

Câncer de mama e predisposição genética: um "fardo" difícil de carregar

Breast cancer and genetic predisposition: a difficult burden to carry

Márcia Rodriguez
Vázquez Pauferro*

RESUMO

No Brasil, o câncer de mama é a primeira causa de mortalidade por neoplasia entre as mulheres, levando a cerca de 10 mil óbitos por ano. Através de estudos genéticos realizados em mulheres pertencentes a famílias com elevada incidência de câncer de mama foi possível identificar os genes BRCA1 e BRCA2, ligados à suscetibilidade ao câncer. Estima-se que as portadoras desta mutação tenham um risco de 50% a 80% de desenvolver câncer de mama até os 70 anos de idade. As medidas de detecção precoce disponíveis até o presente momento (auto-exame das mamas, exame clínico e mamografia) e de tratamento profilático (mastectomia, ooforectomia e uso de tamoxifeno) não oferecem garantia total para a paciente, tornando o emprego do teste genético BRCA1/2 bastante discutível. Além da ameaça constante do câncer, essas mulheres também têm medo de ser discriminadas no trabalho e no seguro saúde ou convênio médico, e ainda contam com a responsabilidade de ter que compartilhar essa informação com outros membros da família. Cabe aos profissionais de saúde envolvidos no aconselhamento genético oferecer informação adequada sobre os riscos e benefícios decorrentes de cada escolha. A adoção de algumas medidas pode minimizar a angústia provocada por tantas incertezas diante do teste e suas conseqüências. Sugere-se que o teste seja oferecido para os indivíduos pertencentes às famílias de risco que assim o desejarem (não deve ser imposto). Essas pessoas devem ter acesso às melhores medidas de detecção e de profilaxia. O aconselhamento genético pré e pós-teste é imprescindível e a pessoa candidata à realização do teste deve oferecer por escrito o seu consentimento livre e esclarecido. O sigilo e a confidencialidade dos dados precisam ser garantidos. Medidas profiláticas mais seguras e eficazes devem ser exaustivamente pesquisadas a fim de poder oferecer melhores opções de escolha para os portadores da mutação genética que predis põe ao câncer de mama.

DESCRITORES

Neoplasias mamárias – genética; Bioética; Métodos de detecção

ABSTRACT

In Brazil, breast cancer is the first cause of mortality by neoplasia among women, responding for about 10,000 deaths per year. Through genetic studies carried through in women from families with a high incidence of breast cancer it was possible to identify BRCA1 and BRCA2 genes, linked to susceptibility to cancer. Estimates say that carriers of this mutation have a 50 - 80% risk of developing breast cancer after getting 70 year old. The available measures for precocious detection up to the present moment (breast self-examination, clinical examination and mammography) and prophylactic treatment (mastectomy, ooforectomy and use of tamoxifen) do not offer complete guarantee to patients, and this makes BRCA1/2 genetic test very arguable. Besides cancer constant threat, these women also fear being discriminated against in the work and in the medical insurance system/health assistance plan, not to mention the responsibility of sharing this information with other members of their family. Health professionals involved in genetic counseling must offer information regarding risks and benefits of each choice. The adoption of some measures can minimize the anguish provoked by the many uncertainties test and its consequences provoke. One suggests that the test is offered to all members of risk families that so desire (one must not impose it to them). These people must have access to the best detection and prophylactic measures. Genetic counseling before- and after-test is essential, and the person to be submitted to the test must give a written free and informed consent. Data secrecy and confidentiality need to be guaranteed. Safer and efficient prophylactic measures must exhaustingly be searched in order to be able to offer better options to breast cancer predisposing genetic mutations.

KEYWORDS

Breast neoplasias – genetics; Bioethics; Methods for detection

* Graduada em Farmácia-Bioquímica pela USP. Especialista em Farmácia Hospitalar pelas Faculdades Oswaldo Cruz. Mestranda em Bioética pelo Centro Universitário São Camilo. Membro do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital do Servidor Público Municipal. Membro da Comissão Assessora de Farmácia Hospitalar do Conselho Regional de Farmácia - SP. Farmacêutica no Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo, no Serviço Técnico de Farmácia - Central de Manipulação de Quimioterapia. E-mail: marcia_vazquez@ig.com.br

INTRODUÇÃO

No Brasil, o câncer de mama ocupa o terceiro lugar em frequência, precedido apenas pelos cânceres de colo uterino e de pele, sendo a primeira causa de mortalidade por neoplasia entre as mulheres. São diagnosticados cerca de 49 mil casos novos por ano, com cerca de 10 mil óbitos. O risco estimado é de 52 casos a cada 100 mil mulheres (Inca, 2006).

