



**OS SEGUROS
DE SAÚDE PRIVADOS
NO CONTEXTO DO SISTEMA
DE SAÚDE PORTUGUÊS**

**OS SEGUROS
DE SAÚDE PRIVADOS
NO CONTEXTO DO SISTEMA
DE SAÚDE PORTUGUÊS**

INTRODUÇÃO

01

-

**OS SEGUROS DE SAÚDE
PRIVADOS NO CONTEXTO DO
SISTEMA DE SAÚDE
PORTUGUÊS**

02

-

**A MODERNA GENÉTICA
DE DOENÇAS:
PREVISIBILIDADE DO RISCO**

03

-

**O RELEVO DA ÉTICA
E DA INFORMAÇÃO
NA RELAÇÃO CIDADÃO,
MÉDICO, SEGURADORA**

04

-

**CARACTERIZAÇÃO DO
ESTÁDIO DE INOVAÇÃO
TECNOLÓGICA EM SAÚDE
EM PORTUGAL**

05

-

**DEPENDÊNCIA:
O FINANCIAMENTO DOS
CUSTOS E O CONTRIBUTO
DA ACTIVIDADE SEGURADORA**

06

INTRODUÇÃO

PEDRO SEIXAS VALE



Pensar o futuro do Sistema Nacional de Saúde em Portugal é uma exigência dos cidadãos portugueses e uma obrigação cívica e profissional de todos aqueles que têm hoje responsabilidade na arquitectura, no financiamento e na operacionalidade desse sistema.

A saúde é uma das maiores preocupações dos cidadãos nas sociedades modernas, justificando uma acrescida contribuição directa e indirecta da sua parte para encontrar os níveis de prestação de serviços por si considerados adequados, ou, no mínimo, possíveis.

Associada a esta preocupação e a este dispêndio financeiro está cada vez mais a procura de um nível de qualidade na prestação de cuidados de saúde, bem como o princípio da liberdade de escolha.

Os países ocidentais responderam de formas muito diferentes a esta necessidade e a este direito de um nível de protecção de saúde, mas caminhando sempre num sentido da universalidade desse direito. Nalguns casos, de forma “gratuita” (casos dos designados serviços nacionais de saúde) com financiamento indirecto via impostos e muitas vezes complementado e suplementado por despesas individuais e seguros privados. Noutros casos, via os seguros sociais funcionando numa base de contribuição directa por parte do cidadão e também eventualmente complementado por despesas individuais e seguros privados.

Se no âmbito – universal – e no financiamento – impostos ou contribuições – há uma certa transparência para o cidadão comum, já o modelo de prestação de serviços de saúde tem imensas diferenças sejam na natureza/origem – pública, privada e sócia l–, seja no tipo – hospitalização, ambulatório, serviços continuados, meios de diagnóstico, medicamentos, – seja ainda no tipo de valências das estruturas físicas, na regulação, ou nos modelos de gestão – centralizada, descentralizada – e em muitos outros aspectos.

Também nós seguradores pensamos que temos um papel a desempenhar no nosso Sistema Nacional de Saúde. Fizemos uma inserção muito rápida neste sistema a partir do meio dos anos 90 em consequência do modelo de financiamento e das prestações que oferecemos ao cidadão português. Hoje, cerca de 2 milhões de pessoas têm um seguro de saúde.

INTRODUÇÃO

PEDRO SEIXAS VALE



Esta actuação teve em consideração o direito constitucional de acesso à prestação pública de serviços de saúde, via Serviço Nacional de Saúde, de forma universal, geral e gratuita.

Universal porque dirigida à generalidade dos cidadãos; geral por abranger todos os serviços públicos de saúde e todos os domínios e cuidados médicos; gratuito (ou tendencialmente) porque os cidadãos têm direito a este serviço sem qualquer encargo directo (com excepção das taxas moderadoras) dado que o seu financiamento se faz via impostos.

Donde, os objectivos das seguradoras foram permitir a melhor relação âmbito da prestação/preço, com elevados níveis de qualidade e de liberdade de escolha do prestador (total ou muito vasta).

Temos a noção que a nossa contribuição para o sistema nacional de saúde e para o bem estar do cidadão pode e deve evoluir nos aspectos qualitativos, com produtos mais abrangentes, uma segmentação de clientes mais elevada, um número de prestadores melhor seleccionados e de acordo com padrões de maior exigência, um apoio a desempenhar nos casos de dependência, uma melhoria da eficiência. Mas também no aspecto quantitativo, procurando elevar o nível de penetração dos seguros de saúde, isto é, cativando para o nosso modelo um maior número de cidadãos.

É dentro desta perspectiva de mudança futura que pedimos a pessoas, que reputamos de extraordinária competência, para efectuarem um conjunto de trabalhos que se enquadram no tema “Os Seguros de Saúde Privados no Contexto do Sistema de Saúde em Portugal”.

Procurou-se, metodologicamente, efectuar um trabalho mais compreensivo, a cargo da Professora Sofia Silva, do Centro de Estudos em Gestão e Economia Aplicada da Faculdade de Economia e Gestão da Universidade Católica Portuguesa do Porto, para que em primeiro lugar nos descrevesse, de forma detalhada, o Sistema Nacional de Saúde em Portugal e algumas diferentes experiências na Europa. Em seguida, nos desse a previsível evolução num horizonte longo (5–10 anos) e a possível inserção do sistema segurador nesse sistema.

Agregados a esta análise global, estão 4 trabalhos mais específicos mas também determinantes para o futuro do sistema de saúde em geral e para o nosso sector em particular.

Sem qualquer preocupação de hierarquia, são eles: a genética e a previsibilidade do risco a cargo dos Professores António Coutinho e Carlos Penha-Gonçalves do Instituto Gulbenkian da Ciência; o problema da informação e da gestão do risco pelos Professor João Lobo Antunes, da Faculdade de Medicina de Lisboa e Professora Maria do Céu Rueff, do Centro de Direito Biomédico da Faculdade de Direito de Coimbra; o estágio da inovação tecnológica em saúde em Portugal pelas Professoras Ana Pascoal e Sara Carrasqueiro da Faculdade de Eng^a da Universidade Católica Portuguesa em Lisboa; e o problema da dependência pelo Dr. Eugénio Ramos, Administrador da área de seguros do Grupo Caixa.

Temos a certeza que o conjunto de conhecimentos transmitidos serão bastante úteis para os seguradores, seus principais destinatários. Mas também para todos aqueles que têm a missão de procurar pensar e implementar um sistema Português de Saúde que melhor sirva os cidadãos.


É essa a nossa esperança.

E porque não dizê-lo, a nossa certeza.



Parte IV – Estudos temáticos

Para além do corpo principal do estudo, foram ainda desenvolvidos alguns trabalhos adicionais, sobre temáticas concretas com potencial impacto no desenvolvimento do sector segurador na área da Saúde, por especialistas de cada área.



**A MODERNA GENÉTICA
DE DOENÇAS:
PREVISIBILIDADE DO RISCO**

ANTÓNIO COUTINHO

**CARLOS
PENHA-GONÇALVES**

**INSTITUTO GULBENKIAN
DE CIÊNCIA**



ÍNDICE

1. Propósito.....	2
2. Genética: história e modernidade.....	2
3. Hereditariedade e a Natureza da variabilidade genética.....	4
4. Genética de doenças: doenças hereditárias.....	6
5. As doenças comuns de genética complexa.....	7
6. O falso maniqueísmo de genes "bons" (de resistência) e genes "maus" (de susceptibilidade)	9
7. A previsibilidade de doenças: estimação do risco genético	12
8. A utilização da informação genética e a saúde das populações e dos indivíduos (comportamentos).	14



1. Propósito

Sendo médicos-cientistas, o nosso objectivo neste curto trabalho não pode ser outro que o de tentar oferecer aos leitores e a especialistas de outras áreas uma visão, que queremos crítica e moderna, das possibilidades actuais e das perspectivas a curto prazo da genética de doenças. Não nos escusaremos, todavia, de emitir opinião sobre questões cuja análise possa vir a ser enriquecida pelos avanços da genética.

