

Saúde pública no Primeiro e Terceiro Mundos: desafios e perspectivas

Public health in the First and Third Worlds: challenges and perspectives

Francisco Mauro Salzano ¹

Abstract *The universal right to health is well established, but between declarations of principles and reality there are gaps difficult to trans- pose. Unequal scientific-technological develop- ments have enlarged the distances between standards of living, and therefore of the health conditions, of 1st and 3rd World populations. One of the most important areas of this scienti- fic-technological development is that related to genetics and molecular biology. The specta- cular advances in this area are conditioning that human life is becoming more and more “geneti- cized”. The present review considered the rela- tions between these areas and that of public health with reference to (a) infectious diseases; (b) mendelian illnesses; (c) chromosome aber- rations; (d) multifactorial conditions; (e) mu- tagenesis, teratogenesis, carcinogenesis; (f) he- moglobinopathies and thalassemias. The future of Brazil’s public health is far from promising, but an effort should be made for the establish- ment of programs in this sector that would in- volve appropriate inversions both in infrastruc- ture and the formation of human resources; and such programs cannot afford the luxury of ignoring genetics and molecular biology.*

Key words *Right to health, Socioeconomic in- equalities and health, Parasite-host interac- tions, Inherited diseases, Cancer, hemoglo- binopathies and thalassemias*

Resumo *O direito universal à saúde está bem estabelecido, mas entre declarações de propósi- tos e a realidade existem abismos difíceis de transpor. O desenvolvimento científico-tecnoló- gico desigual tem acentuado as distâncias entre os padrões de vida, e, portanto, o estado sanitá- rio de populações do Primeiro e Terceiro Mun- dos. Um dos segmentos mais importantes deste desenvolvimento científico-tecnológico é o que se relaciona à genética e à biologia molecular. Os avanços espetaculares nesta área fazem com que nossas vidas sejam cada vez mais “geneti- zadas”. Procurou-se abordar, aqui, as relações entre essas áreas e a da saúde pública no que se refere a (a) doenças infecciosas; (b) enfermida- des mendelianas; (c) aberrações cromossômi- cas; (d) condições multifatoriais; (e) mutagêne- se, teratogênese, carcinogênese; e (f) hemoglobi- nopatias e talassemias. O futuro da saúde pú- blica no país está longe de ser promissor, mas deve-se fazer um esforço para a montagem de programas apropriados neste setor que envol- vam inversões apropriadas, tanto na infra-es- trutura como na formação de recursos huma- nos; e tais programas não podem se dar ao luxo de ignorar a genética e a biologia molecular.*

Palavras-chave *Direito à saúde, Desigualda- des socioeconômicas e saúde, Interações parasi- ta-hospedeiro, Doenças hereditárias, Câncer, Hemoglobiнопатias e Talassemias*

¹ Departamento de Genética, Instituto de Biociências, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Caixa Postal 15.053 91501-970 Porto Alegre RS. salzano@ufrgs.br

A saúde como direito

Historicamente, e em contraste com a introdução de diversos outros, “o direito à saúde” foi um dos últimos a ser proclamado pelas constituições da maioria dos países. No nível internacional, ele foi claramente reconhecido em 1948, quando da Declaração Universal dos Direitos do Homem. A Constituição da Organização Mundial de Saúde (OMS) afirma que *A posse do melhor estado de saúde capaz de ser atingido constitui um dos direitos fundamentais de todo ser humano, seja qual for a sua raça, religião, opiniões políticas e condição econômica ou social*. Em duas ocasiões, em 1970 e 1977, a Assembleia Mundial de Saúde proclamou que “o direito à saúde é um direito fundamental do ser humano”, e essa afirmação foi reiterada pela Conferência Internacional sobre os cuidados de saúde primários realizada em Alma-Ata sob os auspícios da OMS e do UNICEF (Fundo das Nações Unidas para as Crianças) (WHO, 1998).

Entre as declarações de princípio e a fria realidade, no entanto, há todo um caminho a percorrer. Por exemplo, apesar da melhoria na esperança de vida, 20 milhões de pessoas em todo o mundo morrem prematuramente, se considerarmos que falecem antes dos 50 anos, enquanto a expectativa média de vida é de 66 anos (WHO, 1998). Existem também tremendas diferenças entre países e entre parcelas desses países no que se refere às condições básicas de saúde, como acesso a alimentos, moradia e condições sanitárias associadas. A pobreza ainda é o principal problema a ser resolvido para a proteção à saúde, mas para a sua erradicação seria necessário um esforço conjugado no nível pessoal, populacional e mundial, cuja execução parece remota tendo em vista a presente conjuntura internacional.

