

## O que é Normal Considerado no Contexto da Genetização da Civilização Ocidental ?

John M. Opitz

Professor de Pediatria e Genética Humana, Universidade de Utah; Escola de Medicina, Salt Lake City, Utah e professor universitário de Humanidades Médicas, Universidade do Estado de Montana - Bozeman, Montana, USA

*Geneticização é uma preocupação sempre crescente com as partes anormais ou potencialmente anormais de nós mesmos, e o temor que possam, prejudicialmente, afetar nossa saúde ou nossa qualidade de vida e a de nossos filhos. A crescente conscientização das populações "modernas" quanto à quantidade absoluta de genes que podem "causar" doenças ou a morte é responsável por uma perspectiva de vida que apropriadamente pode ser chamada de genomania - a qual tem o potencial de se tornar a obsessão ocidental preponderante. O primeiro efeito da "revolução" da biologia molecular é a grave minimização da pesquisa clínica. Provavelmente, centenas de anormalidades de cromossomos submicroscópicos esperam para ser descobertas através de novos métodos moleculares de correlação clínica.*

UNITERMOS - Geneticização, genomania, eugenicização, genética clínica

### Introdução

Parece apenas justo que preceda minha discussão com algumas notas pessoais com vistas a ajudar a me localizar no contexto das questões e expor, desde o início, as experiências e preconceitos que trago a esta discussão.

Natural da Alemanha e há muito tempo cidadão dos Estados Unidos, tenho desenvolvido a perspectiva de um cives mundi com especial preocupação com a história da "desumanidade do homem para com o homem", particularmente aquela baseada em argumentos de interesse nacional ou racial. Antes e depois da Segunda Guerra Mundial morei por um breve período em Nuremberg, "die Stadt der Reichsparteitage", onde minha mãe ajudou a preparar e a traduzir para o inglês a apresentação da promotoria dos Julgamentos de Crimes de Guerra. Nesse local, aliás, após a conclusão do julgamento dos médicos nazistas ("*Der Nürnberger Arzteprozess, Fall I der sogenannten Nachfolgeprozesse*") foi elaborado, para a profissão médica, o famoso Código de Nuremberg.

Como há já 40 anos detenho forte interesse em biologia do desenvolvimento (1), procuro combinar minha formação em zoologia com o treinamento em pediatria, objetivando alcançar uma melhor perspectiva sobre as relações entre a evolução e o desenvolvimento, conhecendo e respeitando o fato de que todos os organismos vivos, inclusive os humanos, estão relacionados e são interdependentes em uma frágil e vulnerável teia de vida, terra, ar, luz e água - da qual devemos ser guardiões responsáveis.

Como geneticista clínico, tendo cuidado de cerca de milhares de pacientes, fetos e famílias por mais de 30 anos, estou comprometido, acima de qualquer coisa, com a primazia dos direitos do paciente a assistência, respeito, autonomia, integridade e autodeterminação. Pacientes esses que, durante toda a minha carreira, têm sido meus mais importantes professores e uma fonte inesgotável de dignidade perante a morte, aborto, malformação, infortúnio e sofrimento de longa duração.

Durante a trajetória de meu trabalho nesse campo, fui privilegiado em tornar-me fundador do American Board and American College of Medical Genetics, do Centro de Genética Clínica de Wisconsin, Universidade de Wisconsin, do departamento de Genética Médica do Hospital Shodair, em Helena, e do Programa de Genética Médica do Estado de Montana. Uma das

principais causas do fortalecimento desse programa foi o fato de que durante todo o tempo em que com ele estive envolvido tivemos contato com praticamente todos os profissionais atuantes científica e academicamente em genética médica de todo o mundo, através da editoria do American Journal of Medical Genetics. conseqüentemente, falo do assunto da genética médica ou genética clínica sob a perspectiva de um médico, administrador, lobista legislativo, membro do corpo docente de universidade e estudante-pesquisador clínico.

Como humanista, sou apaixonadamente comprometido com todas essas manifestações do pensamento e do espírito nas instituições musicais, artísticas e humanistas da civilização ocidental que, através dos séculos, têm dado especial significado à vida humana e ajudado a redimir seu sofrimento, especialmente aquele adquirido inocentemente.

Como eticista, participei durante muitos anos como membro do Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos, da Faculdade de Medicina da universidade de Wisconsin, e sei, através de experiências de primeira mão, quão difícil é avaliar os temas muito problemáticos relativos a ética com a expectativa de propor decisões do tipo sim ou não. No início da década de 70, participei, juntamente com vários colegas, eticistas, filósofos, teólogos e pessoas leigas, de ações que levavam à população geral de vários locais do Estado de Montana uma intensa discussão sobre questões éticas na medicina, especialmente na genética, sob o patrocínio do Comitê de Humanidades de Montana.

Como alguém que viveu de perto os horrores da guerra, um pai que perdeu um filho, um médico que sentou-se ao lado do leito de muitas crianças gravemente enfermas ou moribundas, um patologista fetal que realizou autópsias em milhares de fetos e crianças de pais aflitos, estou dolorosamente convencido da finitude da vida, mas também sei que sem esperança, sem compromisso com o bem-estar da humanidade, sem amor e sem um sorriso de alegria a vida pode ser uma morte viva.

Finalmente, como alguém cuja simples sobrevivência dependeu tão freqüente e substancialmente da bondade de outrem, sei, no mais profundo âmago de meu ser, que a generosidade desinteressada e corajosa é uma das maiores virtudes humanas.

### **O que significa "Geneticização"?**

O termo neo é originalmente meu. Não sei quando nem onde surgiu, mas recentemente Hubbard (2) o caracterizou como "pensando em nós mesmos como 'relatórios' de nossos genes" - uma individualização dos conceitos de saúde/doença. Entretanto, acho que o termo significa mais do que isso. Particularmente, gostaria de sugerir a geneticização como um conceito cultural originário da biologia, introduzido na medicina e, mais recentemente, à consciência social da maior parte da civilização ocidental. Essa palavra reflete, em sua essência, uma sempre crescente preocupação com as partes anormais ou potencialmente anormais de nós mesmos, e o medo de que isso possa, ao contrário, afetar nossa saúde ou nossa qualidade de vida ou a de nossas crianças.