2. Genética: história e modernidade

A Biologia moderna foi fundada há exactamente 150 anos, com publicação da “Origem das Espécies” de Charles Darwin, tão justificada e efusivamente celebrada no ano corrente. Assim, a perspectiva evolutiva trouxe à Biologia um núcleo teórico, racional e coerente, que rapidamente se foi consolidando pelas constantes descobertas e observações que, todas, foram sublinhando a concordância da teoria com a realidade. Algumas décadas mais tarde, fundava-se a genética, trave mestra que estava ausente nas propostas de Darwin. A genética moderna foi fundada por Thomas Morgan, décadas após as observações de Mendel com cruzamentos de ervilhas-de-cheiro que tinham, entretanto, permanecido ignoradas. Utilizando a mosca do vinagre como sistema experimental, Morgan demonstrou que os genes – factores determinantes dos caracteres hereditários já estudados por Mendel – são entidades físicas localizadas nos cromossomas. A genética clássica, todavia, centrava-se no estudo dos “fenótipos”, as características visíveis ou mesmo quantificáveis, manifestações da natureza e variabilidade dos genes herdados de geração em geração. Só mais tarde, na década de 1950, foi demonstrado por Oswald Avery que o material genético, transmitido de pais a filhos nos cromossomas dos gâmetas é o ADN. Logo em seguida, James Watson e Francis Crick, em Cambridge, resolveram o problema central da estrutura do ADN, estabelecendo-o como a molécula “perfeita” para a conservação da informação genética na sua transmissão de geração em geração: assim, a “dupla hélice” é uma cópia de si própria, permitindo que, quando da sua duplicação, cada uma das duas metades sirva de “molde” para duas novas metades, refazendo assim duas moléculas de ADN em tudo idênticas à anterior, cada uma guardando metade da original. Ou seja, a estrutura do ADN aproxima-se de um “cristal periódico”, como o tinha imaginado Erwin Schrödinger no seu justamente famoso livro “O que é a vida”.

Na tentativa de descobrir as “outras leis da física” que permitiriam explicar as características dos seres vivos, Max Delbrück acabava de fundar a biologia molecular, e os seus colegas e discípulos no “grupo dos fagos” muito contribuíram no período que se seguiu. Nomeadamente, logo foram estabelecidos os mecanismos da transferência da informação dos genes para as proteínas, nomeadamente através do “código genético”: a chave de correspondência entre a sequência das quatro bases (A,C,T,G) no ADN e a natureza e ordem dos 20 aminoácidos que compõem as proteínas, ou seja, a base da correspondência entre o genótipo e o fenótipo. A ordenação específica das quatro bases no ADN em grupos de três codifica a natureza de cada aminoácido, enquanto que a sequência de tripletos no ADN determina a ordem dos aminoácidos nas proteínas (e assim, a sua estrutura primária). Mas só mais de 20 anos depois se tornou possível analisar o ADN dos genomas naturais, de bactérias, animais e plantas, e descrever as respectivas sequências. Transformado em assunto mediático, a sequenciação do genoma humano, marca um avanço tecnológico, que não científico, muito importante, já que se tornou possível analisar em detalhe e completamente, o conjunto das informações (genéticas) que fazem um homem ser homem e um eucalipto ser eucalipto. Tarefa gigantesca, se pensarmos que o genoma humano é uma



monótona sequência de quatro letras, que a ser escrita em letras maiúsculas numa só linha, chegaria de Lisboa a Nova York ! E sem qualquer indicação precisa de onde começa ou acaba cada gene, um deserto sem sentido aparente, um livro incompreensível, não fora a perícia tecnológica dos tempos modernos. Nos últimos anos, foi acumulada uma enormíssima quantidade de informação sobre as sequências completas dos genomas de uma grande variedade de organismos, desde vírus e bactérias, aos animais usados como modelos de laboratório, mas também dos animais domésticos e alguns selvagens, às plantas, aos primatas e ao homem, incluindo de alguns organismos que já não existem, mas nos dão preciosas indicações sobre as origens do Homem. Tal informação é tão vasta e tão rapidamente produzida que existe hoje um número crescente de investigadores que se dedicam, não a produzir mais informação, mas a procurar respostas às suas perguntas na informação que já está disponível. Este processo, baseado na bio-informática e na biologia computacional, por vezes designado como "data mining" terá certamente um papel importante na investigação das bases genéticas das doenças nos próximos anos, à medida que se forem acumulando as sequências de genomas humanos. Assim, o progresso tecnológico muito rápido tem também contribuído para baixar dramaticamente os custos de sequenciação, a tal ponto que, nas sociedades mais afluentes se tornou possível a sequenciação "privada" de genomas inteiros e que não será surpreendente num futuro próximo que o doente saia da consulta com uma prescrição para a sequenciação de um elevado número de genes. O que fora um projecto colectivo de centenas de milhões de dólares (a primeira sequência completa do genoma humano), pode fazer-se agora em poucos dias em laboratórios privados. Tal não deixará de ter uma importância capital no próximo futuro, nomeadamente para todas as implicações sociais e socioeconómicas da genética de susceptibilidade/resistência às doenças humanas. Do ponto de vista da investigação médica, tal acumulação de dados de sequência é muito desejável, mas só será útil se for disponibilizada a toda a comunidade médico-científica na forma de bases de dados de acesso aberto, que incluam também a informação clínica relevante, evidentemente sem a identificação dos indivíduos. Neste sentido, o estado, os prestadores de cuidados de saúde públicos e privados, os seguradores, partilham uma grande responsabilidade e terão um papel muito importante a desempenhar no progresso do conhecimento e das possibilidades de intervenção preventiva e curativa.

Em resumo, a partir dos anos 80 tornou-se finalmente possível estudar os genótipos e relacioná-los com os fenótipos, entretanto observáveis por muitos outros métodos que a simples descrição dos caracteres visíveis. Este exercício de "mapear" os fenótipos a um genótipo particular ocupa hoje boa parte dos esforços dos biólogos e dos médicos-cientistas e está agora reforçado pelas enormes capacidades de sequenciação do DNA. De facto, poder-se-ia dizer que apenas conseguimos resolver a parte mais fácil deste enorme "puzzle": resta compreender muito da essência da diferenciação celular (um organismo humano, por exemplo, contém centenas de tipos celulares distintos, desempenhando diversas funções, todos com o mesmo genoma, mas cada um exprimindo selectivamente subgrupos específicos de genes), bem como o processo de "leitura" das informações no genoma do ovo para que este se desenvolva num organismo adulto, capaz de se reproduzir. Esta é a biologia do desenvolvimento, que estuda, nomeadamente, a génese das formas das células, dos órgãos e dos corpos, adaptados como estão às funções que desempenham nos organismos e aos seus "modos de vida". Será pertinente lembrar que, classicamente, os geneticistas tendem a ignorar a fisiologia, ou seja, o conjunto de mecanismos e interacções moleculares e celulares que asseguram todas as funções de um ser vivo e que medeiam, precisamente, esse mapeamento do genoma às características fenotípicas. Esta tendência está hoje em nítido recuo, já que todos nos damos conta que a fisiologia dos organismos é,



justamente, o que mais necessário nos é para podermos eventualmente compreender a patologia e intervir nas doenças, quer no seu tratamento, quer na sua prevenção.

