

# O DNA DAS DOENÇAS HEREDITÁRIAS

Paulo Cesar Naoum

Academia de Ciência e Tecnologia de São José do Rio Preto - SP

[www.ciencianews.com.br](http://www.ciencianews.com.br)

Agosto de 2009

Nos capítulos 3 e 4 deste livro, destacamos que a espécie humana tem cerca de 25 mil genes. A maioria desses genes produz mais de um tipo de proteína e por essa razão acredita-se que há em nosso organismo, algo próximo de 100 mil tipos de proteínas diferentes das quais milhares delas funcionam como enzimas e algumas centenas como hormônios.

Durante a evolução da nossa espécie, ocorreram alterações no DNA de diversos genes e que certamente foram necessários para nos tornarmos mais hábeis, inteligentes, saudáveis, etc. No entanto outras alterações ocorreram de forma inadequada e acabaram por prejudicar a produção de proteínas, hormônios e enzimas, tornando-os com funções anormais ou simplesmente sem funções.

Essas alterações são conhecidas em genética por “mutações” e são as principais causas das doenças hereditárias. Essas mutações foram se perpetuando por milhares de anos, porque se manifestam de dois modos: imperceptível e perceptível. Considera-se uma herança genética imperceptível, quando o indivíduo tem o DNA defeituoso no gene de apenas um cromossomo, pertencente a um dos 23 pares (excetuando-se o par do cromossomo XY) e, desse modo, a doença hereditária não se revela clinicamente. Por outro lado, a herança genética perceptível ocorre no indivíduo que recebeu o DNA defeituoso no gene que herdou do cromossomo do pai, bem como o do cromossomo da mãe e, nessa situação a doença se revela clinicamente por meio de sinais e sintomas que fazem o médico diagnosticar ou suspeitar de determinada doença hereditária. Atualmente sabe-se que há cerca de 7 mil doenças

hereditárias diferentes, a maioria delas raríssimas e de interesse eminentemente científico. Entretanto há poucas doenças hereditárias que atingem milhares e até milhões de pessoas e aquelas são de grande importância tanto para a ciência quanto para a saúde pública.

Neste capítulo abordaremos o DNA das doenças hereditárias, conhecidas por anemia falciforme, talassemia maior e hemofilia A, todas de grande importância na saúde pública de quase todos os países.



A bela cantora de samba tinha uma mulatice invulgar, resultado do sucesso da miscigenação afro-lusitana que ocorre por séculos no Brasil. Aos 39 anos era um sucesso musical e chegou a vender mais de 300 mil cópias do LP “Alvorecer”. Gravou músicas de compositores famosos como Vinícius de Moraes, Toquinho, Chico Buarque e Nelson Cavaquinho, entre muitos outros. Ela se entregava artisticamente nas suas apresentações, dançando e cantando com sensualidade, e sua disposição física era tamanha que, em cada um dos seus shows, chegava a perder de dois a três quilos do seu peso devido à desidratação. Além disso, durante as apresentações sentia dores insuportáveis nas pernas.

Por causa dessas dores resolveu procurar um médico para resolver essa situação que se tornava cada vez mais dolorosa. No exame clínico, o médico observou algumas varizes cujas aparências não afetavam a plasticidade de suas pernas. Porém, sugeriu que fossem retiradas as veias safena das duas pernas e provavelmente as dores deixariam de incomodá-la. A cantora aceitou realizar a cirurgia para a remoção dessas veias, desde que recebesse anestesia geral.

Num dia da primeira semana de março de 1983 a cantora se submeteu à cirurgia, com anestesia geral, e tudo corria bem até que aconteceu o inesperado – parada cardíaca. Tentaram de todas as formas reanimá-la, porém sem sucesso. Seu organismo resistiu durante 28 dias,

com sequelas cada vez mais complicadas e na madrugada de 2 de abril daquele ano, a famosa cantora faleceu.

Foi aberta uma sindicância pelo Conselho Regional de Medicina do Rio de Janeiro, pois havia suspeita de negligência médica. Supôs-se de forma simplista que a cantora havia sofrido um choque anafilático por causa do anestésico, fato que geralmente se torna convincente na maioria dos processos que envolvem erro médico qualificado. Porém, a sindicância realizada naquela ocasião foi muito criticada pela imprensa, familiares e amigos da cantora, pois não revelaram adequadamente os resultados dos exames para que fosse considerada uma outra suposição, ou seja, que a cantora era portadora imperceptível da doença falciforme e poderia, por essa razão, ter sofrido uma crise de falcização durante a anestesia. Essa suposição foi baseada no fato de que alguns parentes da cantora eram portadores do traço falciforme, a forma imperceptível da doença.

