

# **A INTERPRETAÇÃO GENÉTICA DA VARIABILIDADE HUMANA**

Bernardo Beiguelman

Professor Emérito da UNICAMP  
Pesquisador 1-A do CNPq  
Professor Visitante do ICB, USP

# ÍNDICE

	Página
<b>INTRODUÇÃO</b>	3
<b>CAPÍTULO 1. A CLASSIFICAÇÃO DOS CARACTERES</b>	4
Caracteres genéticos e não-genéticos. Caracteres qualitativos. Caracteres quantitativos. Caracteres semidescontínuos. Questões e respostas. Referências.	
<b>CAPÍTULO 2. O ESTUDO DA TRANSMISSÃO HEREDITÁRIA DE CARACTERES FREQUENTES</b>	20
Transmissão monogênica de caracteres autossômicos. Dominância e recessividade. Pleiotropia. Alelos múltiplos e polialelismo. Herança ligada ao sexo. Herança ligada a um sexo e herança controlada pelo sexo. Segregação independente e grupos de ligação. Caracteres quantitativos e herança poligênica. A herdabilidade de caracteres quantitativos. Genes principais e fatores modificadores. Questões e respostas. Referências.	
<b>CAPÍTULO 3. O REGISTRO GRÁFICO DA HISTÓRIA GENEALÓGICA</b>	65
As relações de parentesco. O heredograma. Heredogramas abreviados. Cuidados na obtenção da história genealógica. Questões e respostas. Referências.	
<b>CAPÍTULO 4. OS PADRÕES DE HERANÇA DAS HEREDOPATIAS</b>	82
Padrão de herança dominante autossômica monogênica. Padrão de herança recessiva autossômica monogênica. Padrão de herança dominante monogênica ligada ao cromossomo X. Padrão de herança recessiva monogênica ligada ao cromossomo X. Padrão de herança mitocondrial. Caracteres quase contínuos. Questões e respostas. Referências.	
<b>CAPÍTULO 5. TESTES SIMPLES PARA PÔR À PROVA A HIPÓTESE DE HERANÇA MONOGÊNICA DE HEREDOPATIAS E OUTROS IDIOMORFISMOS</b>	109
Teste da hipótese de herança dominante autossômica monogênica. Distorções causadas pelo tipo de averiguação das famílias de indivíduos com uma doença recessiva autossômica. Teste da hipótese de herança recessiva autossômica monogênica. Teste da hipótese de herança dominante monogênica ligada ao cromossomo X. Questões e respostas. Referências.	
<b>CAPÍTULO 6. EFEITO PRIMÁRIO DOS GENES, GENOCÓPIAS, EXPRESSIVIDADE E PENETRÂNCIA</b>	131
Erros inatos do metabolismo. Genocópias. Expressividade variável e penetrância incompleta. O fenômeno da antecipação. O fenômeno da marca genômica (genomic imprinting). Questões e respostas. Referências.	

# INTRODUÇÃO

A interpretação genética da variabilidade humana, normal ou patológica, repousa sobre o mesmo princípio fundamental estabelecido para todas as espécies eucarióticas com reprodução sexuada, segundo o qual as informações genéticas necessárias ao desenvolvimento do ser humano, desde o momento em que se forma o zigoto até a morte do indivíduo dele resultante, estão contidas, basicamente, em seus cromossomos. O estudo da Citogenética facilitou, evidentemente, a aceitação desse princípio, já que essa especialidade forneceu abundantes exemplos de que numerosas alterações detectadas clinicamente somente podem ser interpretadas como causadas pela desorganização da informação genética contida nos cromossomos. Por outro lado, esses exemplos serviram, também, para revelar que algumas aberrações cromossômicas estão de tal modo associadas a anomalias específicas, que o cariótipo anormal constitui, nesses casos, o seu sinal patognomônico (do grego, *pathos* = doença e *gnómon* = que distingue, que discrimina).

Obviamente, as alterações grosseiras do genótipo, isto é, aquelas visíveis ao microscópio comum (aberrações cromossômicas) só podem explicar uma pequena parte da variação patológica e, é claro, não podem ser responsabilizadas pela variabilidade humana normal. Por isso, é de crucial importância o arrolamento de outros exemplos, para que o leitor fique convencido de que, também na espécie humana, todas as informações genéticas necessárias a seu desenvolvimento estão contidas, basicamente, nos cromossomos.

Durante muito tempo tal reconhecimento somente podia ser feito a partir do estudo de famílias e por inferência estatística. Atualmente, porém, os geneticistas podem valer-se, além desse método, da metodologia bioquímica, que inclui o estudo do DNA cromossômico, da imunologia e da citologia, ou da combinação delas. Contudo, em que pese a alta eficiência desses métodos poderosos, o reconhecimento dos diferentes padrões de herança somente pode ser feito por intermédio dos clássicos estudos familiares. Além disso, a metodologia clássica permite ao leitor acompanhar melhor a evolução do processo que levou a atribuir aos cromossomos humanos o papel de portadores da informação genética.

## CAPÍTULO 1. A CLASSIFICAÇÃO DOS CARACTERES

O termo *caráter* é utilizado em Genética com um sentido muito amplo, já que designa qualquer característica, normal ou patológica, passível de ser notada durante qualquer fase do desenvolvimento de um indivíduo, isto é, desde a sua formação até a sua morte.

Essa amplitude de significação tende, no início, a confundir o leitor não familiarizado com os métodos, os problemas e os resultados da Genética. Realmente, não só em consequência da técnica de estudo, do instrumental utilizado, ou da capacidade do observador, mas, muitas vezes, simplesmente, pela conveniência de uma situação, designa-se como caráter ora uma determinada doença com todos os seus sinais e sintomas, ora apenas um sinal dessa doença. Por outro lado, em determinados casos, dá-se o nome de caráter a características tais como estatura, cor da pele, fertilidade, pressão arterial e, em outros, utiliza-se a mesma designação para nomear variedades contrastantes dessas mesmas características, ou seja, estatura alta e estatura baixa, pele branca e pele preta, fertilidade e infertilidade, pressão arterial alta e pressão arterial baixa.

A plasticidade do significado e do emprego do termo caráter, que envolve sempre diferentes níveis de abstração, decorre da necessidade que o geneticista tem de aplicar a análise estatística à interpretação da realidade. E, para a descrição do mundo real em termos matemáticos, a edificação de uma imagem abstrata do mesmo é uma condição imprescindível. Tal atitude, às vezes empregada até com um certo excesso, é, entretanto, plenamente justificada quando se analisam os seus resultados, pois na Genética, do mesmo modo que nas ciências exatas, encontramos situações em que os conceitos artificiais utilizados na elaboração de hipóteses permitiram a obtenção, por dedução matemática, de leis que, ao serem aplicadas ao mundo real, passaram a representar um certo número de fenômenos naturais com alto grau de exatidão.