Na cultura ocidental, esse processo teve sua gênese no final da era medieval/início da Renascença, por intermédio do trabalho dos médicos anatomistas e cirurgiões. Eles demonstraram que, longe de constituir uma substância homogênea animada pelo espírito, os humanos, assim como os animais, compõem--se, comprovadamente, de diferentes partes. Mais tar-de, os anatomistas e embriologistas demonstraram que cada uma dessas partes tem uma origem pré--natal separada e uma integridade específica de desenvolvimento. Os patologistas pioneiros, como Morgagni, documentaram que cada parte poderia ser o "local e a causa" das enfermidades. A geneticização representa outra manifestação de um longo processo cultural ocidental pelo qual a alienação de nós mesmos como pessoas inteiras e nossas falhas em aceitar serenamente os processos e fenômenos da vida normal (como a dor, a aflição, a enfermidade, o aborto e a morte) tem sido acompanhada por uma demonstração internalizada das partes do corpo doentes ou potencialmente doentes, e por uma obsessão sobre o que fazer com elas. Os genes são considerados, nesse contexto, como partes um tanto misteriosas, mas muito concretas, de nós mesmos, capazes de predispor ou de causar um sem-número de danos físicos, funcionais, intelectuais e mentais de forma particularmente ameaçadora devido à percebida inevitabilidade determinista de seus efeitos. Efeitos esses que fazem com que, por exemplo, parentes próximos de pessoas com coréia Huntington (HC) sejam identificados, ou identifiquem a si mesmos, consciente ou inconscientemente, como

portadores do gene e como sendo "fadados" a desenvolver a doença, sem a mínima evidência de que de fato são portadores da mesma (3). As pessoas leigas, em geral, não possuem uma compreensão aprimorada sobre a natureza epigenética dos processos de desenvolvimento pré e pós-natal, nem do relacionamento probabilista e não determinista entre o gene mutante e o gene do resultado do desenvolvimento. Efetivamente, ter uma mutação HC confere uma alta probabilidade mas não a certeza absoluta de vir a desenvolver a doença. O comprovado pré-sintomático portador de um gene teme seu aparentemente inescapável efeito, sentindo-se sempre uma vítima sem esperança, que está além da ajuda humana e que tira pouca vantagem do fato de que a penetrabilidade da HC não é 100%, mesmo em idade avançada.

As populações ocidentais são particularmente suscetíveis de alarme (ou euforia) ao ouvir ou ler as últimas notícias ("avanços") sobre genética. Isso ocorre graças a uma precedente e longa tradição cultural de incorporar esses pronuncia-mentos, freqüentemente preliminares e incompreensíveis, a uma visão ou concepção específica de si mesmos como uma soma de partes potencialmente defeituosas e, hoje, potencialmente "consertáveis", e de tomar decisões concretas sobre o estilo de vida com base nessas percepções. Muito antes de existir a especialidade genética as pessoas tomavam decisões sobre casamentos, procriação ou continuação de gravidez com base nos riscos que percebiam em si mesmos de desenvolver ou transmitir problemas de saúde ou doenças hereditárias, avisavam seus filhos e filhas para "não fazer a seus filhos o que fiz a vocês", e elevavam ao status de mal hereditário muitos problemas de saúde total ou principalmente causados pelo meio ambiente.

Durante o século XIX e início do XX, a palavra hereditariedade encobriu uma variedade de "pecados" - inclusive muitas doenças sociais como miséria, "prostituição", ilegitimidade, criminalidade, "corrupção moral", alcoolismo, sífilis, deformidade e "depravação" em geral. Em minha própria família, a tuberculose foi "herdada" pelas últimas cinco gerações. Quando criança, ela me fez passar longo período em um sanatório, matou meu pai e afetou quase todos os parentes, inclusive alguns que casaram com membros da família. Porém, em 1882, quando Koch comprovou a causa infecciosa da tuberculose, a "sociedade" nunca recuou; o que foi herdado de fato foi uma "fraqueza ou predisposição constitucional" para a doença (a diátese inflamatório-exsudativa) tão poderosa quanto a natureza "hereditária" do organismo infeccioso tinha sido muito tempo antes (4,5). Essa tradição cultural teve uma forte influência sobre a medicina no início deste século e até o começo da década de 40, quando médi-cos interessados na constituição alegaram ser capazes de identificar numerosas "diáteses" - conceitos que surgiram na medicina grega (Galeno, possivelmente Hipócrates) mas que agora desapareceram da hodierna medicina, embora vivam na consciência cultural da sociedade. O aspecto probabilista do termo médico predisposição (diátese) tem pouco significado para as populações ocidentais. Elas têm uma visão muito mais determinista do desenvolvimento da doença, que as faz acreditar que a história de uma família torna a pessoa "fadada" a desenvolver câncer, ou loucura, ou hipertensão, e a única dúvida é quando se manifestará e com que intensidade. A crescente consciência das populações "modernas" quanto à quantidade absoluta de genes que podem "causar" doenças ou a morte é responsável por uma perspectiva de vida que pode ser chamada apropriadamente de genomania. Em um mundo crescentemente autocentrado, materialista e dividido, a genomania tem o potencial de tornar-se a obsessão ocidental preponderante, mais do que a guerra, a fome ou a pestilência jamais o foram em nossa consciência. Em um comentário perceptivo, Jonsen e cols. (6) comentaram sobre o grande número de futuros preocupados "não-pacientes", sadios, comprovados portadores de uma mutação genética deletéria, esperando que "o inevitável" aconteça, impotentes para fazer algo contra o "mal" que os espreita em seus organismos. A percepção anterior e a aceitação da inevitabilidade da doença e da morte como um atributo normal da vida, bem como viver com resignação e serenidade, estão, gradativamente, dando lugar ao desespero e a uma determinação de retardar o inevitável ao máximo possível e com o mínimo de dor possível, de qualquer maneira, incluindo charlatanismo, cura pela fé, transplante de órgãos, amputações profiláticas e doses maciças de tranquilizantes. O fato de existir a competência para realizar testes que comprovem a predisposição genética não significa que tais testes devam ser aplicados (afinal de contas, as pessoas têm o direito de não saber), e os médicos devem pensar duas vezes antes de sucumbir à pressão das empresas comerciais que mascateiam portadores ou testes prognósticos.