O fenômeno da falcização será explicado mais adiante e ele poderia ter sido a causa da obstrução das artérias coronarianas da cantora, devido à desoxigenação induzida pela anestesia geral. Se realmente foi essa a razão da morte precoce de uma das maiores sambistas brasileiras, a fatalidade poderia ter sido evitada por meio de uma adequada suplementação de oxigênio durante e após a cirurgia. O oxigênio adicional proporcionaria a desfalcização, ou seja, promoveria o retorno dos glóbulos vermelhos falcizados para a forma normal que é globular, impedindo a formação de diversos focos de obstrução da circulação de sangue, inclusive no coração.



Como se sabe, a hemoglobina é uma proteína que tem a função de transportar o oxigênio que respiramos para ser distribuído para todas as nossas células. Para realizar essa atividade, a hemoglobina se utiliza de um meio de transporte – os glóbulos vermelhos, também conhecidos por hemácias e eritrócitos. Em nosso sangue circulam cerca de

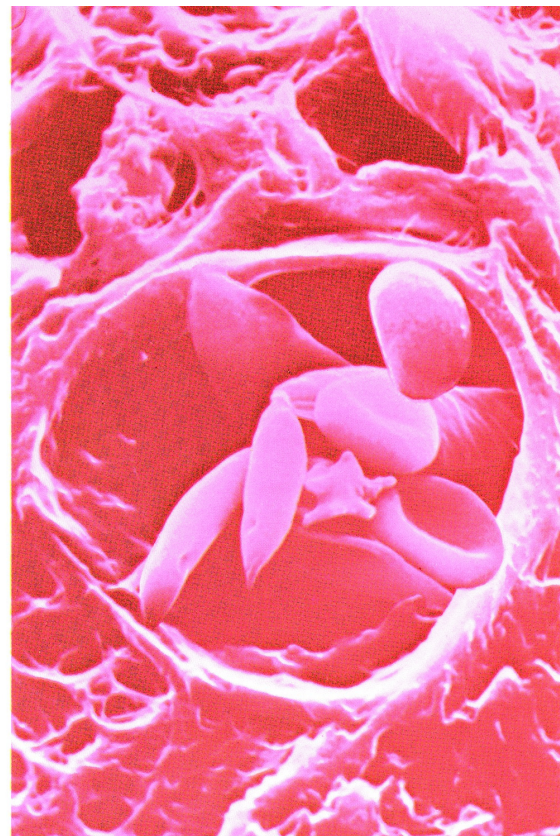
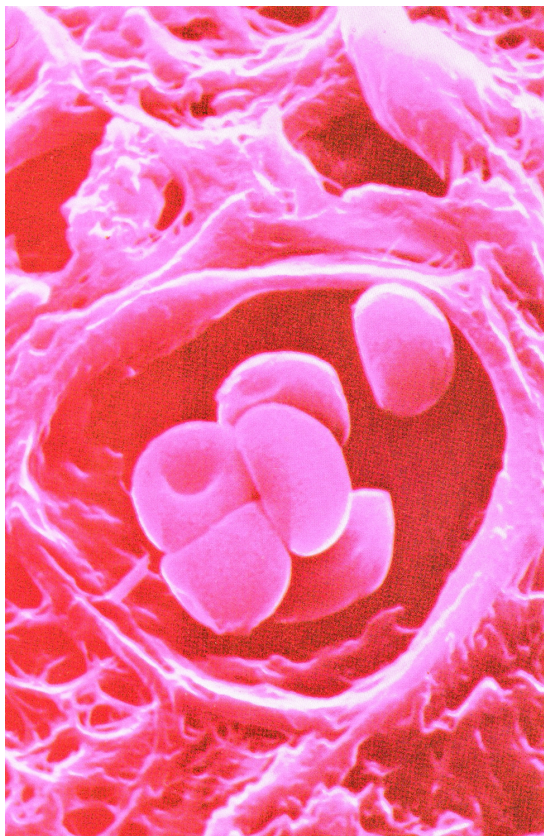
20 bilhões de glóbulos vermelhos e cada glóbulo vermelho carrega em média 300 milhões de moléculas de hemoglobinas. Só para enriquecer o leitor com números, cada molécula de hemoglobina fixa quatro moléculas de oxigênio ( $O_2$ ), assim, em apenas um glóbulo vermelho, se transporta 1,2 bilhões de moléculas de oxigênio e, em 20 bilhões de glóbulos vermelhos, se transportam 24 quinquilhões de moléculas de oxigênio. Peço desculpas por esse esforço numérico a que você teve que se submeter, mas é interessante ter um breve conhecimento da necessidade vital do oxigênio.