O câncer, de um modo geral, é uma doença multifatorial, sujeita à influência de fatores de risco externos (meio ambiente), que incluem agentes físicos, químicos e biológicos e também fatores de risco internos, tais como a herança genética e a constituição hormonal. Sabe-se que em 5% a 10% dos cânceres de mama a presença de determinados genes mutantes pode ser considerada decisiva. Além dos fatores de risco, existem fatores de proteção que diminuem as chances de desenvolver câncer. A adoção de certos hábitos tais como: diminuição da ingestão de gorduras, combate à obesidade, prática de exercício físico, uso de protetor solar etc. podem diminuir a incidência da doença (Borges–Osório, 2001; NCI, 2006).

Através de estudos genéticos realizados em mulheres pertencentes a famílias com elevada incidência de câncer de mama foi possível identificar os genes BRCA1 e BRCA2, ligados a suscetibilidade ao câncer e responsáveis por 20% da contribuição genética. Os restantes 80% se devem a uma combinação dos efeitos produzidos por mutações em genes conhecidos de elevada penetrância, como por exemplo, p53, PTEN e ATM (cerca de 1%) e alterações em genes ainda não descritos (Amendola, 2005).

Segundo o *National Cancer Institute*, EUA (2006), os testes genéticos para detectar a presença ou não dos genes BRCA1 e BRCA2 mutantes foram disponibilizados desde 1996, mas ainda há muito a ser feito em termos de prevenção e profilaxia para proporcionar proteção adequada às mulheres portadoras desse gene. As medidas preventivas e profiláticas disponíveis ainda deixam muito a desejar, colocando as mulheres portadoras do gene mutante diante de escolhas muito difíceis.

O acesso às informações genéticas de uma pessoa levanta uma série de questões éticas, como, por exemplo, a de a quem pertenceriam essas informações. Até que ponto o indivíduo pode ter a sua confidencialidade e sigilo assegurados diante de uma informação que poderá afetar não somente a ele, mas toda uma família. Por outro lado, o mau uso da informação pode levar a discriminação e estigmatização. Estas e outras questões polêmicas serão discutidas neste artigo à luz da bioética, na tentativa de contribuir com a reflexão necessária para o uso dos testes de suscetibilidade genética em favor de uma melhor qualidade de vida e de um mundo mais justo para toda a humanidade.

Sobre genética e câncer

Segundo Borges–Osório (2001), todo câncer humano resulta de mutações no DNA, as quais o tornam a doença genética mais comum. As células normais apresentam uma regulação muito precisa do seu crescimento e, por isso, os órgãos aumentam até o seu tamanho adequado e param de crescer. Nas neoplasias, as células não seguem a taxa normal de divisão celular do tecido originário, nem possuem função determinada. Os tumores malignos mostram crescimento ilimitado e, além disso, diferenciam-se dos tumores benignos por possuírem a capacidade de se disseminar para os tecidos vizinhos e/ou desprender células que viajam na corrente sanguínea ou linfática e atingem outros órgãos, originando um novo tumor distante do primeiro foco (metástase).

A transformação maligna de uma célula se dá em uma série progressiva de eventos, pelo acúmulo de mutações nos genes que controlam o crescimento e a diferenciação celulares. Embora as células disponham de mecanismos de reparo que removam, eficientemente, a maior parte das lesões introduzidas em seu DNA, uma pequena parcela delas não chega a ser reparada ou isto ocorre de forma incorreta, resultando em mutação. Se o dano ocorrer em células germinativas, uma forma alterada desses genes pode ser transmitida à prole, predispondo-a ao

câncer. As mutações decisivas são aquelas que ocorrem nos proto-oncogenes (que regulam o crescimento e a diferenciação celular) e nos genes de supressão tumoral (que regulam o crescimento anormal, inibindo-o). Alterações nessas duas classes de genes explicam a proliferação descontrolada nos cânceres humanos.

Estudos genéticos realizados em famílias com elevada incidência de câncer de mama levaram à descoberta de mutações no gene BRCA1, situado no cromossomo 17 e no gene BRCA2, situado no cromossomo 13. Tanto o gene BRCA1 como o BRCA2 comportam-se como genes de supressão tumoral. Ocorre perda do alelo não mutante nas espécimes tumorais, demonstrando perda total de função. O fato de herdar esses genes mutantes é caracterizado por transmitir uma predisposição para as futuras gerações, com um risco de 50% de herdar o gene defeituoso. Os genes BRCA1 e BRCA2 estão diretamente envolvidos no reparo de DNA. A perda da função de reparo do DNA pode conduzir a um acúmulo de mutações adicionais que resultarão em carcinogênese (Amendola, 2005; NCI, 2006).

