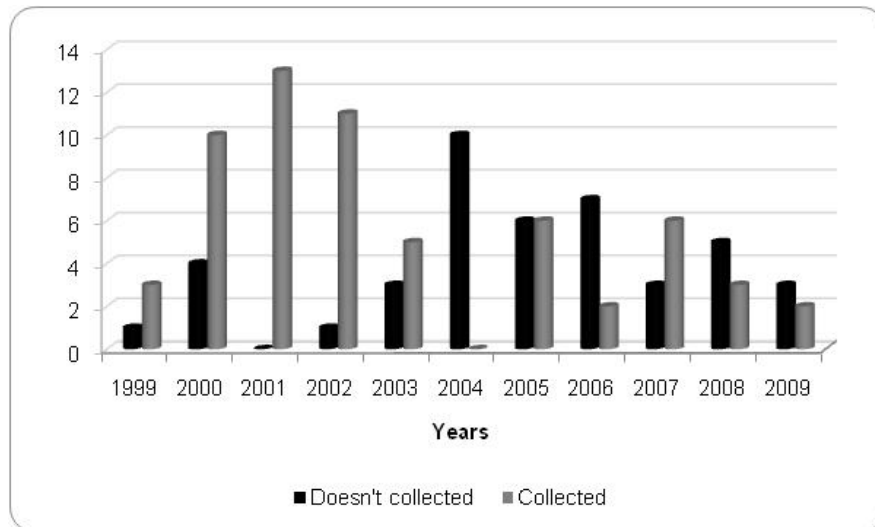
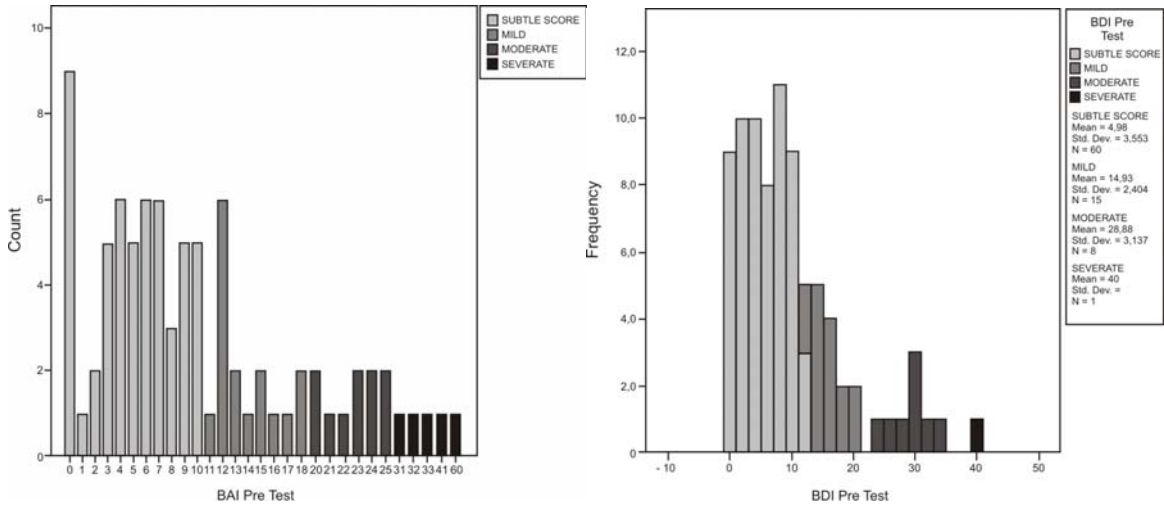
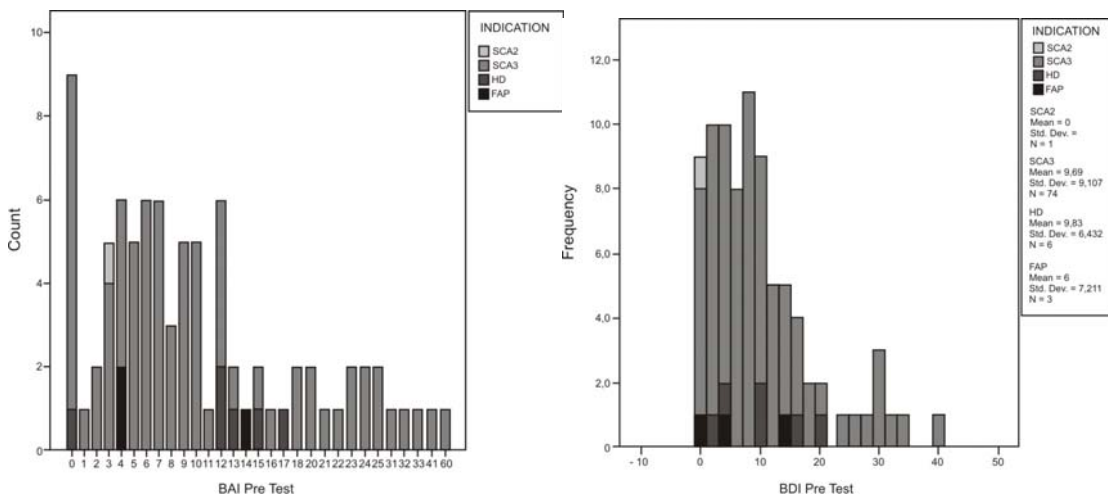
Figure 2 – Secular trends in decision-making process towards Predictive Testing