A genética moderna é hoje uma disciplina que engloba várias áreas científicas incluindo a biologia molecular, a bio-informática, a estatística genética e a genética das populações, e está focada, medicamente, na identificação de genes que causam doenças, enquanto nos seus aspectos mais fundamentais se alarga ao "mapeamento genótipo-fenótipo". Deve dizer-se, todavia, que as limitações actuais ao progresso do nosso conhecimento das doenças dizem sobretudo respeito à caracterização dos fenótipos, nomeadamente à fisiologia das interacções moleculares e sistémicas, e não tanto à caracterização dos genes. De facto, é hoje possível sequenciar inteiramente um genoma humano por cerca de 10.000 dólares e, como vimos acima, espera-se que este custo venha a ser consideravelmente reduzido nos próximos anos. Ou seja, a tecnologia que permite conhecer toda a constituição genética de um indivíduo está cada vez mais acessível e esse tipo de análise tornar-se-á trivial nos próximos anos. No entanto essa análise só adquire valor e significado para a biomedicina e mesmo para cada indivíduo (do ponto de vista médico) se for associada a fenótipos, sejam doenças ou outras características, transformando-se então de dados de sequência em informação genética. É precisamente nesta área que o nosso conhecimento ainda é limitado, embora se encontre em franca progressão. Mais ainda que no passado, a fisiologia é esse terreno entre o genótipo e o fenótipo que importa agora preencher rapidamente. Donde as enormes esperanças que hoje depositamos na contribuição da fisiopatologia humana ao progresso da genética, já que os médicos estão particularmente bem equipados, em formação específica e em "meios de diagnóstico", para o fazer. Do ponto de vista mais fundamental, a nova disciplina que estuda a evolução do desenvolvimento embrionário ("evo-devo") promete por outro lado, trazer um novo fôlego à genética moderna.

3. Hereditariedade e a Natureza da variabilidade genética

A vida só "aconteceu" uma vez na história deste planeta, emergente da "original soup" ou chegada em cometas ou asteroides de outros locais do Universo. Estimativas sólidas sugerem que a história da vida na Terra tem cerca de 3.500 milhões de anos, ou seja, os genomas actuais, todos os genomas actuais, têm uma origem comum e têm vindo a evoluir desde há 3.500 milhões de anos. Cada espécie de seres vivos tem o seu genoma-tipo, distinto de todas as outras espécies, tanto mais distinto quanto mais antiga foi a separação das espécies que se compararam. Por exemplo, o genoma humano ainda é muito semelhante ao dos outros primatas, pois a separação do homem dos chimpanzés, gorilas e orangotangos data de uns 6 milhões de anos apenas. Sem esta tremenda conservação da informação genética a vida não seria simplesmente possível, já que os novos organismos não herdariam o que tanto tempo levou a acumular nos genomas dos progenitores: as características que lhes permitem viver adaptados ao ambiente em que se encontram. Mais, um certo número de "famílias de genes", provavelmente as de maior importância para o processo da vida, mantiveram-se quase inalteráveis ao longo de todo este tempo quase infinito, ainda hoje muito semelhantes em bactérias, animais e plantas.

Mas a definição de ser vivo não inclui apenas a conservação da informação genética que é passada de geração em geração: como recentemente discutido em detalhe (Teotónio e Coutinho, 2008) a genética da vida inclui ainda a possibilidade de variação no material genético herdado. Ou seja, se a conservação da informação fosse perfeita, a possibilidade de evolução simplesmente não existiria. A cópia do ADN de cada geração não é



absolutamente perfeita, mas a ocorrência de erros (mutações) tem uma taxa muito baixa. Naturalmente, algumas destas mutações alteram genes de tal maneira que eles perdem, parcial ou totalmente, a sua capacidade funcional, deixando de codificar uma proteína necessária à fisiologia do organismo. Estas são as mutações deletérias, responsáveis, nomeadamente, pelas doenças hereditárias convencionais (ver abaixo). Outras mutações, todavia, são benéficas, ao melhorar o funcionamento do gene ou da proteína correspondente, nas funções que têm a desempenhar; estas mutações dão, naturalmente, vantagem competitiva aos indivíduos que as "sofreram" e tendem a ser conservadas no genoma de geração em geração. Mais, em razão das vantagens reprodutivas que trazem aos indivíduos "portadores", tais mutações benéficas acabam por se "fixar" e aumentar progressivamente de frequência na população, na medida em que o ambiente continue a ser compatível com tais vantagens competitivas. Enfim a maioria das novas mutações são "neutras", ou seja, não têm consequências funcionais directas, pelo menos nos ambientes em que se encontram os seus portadores. Em suma, numa dada população de organismos vivos da mesma espécie, cada gene poderá existir em várias formas ou "variantes" que os especialistas designam por "alelos". Para um certo número de genes, ainda não se conhecem formas variantes, alélicas, para outros já se identificaram uma mão-cheia, enquanto que outros genes mostram uma enorme variação nas populações com dezenas ou mesmo centenas de alelos na população. Existem alelos (evolutivamente) muito antigos, outros que se "fixaram" há relativamente pouco tempo, existem alelos de alta frequência, que estão presentes numa alta percentagem de todos os indivíduos (por exemplo, acima de 30%) e alelos de baixa frequência (por exemplo abaixo de 0,01%). Naturalmente, como as frequências das variações genéticas têm a haver com as vantagens (ou desvantagens) que cada gene oferece para a sobrevivência e reprodução em determinado ambiente, é de esperar que as frequências de alelos sejam diferentes em populações de indivíduos, nomeadamente humanos, que vivem em ambientes distintos. De facto, as frequências alélicas de muitos genes são distintas entre populações caucasianas, africanas ou orientais, por exemplo. Onde também se conclui que, a variabilidade genética representa um reservatório de possibilidades para a espécie: ou seja, quanto mais variável, mais possibilidades a espécie terá de se adaptar com sucesso a novos ambientes. Ao contrário do que pensavam os defensores da superioridade das raças "puras", estas são as mais vulneráveis, de facto as mais pobres. Numa outra escala, a vantagem da "diversidade" pode mesmo ser observada a nível individual, os indivíduos "heterozigotos" (que têm dois alelos distintos num determinado gene, herdados um de cada progenitor) são, frequentemente mais robustos que os correspondentes "homozigotos". Ou seja, como a Biologia não cessa de nos mostrar, a diversidade é a nossa grande riqueza.

Assim, no que respeita ao nosso tema, quando lemos ou ouvimos dizer que este ou aquele gene é responsável por uma determinada doença, ou que transmite susceptibilidade ou resistência a uma outra qualquer enfermidade, não devemos pensar que aquele gene - que, por exemplo, codifica uma proteína como um factor de coagulação do sangue, está invariavelmente associado a essa doença. Ao contrário, na grande maioria dos indivíduos, tal gene é responsável pela normalidade, ou seja esse gene codifica correctamente a proteína normal, capaz de promover a coagulação do sangue em condições fisiológicas. O que devemos compreender é que existe variabilidade de cada gene nas populações da mesma espécie. Se o genoma humano contém cerca de 30.000 genes, caracterizados por uma determinada "sequência-tipo", cada um deles existe nas populações em "variedades" distintas, caracterizadas por pequenas alterações na sequência-tipo. Cada uma destas variantes ou alelos terá uma só, ou umas poucas diferenças da sequência-tipo, e regra geral, para cada gene existem na população uma mão cheia - não mais - de variantes alélicas. Em alguns casos excepcionais, o número de variantes alélicas é muito grande,



como por exemplo nos genes que determinam a identidade molecular dos indivíduos (os genes de histocompatibilidade que tão importantes são para o sucesso das transplantações de órgãos).