Tanto homens quanto mulheres podem herdar e transmitir a predisposição ao câncer autossômica dominante. No caso do câncer de mama, o risco é manifestado primariamente nas mulheres; os homens que herdaram a predisposição (especialmente a relacionada ao gene BRCA2) podem desenvolver o câncer de mama, como as mulheres, mas ainda é considerado raro nesta população. Um homem que herda uma predisposição genética e não apresenta nenhuma evidência de doença ainda poderá transmitir o gene alterado para seus filhos e filhas (NCI, 2006).

Predisposição hereditária e suscetibilidade ao câncer

Segundo o Instituto Nacional do Câncer, Brasil apud Amendola (2005) e o National Cancer Institute, EUA (2006), alguns fatores são sugestivos de predisposição hereditária ao câncer de mama e são eles:

- três gerações sucessivas afetadas
- dois ou mais parentes de primeiro grau afetados na pré-menopausa
- Câncer de mama bilateral
- Câncer de mama em homens

Os estudos brasileiros nesse sentido ainda são bastante limitados, mas para se ter uma idéia, o risco médio de mulheres norte-americanas desenvolverem câncer de mama é de 1,5% aos 50 anos e 6% aos 70 anos. O risco de desenvol-

ver câncer de mama para portadores dos genes mutantes BRCA1/2 oscila entre 50%–80% até os 70 anos de idade, indicando uma penetrância elevada destes genes (NCI, 2006).

Além de aumentar a suscetibilidade ao câncer de mama, a mutação no gene BRCA1 aumenta a suscetibilidade ao câncer de ovário e próstata. A mutação no gene BRCA2 aumenta a suscetibilidade de câncer de mama em homens e também em outros órgãos: ovários, próstata, pâncreas, estômago e vias biliares (Amendola, 2005; NCI, 2006).

Características do câncer hereditário

De acordo com o *National Cancer Institute* (2006), os cânceres de mama e ovário nos indivíduos portadores de mutação nos genes BRCA1/2 não diferem dramaticamente dos casos esporádicos ocorridos em indivíduos não-portadores e, portanto, não são conhecidas características patognômicas.

De qualquer forma, há fortes indícios que o câncer relacionado à mutação do BRCA1 esteja relacionado a um fenótipo mais agressivo. Não se sabe se essas diferenças podem alterar a abordagem no tratamento das mulheres afetadas por câncer relacionado à mutação desse gene. O fenótipo dos tumores relacionados à mutação do gene BRCA2 aparenta ser mais heterogêneo e não está tão bem caracterizado como no caso do gene BRCA1. O prognóstico dos cânceres relacionados ao gene BRCA2 não foi substancialmente distinto dos tumores esporádicos nos estudos realizados até o presente momento (NCI, 2006).

Prevalência e relação com etnia

Aproximadamente 1 em cada 800 indivíduos na população em geral podem carregar uma mutação patogênica do BRCA1. Duas mutações específicas do gene BRCA1 (185delAG e 538insC) e uma mutação do gene BRCA2 (6174delT) foram comumente encontradas em judeus Ashkenazi (aqueles cujas raízes descendem da Europa Central e Ocidental). Na população judia Ashkenazi a probabilidade de carregar uma mutação nos genes BRCA1/2 é de 1 para cada 40 indivíduos. Também foram encontradas mutações semelhantes na Holanda, na Suécia e na Islândia (NCI, 2006).

O fato da mutação nos genes BRCA1/2 não ser prevalente apenas em determinadas famílias, mas também em determinados grupos étnicos,

levanta implicações éticas e psicológicas por ter uma etnia que determina predisposição a determinada doença. Alguns recebem que ocorra o reducionismo genético e a criação de uma subclasse genética. Também há muita discussão sobre quem dá ou nega permissão para o grupo ser envolvido em estudos de identidade genética. Esta questão desafia a visão tradicional de consentimento informado como uma função da autonomia individual (Di Pietro, 2004).

Métodos de detecção de mutações nos genes BRCA1 E BRCA2

Aproximadamente duas mil mutações distintas e variações na seqüência dos genes BRCA1 e BRCA2 já foram descritas. Enquanto um pequeno número destas mutações foi encontrado repetidamente em famílias não relacionadas, muitas não foram descritas em mais do que algumas poucas famílias. Os métodos de rastreamento variam quanto à sensibilidade. Além disso, grandes rearranjos genômicos não são percebidos pela maioria das técnicas, incluindo o seqüenciamento de DNA (NCI, 2006).

