

A doença rara desvendada pela ciência na cidade do sertão onde 'todo mundo é primo'

Silvana Santos ainda sabe de cor a casa e o nome de cada um dos moradores de Serrinha dos Pintos que perderam na infância a capacidade de andar. As filhas de dona Loló na entrada da cidade, Rejane no recuo da estrada, Marquinhos logo depois do posto de gasolina, Paulinha em frente à escola... Foi nesta cidade de menos de 5 mil habitantes no sertão do Rio Grande do Norte que a bióloga e doutora em genética descobriu, estudou e batizou uma doença genética rara até então desconhecida no mundo: a síndrome Spoan.

Causada por uma mutação genética que pode ser rastreada até os primeiros colonizadores a explorarem o sertão do Brasil, a síndrome afeta o sistema nervoso e causa um progressivo enrijecimento e enfraquecimento das pernas e dos braços. Nos afetados, os olhos apresentam um movimento rápido e involuntário. Isso significa que, se os pais forem parentes e compartilharem a mesma herança genética, a chance de eles terem o mesmo gene mutado (e a síndrome ocorrer em seus filhos) aumenta consideravelmente. Por estar distante de qualquer metrópole e isolada em uma serra com pouco histórico de novas pessoas chegando, em Serrinha dos Pintos é comum que os moradores tenham algum grau - ainda que distante - de parentesco. Muitos casamentos, em alguns casos mesmo sem as pessoas saberem, ocorrem entre primos, fenômeno que interessa geneticistas como Silvana.

O Nordeste do Brasil, sobretudo nas cidades do interior, é a região onde essas uniões consanguíneas são mais comuns no país. Em algumas cidades, a taxa se aproxima de países do Oriente Médio, onde esse tipo de relação são parte da cultura e até incentivadas. Também é no Nordeste onde estão concentrados mais casos de doenças raras genéticas, muitas ainda sem nome. Até a chegada de Silvana, que se mudou e se apaixonou pela região, as famílias do Alto Oeste Potiguar, onde fica Serrinha, buscavam explicações para a doença que só existia ali. Hoje, os moradores falam de Spoan e de genética com autoridade e firmeza, explicando que o termo "aleijados", antes comumente usado, ficou no passado. "Ela trouxe um diagnóstico que a gente não tinha. [Com a pesquisa], começaram a chegar pessoas, recursos, cadeiras de rodas", lembra Marcos Queiroz, o Marquinhos, um dos pacientes com Spoan.

A BBC News Brasil foi até Serrinha dos Pintos com Silvana Santos, refazendo os passos que a pesquisadora deu há mais de 20 anos, para contar a história de como a síndrome rara foi descoberta. Por sua pesquisa, Silvana Santos foi escolhida pela BBC no fim de 2024 uma das 100 mulheres mais influentes do mundo. A lista - que conta ainda com as também brasileiras ginasta Rebeca Andrade e a ativista pelos direitos das prostitutas Lourdes Barreto - reconhece o impacto do trabalho dessas mulheres na busca por mudanças no mundo.

A descoberta por acaso

"Lá tem um monte de gente que não anda, mas ninguém sabe o que é". Foi isso que a geneticista Silvana Santos ouviu de seus vizinhos de rua, em São Paulo, sobre a cidade de onde vinham: Serrinha dos Pintos. As casas espalhadas na vizinhança paulistana eram ocupadas por uma mesma família, muitos deles primos de diferentes graus casados entre si.

Na época, final dos anos 1990, Silvana fazia um doutorado na Universidade de São Paulo (USP) com o intuito de pesquisar justamente como casais de primos explicavam a origem de algumas doenças familiares. "Minha ideia era entender como percebiam a genética em uniões consanguíneas, e comecei a testar meus questionários com eles, que viraram meus amigos. Eu não imaginava que estava em frente a uma doença desconhecida", lembra Silvana. Mas ela estava.

O quadro sem diagnóstico que chamava a atenção era o de Zirlândia, filha de um dos casais vizinhos. Logo nos primeiros anos de vida, os olhos de "Zi", como era chamada pela família, apresentavam um

movimento rápido e involuntário. Com o tempo, os sintomas evoluíram para dificuldade em andar e perda motora grave. Suas pernas e braços atrofiaram, e Zi passou a usar uma cadeira de rodas e a precisar de ajuda com tarefas básicas. Como Silvana e uma equipe de pesquisadores descobririam mais tarde, eram sintomas de uma doença que não havia registro na literatura médica: a síndrome Spooan. Os anos de pesquisa, que incluiu a mudança definitiva de Silvana para o Nordeste, revelaram 82 casos de síndrome Spooan no mundo. Desses, 70 se concentram em cidades vizinhas no Alto Oeste Potiguar, 18 deles em Serrinha dos Pintos.