## Normalidade

Não há consenso no discurso biológico ou cultural com relação ao conceito de normalidade. A anormalidade de estrutura ou função, congênita ou desenvolvida pós-natal, é mais fácil de se caracterizar, isto é, a morte fetal, a malformação, o câncer, as doenças do corpo ou da mente, os riscos evidentes de transmissão de um defeito para os descendentes, etc. Nesse contexto, a normalidade é simplesmente a ausência de anormalidade, uma não-definição. (Johann) Carl Friedrich Gauss apresentou outra definição amplamente utilizada na genética como média da população, uma variável quanti-tativa com atributos estatísticos bastante conhecidos formando a base da genética galtoniana (humana) - em oposição à genética segregacionista/mendeliana. Os geneticistas demográficos podem acrescentar que os traços hereditários que não reduzem a saúde abaixo de um não são deletérios da perspectiva de uma espécie, embora os indivíduos possam ser prejudicados em uma ou outra parte ou função corporal não-reprodutiva. Os geneticistas demográficos têm também contribuído com uma fundamentação teórica valiosa pela observação de que a saúde ou a normalidade genética da população é, ou pode ser, uma função do grau de endogamia, e que o grau de aumento da morbidade e da mortalidade e de diminuição da saúde de uma população como uma função endogâmica é um valioso indicador da carga genética carregada por essa população. Os valores relativos dessa carga constituem um indicador sensível do número médio de genes deletérios ou de equivalentes genéticos carregados por pessoas de uma determinada população. Tais estudos têm demonstrado, ou tornaram isso provável, que todos nós carregamos alguns ou vários equivalentes deletérios/letais, uma intuição que sempre causa uma profunda impressão em pessoas leigas, estudantes e pacientes, impressão essa tão profunda e perturbadora como o fato de que a maioria dos seres humanos potenciais não chegam a nascer, mas são perdidos em vários estágios pré-natais como "óvulos condenados" (blighted ova), abortos espontâneos ou partas de natimortos. Assim, sob a perspectiva estatística, aqueles serem humanos que nascem sem qualquer defeito óbvio na forma ou na função não são normais, isto é, representativos de todas as concepções humanas de pré-natal. Portanto, a percepção do que constitui normalidade qualitativa ou quantitativa em humanos é condicionada pelas percepções ou valores culturais, bem como pelo relativo conhecimento ou ignorância sobre a biologia humana e pela tolerância geral de uma sociedade para com a variabilidade funcional ou desenvolvimentista. E são esses valores e essa tolerância, ou a falta dela, que levam ao objeto da eugenicização.

## Eugenicização

O termo eugenicização é um subconceito da geneticização e refere-se às respostas políticas e institucionais das sociedades que buscam a implementação de meios para lidar concretamente com temores genéticos reais ou percebidos - e para tornar esses meios disponíveis para os segmentos liberais de sociedades ou para sociedades inteiras. Ou seja, a eugenicização é a geneticização institucionalizada. A implicação benevolente dessa formulação é a natureza voluntária da interação especialista-população e a forma involuntária é condenada quase universal e acertadamente como "crimes eugênicos contra a humanidade". Assim, dado o contexto amplamente cultural de nossa visão de normal/anormal ou, mais precisamente, dos traços humanos desejáveis ou indesejáveis, como nós, profissionais, filósofos, eticistas, vamos moldar a discussão de forma a equilibrar o "direito" dos indivíduos à integridade de sua capacidade de tomar decisão versus a necessidade percebida de muitas famílias de interromper a gravidez de milhares de fetos suspeitos ou confirmados como sendo anormais do seu ponto de vista? Observe que enquanto em cada caso há o envolvimento de decisões individuais, de fato elas estão voltadas para segmentos inteiros da população, ou seja, para a maioria dos fetos com anencefalia/espinha bífida, síndrome de Down ou outras formas de aneuploidia, homocigoto, heterocigoto, ou hemizigoto por muitas mutações mendelianas, etc. E, embora eu seja um forte defensor do conceito de escolhas reprodutivas livres e informadas, feitas em sã consciência e com as melhores das intenções, não posso deixar de ver esses diversos fetos mortos como se fossem uma subpopulação minoritária, que se tornou vítima da concepção de que os fetos são potencialmente partes defeituosas da mãe, "consertáveis" por meio da remoção letal do corpo da mãe. É uma triste ironia que essas decisões normalmente angustiadas, tomadas a partir da perspectiva de uma "parte", sejam depois tão freqüentemente lamentadas, consciente ou inconscientemente, como a morte do "meu bebê".

No Japão, após um aborto terapêutico ou após uma perda espontânea, esse processo de luto e expiação é freqüentemente formalizado em uma cerimônia budista através da dedicação de uma pequena estátua de um Mizuko-Jizu em templos especialmente dedicados ao bem-estar espiritual dos bebês mortos e de seus pais.

Ao falar desses bebês terapeuticamente abortados, malformados e/ou anormais geneticamente como uma "minorias", não estou tentando ser provocativo ou confrontador, nem estou tentando auxiliar ou confortar aqueles que bombardeiam clínicas de aborto ou matam membros de seu estado a sangue frio. Mas sinto uma premente necessidade de apontar uma inexorável analogia com a história do que pode ser chamado de minorias "externas", por exemplo, norte-americanos nativos nos Estados Unidos nos séculos XVIII, XIX e XX ou os judeus na

Alemanha entre 1933 e 1945, e seu tratamento coletivo como partes defeituosas e, portanto, "consertáveis" através de sua remoção letal do corpo político do grupo populacional dominante. gostaria que tal tratamento das minorias (externas) fosse coisa do passado, mas as recentes histórias catastróficas da antiga Iugoslávia e algumas partes da Ásia e África demonstram que a intolerância e a brutalidade sádica ao lidar com diferenças humanas pode ocorrer em todos os países.

Nas palavras de Greenfield (7): "... não há indicativo mais claro de selvageria, desumanidade e civilização negligente do que os tipos de carnificina em massa e de descarte do ser humano como se fosse lixo que temos testemunhado em todas as partes do mundo nesses anos recentes".

O conceito de indivíduos como partes descartáveis foi colocado sob uma perspectiva eugênica, no início do mais violento de todos os séculos da história humana, por Sir Francis Galton (8), que concluiu suas memórias dizendo: "Os indivíduos parecem, para mim, rupturas parciais do oceano infinito da vida (...) revolvendo previamente principalmente (...) por meio da Seleção Natural, que alcançou o bem do todo com pouca consideração ao bem do indivíduo." É "precisamente o objetivo da Eugenia (...) substituir a Seleção Natural por outros processos que sejam mais compassivos e não menos eficientes".