Primeiro e Terceiro Mundos: contrastes

Alguns indicadores socioeconômicos relativos às Américas Central e do Sul como um todo, e ao Brasil em particular, são apresentados na tabela 1. Em termos médios, não há diferenças marcantes entre a América Central e a do Sul quanto a esses indicadores, exceto no que se refere ao Produto Interno Bruto (PIB), que é 6,9 vezes maior no Sul do que no Centro (US\$ 113.041 milhões *versus* US\$ 16.378 milhões). A dívida externa, no entanto, é 3,2 vezes maior na

América do Sul (constituindo-se em 31% de seu PIB). A alta percentagem da dívida externa quando comparada ao PIB na América Central (67%!) é muito influenciada pelo alto débito do México, que é 3,7 vezes maior do que o do conjunto de todas as outras nações da região. O Brasil apresenta, em geral, valores desfavoráveis com relação à média sul-americana.

Esses números são muito diferentes dos obtidos no Primeiro Mundo. As populações latino-americanas estão ainda crescendo à taxa de 1,5% ao ano, o número médio de filhos por mulher na idade entre 15 e 49 anos sendo de 2,9. Em contraste, a expectativa de vida é ainda muito baixa (67-68 para homens, 73 para mulheres). Essas idades são dez vezes mais baixas do que as encontradas para o Japão. A mortalidade infantil, de 28-35‰, é cerca de três vezes maior do que a encontrada no mundo desenvolvido. Como uma conseqüência deste e outros parâmetros, o índice de desenvolvimento humano (de 0,76 a 0,78) é mais baixo do que os encontrados no Primeiro Mundo, que são iguais ou superiores a 0,90. Já quanto ao PIB, o da América Central constitui-se em apenas 2%, e o da América do Sul em somente 10% dos encontrados nas nações ricas, cujos PIBs excedem um bilhão de dólares.

Mais de um terço das populações latino-americanas pode ser classificado como pobre, e entre 14% a 16% situam-se em uma faixa de extrema pobreza (tabela 1). Por outro lado, como também está indicado na referida tabela, enquanto na América Latina os 20% mais pobres retêm apenas de 3,6% a 4,0% da riqueza e os 20% mais ricos tanto quanto cerca de 57%, os valores correspondentes são muito diferentes para 18 nações do Primeiro Mundo (6,3% e 39,9%, respectivamente). O Brasil é o campeão da desigualdade social, com um coeficiente de Gini de 0,57, enquanto o valor correspondente nas nações desenvolvidas acima indicadas é de 0,33. Há, naturalmente, heterogeneidade significativa tanto entre países como entre diferentes regiões de um determinado país. Mas estou interessado, aqui, em abordar apenas grandes tendências. Mais detalhes podem ser encontrados em Salzano e Bortolini (2002).

Tabela 1
Informações socioeconômicas selecionadas para a América Latina.

Características	América Central	América do Sul	
	(média, 21 países)	média, 12 países	Brasil
Crescimento demográfico anual (%)	1,3	1,6	1,4
Expectativa de vida ao nascimento			
Homens	68	67	64
Mulheres	73	73	71
Número médio de nascidos vivos por mulher entre 15 e 49 anos de idade	2,9	2,9	2,4
Mortalidade infantil (primeiro ano) (‰)	28	35	42
Produto Interno Bruto (milhões de US\$)	16.378	113.041	749.000
Dívida externa (milhões de US\$)	11.059	35.188	178.200
Índice de desenvolvimento humano ¹	0,76	0,78	0,78
Pobreza (%)	37	38	43
Extrema pobreza (%)	16	14	-
Distribuição da riqueza			
20% mais pobres	3,6	4,0	2,1
20% mais ricos	56,7	57,2	67,5
Coefficiente de Gini ²	0,48	0,48	0,57

¹ O índice de desenvolvimento humano combina expectativa de vida, grau de escolaridade e variáveis de ingresso *per capita* em um número simples. Ele varia de 0 a 1, o valor mais alto representando melhores padrões de vida.

² Este coeficiente fornece uma estimativa da concentração relativa da riqueza. Um valor de 1,0 indica um sistema completamente concentrado, e o de 0,0 um perfeitamente equitativo.

Fontes: Camargo (1998), baseado em diversas publicações internacionais; Burki & Edwards (1996); Vandermeer (1996).

O número de países considerados é menor do que o indicado no cabeçalho das colunas 2 e 3 para os dados relativos à pobreza e à distribuição da riqueza.