Como vimos acima, as variantes genéticas têm como origem mutações, erros de leitura na duplicação do ADN, que acontecem a uma taxa relativamente baixa mas sempre presente (da ordem de um erro em cada mil milhões de bases de ADN copiadas). Quando estas mutações ocorrem na formação das células sexuais podem dar origem a novos indivíduos que serão portadores da nova mutação que se torna hereditária (passando de pais a filhos) e pode ir progressivamente fixando-se na população. Quando as mutações ocorrem noutras células (que não as sexuais), então não são hereditárias, mas podem originar formas esporádicas de doença como é o caso de muitos cancros, que são doenças genéticas quase sempre não hereditárias. Em muitos casos, mas não em todos, a alteração na sequência do gene tem consequências funcionais e se tal alteração destrói o gene e se torna incompatível com a vida ou a reprodução, será rapidamente eliminada da população. Nem todas as mutações, todavia, são deletérias: a uma taxa que foi recentemente calculada a cerca de 1%, as mutações têm um efeito benéfico: ou seja, a nova variante do gene é mais apropriada para a sobrevivência e/ou reprodução do portador no ambiente em que encontra. Não podemos esquecer, todavia, que na enormíssima complexidade dos genomas e dos ambientes e respectivas interações, variantes genéticas que podem ser favoráveis em determinadas circunstâncias, podem igualmente revelar-se prejudiciais em outras circunstâncias. Ou seja, como veremos abaixo, certos alelos podem ser "protectores" em relação a determinadas doenças, mas simultaneamente "genes de susceptibilidade" em outras. Este ponto é crucial, nomeadamente na estimativa de riscos de doenças: invariavelmente, poder-se-ia talvez dizer, uma qualquer tipagem genética pode ser simultaneamente considerada "de risco aumentado" ou "de risco diminuído", tudo dependendo da enfermidade considerada (e da sua frequência), bem como do "estilo de vida" do indivíduo em questão.

4. Genética de doenças: doenças hereditárias

Nos últimos anos, o estudo das bases genéticas das doenças veio revolucionar a medicina. Sabemos hoje que ninguém adoece por acaso. Se tal era evidente desde o início do Século XX no que respeita a doenças infecciosas, e um pouco mais tarde, também para doenças resultantes de deficiências alimentares (vitaminas) ou de agressões biológicas ambientais, esta conclusão foi "revolucionária" no que respeita a todas as outras doenças. Mais, sabemos hoje que, mesmo as doenças infecciosas e as "intoxicações", ou pelo menos a sua gravidade, estão largamente dependentes de factores genéticos que determinam uma susceptibilidade/resistência específica para cada doença em particular.

Assim, ao longo de décadas, o conhecimento e estudo das doenças genéticas estavam limitados àquelas situações patológicas em que a doença era provocada pela mal-função ou pela ausência completa de um só gene (doenças monogénicas). Tais doenças hereditárias, como a hemofilia, a "doença dos pèzinhos" ou a mucoviscidose, têm uma hereditariedade e uma patogénese simples. Naturalmente, estas doenças terão também, eventualmente, uma terapêutica racionalmente simples, por difícil que possa ser a tecnologia que nos permite substituir o gene defeituoso ou as células que o expressam, por um gene ou células normais. De resto, nesta área da investigação biomédica, os esforços de investigação recentes têm-se centrado sobretudo na tecnologia da terapia génica ou da terapia por células estaminais tecidulares, necessárias, conforme os casos, ao tratamento da situação.



Apesar dos progressos significativos nestas áreas, a terapia mesmo quando tem êxito, corrige "apenas" a doença do indivíduo em questão, sem prevenir a possibilidade que tal indivíduo transmita aos seus descendentes a mesma doença de que sofre. Ou seja, nestes casos de genes "anormais", deficientes, não-funcionais ou patogénicos, os testes pré-natais representam a única, mas magnífica possibilidade que nos oferece a medicina actual, de podermos antecipadamente e durante a vida embrionária determinar se um indivíduo é portador de determinada mutação e que portanto será portador da doença associada a essa mutação.

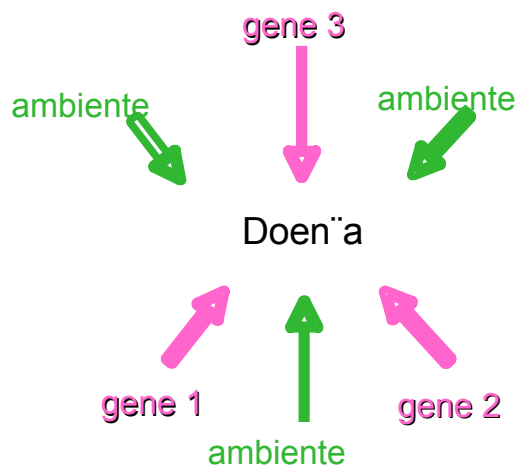
Nestes casos, a tipagem genética constitui o diagnóstico definitivo, mas tem ainda carácter preditivo, ou seja, permite prever o desenvolvimento da doença antes da sua manifestação, em todos os casos em que a doença não se manifesta à nascença mas a uma idade mais tardia. Assim, muitas destas doenças hereditárias monogénicas manifestam-se tardiamente mas invariável e sistematicamente em todos os indivíduos, por vezes com graus de severidade que são exclusivamente determinados pela natureza da mutação (aqui a sequenciação permite também prever, em parte pelo menos, a gravidade da manifestação). Em alguns casos, este conhecimento permite ainda o aconselhamento ao doente no sentido de evitar factores ambientais desencadeantes do processo patogénico. Algumas doenças hereditárias monogénicas, por outro lado, apresentam uma grande variabilidade na severidade da sua manifestação e na idade do início dos sintomas. Este pode ser o caso mesmo em situações em que a mesma mutação está em causa, ou seja, quando o gene responsável está alterado precisamente da mesma maneira entre os indivíduos que têm manifestações de severidade e início variáveis. Ainda que estas situações estejam ainda longe de perfeitamente estudadas e os respectivos mecanismos genéticos e moleculares esclarecidos, existe já evidência que nos permite concluir que a variabilidade nas manifestações de doenças hereditárias monogénicas causadas pela mesma mutação, estará dependente de outros genes no genoma dos portadores. Estes genes "modificadores" parecem ser em número elevado, à semelhança do que veremos abaixo para a genética das doenças "complexas". Ou seja, mesmo as doenças hereditárias monogénicas por mutações deletérias, são hoje estudadas no contexto da "genética complexa", quer dizer, a manifestação de todas as doenças terá sempre a haver com as interacções entre muitos genes e o respectivo resultado das influências ambientais.

5. As doenças comuns de genética complexa

Na esmagadora maioria das doenças que são comuns na população (isto é atingem mais de 0.1% da população) o componente genético é contribuído não por um só factor genético, mas por uma multiplicidade de factores genéticos. Mais que isso, habitualmente existe também uma panóplia de factores ambientais que contribuem para que o potencial genético se revele como doença. É por esta razão que as doenças mais comuns, que dependem da interacção entre múltiplos factores genéticos e não genéticos são classificadas como "multifactoriais".