Figure 3 – BAI and BDI pre-test scores, according to (a) severity, (b) disease at risk, and (c) molecular results according to degrees of severity



According to disease at risk



According to molecular results

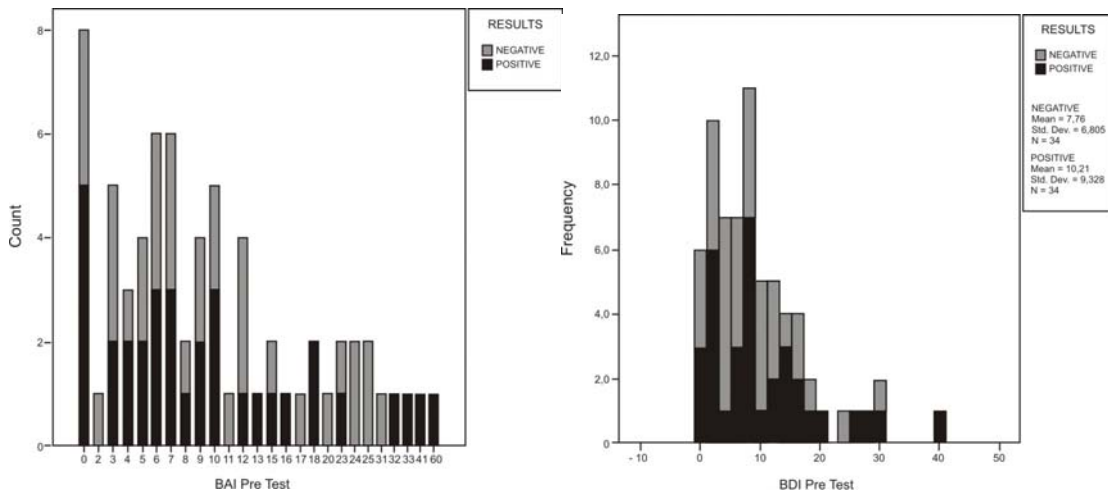


Figure 4 – Pre and post-test, individual results of (a) BDI and (b) BAI scores

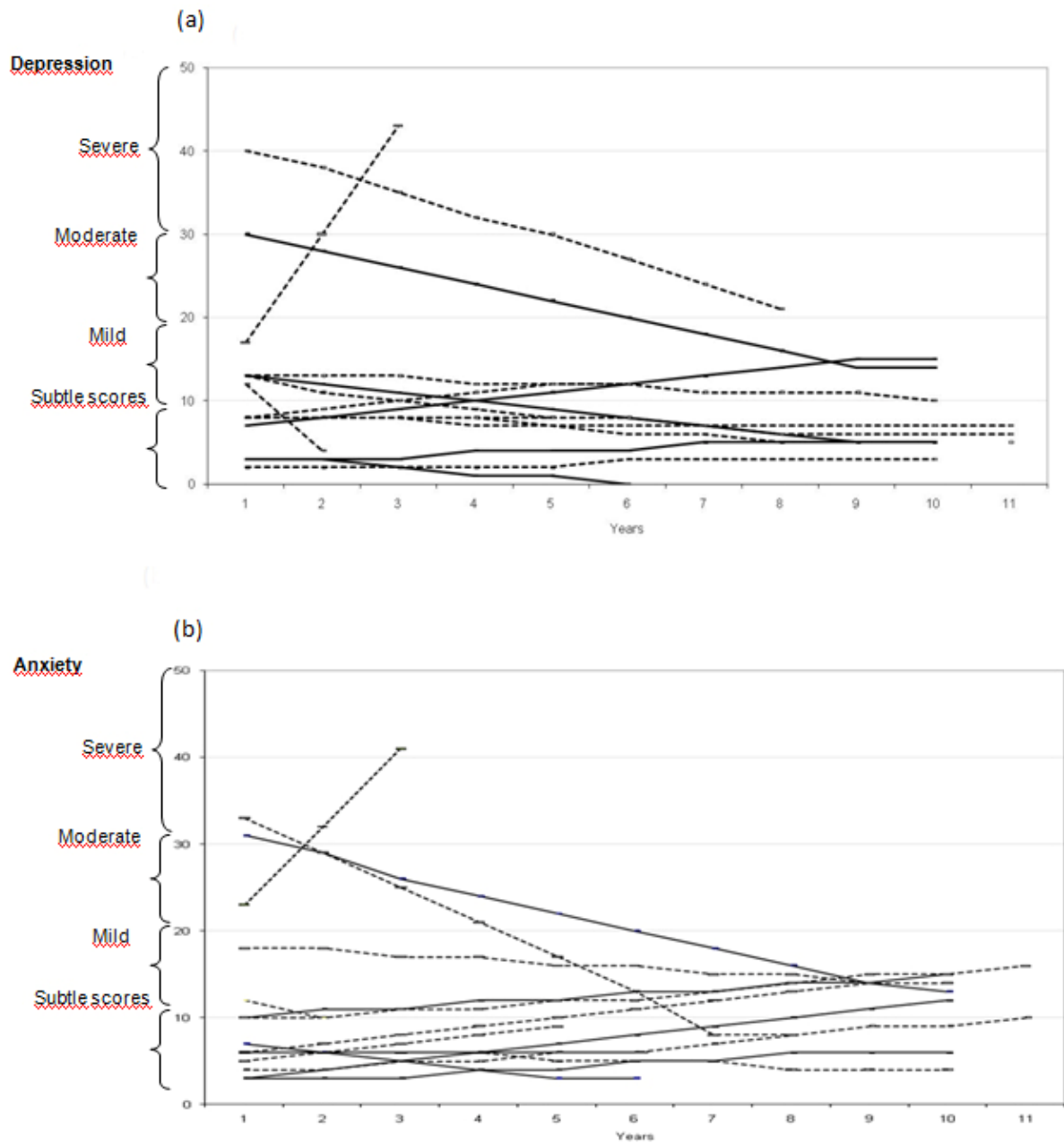


Table 1 – General characteristics of individuals who looked for PT in South Brazil

		Observed	Expected*	P
Male/female		61/123	92/92	<0.05
Age	m ± sd	34 ± 11	-	
Marital status	Single	69 (38%)	41%	ns
	Married	99 (54%)	52%	
Schooling	Separated	15 (8%)	6.6%	<0.001
	Illiterate	0	9	
	Less than 8 years	41	97	
	8 years	97	51	
With children	15 years or more	36	7	
	Yes	86/129 (67%)	97/129 (75%)	<0.05
At risk for	No	43/129	32/129	
	SCA1	1	-	-
	SCA2	1	-	
	SCA3	147	-	
	SCA6	3	-	
	SCA7	1	-	
	HD	22	-	
	FAP	8	-	

* According to the Brazilian Institute of Geography and Statistics (IBGE) data.