Genética e biologia molecular: um desenvolvimento explosivo

A história inicial da genética pode ser resumida, muito esquematicamente, através dos eventos indicados no quadro 1. Até o início do século 20, o fenômeno da hereditariedade biológica permanecia não explicado. Foi somente com os estudos de um padre (Gregor Johann Mendel, 1822-1884) que vivia em Brno, atual República Tcheca, que os fatos da hereditariedade foram compreendidos e sujeitos a uma análise rigorosa (expressa nas famosas leis de Mendel). Esses dados experimentais, publicados em 1865, só se tornaram de conhecimento geral em 1900. Estava aberto o caminho para o pleno desenvolvimento da genética, termo criado pelo inglês William Bateson (1861-1926), em 1906.

O mendelismo não teve reconhecimento imediato. Havia dúvidas se o que era válido para características de variação descontínua aplicava-se também para os traços de variabilidade contínua. Foi o sueco H. Nilsson-Ehle quem demonstrou isto pela primeira vez, em 1908, através de experimentos clássicos.

A extensão dos conceitos genéticos foi realizada por uma série de outros pesquisadores, merecendo destaque especial Thomas Hunt

Morgan (1866-1945), por seus trabalhos com *Drosophila melanogaster* nos Estados Unidos.

Paralelamente e em época imediatamente posterior, importantes estudos se desenvolviam em laboratórios de bioquímica, microbiologia, e do que seria designado mais tarde como biologia molecular (Quadro 2). A primeira descoberta importante para o esclarecimento da natureza do material genético foi feita pelo médico londrino Frederick Griffith. Verificou ele, em 1927, que injetando em camundongos células de pneumococos com um determinado tipo de cápsula simultaneamente com células mortas contendo outro tipo, poderia haver uma “transformação” nas primeiras, que adquiririam as propriedades das outras. Foram necessários vários anos de trabalho experimental intenso para determinar que este “princípio transformante” era o DNA (*deoxyribonucleic acid*). A elucidação da estrutura dessa molécula fundamental, em 1953, por J. D. Watson e F. H. C. Crick, bem como a decifração da natureza do código genético, em 1961, por F. H. C. Crick e colaboradores, abriram perspectivas fantásticas para o conhecimento biológico.

O resto é história recente. Desenvolveram-se métodos elaborados de laboratório para o estudo direto do DNA, que foram complemen-

Quadro 1

História inicial da genética.

Ano	Evento	Personagens
1865	Descoberta das leis da hereditariedade	G. Mendel
1900	Redescoberta das leis de Mendel	H. de Vries K. Correns E. von Tschermak
1906	Criação do termo	W. Bateson
1901-1908	Controvérsias entre mendelistas e biometristas	W. Bateson F. Galton C. Pearson W. F. R. Weldon
1908	“Hipótese do gene múltiplo”	H. Nilsson-Ehle
1910-1935	Estabelecimento das bases da genética, especialmente em <i>Drosophila</i>	T. H. Morgan A. H. Sturtevant C. B. Bridges

Fonte: Sturtevant (1965).

tados e influenciados pela informática (Quadro 3). Atualmente pode-se fazer o que se quiser com o DNA: estudá-lo em material atual ou fóssil, cortá-lo, e introduzir o DNA de uma espécie em outra, seja para multiplicação e isolamento posterior, como para incorporação a longo prazo, gerando os organismos transgênicos. A culminância desses estudos talvez possa ser equacionada com a descrição pormenorizada, unidade por unidade, de praticamente todo o genoma humano (Lander *et al.*, 2001; Venter *et al.*, 2001).

Genética, biologia molecular e saúde pública

O que tudo isso tem a ver com a saúde pública? Bem, é fato notório que o desenvolvimento socioeconômico condiciona mudanças drásticas nos padrões epidemiológicos. E à medida que fatores patogênicos ambientais vão sendo controlados, cresce a importância das doenças hereditárias e daquelas nas quais há um componente genético importante. Mas isso não é tudo. Como mostra o quadro 4, as relações entre a genética, a biologia molecular e a saúde pública são mais amplas, incluindo questões sobre a qualidade do meio ambiente e as alterações causadas no mesmo pelo desenvolvimento tecnológico; bem como ferramentas para a

prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças infecciosas, enfermidades mendelianas (causadas por fatores genéticos simples) ou condições multifatoriais nas quais ocorram componentes genéticos importantes (como nas diabetes, hipertensão, câncer ou malformações congênitas em geral).