Herança multifactorial

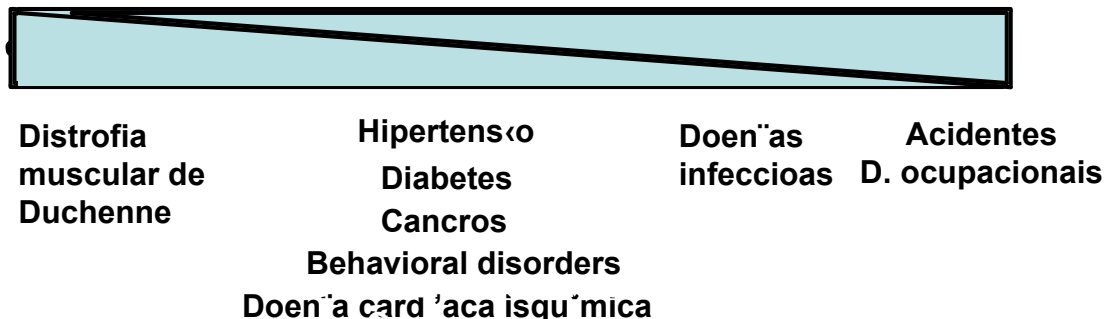


Mais de 60% da população é afectada por doenças multifactoriais ao longo da vida

Os desafios que se põem à caracterização destas doenças situam-se em dois planos. Por um lado, a identificação dos factores genéticos e não genéticos (ambientais) de susceptibilidade; por outro lado, a descrição das interacções entre factores genéticos e com os factores ambientais que determinam o desenvolvimento da doença. A genética moderna já proporciona instrumentos tecnológicos e científicos para resolver a parte do problema que se refere à identificação de variantes genéticas que conferem uma maior propensão para as doenças comuns, como a diabetes, o cancro, as doenças cardiovasculares, a obesidade, as doenças autoimunes, etc. Trata-se aqui de um campo da ciência biomédica em franca progressão e que nos próximos anos continuará a vencer os desafios de identificar os genes envolvidos nas doenças que mais preocupações causam à nossa sociedade. A identificação epidemiológica dos factores ambientais que influenciam uma determinada doença é mais difícil de obter, mas já têm sido intensamente estudados os impactos de factores ambientais ligados, por exemplo, à dieta e aos estilos de vida sedentários, bem como ao consumo de tabaco e de álcool. É reconhecido que os factores ambientais condicionam a manifestação do nosso potencial genético. O papel dos factores ambientais é particularmente relevante no caso das doenças multifactoriais modificando o risco conferido pela predisposição genética, tendo um significado muito reduzido no caso das doenças hereditárias monogénicas, como vimos acima.



As doenças na escala genética/ ambiente



No entanto, um desafio que se tem mantido quase inexplorado é o campo das interações entre os diferentes genes de susceptibilidade a uma doença e entre esses genes e os factores ambientais que a influenciam. Muito pouco está explicitado sobre o modo como estas interações ocorrem, confrontando-nos ainda hoje com um quase completo desconhecimento acerca do seu impacto sobre o risco de doença. A identificação e a descrição da natureza destas interações é um passo essencial para entendermos os mecanismos biológicos subjacentes a estas doenças - este é um campo onde ainda há um muito longo caminho a percorrer.

No contexto da presente discussão, talvez a noção mais fundamental a sublinhar é a de que, nas doenças multifactoriais ou poligénicas, o facto de ser portador de um ou mais genes associados a uma susceptibilidade aumentada a determinada doença, não garante, longe disso, que o portador virá a desenvolver essa doença. Ou seja, se o negócio dos seguros se baseia na noção de risco (eventualidades possíveis mas não certas), a genética moderna não vem, de forma alguma, “acabar com o negócio” ao prever com segurança a ocorrência das doenças. O que a genética moderna já faz, e fá-lo-á com uma precisão cada vez maior, é a de quantificar para cada indivíduo o “risco relativo”, face à incidência de uma determinada doença na população geral (vêr abaixo) que esse indivíduo com uma determinada composição genética venha a desenvolver essa doença. Em resumo, a genética poderá vir a contribuir uma maior clarificação e precisão na estimativa dos riscos, para vantagem de segurados e seguradores. Mais, a genética poderá certamente, e esta é uma das grandes esperanças para o futuro, promover os “estilos de vida” que impeçam ou retardem o desenvolvimento das doenças, de novo com vantagens para ambos os lados.

6. O falso maniqueísmo de genes “bons” (de resistência) e genes “maus” (de susceptibilidade)

Seria de esperar que o processo adaptativo da evolução natural, que lenta mas continuamente promove a sobrevivência e reprodução dos indivíduos que melhor se enquadram no ambiente em que estão, resultasse na diminuição da frequência dos indivíduos doentes na população e conseqüentemente das variantes genéticas subjacentes aquela doença. Ora, todos os alelos conhecidos que promovem a susceptibilidade a doenças multifactoriais existem em frequências relativamente altas, alguns mesmo a frequências muito elevadas, na população. Por exemplo, o primeiro destes genes que foi identificado (um gene do Complexo Major de Histocompatibilidade que está tão intimamente associado a uma reumática doença grave que atinge indivíduos jovens, em idade

A MODERNA GENÉTICA DE DOENÇAS: PREVISIBILIDADE DO RISCO

ANTÓNIO COUTINHO e CARLOS PENHA-GONÇALVES



reprodutiva - a espondilartrite anquilopoiética, que se tornou um critério diagnóstico desta doença) existe na população europeia a uma frequência superior a 20% ! Esta aparente violação das regras de selecção natural tem uma explicação óbvia: o mesmo alelo terá certamente efeitos positivos (benéficos) para uma variedade de outras doenças ou funções muito relevantes para a sobrevivência e a reprodução, de maneira que os seus efeitos positivos compensam os negativos (deletérios). Todavia e por enquanto, não é ainda completamente claro que pressões selectivas e que efeitos benéficos proporcionaram as altas frequências em que estas variantes habitualmente se encontram.

Este equilíbrio entre ganhos e perdas era já conhecido para genes portadores de mutações "deletérias", directamente causadoras de doenças de cariz monogénico. Por exemplo, mutações da hemoglobina - a proteína que no homem "enche" os glóbulos vermelhos do sangue e transporta o oxigénio aos tecidos, podem causar anemias graves, com consequências muito negativas para a "performance" física dos indivíduos portadores, para a sua sobrevivência e reprodução. Em determinadas regiões do globo, todavia, algumas destas mutações são mantidas em frequências muito elevadas nas populações. Acontece que nessas regiões, a malária (doença infecciosa crónica provocada por um parasita que infecta e destrói os glóbulos vermelhos) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade. Para além dos cerca de 1% de mortes em fase aguda, sobretudo em crianças, a malária na sua fase crónica é um factor pesadíssimo de doença, nomeadamente por via de induzir uma anemia crónica que pode ser muito grave. Ora, descobriu-se há já muitos anos que as mutações da hemoglobina conferem uma protecção relativa à malária, nomeadamente, dificultando a infecção dos glóbulos vermelhos e reduzindo a severidade os sintomas. Ou seja, numa região onde a malária é endémica, é "menos mau" ter a mutação que causa anemia do que estar em alto risco de contrair malária severa que tem muitas vezes tem efeitos letais e sistematicamente debilitantes.