Table 2 – Differences and similarities of individuals registered in PT, according to the disease at risk

	Individuals registered in PT	Families with individuals registered in PT	Families in general care	Age at PT m ± sd (n)	Age at disease onset, in our population m ± sd (n)
SCA1	1	2	1 (50%)	19	-
SCA2	1	7	1 (14%)	26	-
SCA3	147	146	59 (40%)	32.7 ± 10.7 (114)	32.1 ± 12* (62)
					ns ***
SCA6	3	2	2 (100%)	-	
SCA7	1	1	1 (100%)	39	
HD	22	46	12 (26%)	39.7 ± 10.7 (21)	36.7 ± 13 (54)
					ns ***
FAP	8	5	1 (20%)	39.5 ± 12.4 (7)	-
T	185	77	209 (37%)		-

p < 0.001 **

* from Jardim et al, 2001, Acta Neurol Scand

** chi-square

*** t test

Table 3 – Subgroups defined by drop outs at each possible step, and their comparisons according to their general characteristics

		Genetic counseling for PT session	PT Psychological evaluation completed	Blood collected	Picked up test result	Come to scheduled follow-up visits	Accepted invitation to second survey
N		184	90	100	87	0	31/57 contacted
Female		123/184 (67%)	69/90 (76%) *	67/100 (67%)	60/87 (72%)		22/31 (70%)
Age	m ± sd	34 ± 11	33.2 ± 10.4	33.9 ± 10.4	33.2 ± 10.4		32.3 10
Marital status	Single	69/183 (38%)	28/90 (31%)	31/99 (31%)	25/87 (30%)		7/31 (22%)
	Married	99/183 (54%)	54/90 (60%)	60/99 (61%)	53/87 (63%)		22/31 (71%)
	Separated	15/183 (8%)	8/90 (9%)	8/99 (8%)	6/87 (7%)		2/31 (6%)
Schooling	m ± sd	9.9 ± 3.8	9.7 ± 3.9	9.8 ± 4.1	9.9 ± 4.2		9.9 4.4
With children	Yes	86/129 (67%)	48/76 (63%)	50/76 (65%)	43/65 (66%)		18/24 (75%) (3 after GC)
Number of children	m ± sd	1.37 ± 1.6					
At risk for N (%)	SCA1	Overall	1 (0.5%)	0	1 (1%)	1 (1%)	
		Positive results			0	0	
	SCA2	Overall	1 (0.5%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (1%)	
		Positive results			0	0	
	SCA3	Overall	147 (80%)	78 (87%)	82 (82%)	71 (82%)	27 (87%)
		Positive results			44	38	14/16
	SCA6	Overall	3 (1.6%)	0	1 (1%)	1 (1%)	
		Positive results			0	0	
	SCA7	Overall	1 (0.5%)	0	0		
	HD	Overall	22 (11.9%)	8 (9%)	12 (12%)	10 (12%)	4 (13%)
		Positive results			6		2/4
	FAP	Overall	8 (4.3%)	3 (3%)	3 (3%)	3 (3%)	
		Positive results			1	1	
Positive results		51/100	36/71	51/100	45/87		

* Significant association; p < 0.05 or less.

Table 4 – Anxiety and its relationship with disease state, years after GC and PT

BAI Post testing (second survey)			symptomatic		Total
			No	Yes	
Severe	DNA result	Negative	0	0	0
		Positive	0	2	2
	Total		0	2	2
Moderate		Negative	1	0	1
		Positive	0	1	1
	Total		1	1	2
Mild		Negative	3	0	3
		Positive	0	4	4
	Total		3	4	7
Minimum		Negative	3	1	4
		positive	5	4	9
	Total		8	5	13

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os TP realizados nos indivíduos em risco para as doenças neurogenéticas são ainda um desafio para os pesquisadores. No entanto, foi possível obter seis principais conclusões sobre a população brasileira: (1) cerca da metade dos indivíduos que solicitaram teste pré-sintomático decidiu a favor do mesmo; (2) mulheres e pessoas com nível de escolaridade maior que a média foram mais propensas a procurar TP; (3) os indivíduos da amostra possuem menos filhos comparados à população geral; (4) no momento da procura pelo TP, as idades dos candidatos eram muito semelhantes às respectivas idades no início da doença em situação de risco; (5) no momento da procura pelo TP, 9 / 84 (10%) dos casos apresentaram escores de depressão moderada a grave (todos pertenciam a famílias SCA3, 6 coletaram seus DNAs, e quatro eram portadores), e (6) todos os casos não retornaram para consultas de acompanhamento após os resultados dos testes.