### CARACTERES GENÉTICOS E NÃO-GENÉTICOS

O termo *fenótipo*, do grego, *fainein* = mostrar, pode ser usado para indicar uma característica específica, mas pode ser empregado num sentido mais amplo, para designar o conjunto de todas as características perceptíveis de um indivíduo. Em outras palavras, tanto podemos nos referir ao fenótipo de um indivíduo, quando queremos fazer considerações sobre o conjunto de *todos* seus caracteres observáveis, quanto podemos designar por fenótipo uma *característica específica* dos indivíduos. Assim, por exemplo, podemos dizer que o caráter pressão arterial permite reconhecer, clinicamente, os fenótipos pressão alta, pressão baixa e pressão normal.

Qualquer que seja o sentido em que se empregue o termo fenótipo, tem-se sempre que um dos princípios fundamentais da Genética é o de que o fenótipo é o resultado da interação do **genótipo**, isto é, da constituição genética, com o **ambiente**. A aceitação desse princípio pode, pois, sugerir que a distinção entre caracteres genéticos e não-genéticos é absurda, visto que todos os caracteres dependem sempre tanto do genótipo quanto do ambiente. Tal distinção, contudo, tem razão de ser, porque ela é de grau, apesar de não ser de espécie. Assim, um caráter será considerado tanto mais genético quanto menor for a influência de variáveis do ambiente sobre a variabilidade fenotípica, e tanto menos genético quanto menor for a influência da variação genotípica sobre a variabilidade fenotípica.

Desse modo, quando se afirma que um caráter é genético pretende-se dizer que, para explicar a sua manifestação e a sua distribuição familiar e populacional, o efeito dos fatores do ambiente pode ser minimizado ou não levado em conta. Em oposição, quando se diz que um caráter não é genético pretende-se afirmar que a sua manifestação e a sua distribuição em famílias e na população pode ser explicada sem levar em conta ou minimizando o efeito da variação genotípica. Em resumo, os termos **genético** e **não-genético** expressam, apenas, o valor relativo do genótipo na determinação do fenótipo.

## CARACTERES QUALITATIVOS

A designação **caráter qualitativo** é atribuída aos caracteres em relação aos quais os indivíduos de uma população podem ser classificados de modo a ficarem separados em categorias que não mostram qualquer conexão entre si e que são **mutuamente exclusivas**, isto é, cada indivíduo somente pode ser incluído em apenas uma dentre duas ou mais classes. É o que acontece quando classificamos os seres humanos quanto à capacidade de suas hemácias serem aglutinadas quando suspensas em **anti-soros**, isto é, em soros sanguíneos que contêm aglutininas específicas que reconhecem antígenos das hemácias. Desse modo, se empregarmos, por exemplo, os anti-soros anti-M e anti-N poderemos constatar, de acordo com a Tabela 1.1, que os seres humanos podem ser separados em três subconjuntos mutuamente exclusivos. Tais subconjuntos, que fazem parte de um conjunto denominado *sistema* (sistema MN), são os grupos sanguíneos ou classes fenotípicas ou, mais simplesmente, os fenótipos M, MN e N, encontrados com frequências altas em todos os grandes grupos raciais humanos, que são os **caucasóides** (incluem os indivíduos cuja cor da pele é considerada branca), os **negróides** (incluem os africanos com pele negra e seus descendentes, bem como os indivíduos resultantes da mestiçagem de negros com brancos) e os **mongolóides** (incluem os indivíduos com traços mongólicos). O sufixo *óide*, provém do grego, e significa *semelhante a*.

Tabela 1.1. Classificação dos seres humanos segundo as respostas de suas hemácias aos anti-soros anti-M e anti-N. Frequências médias em porcentagem observadas em numerosas populações humanas (Beiguelman, 2003).

Grupo sanguíneo (Fenótipo)	Aglutinação		Frequência média		
	Anti-M	Anti-N	Caucasóides	Negróides	Mongolóides
M	Sim	Não	30	24	36
MN	Sim	Sim	50	50	48
N	Não	Sim	20	26	16

Empregando outros anti-soros, os seres humanos podem ser distribuídos segundo outros grupos sanguíneos, que fazem parte de outros sistemas (mais de duas dezenas que incluem mais de 270 antígenos eritrocitários herdáveis) e que se manifestam com frequências apreciáveis nas populações humanas. É o caso, por exemplo, dos grupos sanguíneos A, B, AB e O do sistema ABO, determinados com o auxílio dos anti-soros anti-A, anti-B e anti-AB (Tabela 2.1) ou dos grupos sanguíneos Rh-positivo e Rh-negativo, do sistema Rh, determinados com o emprego do anti-soro anti-Rh<sub>0</sub>, também denominado anti-D (Tabela 3.1). Os fenótipos A, B, AB e O, bem como os grupos sanguíneos Rh-positivo e Rh-negativo, além de muitos outros detectados de forma análoga por outros anti-soros também são, portanto, caracteres qualitativos, pois, a exemplo dos grupos M, MN e N, permitem que os seres humanos sejam classificados, dentro de cada sistema, em subconjuntos mutuamente exclusivos.

Tabela 2.1. Classificação dos seres humanos segundo as respostas de suas hemácias aos anti-soros anti-A, anti-B e anti-AB. Frequências médias em porcentagem observadas no Estado de São Paulo (Beiguelman, 2003).

Grupo sanguíneo (Fenótipo)	Aglutinação			Frequência média		
	Anti-A	Anti-B	Anti-AB	Caucasóides	Negróides	Mongolóides
A	Sim	Não	Sim	38,9	30,5	37,0
B	Não	Sim	Sim	9,7	11,9	22,7
AB	Sim	Sim	Sim	3,6	4,2	13,3
O	Não	Não	Não	47,8	53,4	27,0

Tabela 3:1. Classificação dos seres humanos segundo as respostas de suas hemácias ao anti-soro anti-Rh<sub>0</sub> (anti-D). Frequências médias em porcentagem observadas no Brasil (Beiguelman, 2003).