A interface

Doenças infecciosas

O mundo em geral está testemunhando a reemergência de doenças infecciosas até pouco tempo consideradas sob controle, e a América Latina não se constitui em exceção. Isso é devido ao fato de que esses padrões são condicionados por uma complexa relação entre o agente infeccioso, seu vetor eventual, e o hospedeiro. O processo co-evolucionário entre parasitas e hospedeiros pode ser visualizado como uma corrida armamentista, na qual mudanças genéticas adaptativas em um são eventualmente contrapostas por alterações no outro. Aspectos específicos dessas interações, dentro de um contexto denominado como *medicina darwinista*, podem ser encontrados em Nesse & Williams (1997).

Esses estudos de ecologia molecular vêm sendo desenvolvidos, no que se refere à Doença

Quadro 2

A identificação do material genético.

Ano	Evento	Personagens
1927	Transformação em bactérias	F. Griffith
1944	O DNA seria o material transformante	O.T. Avery M. Macleod M. MacCarty
1952	O experimento do liquidificador – confirmação da importância do material genético	Hershey M. Chase
1953	Estabelecimento da estrutura helicoidal dupla do DNA	J. D. Watson F. H. C. Crick
1961	Elucidação da natureza do código genético	F. H. C. Crick L. Barnett S. Brenner R. J. Watts-Tobin

Fonte: Hausmann (1997).

Quadro 3

Ferramentas para o estudo genético-molecular.

1. Laboratório

- 1.1. Enzimas de restrição ou endonucleases
- 1.2. Vetores (plasmídios)
- 1.3. Sondas
- 1.4. Eletroforese
- 1.5. Membranas de nitrocelulose (método desenvolvido por E. M. Southern em 1975)
- 1.6. Reação em cadeia da polimerase (PCR) (método desenvolvido por K. Mullis no final dos anos 80)
- 1.7. "DNA fingerprinting" (técnica desenvolvida por A. J. Jeffreys e colaboradores em 1985)
- 1.8. Seqüenciamento automático, robôs

2. Análise computadorizada

- 2.1. Registro, armazenamento e análise das seqüências de DNA
- 2.2. Comparações entre genes e populações, com inferências sobre origens e eventos demográficos cruciais
- 2.3. Simulações em situações que desafiam enfoques analíticos

de Chagas, por Sérgio D. J. Pena e colaboradores em Minas Gerais. Andrade *et al.* (1999), por exemplo, através de estudos em camundongos, verificaram uma distribuição tecidual claramente diferencial quanto a duas linhagens genéticas de *Trypanosoma cruzi*. Fatores como este podem explicar o curso variável da doença entre indivíduos e populações.

Por outro lado, não está claro por que os padrões de prevalência da síndrome da imunodeficiência adquirida (Aids) e da tuberculose

no Brasil são intermediários entre os encontrados na África e no mundo ocidental em geral, ou por que está ocorrendo um declínio da epidemia de Aids em São Paulo a partir de 1996 (Anônimo, 1989; Waldvogel & Morais, 1998).

Enfermidades mendelianas

A prevalência de doenças genéticas em hospitais e outras instituições de saúde, investigada especificamente no Brasil, Chile, Colômbia

Quadro 4

Relações entre a genética, a biologia molecular e a saúde pública.

1. Interação entre humanos e meio ambiente

- 1.1. Apoio a medidas de conservação
- 1.2. Monitoramento de agentes teratogênicos, carcinogênicos e mutagênicos
- 1.3. Adaptação a ambientes extremos de frio, calor e altitude
- 1.4. Melhoramento genético animal e vegetal
- 1.5. Monitoramento da malnutrição

2. Alterações causadas pelo desenvolvimento tecnológico

- 2.1. Fermentações
- 2.2. Cultura de tecidos
- 2.3. Produtos (nas áreas de química inorgânica e orgânica, de energia, mineração, agricultura, de alimentos, de uso médico/veterinário/farmacêutico, forense e nos serviços de saúde pública)
- 2.4. Engenharia genética

3. Auxílio diagnóstico

- 3.1. Diagnóstico de doenças infecciosas
 - 3.1.1. No passado
 - 3.1.2. No presente
- 3.2. Diagnóstico de enfermidades mendelianas
 - 3.2.1. No passado
 - 3.2.2. No presente
- 3.3. Diagnóstico de doenças multifatoriais
 - 3.3.1. No passado
 - 3.3.2. No presente

4. Prevenção e tratamento de enfermidades

- 4.1. Triagem pré e pós-natal
- 4.2. Auxílio na reprodução assistida
- 4.3. Associação entre variantes genéticas e doenças
- 4.4. Aconselhamento genético
- 4.5. Identificação de resistência a moléstias infecciosas
 - 4.5.1. Pelo estudo dos agentes patogênicos
 - 4.5.2. Pelo estudo dos hospedeiros
- 4.6. Terapia tradicional (substituição dos produtos alterados)
- 4.7. Terapia gênica

e México, mostra números que estão longe de ser negligenciáveis. Além disso, pacientes com condições genéticas ou parcialmente genéticas são admitidos mais precocemente em hospitais, têm maior número de cirurgias e estão mais predispostos a morrer por doenças não-genéticas (revisão em Salzano e Bortolini, 2002).