Nossa região é caracterizada por uma frequência relativamente alta de SCA3 e, portanto, temos mais dados demográficos sobre esta doença que sobre as outras. Sabe-se que havia 760 indivíduos em risco para a SCA3 em nossa população no momento da presente análise. Tomado esse número como referência, os 71 indivíduos que completaram TP representaram 9% do total da população potencialmente propensa a um programa de TP.

O achado de aceitação em torno de 50% entre aqueles que procuraram o TP, após aconselhamento genético, parece refletir uma boa paridade de opiniões a favor e contra TP, em nossa amostra. A maioria das desistências ocorreu entre o Aconselhamento Genético e no final da sessão de testes psicológicos (49% dos

casos). O motivo mais importante relatado foi a falta de terapias eficazes. Mas o abandono também ocorreu depois que a amostra de sangue foi coletada (13% dos casos).

Com relação ao nível de aceitação, identificou-se que 47% das pessoas que entraram no programa de TP decidiram receber os resultados do teste. Os programas de TP foram concebidos para que o indivíduo tenha conhecimento suficiente sobre a sua percepção subjetiva do risco e de sua motivação para o teste. A natureza de várias etapas do programa permite o prazo necessário, a fim de que o indivíduo possa escolher o melhor para si. Assim, as taxas moderadas de aceitação parecem ser muito razoáveis, devido à analogia com a existência de duas alternativas (de fazer ou não fazer), dado que ambos podem ter as mesmas chances. Essas comparações podem mostrar a diversidade de cada programa de TP, ou diferenças no nível de informação de um dos candidatos. Se a maioria das pessoas que solicitam um TP já estava completamente informada, então quase todas chegaram a uma decisão prontas a continuar. No entanto, algumas mudanças interessantes nas taxas aparecem na literatura, mostrando que talvez a cultura do ambiente, e as experiências pessoais podem explicar muito mais as taxas de aceitação. De qualquer forma, esses resultados mostram a importância de dar à pessoa, tempo suficiente para compreender o risco e a importância do direito de não saber.

Conforme os achados, mais mulheres que homens solicitaram e receberam TP. Esse dado sugere maior preocupação das mulheres sobre a família e as decisões reprodutivas, e maior disponibilidade das mulheres para enfrentar decisões difíceis e suas consequências. A preocupação com a procriação também é justificada uma vez que encontramos menos filhos nos indivíduos que procuram TP

que na população em geral. Além disso, várias outras características sociodemográficas dos candidatos brasileiros para TP corroboram os achados anteriores, como uma idade média superior a 30, a proporção de paternidade, uma predominância de indivíduos que vivem em casal, e uma sobrerrepresentação de níveis socioeconômicos mais elevados. A idade do candidato pode ser vista como um sinal de maturidade necessária para o teste. No entanto, especula-se que isso também reflete uma identificação com o pai transmissor ou com outros parentes sintomáticos, já que as idades foram muito semelhantes às respectivas idades de início da DH e SCA3.

Um resultado particularmente indesejável foi a aceitação aparentemente baixa da TP pela família FAP, em primeiro lugar, seguida por famílias SCA2. A FAP é uma doença com baixa prevalência em nossa população e é tratável se o transplante de fígado for realizado no início do curso da doença. Talvez o programa do TP fosse mais aceito por aqueles com maiores esclarecimentos em relação à doença e para aqueles com risco de doenças que possuem redes comunitárias já existentes, como SCA3 e DH.

Na avaliação pré-teste, a média \pm sd dos escores de BDI foram de $9,45 \pm 8,8$ no grupo geral e de $9,69 \pm 9,1$ no grupo de SCA3. Esses escores podem ser comparados aos encontrados na população brasileira. Os escores pré-teste médios \pm DP do BDI e do BAI não se relacionaram com a existência de filhos, com o estado civil, com a decisão de concluir o TP, com a doença de risco, ou com os resultados dos testes posteriores.