Grupo sanguíneo (Fenótipo)	Aglutinação por anti-Rh <sub>0</sub>	Frequência média		
		Caucasóides	Negróides	Mongolóides
Rh-positivo	Sim	87,4	91,8	97,9
Rh-negativo	Não	12,6	8,2	2,1

Os caracteres qualitativos freqüentemente encontrados na espécie humana não se restringem, evidentemente, aos grupos sanguíneos eritrocitários, determinados pelos antígenos das hemácias e

reconhecidos pelos anti-soros correspondentes. De fato, entre os caracteres qualitativos podem ser catalogados, por exemplo, os numerosos antígenos leucocitários pertencentes ao sistema HLA, que é a sigla da denominação inglesa *human leukocyte antigens*, ou as variantes, detectadas eletroforéticamente, de proteínas estruturais ou de enzimas oriundas do soro sangüíneo ou do hemolisado de hemácias humanas, como é o caso das variantes da haptoglobina, da transferrina, da alfa-1-antitripsina, da hemoglobina, da desidrogenase de 6-fosfato de glicose etc.

As doenças genéticas, reconhecidas atualmente aos milhares, também são exemplos de caracteres qualitativos, porque elas propiciam uma classificação dicotômica dos seres humanos, isto é, elas permitem separar aqueles que manifestam uma determinada doença genética daqueles que não a apresentam. Quase sempre tais doenças constituem caracteres qualitativos raros porque, na maioria das vezes, cada uma delas tem incidência inferior a 1:10.000.

## CARACTERES QUANTITATIVOS

Toda característica que puder ser representada por um valor numérico é denominada *variável*. As variáveis são ditas *quantitativas*, podendo ser *contínuas* ou *discretas*, quando atribuídas a caracteres que não permitem aos indivíduos serem classificados em classes sem conexão entre si. Tais caracteres, por sua vez, são denominados *caracteres quantitativos* e são, freqüentemente, representados por *variáveis contínuas*, isto é, medidas que podem ser classificadas ordenadamente e quantificadas em *números reais* (números inteiros ou decimais, a partir de zero) que permitem, pelo menos do ponto de vista teórico, a introdução de um número infinito de valores intermediários em um intervalo qualquer, por menor que seja. É o caso da estatura ou da medida de qualquer parte do corpo, do peso corporal ou de qualquer órgão, do nível plasmático de alguma substância como a creatinina, uréia, colesterol etc., da temperatura, da pressão arterial etc. Os caracteres quantitativos, entretanto, também podem ser representados por *variáveis discretas*, isto é, por medidas que só admitem *números inteiros*, e que também podem ser classificadas ordenadamente e quantificadas. É o caso do número de filhos de um casal, do número de pêlos em uma determinada área do corpo, do número de batimentos cardíacos por minuto, do número de cristas dermopapilares na falange distal dos dedos etc. Tais caracteres são denominados *caracteres merísticos* (do grego, *meristos* = dividido).

O estudo da distribuição dos caracteres quantitativos em amostras das populações humanas permite constatar serem numerosos aqueles que apresentam uma distribuição *unimodal*, isto é, que mostram apenas uma região de densidade máxima, a *moda*. Além disso, verifica-se que grande número desses caracteres apresenta uma distribuição cujo ajustamento à distribuição teórica denominada *distribuição normal* é bastante satisfatório, podendo-se, por esse motivo atribuir à distribuição de tais caracteres as propriedades da *curva normal* (Figura 1.1). Nessa conhecida curva

simétrica, com o aspecto de um sino, constata-se, facilmente, que a *média aritmética* ou, simplesmente, *média* ( $\mu$ ), coincide não apenas com o valor mais freqüente (moda), mas, também, com o ponto central da distribuição, isto é, com a *mediana*, pois os valores maiores do que a média ocorrem com freqüência idêntica à daqueles que são menores do que ela.

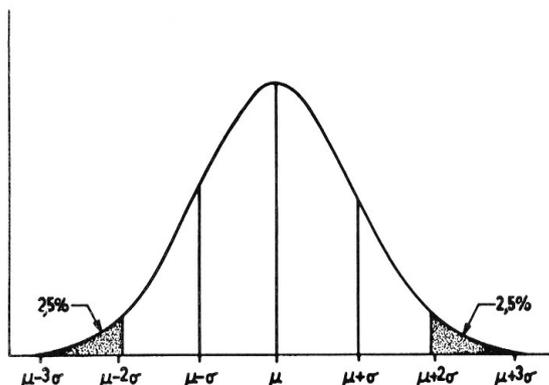


Fig.1.1. A curva normal.  $\mu$  = média;  $\sigma$  = desvio padrão.

Para a determinação da curva normal é necessário, além da média, conhecer-se apenas o *desvio padrão* ( $\sigma$ ), o qual mede a dispersão da variável em estudo em torno da média. O conhecimento do desvio padrão é muito importante porque, praticamente, 95% dos valores de uma variável com distribuição normal estão contidos no intervalo entre dois desvios padrão à direita e dois desses desvios à esquerda da média. Isso significa, portanto, que a probabilidade de encontrar, casualmente, um valor fora desse intervalo, isto é, em qualquer das duas caudas da distribuição, é igual a, praticamente, 5% (2,5% em cada cauda), o que é considerado pouco provável. Aqui é importante lembrar que o tratamento matemático dos dados com distribuição normal pode ser encontrado em qualquer livro elementar de Estatística.

Apesar de apenas as variáveis contínuas poderem ter distribuição normal, as propriedades dessa distribuição são aplicáveis indistintamente aos caracteres contínuos e aos merísticos que se distribuem de modo aproximadamente normal. Isso acontece porque, na prática, nem os próprios caracteres contínuos mostram uma distribuição contínua, pois no mundo real lidamos com amostras de populações ou com populações finitas. Nelas não se pode, evidentemente, constatar uma distribuição contínua e sim uma tendência para tal, que será mais facilmente vislumbrada à medida que aumentarem o tamanho amostral e a precisão das mensurações.

De fato, a estatura ou a distância interpupilar, do mesmo modo que outras medidas lineares, bem como a concentração sérica de uma substância como a glicose, ou a atividade de uma enzima como a NADH-redutase de metemoglobina nas hemácias são caracteres contínuos porque são representados por variáveis contínuas. Na prática, porém, como se pode constatar nos histogramas das Figuras 2.1 a 5.1, tais caracteres se distribuem de modo semelhante àqueles representados por

variáveis discretas, como é o caso, por exemplo, do número total de cristas dermopapilares na falange distal dos dedos ou do número dessas cristas contadas entre os trirrádios palmares  $a$  e  $b$  (Figuras 6.1 e 7.1). O essencial, contudo, é que a todos esses histogramas se pode sobrepor uma curva contínua que, nos exemplos em questão é uma curva normal mostrando, algumas vezes, ajustamento muito grande aos dados amostrais.

