

PRÊMIO ABRIL SAÚDE 2008  
CATEGORIA: SAÚDE E PREVENÇÃO

**O DNA do sertão: da investigação à prevenção de doenças genéticas**

Silvana Santos, Fernando Kok, Lúcia Inês de Macedo-Souza, Zodja Graciani, Simone Amorim, Áurea Nogueira de Melo, Paulo Otto e Mayana Zatz

Instituições participantes:

*Centro de Estudos do Genoma Humano, Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo (CEGH-IB-USP)*

*Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP)*

*Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN)*

*Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)*

Setembro de 2008

## O DNA do sertão: da investigação à prevenção de doenças genéticas

### **Pesquisadores:**

Profa. Dra. Silvana Santos, Universidade Estadual da Paraíba

Prof. Dr. Fernando Kok, Hospital das Clínicas da FMUSP e CEGH do IB-USP

Dra. Lúcia Inês Macedo-Souza, CEGH do IB-USP

Fisiot. Zodja Graciani, Pós Graduanda em Neurociências da FMUSP

Dra. Simone Amorim, Pós-Graduanda em Neurociências da FMUSP

Profa. Dra. Áurea Nogueira de Melo, Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Paulo Otto, Departamento de Genética e Biologia Evolutiva, IB-USP

Profa. Dra. Mayana Zatz, CEGH do IB-USP

### **Apoio Institucional:**

- Secretarias Municipais de Saúde de Serrinha dos Pintos, São Miguel, Pilões, Olho D'água dos Borges, Riacho de Santana, Pau dos Ferros, Dr. Severiano, Coronel João Pessoa e Martins, no estado do Rio Grande do Norte
- Secretaria de Saúde do Estado do Rio Grande do Norte

### **Apoio Financeiro**

- Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), por meio do programa de apoio Centros de Excelências em Pesquisa, Inovação e Desenvolvimento (Cepid).
- Conselho Nacional de Pesquisa e Desenvolvimento Tecnológico (CNPq), por meio do projeto 408827/2006-2008.

*Aquele que estuda medicina sem livros navega por mares não cartografados,  
mas aquele que estuda a medicina sem pacientes nunca chega a ir ao mar*

William Osler

*O sertão vai virar mar, e o mar vai virar sertão*

Atribuído a Antonio Conselheiro

Dedicamos este trabalho a todos os portadores da síndrome Spooan e seus familiares

## I. Resumo

O trabalho *O DNA do sertão: da investigação à prevenção de doenças genéticas* é um exemplo de como encontros quase acidentais podem se transformar em uma pesquisa científica, com desdobramentos assistenciais e educacionais.

Tudo começou em 2001 em São Paulo, a partir de uma conversa entre uma geneticista e sua vizinha, migrante do pequeno município potiguar de Serrinha dos Pintos. Pela descrição dos sintomas, parecia que ela, filha de pais primos em segundo grau, tinha uma doença genética, que estava sem diagnóstico; após detalhada avaliação médica, ficou claro que ela era afetada por uma condição realmente diferente. Seguiu-se uma investigação de campo, em que um grupo de pesquisadores verificou que o mesmo ocorria com várias pessoas que residiam no sudoeste do Rio Grande do Norte, onde se localiza Serrinha dos Pintos. Ao mesmo tempo, *caçadores de genes* se dedicavam, no laboratório, à dura tarefa de identificar em qual região de um, entre 22 cromossomos, estaria o gene defeituoso, responsável pela doença.

Bingo! Do esforço conjunto do trabalho de campo com o de laboratório, nascia uma doença: síndrome Spooan (nome formado a partir dos seus principais sintomas e que é o acrônimo de *Spastic Paraplegia, Optic Atrophy, and Neuropathy*). Em sua certidão de nascimento, publicada na revista científica de grande prestígio *Annals of Neurology* (Macedo-Souza e cols., 2005), informava-se que essa era uma condição até então não descrita cujo defeito genético estava localizado em uma pequena região do cromossomo 11. A certidão ainda descrevia que a doença começa logo nos primeiros anos de vida e causa atrofia no nervo responsável pela visão e fraqueza muscular progressiva, em decorrência de degeneração da medula espinal e dos nervos periféricos.