A lei da República Popular da China sobre Saúde de Materna e Infantil, de 1995(9), encontra-se em linha direta com a filosofia de Galton ao ordenar a obrigatoriedade do exame pré-nupcial, quando revela: "doença genética de natureza grave que é considerada inadequada para ter filhos (...) os dois devem casar-se apenas se ambos concordarem em tomar precauções contraceptivas de longa duração ou fazer cirurgia de laqueadura para esterilização". De acordo com Bobrow, também é feita referência a "doenças mentais relevantes" como esquizofrenia ou psicose maníaco-depressiva. "A interrupção da gravidez deve ser aconselhada no caso de feto com uma doença ou um defeito genético de natureza séria" com ou sem o consentimento do(a) interessado(a), conforme contido no artigo 19: "Qualquer interrupção de gravidez ou aplicação de cirurgia de ligadura deverá ser realizada com o consentimento, por escrito, da pessoa interessada". A probabilidade de abusos, mesmo da mais bem intencionada institucionalização eugênica de uma perspectiva geral de vida, torna imperativo que todas as ações regulamentares, legislativas ou legais estejam sujeitas ao mais intenso e minucioso exame ético, preferencialmente por um painel internacional de especialistas no caso de legislações nacionais que potencialmente afetam milhões de indivíduos. Os governos envolvidos, como o da República Popular da China, podem protestar alegando violação da soberania; entretanto, quando uma opinião bem fundamentada de um painel internacional expressa unânime, grave preocupação, é provavelmente sensato manter inexorável o escrutínio internacional e a publicidade, de forma a permitir que o povo da nação em questão equilibre, finalmente, as leis de seu governo em uma norma mais humana, voluntária e, em geral, eticamente aceita.

### **O problema da alfabetização biológica**

Mencionei acima alguns problemas com o pronunciamento público de pesquisas sobre doenças genéticas e a ignorância que pode afetar as percepções sobre normalidade ou anormalidade. O principal problema, a meu ver, é que, com exceção dos especialistas, virtualmente ninguém, inclusive a maioria dos médicos, possui a alfabetização biológica, conforme denominado por John Moore, para discutir aspectos específicos ou gerais de uma

determinada questão genética com indivíduos ou famílias, de uma maneira assertiva e com o conhecimento necessário para responder suas questões, necessidades e preocupações mais urgentes e essenciais sob as perspectivas médicas, biológicas, sociais e culturais. Concordo com Moore (10) nos seguintes itens: 1) que a falta de alfabetização científica e cultural é uma fragilidade grave da civilização contemporânea, especialmente nos Estados Unidos; 2) que esse fato tem suas raízes nos currículos primário e secundário de nossos sistemas educacionais; 3) que para minimizar esse problema será necessário realizar uma significativa reforma em nossos sistemas educacionais; e 4) que é um importante fator impedir que os indivíduos compreendam "a diferença entre fé e ciência - um ponto fundamental que a maioria das escolas procura evitar".

Recentemente, Patricia Jacobs, do Laboratório Regional de Genética de Wessex, em Salisbury, Inglaterra, foi citada por Dickson (11) dizendo: "As pessoas supõem que as escolas médicas proporcionam uma excelente educação em genética para a próxima geração de médicos... infelizmente isso está longe da verdade; poucas escolas médicas incorporam o ensino da genética no currículo (...). Como resultado, vamos ter outra geração de médicos incapazes de enfrentar a revolução da genética, e isso também precisa ser tratado com urgência". O conhecimento da genética está avançando tão rapidamente que ninguém pode manter-se atualizado em todos os aspectos, exceto no seu próprio campo de interesse, e muito do que hoje é apresentado é amá-nhã ultrapassado pela aquisição de novos desenvolvimentos. Os fundamentos éticos da medicina não mudaram substancialmente pelos avanços na genética humana, e nem as imposições da comunicação efetiva e compassiva para com os pacientes sobre suas preocupações (em lugar da obsessão do médico com detalhes biológicos). O pensamento genético não é diferente do pensamento dos médicos que pesquisam as causas e predisposições, cascatas de eventos patogênicos e seu efetivo controle no melhor interesse dos pacientes e com sua participação consciente e voluntária. Tal perspectiva neo desumaniza ou "medicaliza" os indivíduos afetados ou predispostos em categorias de doenças, mas em vez disso os trata, primeiro e principalmente, como seres humanos compartilhando uma herança comum de nascimento, crescimento, enfermidade, mudança, necessidade de adaptar e amadurecer e ter fé nas verdades eternas do amor, da gentileza, da lealdade, da compaixão e entusiasmo para com a vida e suas ilimitadas possibilidades. Todos os seres humanos levam consigo alelos ou mutações genéticas deletérios, e não há algo como uma doença sem o envolvimento genético, para melhor ou para pior. É extremamente importante que os médicos aprendam que, a despeito da limitação desenvolvimentista ou da comum predisposição à doença genética, eles devem enfatizar a normalidade e a saúde do resto do corpo e, acima de tudo, da mente, que tornará possível aos indivíduos adotar uma atitude de saúde e cultivar hábitos saudáveis que irão ou poderão ir longe para melhorar ou prevenir o efeito ambiental deletério na predisposição genética. Um recente, e para mim um tanto assustador, desenvolvimento educacional tem sido a súbita facilidade de pessoas leigas facilmente disporem, através do computador, de amplas informações e bases de dados sobre doenças genéticas, com a consequência de que muitas delas, frustradas com a medicina, com a genética, ou com ambas tomando a iniciativa do diagnóstico em suas próprias mãos e educando a si mesmas em sua própria doença ou na de seus filhos. Em um caso recente, uma mãe que procedeu dessa maneira posteriormente procurou-me para discutir o prognóstico de seus dois garotos. Para mim, entretanto, tornou-se óbvio que, de fato, ela estava falando da síndrome X e não da Y, como - em decorrência das informações obtidas, mal interpretadas - havia se convencido. Essa situação propicia uma verdadeira e excelente oportunidade para os profissionais de genética e educadores disseminarem informações corretas em termos leigos e aceitarem o desafio de mantê-las atualizadas. Ressalte-se, no entanto, que tal desenvolvimento na comunicação de massa pode, de fato, constituir uma solução parcial para o problema da alfabetização e educação genética de médicos incapazes de manter contato com o progresso em todas as doenças e problemas de saúde de origem genética.