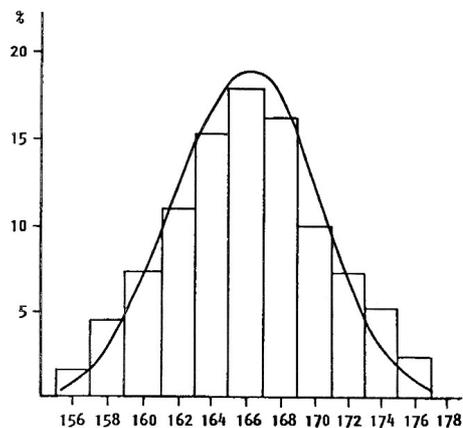


Fig. 2.1. Histograma da distribuição de uma amostra de 100 escolares secundaristas brasileiros do sexo masculino segundo a estatura medida em centímetros. Ao histograma foi sobreposto uma curva normal ajustada aos dados.

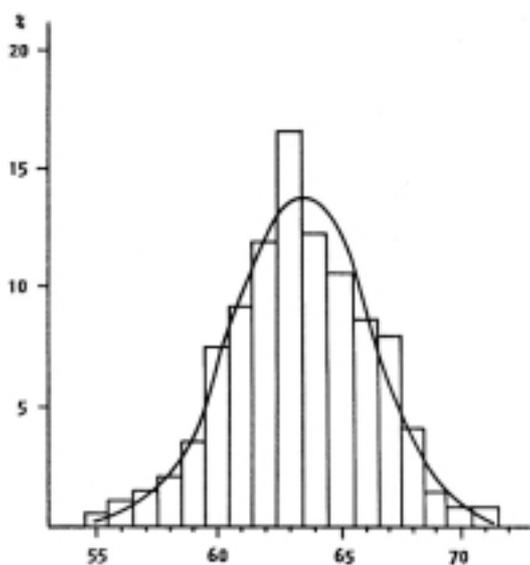


Fig. 3.1. Histograma da distribuição de 300 homens segundo a distância interpupilar tomada em milímetros e sobreposição de uma curva normal ajustada aos dados.

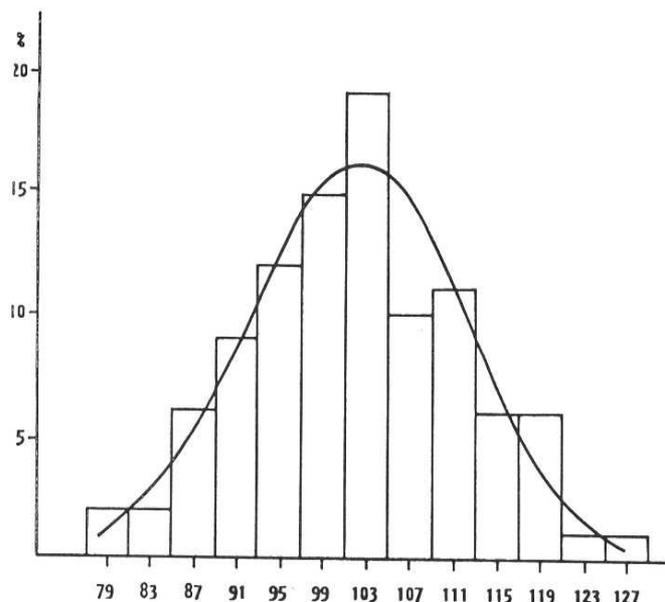


Fig. 4.1. Histograma da distribuição de 100 adultos do sexo masculino, clinicamente normais segundo os valores de glicemia em jejum medidos em mg%. Uma curva normal ajustada aos dados foi sobreposta ao histograma

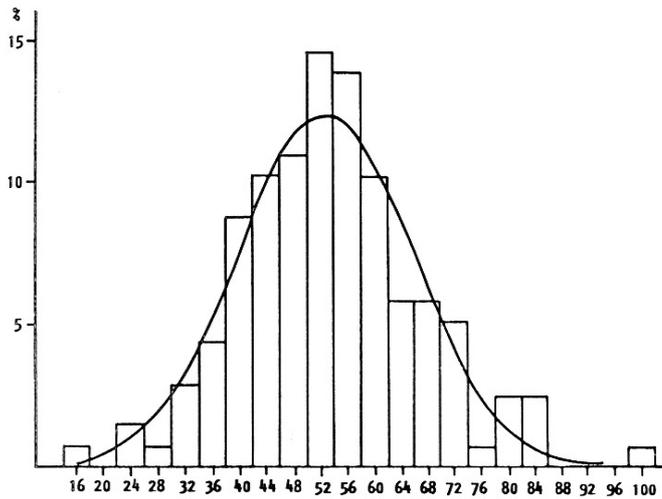


Fig. 5.1. Histograma da distribuição de 137 homens segundo o nível de NADH-redutase de metemoglobina e sobreposição de uma curva normal ajustada aos dados.

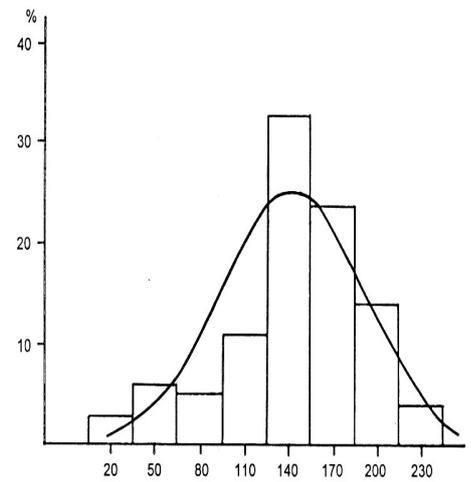


Fig. 6.1. Histograma da distribuição de 100 escolares brasileiros do sexo masculino segundo o número de cristas dermopapilares na falange distal dos dedos e sobreposição de uma curva normal ajustada aos dados.