A forma arredondada e achatada do glóbulo vermelho se parece muito com a “bala soft” e essa forma foi adquirida ao longo de 70 bilhões de anos da nossa evolução por uma simples razão, qual seja a de permitir o aumento da capacidade do oxigênio entrar e sair da célula.

A hemoglobina é elaborada por dois tipos de DNA diferentes, um deles localizado no cromossomo 16 onde produz a globina alfa e é conhecido por gene alfa. O outro DNA está no cromossomo 11 onde se produz a globina beta e é denominado por gene beta. Esses dois genes trabalham sincronizadamente e a quantidade de globina alfa produzida é exatamente igual à de globina beta. A combinação equilibrada de globinas alfa e beta resulta na molécula de hemoglobina normal, cientificamente designada por Hb AA. Uma mutação que ocorreu há milhares de anos no DNA da globina beta, provocou a troca de um aminoácido dessa proteína justamente numa região da molécula que é considerada o “calcanhar de Aquiles” da hemoglobina. Essa mutação provoca uma distorção grave na estrutura da hemoglobina, quando ela libera o oxigênio. Para voltar à sua estrutura arredondada, a hemoglobina mutante tem que receber rapidamente o oxigênio, caso contrário as 300 milhões de moléculas de hemoglobinas se deformam gradualmente e mudam a forma globular do glóbulo vermelho para formas bizarras das quais a mais comumente vista em microscópio é a célula com a forma de foice, ou célula falciforme .

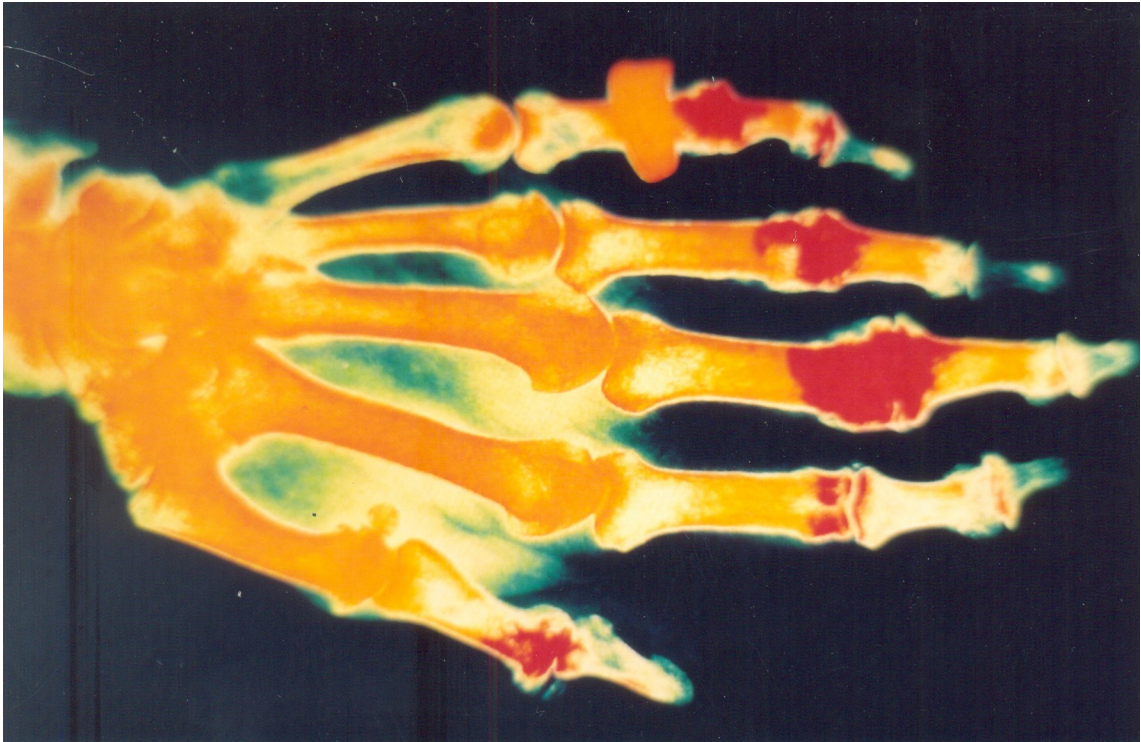
Em inglês a palavra foice é traduzida por “sickle” e por essa razão a hemoglobina mutante que causa o fenômeno conhecido por