Serrinha dos Pintos: um universo à parte

Por convite dos vizinhos, Silvana decidiu conhecer a cidade durante um período de férias, junto às duas filhas pequenas. Ela descreve a chegada como o acesso a um "universo à parte", não só pela beleza da caatinga esverdeada e das montanhas que compõem a Serra de Martins, mas também pelo quadro genético raro que parecia existir ali. Quanto mais caminhava e conversava com os moradores, mais ela se surpreendia com um fenômeno que era muito mais comum do que imaginava: "Era todo mundo casado primo com primo".

As explicações para tantas relações endogâmicas na região, além do isolamento geográfico, passavam pela crença de que esse tipo de casamento é mais duradouro. Também a rede de apoio ao redor do casal se mostrava mais robusta, concluíram as pesquisas feitas por Silvana. Em muitos casos, porém, não queria dizer que as pessoas conscientemente buscassem esse tipo de união. "É que aqui em Serrinha todo mundo é primo se você for buscar", conta a recém-casada Larissa Queiroz, 25 anos, que só descobriu estar namorando um primo após meses de relacionamento. Em geral, o casamento entre pessoas de uma mesma família é bastante comum no mundo, com estimativas em torno dos 10%. E os filhos dos casais, na maioria dos casos, não nascem com deficiência, explicam os geneticistas. Se o casal não é aparentado, a chance de ter um bebê com anomalia congênita, doença genética rara ou deficiência intelectual gira entre 2% e 3%, explica o geneticista Luzivan Costa Reis, pesquisador na Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Caso sejam primos, a probabilidade fica entre 5% e 6% a cada gestação. "Isso acontece em razão do aumento da probabilidade dos genitores terem uma mesma variante patogênica [mutação], que está presente na história familiar do casal." Isso quer dizer que, quando uma população tem pessoas com alguma mutação genética e casa entre si, os riscos para as doenças raras aumentam. E era justamente isso o que estava acontecendo em Serrinha dos Pintos.

As pesquisas nos anos seguintes mostrariam que, na cidade, mais de 30% dos casais eram consanguíneos - e desses, um terço possuía ao menos um filho com deficiência. Isso faz de Serrinha a segunda cidade do Brasil com maior índice de casamentos entre parentes, entre as já estudadas por geneticistas, mostra a pesquisa de Reis. O Censo Nacional de Isolados (Ceniso), um levantamento do Instituto Nacional de Genética Médica Populacional (Inagem) que identifica locais com alta frequência de doenças genéticas ou anomalias congênitas, mostra que o Nordeste é a região do país onde há mais casos de populações afetadas. Os números, segundo pesquisadores consultados pela BBC News Brasil, são subestimados, já que o banco de dados é alimentado pelos próprios cientistas quando sai uma nova pesquisa descrevendo casos ou quando algum relato chega ao conhecimento do Ceniso. "O Brasil é um país muito heterogêneo. Somos uma espécie de 'caldeirão genético', então é natural que tenhamos uma diversidade também de doenças trazidas por mutações dos povos que formaram essa população", diz Lavínia Schuler-Faccini, coordenadora do Ceniso.

A inclusão da Spooan e das cidades do sertão do Rio Grande do Norte nesse mapa levou alívio às famílias que buscavam por respostas. "Nós vivíamos no escuro. A luz só chegou quando foi descoberta a causa, que era um problema genético e degenerativo. Foi um alívio", lembra a agricultora Elenara Queiroz, mãe de Paula Daiana, a Paulinha, uma das diagnosticadas com a doença. A família chegou a viajar por cidades no Estado para tentar entender o quadro da jovem, descartando diagnósticos como o de paralisia infantil. Embora o quadro não tenha cura, para a mãe, saber "o que esperar" da síndrome foi como soltar um suspiro longo depois de muito tempo prendendo a respiração. Uma chance de conhecer e atender melhor às necessidades de Paulinha, e também de um planejamento familiar para as próximas gerações. A importância de se ter um diagnóstico clínico, ressalta Silvana, é justamente saber a evolução de uma doença. "Para uma criança com dois anos de idade, a gente sabe como aquele quadro vai evoluir até os 80 anos, a sobrevivência que a pessoa tem, as dificuldades que a pessoa vai ter. Então nós podemos orientar muito melhor a família", diz.