Os mesmos autores acima citados consideraram uma extensa série de estudos moleculares e não-moleculares em uma ampla gama de entidades genéticas, realizados na América Latina. Condições que vêm sendo estudadas de maneira especialmente detalhada e sistemática no Brasil incluem as distrofias musculares, as hemofilias, as displasias ectodérmicas e a fibro-

se cística. A importância de realizar estudos moleculares em pacientes com estas e outras doenças hereditárias não só em países do Primeiro Mundo como em todo o mundo foi bem salientada por Salzano & Bortolini (2002). Os padrões de mutações, assim como as correlações genótipo/fenótipo aqui encontradas diferem das observadas em outras populações. Além disso, foram encontradas diversas novas variantes, que não teriam sido identificadas se esses estudos não tivessem sido conduzidos. De interesse evolucionário especial são as evidências de efeitos do fundador em condições tão diversificadas como a síndrome de Bloom, a doença de Creutzfeld-Jakob, a síndrome de

Hermansky-Pudlak, a hipercolesterolemia, a acidúria propiônica e o raquitismo dependente da vitamina D do tipo II. Efeitos do fundador são aqueles que podem levar à heterogeneidade genética entre populações devido ao fato de que as populações parentais que as originaram não eram uma amostra casual dos grupos fundadores. Por exemplo, indivíduos de uma região geográfica determinada ou de uma subdivisão étnica podem estar representados diferencialmente entre os migrantes. A identificação desses eventos pode fornecer informação preciosa sobre eventos do passado.

Aberrações cromossômicas

Atualmente, muitas pessoas trabalham em laboratórios de citogenética em toda a América Latina. Elas, no entanto, estão principalmente preocupadas com diagnósticos de rotina relacionados ao aconselhamento genético, testes pré-natais ou avaliações em clínicas de fertilidade. Brunoni (1997) listou 33 serviços de genética médica no Brasil, e a quase totalidade deles fornece diagnóstico citogenético. Mas o número de laboratórios privados que oferecem tal tipo de diagnóstico deve ser bem maior, mais do que dobrando aquela cifra.

Um problema que combina de maneira interessante questões de citogenética, genética de populações e saúde pública é aquele relacionado à incidência (número de novos casos por intervalo de tempo) e prevalência (frequência na população em geral) da síndrome de Down (trissomia do cromossomo 21 e entidades afins). Como está bem estabelecido, os portadores da trissomia 21 formam-se principalmente através da não-disjunção meiótica devido à idade materna avançada. Portanto, a idade das mães ao se reproduzirem e o número de crianças nascidas a partir delas são parâmetros importantes na estimativa do nível de incidência. Martello *et al.* (1984), tomando como base os dados do recenseamento brasileiro de 1970, observaram três padrões demográficos facilmente definíveis, incluindo as regiões Norte-Nordeste, Sudeste-Sul e Centro-Oeste que seriam associados respectivamente, com incidências altas, médias e baixas de indivíduos afetados.

O outro parâmetro importante para a determinação de frequências populacionais é a mortalidade. Castilla *et al.* (1998) examinaram a sobrevivência até o primeiro ano de vida de 360 nascidos vivos com a síndrome que viviam na Argentina, Brasil, Chile, Paraguai e Uruguai.

A média de sobrevivência foi de 0,74, mas aqueles com anomalias cardíacas apresentaram um nível significativamente mais baixo (0,66). Como esperado, a taxa de mortalidade para portadores da síndrome sem envolvimento cardíaco (21%) foi significativamente maior do que a encontrada em países desenvolvidos (7%-16%).