falcização dos glóbulos vermelhos, é designada por hemoglobina S ou Hb S, em que S é a primeira letra da palavra "sickle". Diante do exposto é possível estabelecer que a hemoglobina normal é designada por Hb AA, que a forma imperceptível da anemia falciforme é representada por Hb AS (ou traço falciforme) e que a forma perceptível dessa anemia é simbolizada por Hb SS (ou anemia falciforme). Além disso é importante saber que situações anormais que causam a desoxigenação da hemoglobina, como por exemplo a desidratação e a anestesia sem a adequada suplementação de oxigênio, são passíveis de provocar a falcização dos glóbulos vermelhos nos pequenos vasos sanguíneos, obstruindo-os, causando dor, devido a pequenos focos de infartos teciduais (figuras 7 e 8). Essa ação ocorre com maior intensidade nas pessoas com anemia falciforme (Hb SS) e também é causa de transtornos e até óbito em pessoas portadoras imperceptíveis (Hb AS). Talvez tenham sido esses pequenos focos de falcização que causavam as dores insuportáveis nas pernas da cantora que se desidratava em seus shows.





**Figura 7:** Microscopia eletrônica de varredura. À esquerda: vaso sanguíneo com glóbulos vermelhos normais em fluxo. À direita: vaso sanguíneo com glóbulos vermelhos falcizados iniciando a obstrução vascular.



**Figura 8:** Radiografia termográfica mostrando as consequências das obstruções vasculares visualizadas por meio da estagnação do sangue, causadas pelas células falciformes nos pequenos vasos da mão de uma pessoa com anemia falciforme.



Não se sabe de fato qual foi a causa que provocou a mutação do DNA que transformou a Hb A em Hb S. O que se supõe é que essa mutação possa ter ocorrido entre 100 e 50 mil anos atrás, numa fase em que o nosso ancestral *Homo heidelbergensis* estava se transformando evolutivamente para *Homo neanderthalis*, ou então na fase em que esse último estava evoluindo para *Homo sapiens*. Os cientistas também supõem que a mutação do DNA que deu origem à anemia falciforme, deve

ter ocorrido em pelo menos três regiões diferentes da África, no período Paleolítico/Mesolítico que estabelece o parâmetro de 100 a 50 mil anos.

Nessa época, a África era formada por densas florestas tropicais. O que se sabe por meio de estudos antropológicos, físicos e genéticos é que nesse período, estavam bem estabelecidos o pensamento simbólico caracterizado por imagens gravadas e pintadas em rochedos, a inovação das pontas de projétil nas armas para matar animais grandes e outros humanos. Há indícios de que uma mutação genética relacionada com a inteligência, deva ter ocorrido há cerca de 50 mil anos cujo efeito foi o de estruturar o cérebro humano para, além de pensar simbolicamente, tivesse a capacidade para desenvolver uma linguagem. Seres humanos com a mutação relacionada com a linguagem (*Homo sapiens*) possuíam uma vantagem considerável sobre os não portadores dessa mutação (*Homo neanderthalis*) os quais foram gradualmente substituídos. Ocorre também que, por volta de 50 mil anos atrás, o *Homo sapiens* viveu um gargalo populacional que se supõe ter sido resultado de uma erupção no monte Toba, em Sumatra, que pode ter causado um inverno vulcânico de seis anos e, subsequentemente, uma era do gelo de mil anos. Esses eventos físico-ambientais podem ser incluídos como hipóteses da mutação do DNA que originou a hemoglobina anormal que causa a anemia falciforme. Esse tipo de mutação é conhecido atualmente como mutação fundadora.

No período Pré-Neolítico, entre 10 mil e 3 mil anos a.C. a população africana, muitas das quais tinham a herança imperceptível da anemia falciforme, se miscigenaram e cresceram absurdamente na região que hoje é o deserto do Saara. O crescimento e a miscigenação foram impulsionados pela facilidade em se obter alimentos extraídos das florestas da região do Saara.

O crescimento populacional desordenado e a substituição gradual da floresta por agricultura primitiva que ocorreu na sequência do período Neolítico (3 mil anos a 500 anos a.C.) atraiu a infestação dos mosquitos causadores da malária. E por incrível que possa parecer, os

indivíduos que eram portadores imperceptíveis da anemia falciforme – o traço falciforme – apresentavam resistência à infecção da malária, enquanto que aqueles que tinham hemoglobinas normais, ou seja, não tinham a mutação do DNA causador da anemia falciforme, se infectavam e morriam. Por sua vez, o doente perceptível com a anemia falciforme morria logo após o nascimento devido à anemia grave e a complicações associadas. Por essa razão, ocorreu o que se denomina por vantagem seletiva de uma mutação, em que os portadores imperceptíveis passam os seus genes mutantes para as outras gerações, e assim a população africana tornou-se prevalente da forma imperceptível da doença falciforme entre todas as outras populações mundiais.