Elenara conta que tinha um vago conhecimento sobre os riscos de casamento entre parentes. "Só por conta de uma novela que eu assistia. Quando casei, tinha medo de ter um filho com deficiência. Durante a gravidez de Isabela [primeira filha, que nasceu sem a síndrome], passei nove meses com medo. Mas mesmo sabendo dos riscos, eu não via o pai delas como primo." "Em Serrinha, a população é basicamente formada por duas famílias: Queiroz e Fernandes. Mas a coincidência de meu esposo e eu termos os mesmos genes com 'defeitos' nos pegou de surpresa." Para seu marido, José Moura Sobrinho, a união com Elenara era predestinada, algo que o medo de alterações genéticas não poderia evitar. "Eu acho que você pode namorar com quem for, mas se casa só com a pessoa certa."

Três dias de carro sozinha: o caminho até o diagnóstico

De volta a São Paulo após a primeira visita, Silvana sabia que tinha uma missão: encontrar um diagnóstico e uma explicação para as pessoas de Serrinha dos Pintos. Com exames de seus vizinhos em mãos, ela procurou o neurogeneticista Fernando Kok, referência na área: "Expliquei a ele que estava buscando um diagnóstico para várias pessoas com os mesmos sintomas." "Ele me disse: 'Silvana, eu não sei o que é. E provavelmente ninguém sabe'."

Serrinha dos Pintos e as cidades no entorno passaram, então, a ser objeto de estudo. A pesquisadora começou a planejar os passos de para um estudo genético minucioso, algo que demandaria várias viagens - e a mudança definitiva - à região. As músicas de Roberto Carlos tocavam no rádio enquanto Silvana dirigia sozinha mais de dois mil quilômetros entre São Paulo e Serrinha dos Pintos, um trajeto que não durava menos do que três dias e foi percorrido por ela dezenas de vezes nos primeiros anos de pesquisa.

Silvana ia de porta em porta, comia bolo e tomava café enquanto ouvia as histórias da família, perguntava sobre as pessoas com deficiência e colhia amostras de DNA. A ideia era encontrar onde estava a mutação que causava a doença. "Imagine que cada um de nós carrega enormes livros de receitas, chamados de cromossomos. São 23 livros no total [em cada célula], cada um com milhares de receitas que definem nossas características."

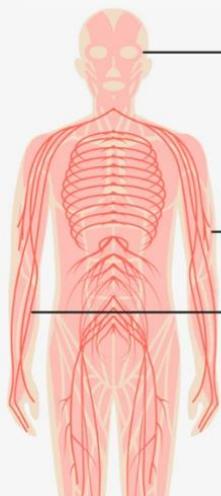
O cenário complexo em Serrinha fez Silvana deixar sua vida em São Paulo, se mudar para a cidade vizinha de Martins (RN) com suas duas filhas e mergulhar nesse universo. A pesquisadora viveu ali por cerca de um ano, até se mudar para Campina Grande, onde virou professora da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) e de onde podia ficar indo com frequência às cidades potiguares. O que seriam três meses de pesquisa de campo virou anos de dedicação a um projeto que mudou a vida de dezenas de pessoas que viviam sem diagnóstico no Sertão. A publicação revelando para o mundo a existência de Spooan no sertão do Rio Grande Norte aconteceu em 2005, no *Annals of Neurology*, através do Centro de Estudos do Genoma Humano e Células-Tronco (Genoma) da USP.

O que significa SPOAN

Sigla resume os principais sintomas da doença

SPOAN

O 'SP' vem do inglês 'spastic paraplegia' (paraplegia espástica), que é a rigidez e perda motora nos membros inferiores



SPOAN

O "OA" vem do inglês 'optic atrophy' (atrofia óptica), que é a degeneração do nervo óptico, com perda progressiva da visão

SPOAN

O "N" é de "neuropatia", uma lesão nos nervos

Doenças genéticas como Spooan só se manifestam se o filho herdar duas cópias alteradas do gene, uma do pai e outra da mãe

● Gene com mutação

● Gene sem mutação

PAIS



Pai

Mãe

Pais que possuem o gene com mutação, mas não manifestam sintomas

Nordeste é a região com mais casos de doenças raras no Brasil

Número de cidades com alta incidência de alguma doença rara



Fonte: Censo Nacional de Isolados (Ceniso), 2024