Devido a não adesão dos indivíduos no programa de seguimento, após os resultados dos testes, buscou-se entender a razão dessa rejeição maciça. Realizou-se o segundo inquérito, convidando os candidatos que procuraram TP a participar de

nova avaliação, anos após a sua primeira consulta. Tinha-se como objetivo medir o impacto do TP sobre a vida do indivíduo, comparando com aqueles que não foram submetidos ao TP.

Não se sabia se uma segunda chamada ativa teria ou não algum efeito danoso nos sujeitos envolvidos. E por isso foram considerados os aspectos éticos envolvidos nessa nova chamada. A privacidade individual e a confidencialidade dos dados coletados foram também protegidas. Todo indivíduo que apresentou risco psicológico – seja na entrevista aberta, seja nos instrumentos aplicados, por apresentar escores nas faixas de anormalidade – foi amparado pelo serviço de Psicologia do HCPA, em função do compromisso *a priori* ou intrínseco com o bem-estar das pessoas envolvidas.

O número de perdas (66%) impediu-nos de generalizar as conclusões. O tipo de respostas obtidas pode dar algumas pistas sobre o processo de pensamento que envolve um teste genético. Alguns indivíduos que se recusaram a falar, disseram que "não queria ver nosso hospital novamente", uma reação exagerada à evasão. Alguns outros repetidamente adiavam entrevistas, o que foi interpretado como um comportamento de evitação. Entre todas as pessoas encontradas, nenhum evento adverso importante foi detectado. Além disso, 75% das pessoas que aceitaram ser entrevistadas avaliaram positivamente o programa de TP. Entre os indivíduos, foi possível detectar algumas pistas sobre como o TP pode ter influenciado suas vidas. Tem-se observado menor taxa de filhos entre os portadores subsequentes, quando comparados aos não-portadores. Nas 15 pessoas que foram novamente avaliadas, os escores de ansiedade e de depressão diminuíram. Os escores de BDI, BAI e BHS obtidos de indivíduos que receberam o resultado do TP foram semelhantes aos obtidos pelos indivíduos que por algum motivo não haviam sido testados.

Alguns indivíduos, anos após terem procurado o TP, já eram sintomáticos. Os escores de BAI e BHS foram significativamente elevados apenas nos casos sintomáticos, sendo todos eles com SCA3, quando comparados aos portadores assintomáticos, sugerindo que a doença propriamente dita, e não a sua antecipação, foi o agente de sofrimento psíquico. Portanto, a severidade dos sintomas neurológicos, parece ser o principal agente de sofrimento psíquico em SCA3.

Portanto, é importante salientar que a realização do teste pré-sintomático deve ser decisão do paciente. Para alguns indivíduos em situação de risco, pôr fim à incerteza é fundamental. Para os outros, o conhecimento que se destina a desenvolver uma doença fatal para o qual não há prevenção ou cura é inútil e até mesmo uma maldição. Os potenciais efeitos adversos para aqueles considerados afetados são vários. Depressão, perda de relacionamentos pessoais, as preocupações acerca da introdução de compromissos de longo prazo, o medo de passar à condição as gerações futuras, e discriminação no trabalho são alguns exemplos. No entanto, esses acontecimentos adversos são provavelmente vivenciados pelas pessoas em risco que não procuram o teste.

Neste estudo encontraram-se vários padrões em comum com a literatura sobre a TP e sua aceitação na Europa e países da América do Norte. A principal diferença encontrada em nossa população, quando comparada às outras, deu-se em relação à rejeição geral dos brasileiros para com as consultas de acompanhamento psicológico depois do TP. Esse achado merece atenção uma vez que aponta para a necessidade de ajustes para o programa do TP no centro, apesar de nenhuma razão clara tenha sido trazida pelos participantes da segunda avaliação.