### **O futuro da genética clínica**

A geneticização da vida ocidental vai colocar demandas inéditas por serviços no sistema médico, primeiramente no campo da genética médica clínica, mas basicamente em toda a medicina, desde os clínicos de família interpretando resultados anormais de exames de recém-nascidos a pais ansiosos até médicos generalistas/hematólogos que lidam com talassemias no povo Hmong, atualmente vivendo em Missoula, Montana ou Mioneapólis, Minnesota.

A medicina está pronta para esse desafio? Só posso falar pela genética médica e pediátrica; porém, com base nas minhas experiências em uma universidade e em um ambiente secundário rural de assistência, suspeito que a medicina, no momento, está tão despreparada para a revolução molecular na biologia como estava para a era do microrganismo há um século. Tenho a impressão de que, em geral, os pediatras possuem um melhor "sentimento" para com a medicina constitucional do que a maioria dos outros especialistas - e que provavelmente essa seja uma boa razão para sua preponderância no campo da genética clínica.

Entretanto, a genética clínica está sob um certo, e sua condição atual, pelo menos nos Estados Unidos, pode ser ameaçadora à vida. A genética clínica é um ramo extremamente trabalhoso da medicina e não pode funcionar sem uma biblioteca dispendiosa e um eficiente suporte de informática. Ela raramente gera, em remuneração e reembolsos de terceiros, sequer a metade do orçamento de tal unidade, e os geneticistas clínicos são geralmente considerados como os parias fiscais de qualquer unidade, divisão, departamento ou qualquer outra organização, como por exemplo uma escola médica. Os geneticistas clínicos são sobrecarregados com enormes obrigações clínicas, consultam virtualmente todos os serviços do hospital - mais especialmente a pediatria e a UTI para recém-nascidos - e vêem durante o decorrer do ano centenas de pacientes na clínica genética, nos serviços de diagnóstico pré-natal e de patologia fetal, em postos de saúde ou clínicas especializadas, nas instituições ou escolas para retardados mentais, etc. Eles lecionam para estudantes de medicina, para plantonistas, estudantes de graduação, de pós-doutorado e outros grupos acima mencionados. Muitos têm obrigações clínicas adicionais em departamentos "da casa", tais como a pediatria e obstetrícia, onde podem ter que realizar rodízios durante muitas semanas ou meses por ano. Assim, como um grupo, eles são excessivamente sobrecarregados de trabalho, freqüentemente ganham pouco, raramente alcançam o reconhecimento, promoção e nomeações adequadas por seus anos de serviço e vasta experiência, e ainda sofrem ignomínias por não publicarem o suficiente ou por publicarem revisões ou relatos de casos ao invés de "ciência sólida", que, hoje em dia, significa principalmente biologia molecular. As bolsas de estudo destinadas à pesquisa demandam muito tempo e esforço e afastam o clínico qualificado das enfermarias do hospital; os geneticistas clínicos estão em particular desvantagem na obtenção dessas bolsas, uma vez que seus trabalhos não são, nem de longe, tão atraentes para as agências financiadoras quanto o trabalho desenvolvido por seus colegas da ciência básica. De fato, em nível federal, não há virtualmente dinheiro disponível para pesquisa clínica. Aqueles que tentarem fazer as duas coisas, ou seja, trabalho clínico e molecular, freqüentemente vivem vidas esquizofrênicas e frenéticas, ficando ainda vulneráveis à feroz competição no campo da biologia molecular - e freqüentemente tornam-se vítimas da segregação e da paranóia. Maddox (12,13) afirmou: "Mas isso [competitividade no campo] tem também sacrificado grande quantidade de colegas pós-doutorandos no altar das realizações. Parece uma perda de talento jovem que a vida acadêmica devesse ser tão esmagadora intelectualmente (...). A civilidade tem sido outra vítima da competitividade, especialmente nos Estados Unidos". A despeito de seus melhores esforços, muitos administradores não os consideram nem "peixe nem ave" e continuam uma mais ou menos aberta política de discriminação da genética clínica ou especificamente de seus praticantes.

Eu (e aqui posso representar uma minoria de geneticistas clínicos) percebo a criação da "dismorfologia" como uma ameaça adicional à unidade e integridade da genética clínica. Nenhum dos "dismorfologistas" que tenho entrevistado me deu idêntica definição de sua especialidade, e tenho sentido que esse é um termo substituto dos antigos termos "sindromologista" ou "teratologista clínico", ou seja, especialistas que estudam predominantemente a malformação de fetos e de crianças/adultos. Visto que isso deve, conseqüente-mente, envolver também o estudo das causas da(s) malformação(ões), eles estão, por definição, praticando a genética clínica, e pode-se ser levado a imaginar o porquê da necessidade de distinção. Tendo sido envolvido (alguns podem ser tentados a dizer "enrascado") nessa controvérsia, desde sua origem em Madison, em 1964, tenho fortes suspeitas de que o desenvolvimento da "dismorfologia" representa uma necessidade política de autonomia administrativa por parte de alguns geneticistas pediatras, principalmente dos Estados Unidos, o que colocaria em evidência sua aparentemente única especialidade, em oposição à dos seus colegas mais voltados para os ramos mais teóricos ou laboratoriais da biologia do desenvolvimento. Em seu sentido literal, o termo

"dismorfologia" significa "morfologia ruim", destacando, de forma não intencional, que esse é mais do que um argumento semântico. Um cisma entre a genética clínica e a dismorfologia trará as conseqüências mais desastrosas para ambas; um precursor disso é o fato de que, com crescente freqüência e impaciência, os médicos que encaminham os pacientes me dizem: "Não preciso de um geneticista, encaminhe-me a um (bom) dismorfologista. "

Méhes K., em uma argumentação apaixonada em defesa da genética médica, para não renunciar a sua herança de métodos clássicos "na era da genética molecular", documentou um efeito dramático de um "prazeroso crescimento do número de jovens colegas pesquisadores (inclusive médicos) que são muito habilidosos em técnica de Southern blot, PCR..., mas menos familiarizados com os métodos tradicionais, inclusive com o exame físico do paciente". Enquanto sua eficiência e confiabilidade anterior em descobrir e documentar defeitos de nascença no Registro Húngaro de Malformação Congênita de Czeizel (Czeizel's Hungarian Congenital Malformation Registry) foi de 78%, atualmente atinge apenas 43%, com a prevalência de nascimentos de crianças com trissomia 18 detectadas clinicamente declinando de 1/8.600 para 1/20.750. Eu gostaria de sugerir que deveria ser possível para a genética Clínica reter ou recuperar essas habilidades em exames de fenótipos sem transformar a genética clínica em algo menos do que ela é e deve ser - ou seja, uma parceria igual de métodos morfológicos, fisiológicos e genéticos.