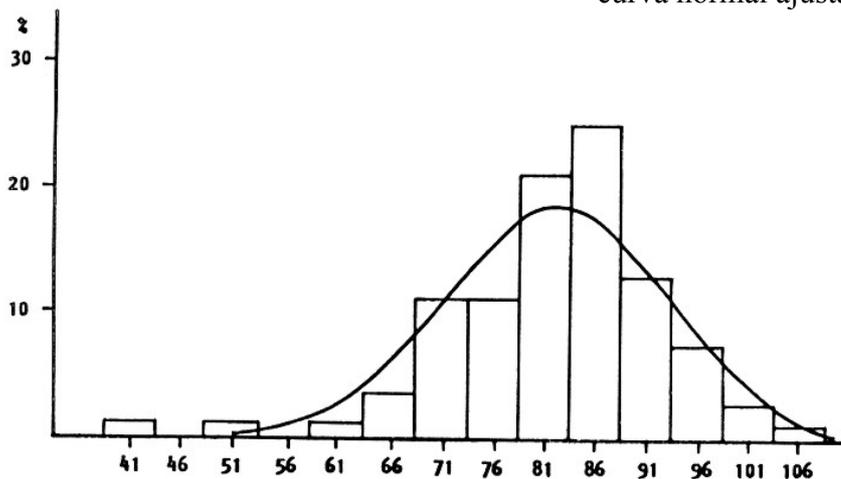


Fig.7.1. Histograma da distribuição de 80 indivíduos do sexo masculino segundo o número de linhas a-b e sobreposição de uma curva normal aos dados.

As vantagens que os caracteres com distribuição normal oferecem para o tratamento estatístico dos dados são tão grandes que, freqüentemente, os pesquisadores se valem de artifícios para fazer com que os dados amostrais originais, representados por variáveis que fogem à distribuição normal, sejam transformados de modo a se aproximar dela. Dentre os recursos empregados, pode-se mencionar a utilização do logaritmo dos valores, mormente quando se referem a ângulos, o uso do arco-seno dos dados que são fornecidos em porcentagem, bem como a utilização da raiz cúbica dos valores a respeito de pesos. Em relação a caracteres merísticos com distribuição fugindo à normalidade existe o recurso de tentar trazê-los a essa distribuição após a extração da raiz quadrada de cada um dos valores, aos quais se adiciona, previamente, o valor fixo 0,5.

A maior diferença entre os caracteres qualitativos e os quantitativos reside no fato de que, em relação aos últimos, qualquer separação em classes fenotípicas que se queira estabelecer será arbitrária, porque a variação desses caracteres é feita segundo uma escala contínua. Em outras palavras, não existem critérios derivados do conhecimento da distribuição normal que permitam a indicação de limites não-arbitrários para agrupar diferentes valores em classes. Isso não impede, entretanto, que, em relação a muitos caracteres quantitativos, sua distribuição normal seja desdenhada, a fim de que, para fins práticos, sejam fixados certos limites de classe.

Assim, por exemplo, apesar de tanto a pressão arterial sistólica quanto a diastólica apresentarem distribuição aproximadamente normal (Figura 8.1) a maioria dos clínicos encontra motivos de importância relevante para classificar arbitrariamente como hipertensos os adultos que manifestam pressão sistólica superior a 150 mm Hg e diastólica superior a 100 mm Hg.

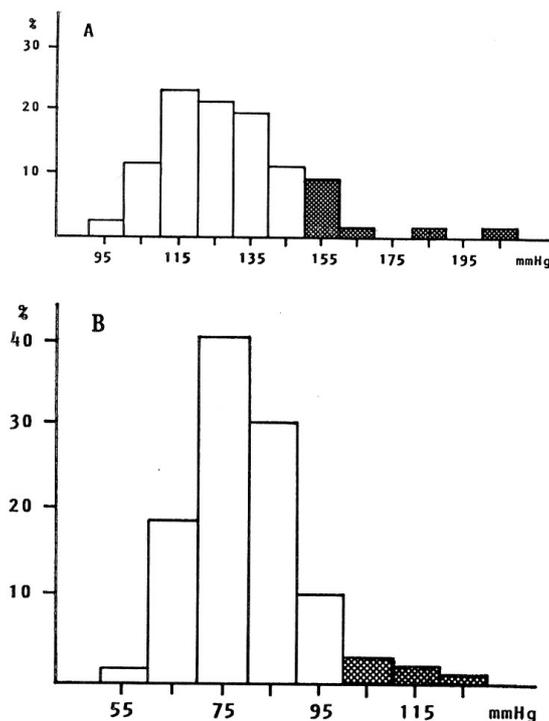


Fig. 8.1. Histogramas das distribuições de uma amostra de 227 mulheres, com idades variando de 30 a 39 anos, segundo a pressão sistólica (A) e diastólica (B). Adaptado de Hamilton *et al.* (1954).

De modo análogo ao que acontece com a pressão arterial, muitos psicólogos fixam o limite inferior da *inteligência normal* no Q.I. (quociente de inteligência) 85 e classificam a *deficiência mental* nas classes *branda* (Q.I. entre 70 e 85), *moderada* (Q.I. entre 50 e 70) e *grave* (Q.I. menor do que 50), apesar de os valores de Q.I. terem distribuição aproximadamente normal. Os obstetras, por sua vez, acham conveniente agrupar as gestantes de feto único em três classes: com menos de 37 semanas de gestação, com 37 a 42 semanas e com 42 ou mais semanas de gestação. Esses exemplos encontram paralelo na exigência de uma estatura mínima para o ingresso nas Forças Armadas, apesar de não existir qualquer critério não-arbitrário para separar os seres humanos em indivíduos de estatura alta, média e baixa, tendo em vista que há uma gama contínua de valores que impedem o reconhecimento de classes de estaturas.

Ainda no concernente aos caracteres quantitativos com distribuição normal ou aproximadamente normal é importante assinalar que o estado de normalidade, no sentido médico do termo, não pode ser atribuído aos indivíduos cujas medidas estão contidas no intervalo entre dois desvios padrão à direita e à esquerda da média. Apesar de tal intervalo incluir cerca de 95% dos valores da distribuição, isso não significa que ele contém os indivíduos normais sob o ponto de vista médico. De fato, se tomássemos a distribuição do Q.I. nas populações humanas e atribuíssemos inteligência normal aos indivíduos cujo Q.I. estivesse contido no intervalo entre dois desvios padrão à direita e à esquerda do Q.I. médio, chegaríamos à conclusão que estaríamos incluindo entre as pessoas de inteligência normal uma alta proporção de deficientes mentais, bem como de superdotados. Se o mesmo critério fosse aplicado para a pressão arterial, concluiríamos que somente casos graves de hipertensão e de hipotensão é que seriam rotulados como tendo esse distúrbio.