Embora os participantes da segunda avaliação não tenham trazido nenhum dado significativo, acredita-se que a rejeição ao acompanhamento psicológico pós-

teste possa advir de três situações; da falta de conhecimento do indivíduo sobre o quanto esta terapêutica poderá auxiliá-lo no enfrentamento da doença; o sentimento de desesperança expresso subliminarmente “uma vez que não existe terapêutica para o meu corpo, não tem sentido tratar a minha mente”; e a culpa sentida, após o alívio de saber-se não portador. Essas três situações, aliadas ao fato de que a maioria da população do estudo reside no interior do Estado e necessita de grande deslocamento e gastos financeiros, podem colaborar para o afastamento dos indivíduos desta proposta.

Entende-se que outras equipes multidisciplinares de hospitais da rede pública do interior do Estado devam ser treinadas para realizarem o AG de indivíduos em risco daquela região. Desta forma, descentralizar-se-ia a demanda, os indivíduos portadores, seriam acolhidos por essas equipes, além de contarem com uma referência em sua cidade, o que poderia propiciar maior retorno ao acompanhamento psicológico.

Contudo, este estudo não se esgota aqui. É fundamental a continuidade da pesquisa para que se possa conhecer os motivos reais que afastam os indivíduos do acompanhamento psicológico pós-teste. Dessa maneira, o programa poderia ser ajustado de forma a propiciar o equilíbrio entre a saúde física e mental dos indivíduos portadores de doenças neurogenéticas de início tardio.

ANEXOS

ANEXO 1 TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

PROJETO: TESTES PREDITIVOS PARA DOENÇAS NEUROGENÉTICAS, O PERFIL DOS CANDIDATOS NO SUL DO BRASIL

Sou psicóloga e estou realizando um projeto de pesquisa sobre as ataxias cerebelares de causa genética e gostaria de contar com a sua colaboração. Este servirá de base para minha dissertação de mestrado.

Este projeto tem por objetivo avaliar as alterações psicológicas e de adaptação que podem ocorrer a partir do conhecimento do diagnóstico, com base no exame preditivo de DNA.

Serão avaliadas as pessoas maiores de 18 anos, pertencentes a famílias diagnosticadas com uma doença genética e que realizaram voluntariamente ao menos uma consulta de aconselhamento genético aqui no Hospital de Clínicas. A inclusão de um indivíduo somente ocorrerá após ele ter conhecimento dos objetivos do projeto.

Participarão tanto indivíduos que realizaram como indivíduos que não realizaram o exame preditivo, isto é, avaliação pré-teste e a coleta do exame pré-sintomático (o teste de DNA). Em qualquer dos casos, convidaremos indivíduos avaliados há pelo menos 6 meses atrás. Através de uma chamada telefônica ou de uma carta, você terá sido convidado a retornar ao Hospital para conversar conosco. Na primeira entrevista agendada, o presente termo de consentimento será apresentado e discutido.

Caso haja necessidade, se você apresentar algum risco psicológico, seja na entrevista aberta, seja nos instrumentos aplicados, você estará amparado pelo Serviço de Psicologia do HCPA.

Havendo interesse de você colaborar com a pesquisa, serão marcadas consultas de avaliação psicológica. Essas consultas consistirão de entrevistas abertas e de questionários escritos a serem respondidos por você mesmo.

Todas as informações obtidas ao longo do estudo serão confidenciais. Elas somente serão utilizadas para o seu próprio atendimento e na elaboração de trabalhos científicos, nos quais não haverá a divulgação de qualquer dado que possa identificar os participantes.

Salientamos que fica garantida a possibilidade de você sair do estudo a qualquer momento, sem que isso traga qualquer repercussão ao atendimento assistencial no HCPA. Essas informações ficarão disponíveis apenas para o participante, no Serviço de Genética Médica do HCPA.

A pesquisadora responsável pelo projeto é a Professora Laura Bannach Jardim; seus telefones para contato são o 2101 8011 e o 2101 8309. A pesquisadora executora desse projeto sou eu, Caroline Rodrigues; e o meu telefone de contato é o 9707 0558. Estamos disponíveis para fornecer outras informações que forem necessárias aos interessados

Atenciosamente

Caroline Rodrigues
CRP: 7/14315

Profa. Laura B. Jardim
DMI/UFRGS, SGM HCPA

Consinto em participar deste estudo e declaro ter recebido uma cópia deste termo de consentimento.

Nome e assinatura do participante

local e data