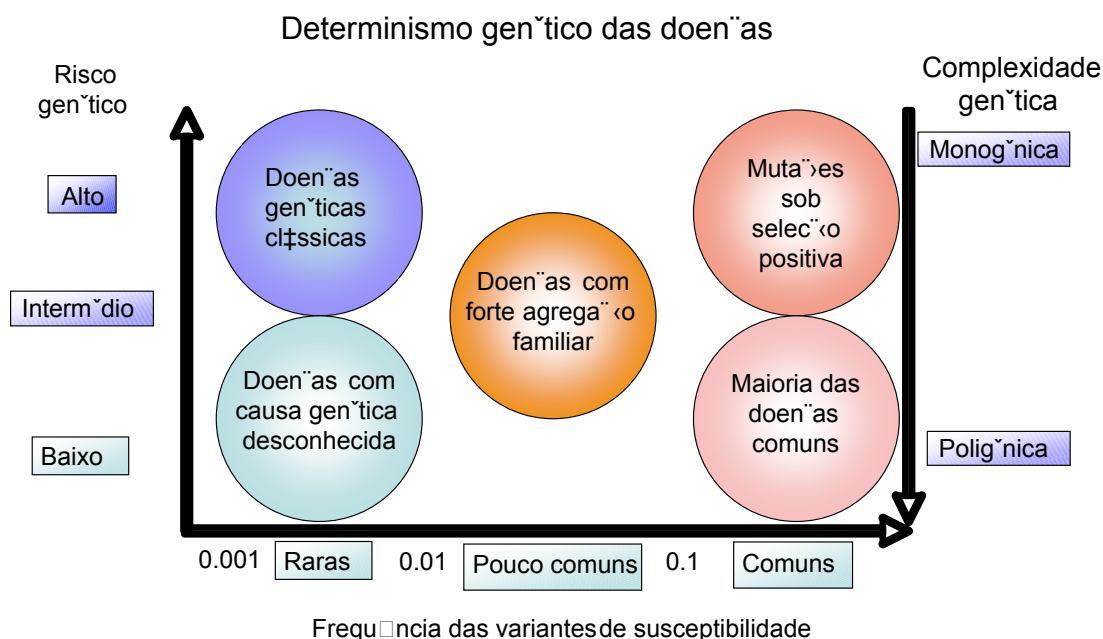
Assim, a compreensão dos mecanismos que mantém as variantes genéticas associadas a doenças nas populações humanas é relativamente fácil de entender no caso de variantes que só por si têm um marcado efeito protector ou benéfico no individuo portador. Todavia, no caso de variantes genéticas que conferem susceptibilidade a doenças de cariz marcadamente poligénico, torna-se mais difícil de estudar e explicitar o racional da sua persistência. Assim, na quase totalidade dos casos desconhecem-se as razões biológicas pelas quais são mantidas em alta frequência as variantes genéticas que estão associadas a doenças poligénicas, algumas graves e incapacitantes. Será fácil perceber que as variantes genéticas que conferem susceptibilidade a doenças que se revelam depois de atingida a maturidade reprodutiva, e particularmente no caso das doenças geriátricas, não estejam sujeitas à pressão da selecção natural. Contudo, no caso de doenças que se declaram nas fases infantil e juvenil e que levam à morte, como é o caso da diabetes tipo 1 insulino-dependente, de que existem registos que remontam ao Antigo Egipto, persiste o desafio de compreender a razão pela qual as variantes genéticas de susceptibilidade a estas doenças atingem nos nossos dias tão altas frequências nas populações humanas. À luz das leis da selecção natural e na ausência de um conhecimento detalhado da genealogia genética das populações humanas, não resta outra opção de que presumir que as variantes genéticas que estão associadas às doenças mais comuns também têm efeitos benéficos para o ser humano no contexto dos habitats que historicamente tem ocupado.

A MODERNA GENÉTICA DE DOENÇAS: PREVISIBILIDADE DO RISCO

ANTÓNIO COUTINHO e CARLOS PENHA-GONÇALVES



De uma perspectiva populacional as variantes genéticas associadas a doenças fazem parte da herança genética que a espécie humana tem coligido ao longo da sua evolução e que lhe tem permitido sobreviver e estabelecer-se nos mais variados ambientes do nosso planeta. É nesta perspectiva que se equacionam as doenças comuns sugerindo-se que, ao contrário das doenças raras, o componente genético das doenças comuns deve corresponder as variantes genéticas, comuns na população, e cujos efeitos são fortemente influenciados por factores ambientais. Em consequência, o determinismo genético das doenças comuns é relativamente baixo tornando difícil o cálculo do risco de contrair doença apenas com base em dados genéticos.



Para o assunto que interessa a esta discussão, nomeadamente, as implicações da moderna genética de doenças para as questões de seguros, este aspecto não deixa de ser do maior interesse e de ter implicações sérias sobre as atitudes a tomar. Assim, se os seguros de saúde vierem alguma vez a ser específicos de cada doença (ou seja, o segurado protege-se exclusivamente contra a possibilidade de vir a contrair uma determinada doença - como, por exemplo, a espondilartrite anquilopoiética) ou um grupo de doenças, é evidente que uma tipagem positiva para os alelos de susceptibilidade a essa doença, representa um risco aumentado, e o segurador poderá exigir uma contribuição mais elevada. Neste caso, seria exactamente o facto de ser portador de genes de susceptibilidade que teria levado o segurado a procurar o tal seguro. Ao invés, na medida em que os seguros de saúde continuem a contemplar todas as doenças, a tipagem genética de um determinado alelo de susceptibilidade a uma doença poderá, como acabámos de ver, representar resistência a variadas outras doenças, quiçá mais debilitantes ou de tratamento mais caro e prolongado. Neste caso, seria de esperar que, em aparente paradoxo, o segurador baixasse a contribuição exigida ao segurado. Em resumo, se podemos já hoje estimar o risco aumentado do desenvolvimento de uma determinada doença, não podemos ainda estimar, longe disso, o impacto global de uma constituição genética específica na resistência ou susceptibilidade a todas as doenças, como são feitos hoje em dia os seguros de saúde.



Neste contexto, vale talvez a pena lembrar que um certo número de trabalhos têm vindo a aparecer sobre a genética da longevidade. Se alguma coisa se avançou que poderá ter implicações para as questões dos seguros de vida, é importante sublinhar que tais estudos se têm concentrado em comunidades relativamente homogéneas e, sobretudo, expostas a “estilos de vida” e ambientes muito especiais. Ou seja, fica ainda por determinar o papel diferencial da genética e do ambiente nestes casos.

7. A previsibilidade de doenças: estimacão do risco genético

Estima-se que as doenças cardiovasculares, o cancro e a diabetes sejam responsáveis 7 em cada 10 mortes nos Estados Unidos e este panorama não será muito diferente nos países europeus. Tal como as doenças raras estas doenças comuns também exibem agregacão familiar, ou seja ocorrem mais numas famílias que noutras, o que revela a sua natureza genética. Assim a história familiar pode proporcionar informacão importante sobre o risco de doença numa determinada família. Mas será possível prever quem na família contrairá ou não determinada doença? E como se obtém essa informacão?

O risco é fácil de calcular para doenças raras de cariz monogénico em que é conhecida a mutacão causal. Mas as doenças comuns resultam de uma combinacão de efeitos de múltiplos factores genéticos e ambientais o que torna difícil prever se um indivíduo herdará ou não a doença. Uma das razões para isto é que o número de genes que contribui para uma dada doença poligénica não é conhecido, sendo este o actual panorama para a esmagadora maioria das doenças genéticas. Por outro lado, para algumas doenças os factores ambientais podem fazer variar fortemente o risco de um indivíduo. A natureza poligénica das doenças comuns implica que o seu padrão hereditário seja variável e complexo, ou seja, o facto de um indivíduo ser portador da doença não implica necessariamente que os seus filhos a tenham. Em termos práticos isto implica que o risco pode ser estimado mas não pode ser calculado com exactidão.

Um método para estimar risco consiste em usar informacão familiar para atribuir um indivíduo a um grupo de baixo, médio ou alto risco. Isto faz-se comparando a historia familiar de um indivíduo com dados coligidos em grandes famílias afectadas pela mesma doença. As pessoas em cada grupo de risco partilham características que se correlacionam com uma certa probabilidade de desenvolver a doença. O estabelecimento destas correlaçoes implica a caracterizacão detalhada de um apreciável número de famílias que servem de modelo para classificar os níveis de risco.

O método que recentemente se tornou muito popular consiste em prever o risco genético de doenças comuns com base na análise de variantes genéticas e tomando como referência estudos de genéticos que associam determinadas variantes genéticas a determinada doença. Esta possibilidade gerou um mercado de análise genética em que o consumidor pode directamente obter um teste genético e estimativas de risco genético (“Direct To Consumer genetic testing”) sem que haja intermediaçao médica ou de serviços de saúde. Estas estimativas devem ser tomadas com extrema precauçao.