Condições multifatoriais

O programa mais importante de monitoramento das malformações congênitas em nosso meio é, sem dúvida, o Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC). O estudo iniciou-se em julho de 1967, por iniciativa de Eduardo E. Castilla, em 17 maternidades argentinas, e progressivamente incluiu mais e mais países. Sempre sob a coordenação de E. E. Castilla, o projeto envolvia, em 1995, 183 hospitais em 30 regiões de 12 países latino-americanos. A quantidade de informação obtida ao longo desses 34 anos é enorme. Reuniões anuais são realizadas pelos pesquisadores envolvidos no projeto, onde os problemas e os avanços significativos são registrados e discutidos; um documento é elaborado para cada uma dessas reuniões. Uma lista completa das publicações e teses que resultaram desses esforços, para o período 1967-1992, é fornecida por Prado (1992). Como exemplos selecionados das mesmas pode-se citar um atlas geográfico da América do Sul que forneceu a incidência de 38 malformações selecionadas (Castilla *et al.*, 1995) e um manual de prevenção primária de defeitos congênitos (Castilla *et al.*, 1996).

Mutagênese, teratogênese, carcinogênese

Há uma clara relação entre esses três processos. Uma mudança no material genético (mutação) pode ocasionar mudanças morfológicas sérias, portanto tornando-se teratogênica (expressão derivada do grego *teras* ou *teratos*, que significa "surpreendente" ou "monstruoso"); e a mutação pode também ser o evento que desencadeia o processo que leva ao câncer (portanto, tornando-se carcinogênica, um termo também derivado do grego, neste caso *karkinos* ou câncer).

Uma série de agentes pode aumentar as taxas de mutação, e, portanto, também elevar a probabilidade para o desenvolvimento desses eventos. São eles: (a) temperatura; (b) vírus ou transposons (elementos genéticos que se trans-

ferem por via infecciosa de um genoma a outro); (c) outros genes; (d) radiações; e (e) substâncias químicas.

Dentro do espaço disponível para esta revisão é impossível abordar todos esses aspectos, e o leitor interessado poderá consultar a obra de Salzano e Bortolini (2002) já citada anteriormente para detalhes sobre esses estudos na América Latina. Será discutido aqui apenas o Genoma Humano do Câncer, iniciativa conjunta da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e da filial de São Paulo do Instituto Ludwig. Os trabalhos vêm sendo desenvolvidos em íntima colaboração com The Cancer Center Genome Anatomy Project, do Instituto Nacional de Câncer dos Estados Unidos.

Qual é o objetivo do Programa? Trata-se de estudar seqüências de DNA que expressam produtos gênicos (codificadoras) em tecidos normais e em diversos tipos de tumores. Com isso, busca-se localizar quais genes estariam influenciando o desenvolvimento de tais tumores. Os dois grupos de pesquisa desenvolvem metodologias complementares. Enquanto o grupo brasileiro extrai informações da parte central dos genes (através da técnica Orestes, criada no Brasil), a equipe norte-americana estuda especialmente as extremidades dos genes. Este material é investigado através dos chamados *chips* de DNA, que permitem colocar milhares desses arranjos em uma lâmina e estudar a sua expressão. Em agosto de 2001 houve uma reunião, em São Paulo, para a integração dos dados e análise de 1,2 milhão de seqüências obtidas pelos brasileiros e 1,5 milhão conseguidas pelos norte-americanos. A coordenação desta investigação é feita por Andrew L. Simpson, do lado brasileiro, e por Robert Strausberg, do lado norte-americano. O esforço, como se vê, é gigantesco e promete fornecer dados importantes sobre este grave problema médico. Mas a tarefa não vai ser fácil. Calcula-se que um terço dos estimados 30 mil genes humanos esteja relacionado com o câncer (Anônimo, 2001).

Hemoglobinopatias e talassemias

O principal problema de saúde pública causado por doenças genéticas nos descendentes de africanos da América Latina são as hemoglobinopatias, especialmente a anemia das células falciformes. É ela devida à presença em homozigose de um gene (Hbb^*S) que ocorre em cerca de 6% desses indivíduos no Brasil.

Portanto, a quantidade de pessoas homozigotas para o mesmo (Hbb^*S/Hbb^*S), e que sofrem desta anemia grave, situa-se na faixa de 400.000! Atualmente existem em Campinas e São José do Rio Preto, coordenados respectivamente por Antônio Sérgio Ramalho e Paulo César Naoum, centros que se dedicam à detecção desses genes e os das talassemias na população em geral, fornecendo aconselhamento genético sobre a prevenção e tratamento dessas doenças.

Além das variantes comuns (que estiveram envolvidas em épocas históricas e pré-históricas, com a proteção à malária) existem outras, raras. Salzano e Bortolini (2002) listaram 31 que afetam a cadeia alfa, 46 que se manifestam na cadeia beta, e 14 que modificam as propriedades de outras cadeias da molécula de hemoglobina, distribuídas por diferentes países da América Latina e ocorrendo sem uma distribuição preferencial ao longo da molécula.