Atualmente há regiões da África em que 50 a 70% dos indivíduos são portadores imperceptíveis dessa doença. A dispersão da forma imperceptível da doença falciforme para fora da África ocorreu a partir do período Neolítico Posterior (próximo dos 500 anos a.C.), quando o Saara se tornou deserto e as populações que viviam naquela região tiveram que migrar para outras regiões da África e posteriormente para a Ásia e Europa. Na realidade, os africanos já conheciam essa rota há mais de um milhão de anos, porém, impelidos pela falta de alimentos, essa migração tornou-se intensa a partir de 500 anos a.C. Foi por essa via que a anemia falciforme se difundiu para a Sicília, Portugal, Espanha, Arábia Saudita e outros países do Oriente Médio.

Entre os séculos 15 e 18, o DNA da anemia falciforme foi introduzido nas Américas e no Caribe por meio da escravidão africana. Especialmente no Brasil, os trezentos anos de tráfico de escravos fizeram entrar pelos portos da Bahia, Pernambuco e Rio de Janeiro aproximadamente quatro milhões de africanos. Esses escravos foram direcionados inicialmente para o trabalho nas fazendas de cana de açúcar do nordeste e para a extração do ouro em Minas Gerais.

No início do século 18, o direcionamento dos escravos tomou o rumo do Rio de Janeiro, onde mais tarde se instalaria a corte do rei D.João VI. Recentes pesquisas mostraram que são justamente os estados



do Nordeste, Minas Gerais e Rio de Janeiro os que apresentam alta prevalência da forma imperceptível da anemia falciforme e o maior número de doentes da anemia falciforme.



Talassemia é uma palavra de origem grega em que **thalassa** significa mar, **aima** é sangue, e **anaima** quer dizer falta de sangue. Portanto, **thalassa anaima** (latinizado para talassemia) significa povos que vivem no mar (ilhas) e que têm falta de sangue. Como se sabe a Grécia é um país formado por uma região continental e por centenas de ilhas. A origem da Grécia data de 3500 a.C. e, a partir da idade do bronze (2500 a 1100 a.C.), surgiu uma civilização organizada e expansionista. As conquistas de ilhas foram marcadas por guerras cruentas e foi durante esse período que cunharam o termo **talassemia** para designar que, em várias ilhas, os conquistadores observaram que muitas das crianças morriam alguns meses após o nascimento com muita palidez. Com certeza esses recém-nascidos tinham a forma mais grave da talassemia, a talassemia maior. Acontece que, em muitas ilhas, eram comuns os casamentos entre parentes co-sanguíneos, pois esses povos ficavam isolados de outras civilizações por longos anos. Portanto casamentos entre dois portadores imperceptíveis de talassemia, ou talassemia beta menor, eram comuns e a probabilidade de nascerem filhos com talassemia beta maior era de 25%.

Em 1988 um grupo de arqueólogos britânicos que estudava peças de cerâmica relacionadas com o período relativo à época do bronze encontrou centenas de esqueletos fossilizados de recém-nascidos que estavam amontoados no fundo de um abismo da ilha Páros no mar Egeu, a 120 km de Atenas. A análise desses esqueletos revelou que as estruturas ósseas tinham as alterações típicas da talassemia maior. Os arqueólogos concluíram também que o amontoado de esqueletos de

recém-nascidos fazia parte de uma oferenda aos deuses para aplacar-lhes a ira e evitar que outras crianças doentes nascessem.



Jonas e Cristiane eram saudáveis, jovens e formavam um casal com muitos sonhos e esperanças. Cristiane engravidou e teve uma gestação normal. Com muita alegria, receberam o nascimento de Aline. Os dois primeiros meses de Aline foram como o de todos recém-nascidos. A partir do terceiro mês, Aline começou a ficar pálida e tinha febre quase todos os dias. O pediatra disse ao casal que a criança deveria estar com uma virose crônica e que afetou a qualidade de alimentação e, portanto, estava com anemia por deficiência de ferro. Paciência e tudo voltaria ao normal após o tratamento com sulfato ferroso.