Segundo o *National Cancer Institute* (2006), algumas características do teste precisam ser levadas em conta: custo, simplicidade, acurácia, precisão, sensibilidade (quantidade de falsos negativos) e a especificidade (quantidade de falsos positivos). O seqüenciamento completo do gene BRCA1/2 é o método mais específico e informativo na detecção das mutações, sendo porém muito caro. Por esta razão, alguns centros optam por testes mais baratos, como o teste da proteína truncada, que pode identificar aproximadamente 60% das mutações de BRCA sem identificar um número significativo de indivíduos portadores entre as pessoas testadas.

Atualmente, no Brasil, o teste não é disponibilizado pelo SUS — Sistema Único de Saúde. Quem desejar fazê-lo terá que arcar com o seu custo e procurar um hospital ou clínica particular (INCA, 2006). Nos Estados Unidos (MacDonald, 2005), o exame pode ser feito em clínicas particulares e através de seguro saúde. Em alguns países da Europa, como a Bélgica, por exemplo, o exame é coberto pelo sistema de saúde pública (Claes, 2005).

Alternativas para as portadoras dos genes mutantes BRCA1/2

Infelizmente, os testes genéticos avançaram muito mais do que as medidas profiláticas e

preventivas disponíveis atualmente. As mulheres portadoras das mutações podem adotar alguns hábitos saudáveis, evitando assim outros fatores de risco para o câncer. Alguns exemplos são: não fumar, evitar bebidas alcoólicas, diminuir ingestão de gorduras, evitar sobrepeso e praticar exercício regularmente (Borges-Osório, 2001). Além disso, os especialistas recomendam que as mulheres com risco aumentado de câncer de mama adotem procedimentos para detecção de câncer de mama antes da idade recomendada para a população em geral. Também existe a possibilidade de se submeterem a alguns tratamentos chamados profiláticos, cujas principais vantagens e desvantagens serão discutidas a seguir.

Com relação às medidas de detecção precoce, segundo o National Cancer Institute (2006), recomenda-se:

- auto-exame das mamas: mensalmente a partir dos 18-21.
- exame clínico das mamas: exame anual ou semestral a partir dos 25-35 anos.
- mamografia: anual a partir dos 25-35 anos.

Outros exames mais sofisticados, tais como a ressonância magnética nuclear, o ultra-som e a mamografia digital não se mostraram mais sensíveis e seu custo mais elevado não justificaria seu emprego.

Com relação às medidas profiláticas atualmente disponíveis tem-se (NCI, 2006):

- *Ooforectomia*. A retirada dos dois ovários foi associada com a redução do risco de câncer de mama em até 75% dependendo da paridade, peso e idade na época da menopausa induzida artificialmente na população em geral. No entanto, a ablação de ovário está associada com efeitos colaterais como fogachos, distúrbios do sono, secura vaginal, dispareunia e aumento do risco de osteoporose e doença cardíaca. Uma variedade de estratégias torna-se necessária para contrapor esses efeitos adversos.
- *Tamoxifeno*. Trata-se de um antiestrogênio que aumenta os fatores inibitórios de crescimento de células mamárias e concomitantemente reduz os fatores estimulantes de crescimento de células mamárias. O tamoxifeno reduz o risco de câncer invasivo de mama em cerca de 49%. Esse efeito protetor está limitado aos tumores com receptor de estrogênio positivo, que é reduzido em 69%. Estes benefícios foram associados com um aumento da incidência de câncer de endométrio e eventos tromboembólicos

entre mulheres com mais de 50 anos. Estudos com mulheres portadoras do gene BRCA1/2 ainda são limitados.

- **Mastectomia.** A mastectomia subcutânea e a mastectomia radical foram usadas na população em geral como profilaxia. Apenas 90-95% do tecido mamário é removido com a mastectomia subcutânea. Na mastectomia total ou simples, a remoção do complexo areolar aumenta a proporção de tecido mamário removido, quando comparada com a mastectomia subcutânea. No entanto, algum tecido mamário é normalmente deixado para trás nos dois procedimentos. O risco de câncer de mama seguido desses dois procedimentos ainda não foi bem estabelecido. Há indícios de redução significativa da incidência de câncer de mama pós-mastectomia (relatos de redução de até 90%), mas também há registro de casos de mulheres submetidas à mastectomia que desenvolveram câncer de mama.