Com o apoio de órgãos oficiais de fomento à pesquisa (Fapesp e CNPq) e de serviços municipais e estaduais de Saúde do Rio Grande do Norte, o trabalho prosseguiu de 2006 a 2008 com um levantamento abrangente em cinco cidades dessa região que, no censo do IBGE de 2000, estavam entre os 50 municípios com maior número de deficientes. Desta vez, agentes do Programa de Saúde da Família foram orientados a coletar informações a respeito de consangüinidade e deficiência entre todos os moradores dessas localidades. Após essa avaliação, as famílias que tinham deficientes foram visitadas por geneticista e, caso fosse confirmada a suspeita de doença genética, eram convocadas para um mutirão de avaliação, conduzido por médicos especialistas (neurologistas, geneticistas e oftalmologistas) pertencentes à

Universidade de São Paulo e à Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Desse novo estudo, surgiram informações a respeito de da frequência de uniões consanguíneas na região, assim como foi possível detectar um total de 70 casos de Spoan, provenientes de diversos municípios da região. O trabalho decorrente dessa investigação já foi aceito para publicação (*Annals of Human Genetics*, Macedo-Souza e cols.). Todos esses indivíduos, os estudos genéticos apontam, descendem de uma única pessoa que se estabeleceu na região há muitas gerações. Cerca de um em cada 850 habitantes desses cinco municípios é portador de síndrome Spoan.

Como fazer essa informação chegar à população local e evitar que isso continue a ocorrer? Por meio de educação, e esse é outro desdobramento dessa investigação. Nós elaboramos um roteiro e participamos da gravação de um programa de rádio sobre Spoan, que foi feito na forma de entrevista e divulgado nas rádios da região. As escolas de ensino médio receberam informações sobre o que causa essa doença e tiveram palestras a respeito. A imprensa local e as autoridades de saúde foram informadas sobre o que estava ocorrendo.

E o trabalho prossegue, tanto no sertão, com a investigação de outras doenças genéticas presentes na região (*American Journal of Medical Genetics A*, Santos S e cols.), como no laboratório, com a tentativa de identificar o gene que, quando defeituoso, causa a doença. Quantas Spoans existem espalhadas pelo sertão, pelas cidades, pelas florestas do Brasil? Não sabemos, mas, com essa investigação, acreditamos ter contribuído para desenvolver um poderoso instrumento de investigação que pode ser aplicado em outras regiões do Brasil e que procura utilizar de forma ética e responsável, o que a ciência tem de melhor em benefício da população.

## II. Bastidores - *Serrinha dos Pintos* e *Os Sertões* revisitado: a terra, o homem, a luta.

### 1. A terra

Fundada há mais de 200 anos por famílias portuguesas, o município de Serrinha dos Pintos localiza-se em uma região montanhosa no sudoeste do Rio Grande do Norte. Graças à altitude de 700 m, tem clima mais ameno e precipitações mais intensas, o que faz a região ser mais densamente povoada do que as “terras baixas”. Sua economia é baseada na agricultura e pecuária de subsistência e a maior parte dos recursos do município provém de transferências da união. A principal fonte de receita da população é proveniente de empregos públicos e de proventos de aposentadoria

por idade ou doença. Em 2005, a população estimada do município era pouco inferior a 4.300 habitantes, e no Censo dos 5.507 municípios do Brasil, realizado em 2000, Serrinha dos Pintos ocupava o 37º lugar entre os com maior porcentagem de deficientes (vide Anexo)

## *2. O homem*

O sertanejo pode ser, antes de tudo, um forte, mas padece de doenças causadas por suas difíceis condições de vida e pela falta de alimentos e de acesso a recursos de saúde. E sofre também por doenças genéticas, que são mais freqüentes em decorrência do favorecimento de uniões consangüíneas, 15 vezes mais freqüentes em Serrinha dos Pintos do que a média brasileira. O que foi encontrado em Serrinha se repete, com diferentes graus, em diversos municípios vizinhos. Muitos filhos, pequena mobilidade, manutenção da terra na família, comunicações difíceis, tudo favorece a consangüinidade. Levantamento realizado em 2007, que compreendeu todos os domicílios do município, revelou que 32,5% das uniões eram consangüíneas, em especial entre primos de primeiro grau. E, nessa cidade em que todos se conhecem e muitos são parentes, um em cada 250 habitantes é portador da síndrome Spoan.

## *3. A luta*

A história da síndrome Spoan é também uma história de lutas. Luta dos familiares para cuidar de pessoas com incapacidade motora progressiva. Luta dos pacientes para conquistar um diagnóstico e adquirir uma identidade. Luta pela dignidade, pelo acesso a reabilitação e a cuidados de saúde. Luta para serem vistos, e ouvidos. Luta para sair das trevas e contra o preconceito. O que era visto como uma maldição, um castigo motivado pelo comportamento devasso de um ancestral, passou a ter uma explicação científica e ganhou uma identidade.