No quarto mês as coisas pioraram para o bebê. O abdômen estava inchado e a mãe percebeu que o crânio de Aline tinha imperfeições. O pediatra se esquivou e sugeriu que procurasse um hematologista, que suspeitou de talassemia maior. Os exames laboratoriais comprovaram que Jonas e Cristiane eram portadores imperceptíveis de talassemia beta menor e o bebê havia herdado os genes talassêmicos do pai e da mãe e, portanto, era uma criança com a forma grave da doença, ou seja, a talassemia beta maior. Orientados adequadamente pelo médico hematologista, Aline está atualmente com 20 anos de idade, bonita e cheia de sonhos. Mas como ela conseguiu tudo isto? Desde os 6 meses de idade, recebe sangue a cada trinta dias por meio da transfusão de uma certa quantidade de glóbulos vermelhos doados para tal fim e, com esse procedimento, evita-se que a anemia se acentue. Por causa do sangue que recebeu, há um excesso de ferro, proveniente desses glóbulos vermelhos e para evitar que seu organismo se prejudique com deposição de ferro no coração, fígado, rins, glândulas endócrinas e pele, ela usa diariamente um medicamento que funciona

como imã. Esse medicamento se liga ao ferro que está sobrando no sangue e é expelido pela urina. E por fim, a cada cinco anos recebe vacinações para evitar infecções. Todo esse cuidado tem resultado para Aline um alongamento de sua vida e com qualidade.

Antes dos anos 80 do século passado, o talassêmico maior dificilmente sobrevivia além da primeira infância, e essa conquista foi conseguida por meio de trabalhos interdisciplinares que incluem a puericultura, pediatria especializada, exames laboratoriais específicos, médicos, enfermeiros e psicólogos competentes e muita dedicação da família, parentes, amigos e associações de talassêmicos.



O DNA da talassemia tem defeitos cujos resultados podem se traduzir na incapacidade de produzir as moléculas de hemoglobina. Esse defeito pode ocorrer no DNA do gene alfa que está no cromossomo 16 ou no DNA do gene beta que está no cromossomo 11. Para exemplificar a mutação do DNA da talassemia e as suas consequências, abordaremos a talassemia do tipo beta por ser comum entre os brasileiros, principalmente os de descendências italiana, árabe e grega. Na talassemia beta, quando a falha ocorre em dose dupla, ou seja, a pessoa recebe do pai o cromossomo 11 com o DNA mutante para a globina beta e da mãe o cromossomo 11 com a mesma mutação, a anemia é tão grave e as consequências clínicas tão evidentes que o diagnóstico médico pode ser feito antes de a criança completar seu primeiro ano de vida.

A hipótese da origem da talassemia, assim como a anemia falciforme na África, imagina-se que tenha sido obra de mutações fundamentais que ocorreram entre 100 e 50 mil anos atrás nas regiões banhadas pelo mar Mediterrâneo. Essas mutações atingiram o DNA do gene da globina beta no cromossomo 11 bem como o DNA do gene da globina alfa no cromossomo 16. O curioso desse fenômeno genético é que a mutação fundamental que alterou o DNA do cromossomo 11, atingiu

populações que viviam nas regiões que atualmente compõem os países mediterrâneos, quais sejam, Itália, Grécia, Líbano, Síria, Israel, Espanha, Argélia, Marrocos, Tunísia e ilhas do Mediterrâneo. Por essa razão, a talassemia beta foi denominada por muito tempo como a anemia do Mediterrâneo. No entanto, a mutação fundamental que alterou o DNA do cromossomo 16 (talassemia alfa), atingiu as populações das regiões que atualmente compõem os seguintes países do sudeste asiático: Brunei, Cambodja, Filipinas, Indonésia, Laos, Malásia, Mianmar, Singapura, Timor-Leste e Vietnã.

A população brasileira tem um grau de miscigenação que pode ser definido como diversificado. Além dos indígenas, portugueses e negros, o Brasil recebeu, no final do século 19, grandes levas de imigrantes italianos, espanhóis, árabes e japoneses. Esses imigrantes vieram em busca de melhores condições de vida, uma vez que a Europa e Ásia passavam por grandes dificuldades econômicas. Junto com a cultura, usos e costumes desses imigrantes recebemos também a contribuição dos genes para as talassemias beta e alfa. Por esse motivo cerca de 1% de todos os brasileiros são portadores de talassemia beta menor, algo em torno de 2 milhões de pessoas e de perto de 2,5 mil pessoas têm a doença causada pela talassemia beta maior.