Os avanços obtidos mediante a revolução molecular na biologia e na medicina são, sem dúvida, extraordinariamente bons e incluem um amplo conhecimento do genoma comparativo de muitos organismos, avançados testes diagnósticos de portador e capacidades de diagnóstico pré-na-tal, resolução de heterogeneidade, e penetração na evolução do genoma. Um dos aspectos mais admiráveis do projeto patrocinado pelo governo, o Projeto de Genoma Humano (Human Genome Project), nos Estados Unidos, tem sido a ênfase altamente crescente concedida à pesquisa das implicações clínicas, legais e sociais da revolução molecular.

### **A crise da pesquisa clínica**

Tendo dito isso, preciso expressar minhas preocupações sobre os atuais desenvolvimentos nesse campo. O primeiro, e para mim o mais urgente "efeito" da "revolução" da biologia molecular, é a grave, talvez fatal, minimização da pesquisa clínica (14,15,16). Até recentemente, a maioria das descobertas na genética médica, quer bioquímica, desenvolvimentista ou citológica, teve como base o estudo dos seres humanos malformados ou doentes que vieram a nós em busca de diagnóstico, tratamento, aconselhamento e consulta prognóstica. Uma das mais felizes fases de minha carreira foi um breve período, há cerca de 20 anos, em que participei de um projeto do programa federal do NIGMS criando centros de pesquisa em genética clínica em várias universidades (inclusive na Universidade de Washington/Seattle; na Universidade da Pennsylvania; no Hospital Infantil da Philadelphia e na Universidade Johns Hopkins). Naquele tempo, tornei-me também o principal investigador de um multi e interdisciplinar Centro de Pesquisa em Genética Clínica, da Universidade de Wisconsin, apoiando pesquisas em genética clínica, pediátrica, obstétrica, anatômica, de retardo mental e fetal, com muitos projetos afiliados que levaram ao grande florescimento do grupo de Genética Clínica de Wisconsin (ainda se fortalecendo). Após o término do suporte a esses centros, a pesquisa clínica nos Estados Unidos entrou em declínio íngreme, do qual não se recuperará a menos que uma medida drástica se torne disponível. A necessidade de tal pesquisa é inegável. Quase diariamente, recebo consultas de biólogos moleculares em busca de famílias, árvores genealógicas, exemplares de sangue e pele para propósitos de encadeamento, mapeamento e seqüência dos problemas de saúde que descrevi ou nos quais tenho trabalhado. Algo em torno de 5.000 doenças estão listadas nos catálogos de McKusick de Mutações Mendelianas no Homem (Mendelian Mutations in Man). Mesmo se há apenas 50.000 (ou perto de 100.000) genes codificadores no genoma humano, cerca de 90% das mutações potenciais podem até agora não estar descritas, nunca causam preocupação no trabalho necessário para delinear o espectro completo dos efeitos de cada mutação,

sua história natural pré- e pós-natal e as características prognósticas, conhecimento necessário para uma consulta de aconselhamento útil com os pacientes, seus pais e parentes. Provavelmente, centenas de anormalidades de cromossomos submicroscópicas aguardam a descoberta com métodos mais novos de correlação clínica. A ciência da modificação

epigenética do genoma humano (por exemplo, por impressões) está na sua infância, e quase diariamente há novos relatos de dissomia uniparental para um ou outro par de cromossomos humanos que exigem delineamento clínico. Estudos moleculares sobre o desenvolvimento placentário e seus efeitos na mãe e/ou no feto estão apenas começando, e a quantidade de patologias mitocondriais potenciais em humanos pode apenas ser suposta hoje em dia.

Gostaria de enfatizar que esse estado das coisas deve ser mudado antes que os programas de pesquisa em genética clínica expirem completamente. A análise do genótipo sem a análise do fenótipo não pode sustentar-se sozinha e definitivamente fracassará. Os ratos transgênicos são altamente informativos com relação a ratos, mas, por razões óbvias, são menos com relação a seres humanos.

## **Reduccionismo**

Goethe pode ter sido um pré-formacionista, mas um aspecto de sua filosofia e história natural que o torna ainda hoje atrativo é o seu anti-reduccionismo vigoroso (filosófico). Neel alegou, com considerável justificativa, que a sucessão de desenvolvimentos surpreendentes na genética do século XX resultou primeiramente do sistema mais simples possível, no qual o fenômeno de interesse pode ser "estudado". Com relação a isso, é importante fazer uma distinção entre a metodologia reducionista do tipo aludido na afirmação de Neel e a filosofia reducionista, que alega que a totalidade das manifestações de vida de um organismo é a soma das partes estudadas pelos biólogos moleculares. Sob o aspecto da ética aplicada, não há nada de errado com a anterior; entretanto, o reduccionismo do último tipo é um tema sempre recorrente na biologia ocidental e, a meu ver, deve ser uma constante preocupação de todos os biólogos, historiadores de biologia e epistemologistas. Recentes comentários de pesquisadores tão distintos como Nijhout (17), Holliday (18), Weiss (19) e Strohman (20,21) apontam para a obtusidade epistemológica de grande parte do trabalho biológico molecular da atualidade, que é altamente reducionista, representando, como faz freqüentemente, um ponto de vista dialética do desenvolvimento linear, ao invés de organicista, ou seja, não linear.

As realizações do Projeto Genoma Humano são notáveis e representam uma das mais fenomenais explosões do conhecimento em biologia desde os tempos dos exploradores e naturalistas do século XIX, responsáveis pela descoberta, pelo estudo e pela descrição de dezenas de milhares de organismos vivos e sua "história natural". Entretanto, acho que é apenas razoável apontar que uma vez que os 50.000-100.000 genes do genoma humano são mapeados, o trabalho real se iniciará tentando compreender sua função sob circunstâncias normais da vida e do desenvolvimento.