O projecto do genoma humano terminado em 2003, a finalizacão do projecto HapMap Internacional e o desenvolvimento de métodos de análise de variantes genéticas (conhecidos como métodos de genotipagem), que permitem analisar 500.000 variantes genéticas numa amostra de DNA de um dado indivíduo, trouxeram uma verdadeira revolucão à genética das doenças comuns. Uma onda de descobertas usando estudos de

A MODERNA GENÉTICA DE DOENÇAS: PREVISIBILIDADE DO RISCO

ANTÓNIO COUTINHO e CARLOS PENHA-GONÇALVES



genotipagem à escala genómica (“genome-wide studies”) em mais de 40 doenças e fenótipos humanos levaram à identificação de variantes genéticas que são comuns na população que conferem risco genético para diferentes doenças.

É certo que a existência de testes altamente preditivos da predisposição genética para doenças importantes teria um grande impacto clínico, social e económico. Contudo, a vasta maioria das variantes de risco que têm sido identificadas para as doenças comuns conferem individualmente um risco relativo acrescido muito reduzido. Tipicamente uma pessoa portadora de uma “variante de risco” tem apenas 1,1 a 1,5 vezes o risco de contrair doença que tem uma pessoa na população geral (ou seja se a prevalência de uma doença na população geral for 1%, quem tem uma variante genética de risco terá um risco de 1,1% a 1,5% de contrair a doença). Mesmo quando se combinam várias variantes de risco de uma doença, o risco combinado tem baixo valor preditivo.

Existe um argumento em favor da utilização destas análises preditivas, já que a obtenção desta informação ainda que incompleta seria melhor que a ausência de informação. Mas haverá razões para não começar a fazer, desde já, testes genéticos para as variantes genéticas cuja associação com a susceptibilidade a determinada doença está já estabelecida? A resposta está na variabilidade das estimativas de risco que conseguimos fazer actualmente. As variantes genéticas que conferem os riscos relativos mais altos são, por razões estatísticas, as primeiras a ser identificadas nos estudos de associação genética. No entanto, é perturbador que, regra geral, o conjunto as variantes genéticas já descobertas como factores associados a uma doença representem uma pequena fracção do componente genético dessa doença. Esta situação sugere que ainda existirão muitas variantes genéticas por identificar.

Do ponto de vista científico gostaríamos de saber quantas variantes de risco estarão ainda por descobrir para uma dada doença. Na perspectiva clínica e de política de saúde seria interessante saber até que ponto o conhecimento já disponível é útil para estimar risco genético, tendo em consideração a informação adicional que provavelmente será obtida nos próximos anos. Existe a percepção de que as actuais estimativas de risco, apenas baseadas nas associações genéticas já estabelecidas, irão provavelmente sofrer alterações substanciais nos próximos anos. Assim, estima-se que mais de 7% dos indivíduos que actualmente seriam classificados com um risco de contrair uma dada doença 3x superior à mediana da população, terão na verdade um risco inferior à mediana quando a componente genética dessa doença for mais extensivamente conhecida. À medida que forem conhecidas mais variantes genéticas associadas a uma doença, mais reduzida será a diferença entre o risco estimado e o risco real. A estimativa de risco genético poderá ser importante, mas existem outros factores que devem ser igualmente considerados no que diz respeito ao interesse clínico de um teste genético, nomeadamente os valores preditivos positivos e negativos dos testes, o custo/benefício das intervenções associadas ao teste e o conhecimento das correlações que liguem as variantes genéticas testadas a melhores resultados das intervenções clínicas.

O ciclo da descoberta de variantes de risco de doenças comuns está provavelmente ainda em estadios muito imaturos para poder produzir estimativas de risco genético estáveis para a maioria das doenças. As estimativas de risco que são baseadas na combinação das variantes de risco já conhecidas terão de ser revistas à medida que novas variantes vão sendo associadas a uma dada doença. As actuais estimativas são indicadores pobres de risco quer em termos absolutos quer comparando com as estimativas que poderão ser feitas daqui a 3 ou 4 anos quando houver informação sobre mais variantes genéticas associadas



às doenças. Ou seja, actualmente poderá ser prematuro testar indivíduos para a herança de susceptibilidade a doenças apenas com base em variantes comuns de risco, mas esta situação pode alterar-se muito significativamente a muito curto prazo.

À medida que o nosso conhecimento da componente genética das doenças vai sendo mais abrangente, a estimação do risco ganhará estabilidade progressiva. Estimativas de risco mais estáveis irão permitir equacionar a utilidade dos testes genéticos em cada doença e levantarão a necessidade de fazer recomendações e proporcionar aconselhamento médico às pessoas cujo risco atingir valores elevados em relação à média da população.

8. A utilização da informação genética e a saúde das populações e dos indivíduos (comportamentos).

A possibilidade de que os testes genéticos preditivos sejam generalizados tem levantado o receio de que possam resultar em discriminação genética por exemplo no acesso ao emprego e aos seguros. Independentemente do valor e qualidade preditiva das estimativas genéticas serem actualmente limitadas, há um receio que os resultados dos testes genéticos possa ser utilizados pelas seguradoras para condicionar o acesso aos seguros.

Os defensores da utilização da informação genética em seguros de vida e de saúde, referem que a utilização de informação genética é já uma prática corrente uma vez que é bem aceite a recolha de informação sobre a história familiar dos segurados. Argumenta-se mesmo que os segurados poderão ser beneficiados se tiverem um teste negativo quando têm história familiar de doença e mesmo quando tiverem um teste positivo que poderão não ver agravado o preço se a história familiar já considerou o risco de doença. Mais ainda, existe o argumento que, de acordo com o princípio do mutualismo que está subjacente ao contrato de seguro, a disponibilização de toda a informação relevante para cálculo do risco favorece o regime de boa fé em que o contrato deve ser celebrado. Se a informação de um teste genético positivo não for disponibilizada poderá haver a tentativa de obter seguros de grande valor a um preço favorável, que seria assim obtido com base em informação que não é partilhada com a seguradora.

Existe no entanto uma forte corrente de opinião pública que é adversa à utilização de informação genética pela indústria de seguros (e pelas entidades empregadoras) e percebe-a como discriminatória, conflituante com direitos humanos e reminiscente de eugenismo, a presunção de que as seguradoras reclamem o direito ao acesso a informação genética. Esta corrente de opinião defende que os testes genéticos não devam ser usados a não ser em casos de apólice de valor excepcionalmente elevado e nas situações em que fique demonstrado que a não utilização de testes genéticos põe em causa a estabilidade financeira do mercado de seguros.

Para resolver o dilema genética-seguros há três abordagens que têm sido seguidas:

(1) Proibição legislativa: que proíbe as seguradoras de obter informação genética sobre os seus potenciais segurados. Esta proibição pode ter vários âmbitos e por exemplo apenas abranger testes genéticos passados ou efectuados com outros objectivos que não o de celebrar o seguro. No entanto, este regime de excepção sobre a informação genética pode aumentar o estigma sobre as doenças genéticas e sobre os testes genéticos.



(2) Moratória: em que a limitação de utilização de informação genética para fins de contratar seguros é uma iniciativa das próprias seguradoras (com apoio dos governos). O âmbito da moratória é variável de país para país. Em alguns casos, as seguradoras auto-limitam-se nos pedidos de testes genéticos dos potenciais segurados enquanto noutros casos os resultados de testes genéticos feitos antes dos pedidos de seguro não são exigidos. Algumas moratórias têm um tecto a partir do qual a protecção da informação genética não é aplicável, enquanto outras apenas protegem informação genética derivada da investigação mas dão acesso a resultados de testes clínicos. Esta solução temporária permite que as seguradoras avaliem o valor estatístico dos testes genéticos antes que sejam tomadas decisões mais definitivas sobre este assunto. Do ponto de vista das relações públicas a moratória permite que a indústria seguradora dê uma imagem de sensibilidade em relação às preocupações do público.