De acordo com o National Cancer Institute (2006), uma análise de custo-efetividade demonstrou que a cirurgia para redução de risco (ooforectomia e mastectomia) é custo-efetiva com relação à sobrevivência, devido aos anos de vida salvos, mas não aumenta a qualidade de vida. Os estudos sobre as implicações sociais e emocionais dessas cirurgias ainda são limitados e aqui são citados apenas alguns exemplos para ilustrar a situação atual.

Apesar dos muitos avanços na medicina, proteger as mulheres portadoras dos genes para suscetibilidade ao câncer adequadamente ainda representa um desafio longe de ser alcançado. O *National Cancer Institute* (2006), baseado em vários estudos já realizados, revela que as medidas de detecção precoce estão sujeitas a uma margem de erro e as medidas profiláticas estão sujeitas a falha. Nenhuma medida que a medicina moderna dispõe até hoje pode oferecer 100% de garantia para as mulheres portadoras do gene deletério. Além disso, como já foi apontado, as medidas preventivas diminuem o risco do câncer de mama, mas introduzem outros riscos à saúde. Ao mesmo tempo em que não há nada melhor para oferecer a estas mulheres, elas também não podem ser impedidas de tomar alguma atitude para se proteger. A título de exemplo, citamos o caso de uma paciente que fez mastectomia profilática e na biópsia realizada posteriormente foi encontrado um tumor de 1,8cm e células cancerosas por toda a mama direita. O câncer não havia sido detectado nem

no exame clínico e nem na mamografia. Essa mulher era portadora de mutação no gene BRCA1 e várias pessoas na sua família haviam morrido em decorrência de câncer de mama e ovário (D'Angicourt-Canning, 2006).

A decisão de fazer ou não a mastectomia é bastante complexa. Em um estudo realizado na Califórnia por Deborah Macdonald e colaboradores (2005), envolvendo 134 mulheres com história de câncer de mama e 80 mulheres sem câncer, mas com histórico familiar desfavorável, as mulheres que decidiram em favor da mastectomia eram aquelas que estavam mais preocupadas quando se submeteram ao teste. Para essas mulheres, a decisão de reconstruir as mamas também é difícil, pelo medo de que isso — por mais que se dêem garantias — esconda um câncer sob a mama reconstruída ou pelo medo dos problemas decorrentes de ruptura ou vazamento dos implantes.

O número de mulheres que optam pela realização da retirada das mamas e/ou ovários pode variar bastante em função de aspectos culturais, psicológicos e socioeconômicos, dentre outros. Em estudo realizado por Claes e colaboradores (2005) na Bélgica — onde tanto os testes genéticos, quanto o acompanhamento e as cirurgias são cobertos pelo serviço público —, algumas mulheres revelaram que fariam qualquer coisa para evitar a doença, em virtude de todo sofrimento com a doença já presenciado na família. Algumas vêm na mastectomia profilática uma possibilidade de tomada de controle sobre o que está acontecendo para conter o seu medo do câncer. Para outras, porém, a mastectomia profilática não é aceitável. De acordo com o questionário distribuído neste mesmo estudo, para 20 mulheres portadoras do gene deletério sem câncer de mama presente, 18 não desejavam realizar a mastectomia, e os principais motivos apontados foram: impacto negativo na auto-imagem, impacto emocional e impacto na auto-estima/feminilidade. Nesse estudo em particular, observou-se que a adesão à cirurgia de ooforectomia foi muito maior: 24% das mulheres maiores de 35 anos (idade a partir da qual a cirurgia costuma ser indicada) já haviam feito a referida cirurgia e 74% optaram por ela após o resultado positivo do teste.

O significado do teste: a importância do aconselhamento genético

A grande maioria das pessoas que procuram o teste são as mulheres, embora, como já

foi dito, os homens também possam ser portadores do gene. Assim, será discutido o significado do teste para o público feminino. Um resultado desfavorável do teste para BRCA1/2 significa que a mulher portadora da mutação têm um risco aumentado de câncer de mama, além dos outros riscos já mencionados, que não serão objeto da discussão aqui proposta. Além da portadora ser positiva, fica a preocupação com o restante da família, visto que a probabilidade de transmissão do gene é de 50%. Por outro lado, o fato do resultado do teste ser negativo não significa que a mulher terá câncer, mas apenas que o seu risco recai nos índices populacionais para câncer esporádico de mama. É importante reforçar que o resultado do teste indica apenas probabilidade, não traz certeza (Amendola, 2005; Claes et al., 2005; NCI, 2006; Di Pietro, 2004).