Informações detalhadas sobre doença falciforme e talassemias podem ser obtidas em três sites criado pelo autor do livro:

[www.hemoglobinopatias.com.br](http://www.hemoglobinopatias.com.br)

[www.talasseмии.com.br](http://www.talasseмии.com.br)

[www.ciencianews.com.br](http://www.ciencianews.com.br)



Palácio dos Czares em São Petersburgo, Rússia, noite do dia 10 de outubro de 1904. A enfermeira imperial ao retirar a faixa que envolvia o tronco do príncipe Alexei Romanov, então com três meses de idade, deparou com um filete de sangue que brotava de uma das

pequenas dobras do umbigo da criança. Um mal estar, seguido de um calor intenso em seu pescoço, fez com que a enfermeira cambaleasse até se sentar numa cadeira e recobrar o controle. Ela sabia que na família da mãe de Alexei, a czarina Alexandra, havia vários casos de hemofilia, muitos dos quais morreram antes dos cinco anos de idade.

Rapidamente colocou um tampão de algodão para estancar o sangue e pediu que fosse chamado com urgência o ajudante de ordens. Leonid chegou rápido aos aposentos do bebê e recebeu a notícia da enfermeira. O ajudante de ordens Leonid era a pessoa de total confiança do czar Nicolau II, imperador da Rússia, e transmitir essa má notícia ao czar, cortava-lhe o coração. Saiu cabisbaixo em direção ao aposento imperial, uma vez que czar e czarina já haviam se recolhido. Atravessar o corredor com quase trinta metros, iluminado com a luz bruxuleante das luminárias de velas, pareceu ser uma eternidade. O czar o atendeu e, ao receber a notícia, soltou uma exclamação que chamou a atenção de Alexandra. A preocupação se abateu sobre os dois naquele momento. A pergunta que não ousava sair de suas bocas era: o herdeiro do império russo tem hemofilia? Depois de quatro filhas, a chegada do tão esperado herdeiro havia sido comemorada de forma grandiosa, afinal estava garantida a continuidade de oito gerações em 150 anos da dinastia Romanov.

A constatação da doença veio à medida que a criança crescia, nos angustiantes momentos sem fim das crises de dores, principalmente quando começou a dar os primeiros passos. Apesar dos cuidados, tombos eram inevitáveis. Nas ocasiões em que o frágil corpinho de Alexei doía, os médicos do império mal conseguiam acalmar a criança. A aflição era visível em todos os que participavam da intimidade da família imperial.

Quando Alexei tinha dois anos de idade, a czarina soube por meio de sua prima, a duquesa Anya, que um monge ortodoxo operava milagres nos arredores de São Petersburgo. Alexandra mandou buscá-lo imediatamente para tentar aplacar o sofrimento de seu filho. Ao chegar ao palácio de São Petersburgo, o monge Grigori Rasputin impressionou a

corde imperial pela sua imponência física e por seu carisma místico. Leonid, o ajudante de ordens, conduziu-o à ante-sala do quarto do bebê e encontrou o czar e czarina aflitos pelos gritos e gemidos de dor da criança. O próprio Leonid explicou a Rasputin o problema que afetava a saúde de Alexei. Rasputin assentiu com a cabeça e pediu aos czares permissão para ficar a sós com a criança.

O monge aproximou-se do pequeno herdeiro, colocou sua pesada mão direita sobre a cabecinha de Alexei e sussurrou uma oração. Como num toque de mágica, a criança parou de chorar, gritar e gemer de dores. A partir desse dia, Rasputin passou a ser considerado a terceira pessoa mais importante do império russo, depois do czar e do herdeiro Alexei. Rasputin passou a ser presença diária no círculo íntimo da família e, durante os doze anos seguintes, aplacou as dores e os sangramentos do príncipe, sempre com sucesso. Alexei era inquieto e constantemente sofria pequenos acidentes domésticos que provocavam hemorragias e dores principalmente nos joelhos e tornozelos.



Grigori Iefimovich Novy era um camponês da aldeia Rasputze, assim a referência dada à sua pessoa era de Gregori Rasputze cuja pronúncia em russo soa como Rasputin. Num certo dia, quando ainda tinha 22 anos de idade, Rasputin, arando a terra do sítio em que morava, sentiu a presença de uma mulher vestida com um manto azul e rodeada por anjos. Dentro dos seus princípios religiosos e de sua fé, imaginou tratar-se da figura de Nossa Senhora. Emocionado com essa visão, decidiu dedicar-se à vida religiosa e acreditou ter certos poderes espirituais. Procurou um mosteiro e passou a dedicar-se a consolar os doentes da região. Porém sua fama de ser um religioso carismático e com atributos místicos chegaram ao conhecimento da nobreza e, em seguida, ao conhecimento da própria czarina Alexandra.