### CARACTERES SEMIDESCONTÍNUOS

Certos caracteres contínuos apresentam distribuição contendo duas ou mais modas e uma ou mais *antimodas*, isto é, um ou mais intervalos de pequena frequência entre as modas. Tais caracteres são denominados *semidescontínuos* porque, apesar de serem representados por variáveis contínuas, eles podem ser tratados como qualitativos, já que as antimodas permitem a separação de classes fenotípicas de uma maneira muitíssimo menos arbitrária do que aquelas que podem ser tentadas em relação aos caracteres com distribuição unimodal. Aliás, tal separação será tanto menos arbitrária quanto menor for a frequência de indivíduos que ocorrem na(s) antimoda(s). Tomemos um exemplo para melhor entender o conceito de caráter semidescontínuo.

Consideremos, inicialmente, o caso da reação gustativa à fenil-tio-uréia, também conhecida pela sigla PTC, tirada da designação inglesa *phenyl-thio-carbamide*. Há décadas se sabe que o grupamento químico  $=N-C=S$  dos compostos tio-uréicos, presentes em certos medicamentos e em numerosos vegetais, é capaz de provocar sensação gustativa amarga na maioria das pessoas (Fox, 1932; Hopkins, 1942). Se, a partir de uma solução inicial com 1.300 mg de PTC por litro de água fervida, prepararmos uma série de 14 soluções, cada qual com a metade da concentração da solução anterior, poderemos dizer que cada solução conterá  $\frac{2.600}{2^n}$  mg de PTC por litro de água, com  $n$  assumindo valores de 1 a 14. Isso permitirá que as soluções sejam numeradas logaritmicamente em concentração decrescente de 1 a 14, ficando a solução 1 com 1.300 mg, a 2 com 650 mg, a 3 com 325 mg de PTC por litro e assim por diante.

Com o auxílio dessa série de soluções é possível testar a reação gustativa à PTC dos seres humanos empregando a técnica de Harris e Kalmus (1949), de acordo com a qual cada indivíduo deve iniciar o teste ingerindo 2 ml de água fervida e, sem seguida, a partir da solução 14, degustar 2

ml das outras soluções de PTC, na ordem crescente de concentração, até acusar que sentiu gosto amargo em uma delas. Quando isso ocorrer, a pessoa que estiver aplicando o teste deve fornecer oito copinhos ao indivíduo que está sendo testado, quatro dos quais contendo água fervida e os quatro restantes com a solução que ele reconheceu como tendo gosto amargo. No caso de o indivíduo que está sendo testado separar corretamente os copinhos de água daqueles contendo a solução de PTC, dir-se-á que o número dessa solução constitui seu *limiar gustativo à PTC*. Se a determinação for incorreta, em qualquer grau, deve-se prosseguir o teste com a solução seguinte. Por outro lado, se o indivíduo examinado não acusar gosto amargo mesmo ao tomar a solução 1 dir-se-á que seu limiar gustativo à PTC é menor do que 1 ( $< 1$ ).

A aplicação desse teste a 1.000 brasileiros caucasóides adultos e sadios (Beiguelman, 1964) permitiu constatar a distribuição representada pelo histograma da Figura 9.1.

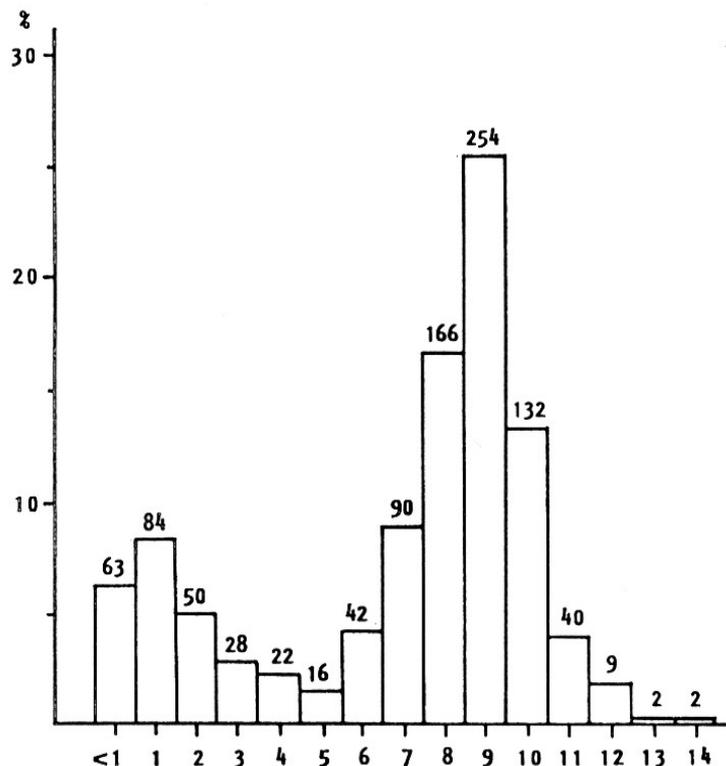


Fig. 9.1. Histograma da distribuição de 1000 brasileiros adultos e sadios segundo os limiares gustativos à PTC (Beiguelman, 1964).

A natureza contínua da distribuição bimodal do caráter reação gustativa à PTC é óbvia, pois, teoricamente, é possível obter uma infinidade de diluições intermediárias a duas outras, que poderiam servir para discriminar, com precisão cada vez maior, limiares gustativos à PTC correspondentes a essas diluições. Por outro lado, é fácil distinguir no histograma da Figura 9.1 a existência de duas modas, representadas pelos limiares 1 e 9, bem como a presença de uma antimoda, que coincide com o limiar gustativo 5.

Tendo em vista a continuidade do caráter em estudo, tem-se que a distribuição bimodal da Figura 9.1 pode ser interpretada como decorrente da imbricação dos extremos de duas distribuições normais, com a extremidade superior de uma sobreposta à inferior de outra. Uma das distribuições corresponderia à dos indivíduos que podem ser classificados como *insensíveis à PTC* e a outra à daqueles classificados como *sensíveis à PTC* (Figura 10.1). A distribuição bimodal serve, pois, para indicar a existência de duas populações que, no caso, são a dos sensíveis e a dos insensíveis à PTC, com variações em cada uma delas, visto que ambas populações apresentam indivíduos mais sensíveis do que outros ao gosto amargo de PTC. A área de sobreposição, representada pela região antimodal, corresponde aos indivíduos que podem ser incluídos em uma ou outra das duas populações, isto é, entre os sensíveis ou entre os insensíveis à PTC.