A terra, o homem, a luta encontram-se agora sob as lentes do conhecimento científico.

### **III. Uma breve história no tempo: o nascimento de uma doença**

#### *1. As origens*

Isolamento geográfico, manutenção da propriedade da terra, famílias numerosas, fortes convicções religiosas, baixa escolaridade e uniões consangüíneas. Nesse cenário que perdura há mais de dois séculos, uma doença que, de acordo com a voz corrente local ocasionava um *alejo medonho*, teria sido causada por uma sífilis que o “velho

Maximiniano", *homem desses raparigueiro*, teria adquirido e contaminado o sangue de todos os seus descendentes. Um dos interesses iniciais dessa investigação foi entender as explicações que popularmente se tem para doenças geneticamente determinadas. Na maior parte das vezes, elas passam por fatores como uma infecção forte, contraída na infância, por uma queda ou por uma infecção transmitida de uma geração para outra, tal como a sífilis (Santos, 2005). A transmissão genética não estava entre as justificativas consideradas mais plausíveis.

O que não se esperava é que uma investigação que tinha o intuito de estudar as explicações laicas a respeito de doenças genéticas, fosse se defrontar com uma condição muito freqüente e que não constava de nenhuma publicação médica. Seria também necessário entender qual era essa doença...

Enquanto se constatava que em Serrinha existiam muitos indivíduos com doença similar a da vizinha da geneticista, no Centro de Estudos do Genoma Humano do IB-USP e no Hospital das Clínicas da USP, nós confirmávamos que os sintomas apresentados não se pareciam com nada que havia sido descrito até aquele momento na literatura médica.

## 2. O batismo

Em 2004, investigação realizada em Serrinha dos Pintos por pesquisadores da USP, delineiam, em 18 de seus moradores, as principais características da doença da vizinha da geneticista. A condição passa a ser chamada de síndrome Spooan, acrônimo que sintetiza suas já descritas principais características: baixa acuidade visual desde o nascimento, por atrofia do nervo óptico, dificuldades motoras, inicialmente nas pernas, depois nos braços, levando a perda da capacidade de andar e a cada vez maior dependência. Em inglês, Spooan significa *Spastic Paraplegia, Optic Atrophy, Neuropathy*.

Com apoio da Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), aprovação da comissão de ética institucional e consentimento dos participantes do estudo ou de seus responsáveis, foram feitos testes de DNA para tentar localizar o gene responsável pela doença. Esse trabalho, realizado no Centro de Estudos do Genoma Humano da USP, determinou com grande margem de segurança que esse defeito genético estava localizado em uma região do cromossomo 11. E a investigação prossegue para determinar qual seria o gene envolvido.

## 3. A busca de casa em casa

Uma informação gerada pelo censo do IBGE de 2000 nos forneceu outra pista que decidimos investigar. Serrinha dos Pintos estava em 37º lugar entre os 5.560 municípios brasileiros com maior número de deficientes; além disso, quatro outros municípios da mesma região constavam na relação dos “50 mais”: Olho D’Água dos Borges, Pilões, Riacho de Santana e São Miguel. Haveria outras síndromes Spoans nesses municípios? Qual a relação entre consangüinidade e deficiência?

Com apoio do CNPq (projeto 408827/2006-2008), procuramos responder a essa pergunta, por meio de levantamento que abrangeu todos esses cinco municípios, com o auxílio de agentes do Programa de Saúde da Família, que foram capacitados a aplicar um questionário a todos os moradores desses municípios, coletando informações sobre deficiência e consangüinidade. As famílias que apresentavam deficientes foram visitadas por uma geneticista, que realizou uma avaliação preliminar e os preparou para serem mais detalhadamente investigados em mutirão com especialistas da USP e da UFRN, realizado em janeiro de 2008. Nessa ocasião, avaliamos pouco mais de 250 portadores de deficiência e compilamos informações sobre 41 portadores da síndrome Spoan, que se mostrou a principal causa de deficiência na região investigada, afetando 1 em cada 950 de seus moradores. Outros pacientes com essa condição, procedentes de municípios vizinhos, também foram avaliados. Assim atualmente conhecemos 70 portadores de Spoan que são residentes ou originários do sudoeste do Rio Grande do Norte.