Enquanto nas hemoglobinopatias o que se formam são produtos diferentes de hemoglobinas, nas talassemias o que ocorre é a diminuição ou ausência de síntese das cadeias hemoglobínicas. A palavra deriva do termo grego *thalassa* para o Mar Mediterrâneo, pois essas condições são relativamente comuns na área banhada pelo mesmo. A razão para as altas freqüências lá encontradas parece ser, como no caso da anemia falciforme, a proteção à malária em tempos históricos e pré-históricos.

As talassemias são classificadas de acordo com a cadeia que está ausente ou reduzida. As alfa e beta-talassemias são as mais comuns; as que afetam as cadeias delta e gama não condicionam problemas clínicos e não foram muito estudadas. Algumas talassemias são causadas por genes híbridos ou fusionados, e há uma ampla gama de mecanismos genéticos que podem condicioná-las. A Organização Mundial de Saúde estimou que tanto quanto 7% da população total do mundo é composto por portadores das talassemias alfa e beta (Vogel & Motulsky, 1997).

Antes do advento das técnicas moleculares o diagnóstico das talassemias era muito difícil, e prevalências obtidas naquela época devem ser consideradas com cautela. A maioria das alfa-talassemias é causada por deleções (perdas) de segmentos gênicos, diferentemente das beta-talassemias. A heterogeneidade genética nestas últimas é enorme, tanto no que se refere à localização ao longo do material genético, quanto pelas etapas na ação gênica que são afetadas.

Salzano e Bortolini (2002) listam 28 tipos de beta-talassemia observados em séries de cinco países latino-americanos, entre eles o Brasil.

A talassemia maior, uma doença na qual há uma ausência completa ou quase completa das cadeias beta, também chamada de anemia de Cooley, é uma condição muito mais grave do que a anemia das células falciformes, e geralmente leva à morte antes ou durante a adolescência. A deleção dos quatro alelos alfa, por outro lado, é uma entidade letal clinicamente diagnosticada como *hydrops fetalis*. Em regiões com alta prevalência dessas condições, a carga que elas representam para os serviços de saúde pública é elevada. Portanto, em muitos países foram instituídos programas de prevenção do aparecimento das mesmas, seja por aconselhamento genético de casais heterozigotos, seja pelo diagnóstico pré-natal seguido por abortamento precoce. Os resultados, em alguns casos, foram impressionantes. Em Chipre houve uma redução, de 1974 a 1984, de 97% dos nascimentos de crianças com talassemia major em relação ao esperado. Na Sardenha, Itália, também, desde a implementação do programa de prevenção em 1975, até 1991, último ano para o qual há informação, esses nascimentos foram reduzidos a praticamente zero. Os que ocorrem de maneira residual são devidos à falta de informações sobre a doença e a forma de preveni-la (WHO, 1993).

Cuba é o único país na América Latina a desenvolver um programa de prevenção geral, oficial, de prevenção das hemoglobinopatias. É ele baseado em mulheres grávidas com 16 ou mais semanas de gestação. Se o teste na gestante fornecer indicação de que ela é portadora de um gene que condiciona hemoglobinopatias, é oferecida a realização do teste em seu parceiro e o diagnóstico pré-natal, baseado no DNA, para os casais em risco de terem uma criança homozigota. Entre oitenta e noventa por cento dos parceiros das mulheres diagnosticadas como portadoras submetem-se aos testes, e 95% dos casais sob risco solicitam o diagnóstico pré-natal. Um total de 90% daqueles nos quais se diagnostica uma criança afetada decidem pela interrupção da gestação. Isso deveria levar

a uma marcante diminuição no nascimento de crianças afetadas, mas na prática essa diminuição situava-se, em 1993, em apenas 32%. Assim acontecia devido ao fato de que os casais sob risco eram detectados muito tardiamente, quando o estado da gestação estava adiantado demais para a prática da interrupção (WHO, 1993).

Avaliação e perspectivas

O panorama da saúde pública em países do Primeiro e Terceiro Mundos é muito diverso, mas em um país de dimensão continental como o Brasil panoramas característicos dessas duas situações podem coexistir. A política em nível nacional não pode ignorar totalmente um em detrimento do outro. E deve ser salientado que a genética e a biologia molecular têm papéis importantes a desempenhar em ambos os cenários. Aspectos selecionados das relações entre a genética, a biologia molecular e a saúde pública foram apresentados, de maneira superficial, na seção 5 desta revisão. Mas existem outros, que foram listados no quadro 4.