(3) Status Quo: esta abordagem deixa à indústria decidir que informação genética será relevante para o seguro de vida ou de saúde. Assume-se que o mercado competitivo prevenirá discriminação indevida e que as seguradoras ainda não estão a pedir ou a usar resultados de testes genéticos, pelo que haveria sempre a possibilidade que algumas seguradoras não exigissem testes genéticos. Esta opção não leva em consideração a ansiedade do público em relação à utilização da informação genética pelas seguradoras.

Actualmente é pouco claro até que ponto e em que circunstâncias a inclusão de informação genética na avaliação de risco poderá constituir em si uma barreira para a obtenção de seguros, e a percepção pública desta situação cria uma ansiedade em relação aos testes genéticos. A grande evolução da genética das doenças a que assistimos na última década foi propulsionada pela expectativa de que fossem desenvolvidas terapêuticas direccionadas a efeitos genéticos que especificamente contribuem para uma doença, como por exemplo a diabetes ou o cancro. Foi neste contexto que se desenvolveu o conceito de medicina personalizada. Todavia, se houver a percepção que os seguros podem negar cobertura com base em testes genéticos, pode desenvolver-se uma aversão aos testes genéticos que na prática impedirá o acesso a estes benefícios, tornando todo o esforço científico inglório ao nível dos benefícios para a saúde dos cidadãos. Na verdade, começam a multiplicar-se os exemplos em que os cidadãos preferem a ignorância genética quando pressentem que a informação genética pode ter consequências para os seus seguros. Por exemplo, na Austrália um estudo de famílias com cancro do cólon, concluiu que 50% dos participantes declinou o teste genético devido às possíveis implicações para os seguros. Ou seja, o receio de que haja discriminação genética (por parte das seguradoras), afecta a decisão pessoal de aceder a testes genéticos que potencialmente podem salvar a vida.

Em países em que o sistema de saúde tem um carácter universal, se o recurso à discriminação genética levar à aversão pelos testes genéticos, poderá representar um significativo encargo em cuidados de saúde que poderiam ser evitados pela aplicação de medidas preventivas. Advoga-se em muitos países que deverá ser assegurado que não seja acessível às seguradoras a informação genética relativa a testes genéticos que tenham sido efectuados para fins diagnósticos ou no contexto da participações em estudos de investigação. Por outro lado, também se questiona se a introdução de discriminação genética na actividade seguradora mutualista não poderá ter um efeito negativo na apetência do consumidor para adquirir seguros de saúde (principalmente se houver um sistema de saúde universal).

A utilização apropriada da informação genética é um tema candente nas sociedades ocidentais cuja resolução não se anuncia próxima. Em todo o caso, a possibilidade de que a

A MODERNA GENÉTICA DE DOENÇAS: PREVISIBILIDADE DO RISCO

ANTÓNIO COUTINHO e CARLOS PENHA-GONÇALVES



utilização da informação genética (por exemplo pelas seguradoras) possa resultar em discriminação genética, poderá acarretar a consequência indesejável e paradoxal de que toda a revolução científica a que assistimos na genética das doenças não possa servir o seu objectivo principal de beneficiar a saúde dos cidadãos. Na configuração social actual, não deixa de ser oportuno constatar o verdadeiro interesse que as companhias de seguros passaram a ter no desenvolvimento desta área da investigação médica. Por muitas razões louváveis, será assim de esperar que as seguradoras venham a investir seriamente na investigação da genética de doenças.



Notas Biográficas dos Autores



António Coutinho

Director, Instituto Gulbenkian de Ciência

Professor Catedrático Convidado de Imunologia, Faculdade de Medicina de Lisboa

António Coutinho received his MD from Lisbon Medical School (1970), and his PhD in Medical Microbiology from the Karolinska Institute in Stockholm (1974), where he became Associate Professor in Immunology (1974); he has been Professor and Head of the Department of Immunology at Umeå University Medical School (1979-84), elected Professor of General Pathology at the University of Geneva (1982), and appointed Professor of Immunology at Lund University (1987), having held positions at the Basel Institute for Immunology, in Switzerland (Member, 1975-1979) and at the Swedish Medical Research Council (Special Investigator, 1978). From 1982 to 1998, António Coutinho was at the Pasteur Institute in Paris, where he was Professor, Research Director at the CNRS (1980-2008) and Head of the Immunobiology Unit (1982-98), and of the Immunology Department (1991-4). He has become Director of Advanced Studies at the Gulbenkian Institute in 1991, where he launched and conducted, from 1993 to 2000, the Gulbenkian PhD Programme in Biology and Medicine. In 1998, he was appointed the Institute's Director, where he was responsible for the "Laboratoire Européen Associé" to the CNRS (France) (1999-2005) and for the Portuguese Research Council (FCT) Unit on "Genetics and Development of Natural Tolerance" (2000-2008). In 2002, he was appointed "Professor Catedrático Convidado" of Immunology, at the Lisbon University Medical School.

His scientific and educational activity has been distinguished with prizes (Fernstromska Priset, Sweden, 1981; FEBS Anniversary Prize, 1982; Premio Gulbenkian de Ciência e Tecnologia, Portugal, 1987; Prix Behring-Metchnikoff, France, 1990; Prix Lacassagne du College de France, 1995; Prémio da Universidade de Lisboa, 2007), and honors [Comendador da Ordem do Cruzeiro do Sul, Brasil, 1998; Chevalier de la Légion d'Honneur, France, 2001; Placa de Homenagem da Sociedade Brasileira de Imunologia, 2002; Grande Oficial da Ordem do Infante D. Henrique, Portugal, 2003].



Carlos Augusto Gomes Barbosa da Penha-Gonçaves

Graus Académicos:

Agregação em Ciências Biológicas, Universidade de Lisboa, 2007.

Doutoramento em Imunobiologia, Universidade de Umeå, Suécia, 1999.

Mestrado em Biologia Molecular, Universidade Nova de Lisboa, 1992.

Licenciatura em Medicina Veterinária, Faculdade de Medicina Veterinária, Universidade Técnica de Lisboa, 1984.

Percurso de investigação:

Desde 2002: Investigador Principal e Chefe da Unidade de Genomas do Instituto Gulbenkian de Ciência, Lisboa.

2000-2002: Investigador convidado no Cambridge Institute for Medical Research, University of Cambridge, Reino Unido.

1998- 2000: Investigador convidado no Instituto Gulbenkian de Ciência, Lisboa.

1993-1997: Estudante de doutoramento no Cell and Molecular Biology Department, Umeå University, Suécia.

Programa de investigação:

Os interesses de investigação centram-se no estudo de mecanismos celulares e moleculares que conferem susceptibilidade às doenças auto-imunes ou resistência às doenças infecciosas.

A estratégia para abordar estes temas consiste em investigar fenótipos imunológicos celulares e moleculares relevantes para cada um dos processos biológicos em estudo, e identificar determinantes genéticos que controlam os fenótipos de interesse. Estes factores genéticos são por regra identificados primeiro em modelos murinos e são depois pesquisados e avaliados em populações humanas. Esta abordagem desenvolve-se em quatro campos de investigação distintos mas convergentes: imunologia celular e molecular, genética clássica e molecular, estatística genética e bio-informática.



Concepção e paginação
Zincodesign

Impressão e acabamentos
Ondagrafe

Depósito Legal nº
301861/09

Nº de exemplares
500

NOVEMBRO 2009

associação
portuguesa de
seguradores **aps**

**Associação Portuguesa
de Seguradores**

Rua Rodrigo da Fonseca, 41
1250-190 Lisboa

t . (+ 351) 213 848 100

f . (+ 351) 213 831 422

apseguradores@apseguradores.pt
www.apseguradores.pt