Kenneth Weiss (19) finaliza seu sábio e extremamente importante livro sobre variação genética e doenças humanas com estas palavras: "A inevitável onda de entusiasmos para se examinarem amostras, famílias ou populações em busca de alelos causais para cada tipo de traço hereditário produzirá muitos resultados irreprodutíveis e excessivas reivindicações. Acho que seremos forçados a aceitar o fato de que não podemos compreender bem um traço hereditário através da enumeração de todas as suas 'causas' individuais, que serão quixotesicamente efêmeras e ambientalmente maleáveis. Em vez disso, precisamos identificar estruturas mais profundas que possam reduzir a dimensionalidade da variação e a explicá-la de forma mais simplificada (...). O glamour da descoberta do 'gene' em busca de uma doença ofusca o esforço maior para compreender seu espectro causal integro. Há claramente alguns raros alelos em genes principais que afetam um traço hereditário. Esses alelos devem ser de grande importância biomédica, mas são de pouca importância para a população. É a partir dos inúmeros genótipos com efeitos individualmente pequenos que os princípios da evolução que modelam o padrão de variação deverão ser compreendidos. A pesquisa biomédica preocupa-se principalmente com a

variação anormal, mas a maioria das variações, na maioria dos traços hereditários, na maioria das pessoas, na maior parte de suas vidas, está dentro do limite normal, e merece mais atenção. As doenças são apenas partes da distribuição fenotípica natural que porventura escolhemos para estudar".

## A comunicação e os jargões

Se o problema da alfabetização genética em todos os níveis deve ser tratado com eficácia, então a genética humana/médica precisará desenvolver meios para uma comunicação clara, concisa, consistente e correta com um mínimo de jargões.

Da perspectiva de um editor, é evidente - para mim e para outros editores - que a "nova biologia" cria uma quantidade tão alarmante de jargões que muitos manuscritos são realmente inacessíveis para a pessoa leiga e inteligente, bem educada, um critério de boa escrita valorizado acima de tudo por Bution (... O estilo é o próprio homem). Isso propicia e provoca um novo tipo de analfabetismo que ajuda a obscurecer conceitos e princípios previamente acessíveis a uma grande quantidade de leitores mergulhados no idioma clássico da biologia e medicina ocidentais. Esse ponto é também evidenciado por Maddox (13) em seu artigo de despedida como editor da revista Nature. Ele chega a afirmar que essa tendência de ofuscação pode ser proposital: "A língua inglesa é outra vítima.. Parecia que os articulistas da Nature escreviam claramente, mas não mais (...). A obscuridade da literatura é hoje tão marcada que só se pode acreditar que ela seja proposital. As pessoas escondem suas intenções por insegurança, por medo de serem descobertas, ou por acreditarem que o que têm a dizer é importante para esconder suas intenções das outras pessoas?".

Não estou questionando a criação de novos termos técnicos (se esses forem definidos corretamente e sem ambigüidade, de forma não-circular, não- tautológica). Entretanto, o que torna a comunicação e o entendimento difíceis é o uso deselegante e mal empregado desses termos como substitutos de termos leigos equivalentes comprometendo o estilo, a clareza e a correção gramatical. Um dos efeitos colaterais de tornar-se viciado no uso de jargões é um terrível empobrecimento do vocabulário com perda de sinônimos, criando barreiras para a descrição correta do fenômeno recentemente observado. A inacreditável riqueza da língua inglesa deve ser uma garantia de manter-se atualizado com os fenômenos biológicos igualmente ricos que precisarão ser descritos no futuro.

A biologia é a mais histórica das ciências naturais (Naturwissenschaften); todos os fenômenos da vida têm uma base histórica de desenvolvimento e uma base histórica evolutiva, esta última estendendo-se, talvez, por mais de 3,8 bilhões de anos. Qualquer seqüência de proteína ou ácido nucléico comparada a de outra espécie é um documento histórico pelo qual o grau de similaridade reflete homologia em virtude da descendência de um ancestral comum com seqüência prototípica. Nenhuma descoberta neste campo surge do nada, mas representa uma consequência de pensamento, trabalho e publicação anterior de outrem. Sendo editor e historiador, é para mim lamentavelmente óbvio que muitos profissionais da área parecem dominados por uma preguiça e indiferença histórica para citar (nominalmente) aqueles que vieram antes deles e que fizeram o (freqüentemente clínico) "árido trabalho" inicial na área; dessa forma estão contribuindo para uma desvalorização daquela contribuição (clínica) e da ciência e, ainda, para a ofuscação de grande parte da patografia clássica ocidental. Em parte, isso reflete também a perda da civilidade acima mencionada por Maddox

Os autores estão desenvolvendo uma "sensibilidade" (nos dias ruins, sou tentado a falar de paranóia) sobre o processo de revisão, temendo o roubo da propriedade intelectual pelos competidores solicitados a servir de avaliadores de manuscritos e exigindo que seu paper não seja enviado a X, Y ou Z por aquela razão. Um exame cuidadoso da bibliografia pode demonstrar que a lista de potenciais revisores apresentados com ou sem minha solicitação pode conter colaboradores anteriores dos autores, que podem ter dificuldades para revisar o manuscrito sem uma predisposição "positiva". A classificação dos colaboradores em co-autores ou pessoas citadas nos agradecimentos está se tornando um pesadelo, mais para os autores do que para os editores (que devem, contudo, considerar a sensatez de uma folha de rosto com muitos co-autores, às vezes

uma dúzia ou duas). A autoria meritória um problema ético e, até agora, não percebo um consenso razoável sobre esse assunto. O impulso para a publicação rápida visando assegurar a prioridade é uma dor de cabeça diária e uma responsabilidade severa adicional para os já sobrecarregados revisores. Todavia, quando tudo é dito e feito, sou o primeiro a defender o sistema de arbitragem por pares como o melhor sistema que temos, devido ao fato de que quase inevitavelmente os autores também acabarão como revisores e os revisores como autores.