Historicamente, o que se sabe é que Rasputin aproveitou-se de seu domínio sobre o controle das dores do príncipe herdeiro para



influenciar o czar e czarina da Rússia. A nobreza passou a ter inveja da aproximação de Rasputin com o casal imperial e tramou a sua morte. Rasputin resistiu ao envenenamento e aos tiros de garrucha dados por um príncipe russo. Ferido, teve suas mãos e pés atados com cordas e, a seguir, foi jogado no rio Neva em São Petersburgo. O corpo foi encontrado dois dias depois, porém com as mãos desamarradas.

O czar Nicolau II juntamente com a czarina, as quatro filhas e o herdeiro Alexei foram fuzilados e assassinados por revolucionários russos na madrugada do dia 17 de julho de 1917. Alexei completaria 13 anos no mês de agosto.



A hemofilia é conhecida desde a época em que foi escrito o Talmud, texto judaico, entre os anos 50 – 130 d.C. Segundo o texto sagrado, uma criança não deveria ser circuncisada se já tivessem morrido dois de seus irmãos em tal procedimento. Atualmente se sabe que a hemofilia é uma doença hereditária, com DNA defeituoso no cromossomo X – o mesmo que participa na determinação do sexo em que o par XX é encontrado nas mulheres e o par XY no homem. Por essa razão, quando um homem tem o defeito no DNA do gene da hemofilia, ele é homozigoto e perceptível para a doença, pois a integridade do gene que produz a proteína necessária para participar da coagulação do sangue, está defeituosa em quantidade ou qualidade. Nesse caso ocorre o sangramento que caracteriza a hemofilia. Na mulher, o defeito no DNA do gene da hemofilia afeta geralmente apenas um dos dois cromossomos X e, por isso, ela é heterozigota e imperceptível. É raríssimo ocorrer a forma grave de hemofilia na mulher pois, para que isto acontecesse, ela deveria receber dois cromossomos X afetados pela mutação, um da mãe e outro do pai; é incomum o homem hemofílico gerar, notadamente se for uma pessoa consciente dos problemas causados pela hemofilia.

A hemofilia afeta entre 20 e 100 indivíduos para cada um milhão de pessoas e se manifesta de acordo com a deficiência da proteína, conhecida por Fator 8 que é a causa da hemofilia A, ou da proteína denominada por Fator 9 que causa a hemofilia B. A hemofilia A, que é a mesma da história do príncipe Alexei, é a mais comum (100 indivíduos/milhão) e a hemofilia B é mais rara (20 indivíduos/milhão). Ambas apresentam três tipos de manifestações clínicas: a forma grave em que há menos de 2% dos Fatores 8 ou 9 para induzir a coagulação do sangue, é responsável por 50% dos casos de hemofilia; a forma moderada em que os Fatores 8 ou 9 têm 2 a 10% de atividade na coagulação do sangue, afeta 30% dos portadores de hemofilia; e por fim, a forma discreta em que os Fatores 8 ou 9 têm entre 10 e 30% de suas atividades coagulativas, é a causa de 20% das hemofilias. Mais uma vez, apenas para ilustrar, a hemofilia A do príncipe Alexei era a do tipo grave.

Na hemofilia grave, as hemorragias são espontâneas e as atividades mais simples, por exemplo, caminhar, correr ou subir escadas, podem causar hemorragias dentro das articulações (joelhos, tornozelos, cotovelos, principalmente) e músculos. As dores são provocadas pelo acúmulo de sangue nessas articulações e são conhecidas por hemartroses. Da mesma forma, a pele, músculos e mucosas também podem ter sangramentos espontâneos. Cerca de 30% dos hemofílicos nunca tiveram história familiar de sangramentos e muitos desses casos são descobertos durante uma simples extração ou durante a escovação de dentes, quando ocorrem sangramentos contínuos por um longo tempo.

A alteração mais comum do DNA que diminui a eficiência dos fatores 8 ou 9, ocorre por uma mutação em uma das bases nitrogenadas do DNA. E essa mutação induz a deficiência das atividades dos fatores 8 ou 9 para promoverem a coagulação do sangue, quando esse fenômeno se faz necessário.



Ao finalizar este capítulo, é importante destacar que, apesar dos cuidados que o hemofílico deve ter durante sua vida, a doença não é limitante para atividades intelectuais, políticas, culturais e sociais. Destaque deve ser dado a três personalidades brasileiras que padeceram durante toda vida produtiva com a hemofilia, os irmãos Herbert ou Betinho, Chico Mario e Henfil. Eles herdaram da mãe o cromossomo X com o DNA mutante para produzir o fator 8. Todos já falecidos deram inestimáveis contribuições sociais, políticas e culturais para o Brasil.