Ao mesmo tempo, prosseguia em São Paulo a busca pelo gene responsável pela doença. Na região do cromossomo 11 onde ele se encontra, há mais de uma centena de genes, e determinar qual deles está por trás da síndrome Spoan não é tarefa fácil. Mesmo com informações a respeito do que são e qual a seqüência desses genes, não é fácil imaginar o que ocorre quando eles estão com defeito. Dessa forma, a única alternativa é investigar um gene após o outro, como em uma busca de casa em casa. Essa pesquisa é feita fazendo-se a leitura da seqüência de DNA dos pacientes, à procura de alterações que possam explicar a deficiência em seu funcionamento. Até o momento, foram inteiramente seqüenciados 23 genes, sem que se encontrasse o responsável. O trabalho prossegue, porém ainda não podemos determinar quando será concluído. Uma vez que se conheça o gene responsável, será possível desenvolver um teste diagnóstico para determinar quem tem a doença (i.e., tem as duas cópias do gene com defeito), quem não tem nenhum sintoma, mas apresenta uma cópia anormal do gene (isto é, é portador de uma mutação) e quem tem as duas cópias normais. Será possível também prosseguir as pesquisas para entender melhor por que todos esses problemas ocorrem.

#### IV. A ciência ao alcance de todos

O último, e não menos importante desdobramento dessa investigação, foi o de divulgar as informações obtidas tanto no trabalho de campo como no de laboratório. Isso foi feito recorrendo-se a publicações em periódicos científicos internacionais com arbitragem, em revistas nacionais de divulgação científica e na imprensa leiga (anexos). Uma vez que o rádio é o veículo com maior abrangência na região, produzimos o programa *Genética no Sertão Potiguar*, com informações sobre a síndrome Spoan (anexo), que foi transmitido por sete emissoras da macro-região de Pau dos Ferros nos meses de março a junho de 2008, atingindo cerca de 50.000 ouvintes

Uma das conseqüências da veiculação da programação de rádio em Serrinha dos Pintos foi, por exemplo, a participação da escola de ensino médio nas Olimpíadas de Português com a produção de redações sobre questões relacionadas à genética e as doenças hereditárias. Duas dessas redações encontram-se no Anexo.

E ocorreram também outros desdobramentos inesperados, tal como a produção de um curta-metragem sobre a síndrome Spoan. O roteiro desse filme foi submetido ao projeto "Revelando os Brasis" do Ministério da Cultura por Antonio Galdino da Silva Filho, residente em Serrinha. O roteiro foi um dos 40 aprovados em todo o país dentre mais de 600 que foram enviados por moradores de municípios com menos do que 20 mil habitantes, *Há flores que murcham em Serrinha dos Pintos* será gravado em setembro 2008. Desta forma, o termo *síndrome Spoan* entrou definitivamente no cotidiano dos moradores e dos profissionais de saúde da região.

A maior visibilidade atingida pela síndrome Spoan permitiu também que se tomassem medidas para melhorar o atendimento à saúde, por meio de apoio à reabilitação e cuidados gerais. E levou ainda o Ministério Público a atuar no sentido de garantir melhor atendimento aos portadores da doença.

#### V. Conclusões

Os caminhos da ciência são de difícil previsão. Do casual encontro entre uma geneticista e sua vizinha teve origem o trabalho "*O DNA do Sertão: da identificação à prevenção de doenças genéticas*", que já se estende por mais de seis anos, envolvendo diversas instituições, órgãos de fomento à pesquisa, secretarias municipais e estaduais de saúde, além de investigadores de várias áreas da ciência. Gerou-se conhecimento científico inovador e foram utilizadas técnicas de investigação avançadas para se atingir esses objetivos. Aprofundaram-se nossas informações a

respeito da epidemiologia de doenças genéticas no sertão do Brasil, assim como da frequência de consangüinidade nessas comunidades. Finalmente, ocorreu uma preocupação em se devolver à comunidade as informações obtidas, procurando fazer com que ela se beneficiasse desse saber.

Transcorridos mais de 100 anos do fim de Canudos, o Sertão continua a nos trazer surpresas. O mar não virou sertão, mas sem dúvida melhoramos nossas cartas de navegação!