A mulher que se submete a esse teste deve passar por aconselhamento genético pré e pós-teste para que compreenda claramente o significado do teste para si e para sua ascendência e descendência. Recomenda-se uma equipe multidisciplinar de aconselhamento, composta por diversos profissionais, tais como geneticistas, oncologistas, psicólogos e assistentes sociais. A equipe deve ser capaz de transmitir, em linguagem acessível, o real significado do teste, bem como deve discutir juntamente com a paciente quais serão as possíveis condutas a serem adotadas após o resultado, seja ele positivo ou negativo (Di Pietro, 2004; National Cancer Institute, 2006).

Quem deve ser testado?

O teste para mutação genética nos genes BRCA1/2 envolve vários prós e contras. Se por um lado disponibiliza uma informação importante sobre a saúde, deixa a pessoa testada diante de escolhas muito difíceis após o teste, principalmente diante do resultado positivo. O contexto do indivíduo testado deve ser considerado para elegibilidade ao teste. Os níveis de ansiedade e depressão e a preocupação com o câncer devem ser avaliados durante o aconselhamento. Indivíduos com dificuldade no enfrentamento dos resultados devem ser desencorajados a fazer o exame pela possibilidade de trazer mais malefícios do que benefícios. O contexto familiar é de grande importância. O comprometimento em compartilhar o resultado com a família também varia. Muitas mulheres se vêem no dilema de desempenhar papéis sociais e a sua responsabilidade para com os outros (Claes, 2005; Di Pietro, 2004).

O teste tem sido universalmente limitado a adultos maiores de 18 anos pertencentes às famílias onde se observa elevada incidência de câncer de mama/ovário (Amendola, 2005; NCI, 2006). A prevalência do gene deletério na população em geral (1 para cada 800) e as possibilidades de intervenção ainda controversas (muitos riscos, poucas garantias), além do custo envolvido (equipe multidisciplinar, materiais, equipamentos) não justificam o emprego deste teste na população em geral. O fato de testar crianças para doenças de início na fase adulta, sem real possibilidade de beneficiá-las em curto prazo, só as expõe a um estresse desnecessário. Estes testes também não são recomendados para diagnóstico pré-natal, pelos riscos de estimular medidas abortivas e a possibilidade de incentivar a eugenia (Di Pietro, 2004).

Diante das possibilidades atuais: Testar ou não testar?

De acordo com o levantamento realizado pelo National Cancer Institute (2006), o nível de submissão ao teste genético nas pesquisas é bastante variável, oscilando entre 26% e 78%. Não foram encontrados dados brasileiros nesse sentido, mas pode-se inferir que esses resultados poderiam ser diferentes. Deve-se levar em consideração que as diferenças entre a cultura anglo-saxônica americana e a cultura latina brasileira são bem marcantes e o fator cultural tem um peso significativo na tomada de decisão.

Os motivos para fazer ou não fazer o teste podem variar bastante de pessoa para pessoa, dependendo de suas crenças e valores (moral, religião, cultura etc.). Algumas pessoas, embora sejam orientadas quanto a não ser o gene o único fator desencadeante de câncer, entendem um resultado positivo como uma espécie de “maldição” e preferem não saber o resultado para não se submeter a esse estresse. O fato de não saber o resultado lhes dá certa “esperança”. Aqueles que não desejam o teste acreditam que isto também causaria um estresse desnecessário para sua família e alguns também vêem essa tecnologia como prejudicial para a humanidade (riscos de estigmatização e discriminação). Já entre aqueles que preferem fazer o teste, a maioria acredita que mesmo diante do resultado positivo, há possibilidade de evitar o câncer com a tomada de certas medidas preventivas ou até mesmo de medidas profiláticas. Existem algumas pessoas que manifestam certo altruísmo, um desejo de contribuir com o progresso da ciência e da

medicina (Claes, 2005; D'Angicourt-Canning, 2006; MacDonald, 2005).

No estudo realizado nos Estados Unidos por MacDonald e colaboradores (2005), a participação nos testes foi associada com nível mais elevado de educação, comportamentos positivos com a saúde (não-fumantes, nenhum alcoolista, exame de mama recente) e aqueles que desejavam uma percepção objetiva do risco. Outros fatores preditivos são: o fato de ser casado, família com histórico de câncer, presença de uma filha, medo do estigma e a crença de que há mais razões para ser testado do que para não ser.