A política de saúde pública no Brasil está longe de apresentar um todo coerente, que forneça indicações otimistas para o futuro. Sem dúvida, ocorreram progressos importantes no que se refere à solução ou controle de alguns desses problemas, muito bem sumariados em Monteiro (1995) e Minayo (1999). Mas o caminho a percorrer para se alcançar um estado compatível com nosso desenvolvimento econômico é ainda longo e difícil. É indispensável, especialmente, uma melhoria generalizada na oferta e na qualidade desses serviços. Inversões apropriadas, tanto em infra-estrutura como na formação de recursos humanos, são indispensáveis. Os custos para um programa deste tipo são consideráveis, mas eles poderiam ser progressivamente diminuídos à medida que o país se tornasse, pelo menos parcialmente, independente do *know-how* estrangeiro. E qualquer política global de saúde pública, atualmente, não pode se dar ao luxo de negligenciar a área da genética e da biologia molecular.

Agradecimentos

As pesquisas de nosso grupo recebem suporte financeiro do Programa de Apoio a Núcleos de Excelência (Pronex), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (Fapergs).

Referências bibliográficas

- Andrade LO, Machado CRS, Chiari E, Pena SDJ & Macedo AM 1999. Differential tissue distribution of diverse clones of *Trypanosoma cruzi* in infected mice. *Molecular and Biochemical Parasitology* 100:163-173.
- Anônimo 1989. Brazil's singular AIDS patterns. *International Family Planning Perspectives* 15:50.
- Anônimo 2001. Rede mundial contra o câncer. *Pesquisa FAPESP* 67:36-37.
- Brunoni D 1997. Estado atual do desenvolvimento dos serviços de genética médica no Brasil. *Revista Brasileira de Genética*, 20 (Supl. 1):11-23.
- Burki SJ & Edwards S 1996. A América Latina e a crise mexicana. Novos desafios, pp. 1-55. In CG Langoni (org.). *A nova América Latina*. Fundação Getúlio Vargas, Rio de Janeiro.
- Camargo L 1998. *Almanaque Abril 98*. Editora Abril, São Paulo, 706 pp.
- Castilla EE, Lopez-Camelo JS & Paz JE 1995. *Atlas geográfico de las malformaciones congénitas en Sudamérica*. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 144 pp.
- Castilla EE, Lopez-Camelo JS & Orioli IM 1996. *Prevenção primária de los defectos congénitos*. Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 147 pp.
- Castilla EE *et al.* 1998. Survival of children with Down syndrome in South America. *American Journal of Medical Genetics*, 79:108-111.
- Hausmann R 1997. *História da biologia molecular*. Sociedade Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, 295 pp.
- Lander ES *et al.* 2001. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, 409:860-921.
- Martello N, Santos JLF & Frota-Pessoa O 1984. Down syndrome in the different geographic regions of Brazil. *Revista Brasileira de Genética* 7:157-173.
- Minayo MCS 1999. *Os muitos brasis. Saúde e população na década de 80*. Hucitec-Abrasco, São Paulo-Rio de Janeiro, 356 pp.
- Monteiro CA 1995. *Velhos e novos males da saúde no Brasil. A evolução do país e de suas doenças*. Hucitec-Nupens/USP, São Paulo, 359 pp.
- Nesse RM & Williams GC 1997. *Por que adoecemos? A nova ciência da medicina darwinista*. Campus, Rio de Janeiro, 287 pp.
- Prado RAR 1992. *Curriculum vitae del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), 1967-1992*. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 188 pp.
- Salzano FM & Bortolini MC 2002. *The evolution and genetics of Latin American populations*. Cambridge University Press, Cambridge, 512 pp.
- Sturtevant AH 1965. *A history of genetics*. Harper & Row, Nova York, 165 pp.
- Vandermeer J 1996. *Reconstructing biology. Genetics and ecology in the New World Order*. Wiley, Nova York, 478 pp.
- Venter JC *et al.* 2001. The sequence of the human genome. *Science*, 291:1.304-1.351.
- Vogel F & Motulsky AG 1997. *Human genetics. Problems and approaches*. Springer-Verlag, Berlim.
- Waldvogel B & Morais LCC 1998. Mortalidade por Aids em São Paulo: dezoito anos de história. *Boletim Epidemiológico* (São Paulo), 16(2):3-22.
- WHO 1993. *Prevention and control of haemoglobinopathies*. World Health Organization, Genebra, 31 pp.
- WHO 1998. *Rapport sur la santé dans le monde, 1998. La vie au 21e siècle. Une perspective pour tous*. World Health Organization, Genebra.