## VI. Anexos

### A. Publicações científicas

1. Macedo-Souza LI, Kok F, Santos S, Amorim SC, Starling A, Nishimura A, Lesirovitz K, Lino AMM, Zatz M. Spastic Paraplegia, optic atrophy, and neuropathy is linked to chromosome 11q13. *Ann Neurol* 57: 730-737, 2005.
2. Macedo-Souza LI, Kok F, Santos S, Licinio L, Lezirovitz K, Cavaçana N, Bueno C, Amorim S, Pessoa A, Graciani Z, Ferreira A, Prazeres A, Melo NA, Cavalcanti-Souza AA, Otto PA. New observations and linkage refining in spastic paraplegia, optic atrophy, and neuropathy. *Annals of Human Genetics* (Aceito para publicação, 2008).
3. Santos S, Pardono E, Costa MI, Melo AN, Graciani Z, Cavalcanti-Albuquerque A, Lezirovitz K, Thiele Aguiar RS, Mingroni-Netto RC, Optiz JM, Kok F, Otto PA. A previously undescribed syndrome combining fibular agenesis/hypoplasia, ectrodactylous clubfeet, anonychia/ungual hypoplasia, and other defects. *Am J Med Genet* (no prelo)

### B. Artigos em revista de divulgação científica

1. Pivetta, M. Spoan uma nova doença. Uniões consangüíneas provocam uma forma desconhecida de deficiência em cidade do Nordeste *Pesquisa Fapesp*, Agosto 2005. (Anexo)  
<http://revistapesquisa.fapesp.br/?art=2864&bd=1&pg=1&lg=>
2. Moura M. O Brasil profundo se oferece ao olhar. Editorial da Revista Fapesp, Agosto 2005.  
<http://revistapesquisa.fapesp.br/?art=2858&bd=1&pg=1&lg=>
3. DNA para todos: Aconselhamento genético e projetos em educação tornam Centro de Estudos do Genoma Humano referência em biologia. *Pesquisa*

Fapesp, Maio 2007.

<http://revistapesquisa.fapesp.br/?art=3240&bd=1&pg=1&lg=>

#### C. Matérias de divulgação para o público leigo

1. Jornais: Folha de São Paulo, Diário de Natal, Jornal de Fato - Mossoró.
2. Produção de programa de rádio, veiculado em sete emissoras da macro-região de Pau-dos-Ferros, atingindo audiência estimada em 50.000 pessoas (março a junho de 2008). Contéudo em CD anexo.
3. Curta metragem: *Há Flores de Murcham em Serrinha dos Pintos*, parte do projeto *Revelando os Brasis* do Ministério da Cultura. Filmagem prevista para Setembro de 2008. <http://www.cultura.gov.br/site/2008/06/19/revelando-os-brasis-ano-iii/>
4. Informações em sites: Prefeitura Municipal de São Miguel, Centro de Estudos do Genoma Humano da USP.

#### D. Educação

1. Redações produzidas por alunos de escolas do ensino médio
2. Material informativo produzido para pacientes e familiares

#### E. Trabalhos de pós-doutoramento e pós-graduação

##### Pós-Doutoramento

1. Silvana Santos: *O conhecimento cotidiano sobre herança biológica*. Concluído em 2008. Orientadores: Dr. Paulo Otto e Dr. Fernando Kok.

##### Pós Graduação

2. Lúcia Inês Macedo-Souza: *Investigação genética de duas novas doenças neurodegenerativas: síndrome Spooan e SPG34*. Doutorado defendido em agosto de 2008, na área de Biologia/Genética, no Instituto de Biociências da USP. Orientadora: Dra. Mayana Zatz
3. Simone Amorim: *Investigação neurofisiológica da síndrome Spooan*. Doutorado (em andamento), na pós Graduação em Neurociências da Faculdade de Medicina da USP. Orientador: Dr. Fernando Kok
4. Zodja Graciani: *Caracterização da motricidade e dos distúrbios funcionais na síndrome Spooan*. Mestrado (em andamento), na pós Graduação em Neurociências da Faculdade de Medicina da USP. Orientador: Dr. Fernando Kok

## F. Material de apoio

Ranking da deficiência FGV / IBGE -2000

[http://www.fgv.br/ibre/cps/deficiencia\\_br/index2.htm](http://www.fgv.br/ibre/cps/deficiencia_br/index2.htm)

## G. Outros

1. Informações sobre Spoan constantes no Online Mendelian Inheritance in Man  
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=609541>)

2. Informações sobre Spoan constantes da Wikipedia  
([http://pt.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome\\_de\\_Spoan](http://pt.wikipedia.org/wiki/S%C3%ADndrome_de_Spoan))

3. Questões baseadas na síndrome Spoan, aplicadas nos exames vestibulares da Cesgranrio (2006) e da Universidade Federal do Triângulo Mineiro (2007).