As motivações que levam a fazer o teste incluem a preocupação com a família e a recomendação médica, que têm um peso significativo na tomada de decisão. (MacDonald, 2005) Existem alguns relatos de casos extremos, de pessoas que consideram a família como fator de coerção e alegam ter se sentido pressionadas a fazer o teste. Na verdade, tanto entre aqueles que optam por fazer quanto entre os que optam por não fazer o teste, observa-se que estão tentando fazer a melhor escolha não apenas para benefício de si mesmos, mas também para proteger suas famílias e até mesmo para ajudar a humanidade (D'Angicourt-Canning, 2006).

Nem sempre ocorre uma melhor adesão aos exames preventivos na população com mutação positiva. Acredita-se que os aspectos emocionais e cognitivos desempenhem um papel importante na adoção de comportamentos relacionados à saúde. A preocupação excessiva pode levar até a uma diminuição do cuidado com a detecção (auto-exame das mamas, exame clínico, mamografia). O medo do câncer tende a levar ao aumento da procura por cirurgias profiláticas, mas a preocupação muito baixa ou muito alta pode inibir até a busca de diagnóstico. (Claes, 2005)

Considerações éticas

Os mais entusiastas vêem no teste para detecção de mutação no gene BRCA1/2 uma forma de facilitar intervenções precoces, permitindo que as mulheres tomem medidas que possam salvar suas vidas. Por outro lado, os mais pessimistas vêem esses testes como uma armadilha, capaz de desencadear uma nova forma de discriminação e um modo de controlar as pessoas. Pouco se sabe ainda sobre como a genética interage com outros fatores ambientais para desencadear cânceres hereditários e não hereditários. (Borges-Osório, 2001)

Diante de tantas incertezas, surgem diversos questionamentos: Será que os riscos ligados ao conhecimento da suscetibilidade genética são proporcionais aos benefícios que esse conhecimento pode proporcionar? O conhecimento da condição genética de um indivíduo está a serviço do mesmo e da sociedade? Ou, ao contrário, este conhecimento é predominantemente prejudicial para a pessoa envolvida devido ao impacto psicológico que ocasiona e a possibilidade de uso ilícito dessa informação (Di Pietro, 2004)?

Em relação às estratégias efetivas de intervenção dirigidas aos portadores das mutações nos genes BRCA1/2 o acompanhamento médico para detecção precoce e as mudanças de hábitos de vida são importantes, mas não definitivas. A quimioprevenção ainda está sob investigação. A mastectomia bilateral, por sua vez, não protege completamente do câncer de mama e os critérios de indicação ainda não são claros. Os dados disponíveis sobre as implicações emocionais e sociais dessa cirurgia, como já apresentado, ainda são limitados (NCI, 2006). Neste caso, será que o uso do teste de DNA é eticamente justificável?

Com respeito à disponibilidade do teste, será que todas as pessoas deveriam ter o direito de fazer o teste para determinação da hereditariedade do câncer de mama ou apenas aqueles indivíduos oriundos de famílias de alto risco? Ainda não existem informações suficientes sobre a penetrância desse gene em diferentes contextos, pois os dados disponíveis provêm das famílias de alto risco. Será que esse teste deve ser disponibilizado apenas para quem puder pagar, por meio de instituições particulares? Se o teste for disponibilizado pelo governo, é dever do Estado assegurar igual acesso aos serviços genéticos e uma distribuição equitativa dos recursos de saúde. O Estado precisa decidir sobre a melhor alocação de recursos destinados ao câncer nas três esferas: prevenção, detecção e tratamento.

Recomenda-se que a informação oferecida ao indivíduo não deve ser diretiva e devem ser expostos todos os prós e contras envolvidos na tomada de decisão. Mas será adequado deixar a decisão final totalmente a cargo do indivíduo? Será que a pessoa não espera ser aconselhada a favor ou contra alguma escolha? A neutralidade de valores não parece uma posição adequada nas atividades ligadas à saúde. É preciso ajudar as pessoas a tomarem decisões de forma responsável, levando em conta os fatos científicos e também os aspectos psicológicos, sociais e éticos envolvidos (Di Pietro, 2004).

Devem ser asseguradas ao indivíduo testado condições de decisão autônoma, sendo recomendável que este assinie um termo de consentimento livre e esclarecido, após ter recebido todas as orientações necessárias antes de efetuar o teste (Di Pietro, 2004; NCI, 2006). Além dessas questões mais evidentes, é preciso levar em conta também os valores, as preocupações e os significados que levam homens e mulheres a procurar tais testes genéticos. Precisam ser examinados não apenas os aspectos clínicos e psicológicos, mas também os aspectos morais (moral no sentido de escolha fundamentada em valores, crenças e motivações pessoais) dessa tomada de decisão.