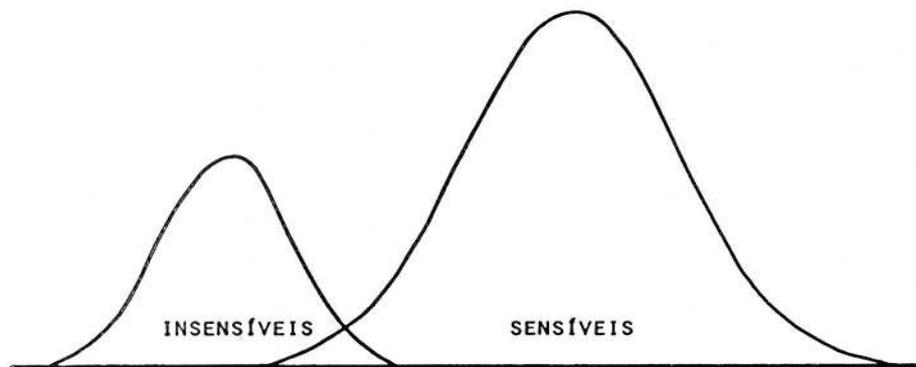


Fig. 10.1. Interpretação da distribuição bimodal do caráter reação gustativa à PTC.

Como se pode ver, os riscos de uma classificação arbitrária restringem-se aos indivíduos da região antimodal da distribuição, porque em relação aos que estão afastados dela, a sua classificação em uma ou outra população é bastante natural. Mas, como já se mencionou no início do presente tópico, no caso dos caracteres semidescontínuos, a distribuição dos indivíduos em classes fenotípicas será tanto menos arbitrária quanto menor for a sua frequência na antimoda, pois a arbitrariedade cometida depende do risco de erro resultante da inclusão dos indivíduos dessa região em uma ou outra população.

Considerando que, de acordo com a Figura 9.1, a frequência na antimoda é baixa (apenas 1,6%), é claro que o erro cometido ao classificar os indivíduos pertencentes ao limiar antimodal (limiar 5) em uma ou outra população também será pequeno. Pode-se, por isso, aceitar que, entre os brasileiros caucasóides adultos e sadios, a classe fenotípica das pessoas sensíveis à PTC é composta por aquelas que sentem gosto amargo quando ingerem uma solução dessa substância em concentração igual ou inferior a 81,25 mg por litro de água (soluções 5 a 14). A classe fenotípica das

pessoas insensíveis à PTC deve incluir, por sua vez, os indivíduos que somente percebem o gosto amargo dessa substância em soluções nas quais ela se encontra em concentrações superiores a 81,25 mg por litro (soluções 4, 3, 2 e 1), bem como aqueles que não sentem o sabor amargo da PTC mesmo quando ingerem uma solução contendo 1.300 mg dessa substância por litro de água (solução número1).

Os dados expressos na Figura 9.1 permitem, ainda, estimar em 75,3% a frequência de sensíveis à PTC entre os brasileiros caucasóides adultos e sadios, porque entre os limiares 5 e 14 foram incluídos 753 dentre os 1.000 indivíduos examinados. Visto que, na mesma amostra, 247 pessoas apresentaram limiar gustativo inferior a 5, isto é, estiveram contidas no intervalo < 1 a 4, pode-se estimar a frequência de insensíveis à PTC nessa mesma população brasileira em 24,7%, com desvio padrão de 1,36%. (Por estarmos lidando com porcentagens, o desvio padrão é calculado como  $\sigma = \sqrt{\frac{75,3 \times 24,7}{1.000}} = 1,36$ ). Aqui parece interessante assinalar que nem todas as populações humanas apresentam a antimoda coincidindo com a solução n° 5 de PTC. Entre os negróides a solução antimodal é, geralmente, a de n° 3, enquanto que entre os mongolóides ela é, geralmente, a de n° 4. Em amostras de pessoas desses grandes grupos raciais os sensíveis à PTC seriam, portanto, discriminados por essas soluções e não pela solução n° 5.

Nem sempre a semidescontinuidade de um caráter é percebida, podendo isso depender simplesmente de um detalhe técnico. A velocidade com que a *isoniazida* é metabolizada pelos seres humanos constitui um bom exemplo para ilustrar essa afirmação. A isoniazida, também conhecida pela sigla INH, tirada da designação inglesa *iso-nicotinyl hydrazine*, é um medicamento com grande capacidade bacteriostática em relação ao *Mycobacterium tuberculosis*. Sua conversão em metabólitos inativos nos seres humanos mostra, entretanto, grande variação quanto à velocidade, a qual não depende da velocidade com que a INH é absorvida no intestino, de sua ligação com proteínas plasmáticas, da atividade glomerular, nem da velocidade de absorção tubular renal. A velocidade da inativação da INH depende unicamente da capacidade que o organismo tem de acetilar esse medicamento, transformando-o em acetil-isoniazida, com o auxílio de uma acetiltransferase hepática.

Para detectar as diferenças individuais quanto à velocidade de acetilação de INH existem métodos colorimétricos relativamente simples (Eidus *et al.*, 1973; Hodgkin *et al.*, 1974), que medem, na urina, o percentual dessa substância acetilada *in vivo*, depois da ingestão de uma quantidade proporcional ao peso do corpo, isto é, 10 mg por kg de peso corporal. Se o teste colorimétrico for aplicado em seres humanos, tuberculosos ou não, duas ou três horas após a ingestão de INH, verificar-se-á que a distribuição das pessoas examinadas segundo o percentual de INH acetilada na urina será unimodal, sugerindo uma distribuição normal. É somente a partir de 4

horas após a ingestão de INH que os resultados do mesmo teste revelarão uma bimodalidade, a qual se acentuará bem em caucasóides e negróides quando o intervalo entre a ingestão de INH e a colheita de urina para o exame for de 8 horas. Para os japoneses e, talvez, para outros mongolóides, é melhor que esse intervalo seja de 10 horas (Garlipp *et al.*, 1982). Tal bimodalidade, por sua vez, permitirá a discriminação de duas populações na espécie humana, representadas pelos fenótipos *acetilador lento* e *acetilador rápido* de INH. Como se vê, dependendo do momento do exame, a velocidade de acetilação da INH passa de caráter quantitativo a qualitativo, já que, em consequência da bimodalidade, a separação de suas classes fenotípicas torna-se possível com pouquíssima arbitrariedade.