## Conclusões

Os avanços da revolução molecular já proporcionaram benefícios extraordinários à humanidade. Entretanto, deve haver preocupação se esses avanços conduzirem a: uma discriminação genética (22,23); uma eugenicização irracional ou um fatalismo genético da população; um maior enfraquecimento da especialidade da genética clínica e da pesquisa clínica em genética médica (10); uma minimização ou uma completa difamação da análise fenotípica/morfológica e funcional dos fenótipos pré e pós-natal às custas da análise genotípica; e também se esses avanços conduzirem ao pensamento reducionista/linear ao invés do organicista/ dialético sobre o desenvolvimento. A genética não confronta a medicina ou a sociedade com novos desafios éticos, apenas com desafios diferentes, e agora possuímos vastos conhecimentos novos para suplementar nossas tradicionais abordagens ético-filosóficas para lidar com essas importantes questões. Sob uma espessa camada de diferenças culturais, nossos pacientes, em todo o mundo, compartilham da mesma humanidade, têm as mesmas necessidades de informação e compreensão, autonomia e apoio. A genética clínica tem uma importante função no avanço do conhecimento, mas não às custas do paciente, cujas necessidades têm prioridade sobre todas as outras considerações. Uma criança profundamente retardada mental não pode decidir que sua vida não merece ser vivida ("lebensunwertes Leben", como, em 1920, Binding e Hoche já colocaram!) (24) e merece a mesma compaixão e o mesmo cuidado, por exemplo, que um veterano com um ferimento adquirido no cérebro. Após Nuremberg, emergiu um consenso, em todo o mundo, de que nenhuma sociedade (embora algumas o tenham feito no passado recente) deve reivindicar para si mesma o direito de matar tais indivíduos; o amplamente reconhecido "direito" dos indivíduos de tomar decisões sobre a continuação ou interrupção da gravidez é igualmente considerado uma contradição desse imperativo ético/legal e deveria ser visto não em termos de preto-no-branco, pró ou contra, mas antes como um desafio corrente para a vigilância ética de todos aqueles preocupados que tais decisões sejam processos e não leis fixas. E se, por várias razões sociais, culturais, políticas ou econômicas, uma sociedade determinasse que os indivíduos não têm o direito de tomar tais decisões referentes a seus fetos defeituosos, então ela necessitará tomar providências para oferecer as condições para tratamento de tais indivíduos durante sua vida e promover uma filosofia social defendendo esse compassivo tratamento. Surgem sérias tensões se uma nação deseja ter ambas as formas - proibindo a interrupção de gravidez e renunciando à obrigação de tratar dos recém-nascidos defeituosos. Tais casos deveriam ser um dos mais poderosos incentivos para todos os segmentos da sociedade, inclusive os deficientes físicos (que podem ou não perceber suas vidas como uma carga indesejável, ou como alguém "que deveria ter sido abortado"), continuarem um diálogo sobre as soluções a esse dilema à luz do crescente conhecimento e da melhor compreensão dos aspectos biológicos e espirituais da vida.

**Abstract- *What is Normal Considered in the Context of Geneticization of Western Civilization***

Geneticization is an ever-increasing preoccupation with abnormal or potentially abnormal parts of ourselves, and the fear that these may adversely affect our health or quality of life and that of our children.

The rising consciousness of "modern" populations as to the sheer number of genes that may "cause" disease or death is responsible for a perspective on life that may appropriately be called genomania. Genomania has the potential of becoming the predominant Western obsession.

The first "fall-out" of molecular biology "revolution" is the grave de-emphasis on clinical research. Probably hundreds of submicroscopic chromosome abnormalities await discovery with newer molecular methods for clinical correlation.

**Referências Bibliográficas**

- Opitz JM. Forty-four years of work in morphology. Program and Abstracts of the Sixteenth David W. Smith Workshop on Malformations and Morphogenesis. Big Sky, MT, 1995: 9-11.
- Hubbard R. Genomania and health. *Am Scientist* 1995;83:8-10
- Kessler S. Invited essay on the psychological aspects of genetic counseling versus preselection: a family coping strategy in Huntington Disease. *Am J Med Genet* 1988;31:617-21
- Stockel S. Frühsterblichkeit, minderwertigkeit, konstitution . unterschiedliche konzepte in der padiatrie in den 20er Jahren. *Mschr Kinderhkl* 1995; 143:1192-ó.
- Burgio GR. Diathesis and predisposition: the evolution of a concept. *Eur J Pediatr* 1996;155:163-64.
- Jonsen AR, Durfy SJ, Bustle W, Motulsky AG. The advent of the unpatients. *Nat Med* 1996;2:622-4.
- Greenfield M. Respecting the dead. *Newsweek* 1996 22 Apr:80.
- Galton F. *Memories of my life*. New York: Dutton, 1909: 287-323.
- Bobrow M. Redrafted chinese law remains eugenic. *J Med Genet* 1995;32:409.
- Moore JA. Cultural and scientific literacy. *Mol Biol Cell* 1995;ó:1-6.
- Dickson D. UK panel warns of crisis in clinicae research careers. *Nature* 1995;375:619.
- Maddox J. The prevalent distrust of science. *Nature* 1995;378:435-7.
- Maddox J. Valediction from an old hand. *Nature* 1995;378:521-3.
- Ahrens EH Jr. *The crisis in clinical research: overcoming institutional obstacles*. New York: Oxford University Press, 1992.
- Feinstein AR. Essay review: the crisis in clinical research. *Bull Hist Med* 1995;69:288-91.
- Weatherall D. *Science and the quiet art*. New York: W.W. Norton, 1995.
- Nijhout HF. Metaphors and the role of genes in development. *BioEssays* 1990;12(9):441-6.
- Holliday R. Epigenetics: an overview. *Developm Genet* 1994;15:453-7.
- Weiss KM. *Genetic variation and human disease: principles and evolutionary approaches*. New York: Cambridge University Press, 1993.
- Strohman R. Ancient genomes, wise bodies, unhealthy people: limits of a genetic paradigm in biology and medicine. *Persp Biol Med* 1993;37:112-45.
- Strohman R. Epigenesis: the missing beat in biotechnology? (Corrigendum. In: *Bio Technol* 1994;12:329). *Bio Technol* 1994;12: 156-64.
- Cullion B. Genes and discrimination [editorial]. *Nat Med* 1995;1:385.
- Cullion B. Politics and genes. *Nat Med* 1995;1:181.

Binding K, Hoche A. Die freigabe der vamichtung lebensunwerken lebens: ihr mab und ihre fomm. Leipzig: Meiner,1920.

Endereco para correspondência:

*FRB Suite 229*

*100 Neill Avenue*

*Helena, MT 59601*

*EUA*

*Tradução*

*Hélia Chaves*

*Lato Senu Traduções Ltda.*