A privacidade, a confidencialidade e o risco de discriminação genética também são outras preocupações éticas. Muitas das pessoas testadas revelam preocupação com a revelação de sua informação genética para o seu local de trabalho ou para o seu convênio médico ou seguro-saúde (Lynch, 2003). A discussão sobre os direitos e as responsabilidades das famílias preocupadas em disseminar a informação sobre risco genético está entre um dos maiores dilemas éticos enfrentados na testagem genética. Ensaio revelam que 62% dos membros das famílias estudadas estavam a par da história familiar e que 88% dos membros com cânceres de mama ou ovário hereditários tinham preocupação significativa com privacidade e confidencialidade. Não se pode desconsiderar que a informação genética também é uma informação sobre os outros. Em alguns casos, pode ser difícil manter a confidencialidade. Há um conflito entre a autonomia e a responsabilidade para com os outros — há uma terceira parte envolvida que também corre riscos — os parentes (Di Pietro, 2004). No entanto, cabe às autoridades regulatórias assegurar que a informação não seja usada para estigmatizar ou discriminar indivíduos (empregos ou companhias de seguro, por exemplo). Talvez mais difícil do que decidir pela revelação do resultado para os familiares, seja como e quando efetivamente essas pessoas deverão fazê-lo na prática. O Comitê de Ética da Presidência dos Estados Unidos defende sejam feitos todos os esforços possíveis para que a pessoa autorize a revelação. No entanto, se isto falhar e houver alto risco de malefício caso a informação seja omitida, deve-se revelá-la mesmo contra a vontade da pessoa testada. O Comitê adverte ainda para que sejam tomadas as precauções necessárias para que apenas a informação necessária para diagnóstico e/ou tratamento seja revelada (National Cancer Institute, 2006).

Haverá possibilidade de conclusão?

O presente artigo não tem a intenção de esgotar o assunto, extremamente polêmico. No entanto, alguns caminhos podem ser apontados, na tentativa de diminuir as angústias levantadas com a testagem genética dos portadores de suscetibilidade aumentada ao câncer de mama:

- garantir o direito de fazer o teste àqueles que mais precisam (famílias sob risco).
- oferecer aconselhamento adequado pré e pós-teste (equipe multidisciplinar).
- assegurar o acesso às medidas de detecção precoce e profiláticas.
- garantir o sigilo e a confidencialidade dos resultados dos exames genéticos.
- lutar contra a discriminação.
- pesquisar exaustivamente medidas profiláticas mais seguras e eficazes. A terapia gênica pode ser uma alternativa no futuro, capaz de, inclusive, eliminar ou minimizar consideravelmente muitos dos dilemas aqui apontados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMENDOLA, L.C.B.; VIEIRA, R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, Rio de Janeiro, v. 51, n. 4, p. 325-330, 2005.

BORGES-OSÓRIO, M.R.; ROBISON, W.M. **Genética humana**. 2. ed. Porto Alegre: Artmed, 2001.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer-INCA. **Estimativas de câncer: câncer de mama**. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/index.asp?link=conteudoview.asp&ID=5>> Acesso em: 19 mar. 2006.

CLAES, E. et al. Surveillance behavior and prophylactic surgery after predictive testing for hereditary breast/ovarian cancer. **Behavioral Medicine**, v. 31, n. 3, p. 93-105, 2005.

D'ANGICOURT-CANNING, L. Genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer: responsibility and choice. **Qualitative Health Research**, v. 16, n. 1, p. 97-118, 2006.

DI PIETRO, M.L.; GIULI, A.; SPAGNOLO, A.G. Ethical implications of predictive DNA testing for hereditary breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 15, Suplement 1, p. i65-i170, 2004.

LYNCH, E.L. et al. "Câncer in the family" and genetic testing: implications for life insurance.

The Medical Journal of Australia, v. 179, n. 9, p. 480-483, 2003.

MACDONALD, D. et al. Health beliefs of women with and without breast cancer seeking genetic cancer risk assessment. **Cancer Nursing**, Philadelphia, v. 28, n. 5, p. 372-379, 2005.

NATIONAL CANCER INSTITUTE. **PQD cancer information summaries**: genetics of breast and ovarian cancer. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/genetics/breast-and-ovarian/healthprofessional/allpages>> Acesso em: 10 mar. 2006.

*Recebido em 10 de janeiro de 2006
Aprovado em 21 de fevereiro de 2006*