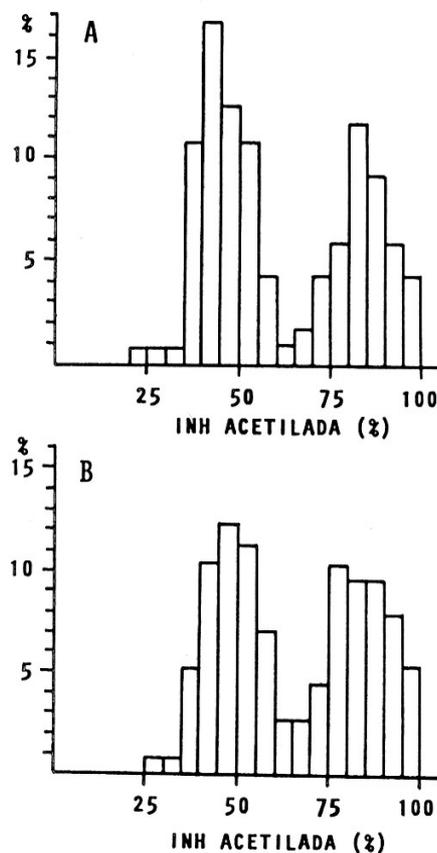


Fig.11.1. Histogramas das distribuições de 119 caucasóides (A) e 115 negróides (B) brasileiros tuberculosos segundo a porcentagem de isoniazida que acetilaram *in vivo* 8 horas após a ingestão de 10 mg desse medicamento por kg de peso corporal (Beiguelman *et al.*, 1977).

A Figura 11.1 mostra os histogramas das distribuições de caucasóides e de negróides brasileiros com tuberculose pulmonar, segundo o percentual de INH que acetilaram *in vivo* oito horas depois de terem ingerido 10 mg desse medicamento por kg de peso corporal (Beiguelman *et al.*, 1977). Nesses histogramas é fácil constatar que nos caucasóides a antimoda coincidiu com o intervalo entre 60% e 65% de INH acetilada *in vivo*, enquanto que entre os negróides esse intervalo

ficou entre 60% e 70%. Isso torna plausível aceitar que percentuais de INH acetilada iguais ou superiores a 65%, 8 horas após a sua ingestão, sirvam para classificar como acetiladores rápidos de INH tanto os caucasóides quanto os negróides. Evidentemente, os acetiladores lentos devem incluir aqueles que apresentarem percentuais de INH acetilada inferiores a 65% na urina colhida 8 horas após a ingestão de 10 mg de INH por kg de peso corporal. As distribuições da Figura 11.1 também permitem estimar que entre os caucasóides e negróides a proporção de acetiladores lentos é, respectivamente,  $57\% \pm 4,5\%$  e  $50\% \pm 4,7\%$ .

Antes de encerrar o presente tópico é interessante assinalar que a determinação do fenótipo acetilador de INH tem grande importância prática na quimioterapia e quimioprofilaxia da tuberculose porque os acetiladores lentos desse medicamento, quando sob tratamento contínuo, estão sob risco cerca de 6 vezes maior do que os acetiladores rápidos de manifestar reações tóxicas a esse fármaco (geralmente neurite periférica e outros comprometimentos neurológicos). Esse risco pode ser bastante diminuído quando a INH é associada à vitamina B<sub>6</sub>. Os acetiladores rápidos, por sua vez, quando sob tratamento intermitente, respondem menos satisfatoriamente do que os lentos a essa terapia, necessitando receber INH em preparações de liberação lenta (Devadatta *et al.*, 1960; Tuberculosis Chemotherapy Center, Madras, 1970, 1973).

Também parece importante deixar claro, que, se um caráter semidescontínuo exibir duas antimodas e, portanto, três modas (distribuição trimodal), ele poderá ser interpretado como decorrente da imbricação de três distribuições. As duas antimodas separariam, pois, três populações.

## QUESTÕES E RESPOSTAS

**Q 1.** Cite uma maneira arbitrária de classificar como qualitativos os caracteres temperatura corporal, pressão sistólica e glicemia em jejum.

**R 1.** A temperatura corporal poderia ser classificada, por exemplo, em baixa, normal e febril. A pressão sistólica e a glicemia em jejum, por sua vez, poderiam ser classificadas, por exemplo, em alta, normal e baixa.

**Q 2.** Dentre os caracteres quantitativos abaixo relacionados assinale aqueles que são merísticos:

Glicemia

Pressão sistólica ou diastólica

Número de eritrócitos por mm<sup>3</sup>

Hematócrito

Hemoglobina corpuscular média

Número de cristas dermopapilares na falange distal dos dedos

Número de núcleos com cromatina X

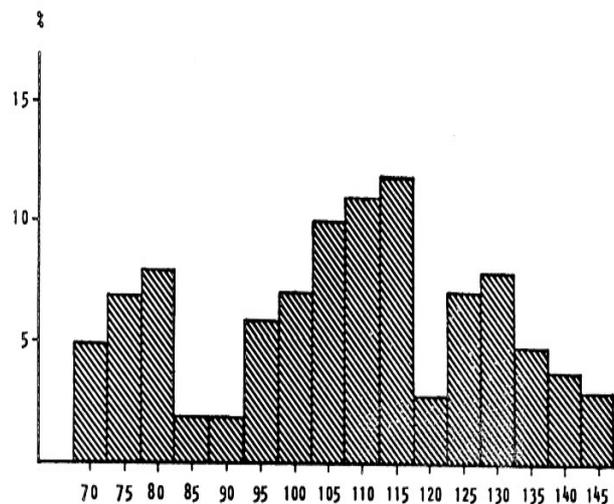
Temperatura corporal

**R 2.** O número de eritrócitos por  $\text{mm}^3$ , o número de cristas dermopilares na falange distal dos dedos e o número de núcleos com cromatina X são caracteres merísticos.

**Q 3.** Tendo em vista que os caracteres merísticos são representados por variáveis descontínuas, por que razão não estão eles incluídos entre os caracteres qualitativos e sim entre os quantitativos?

**R 3.** Porque eles não permitem uma distribuição em classes sem conexão entre si.

**Q 4.** O histograma abaixo refere-se à distribuição de 100 pacientes de uma enfermaria de homens, distribuídos segundo os valores de glicemia em jejum. Apresente uma hipótese para explicar a razão de tal distribuição não ser unimodal.



**R 4.** A distribuição observada, que sugere trimodalidade, deve decorrer do fato de os pacientes de enfermaria constituírem uma amostra heterogênea.

**Q 5.** Ao investigar a velocidade de acetilação da isoniazida em 100 brasileiros, um pesquisador observou que 50% eram acetiladores lentos. Outro pesquisador, fazendo a mesma investigação em 1.000 brasileiros, encontrou idêntica porcentagem. Visto que o primeiro investigador assinalou um desvio padrão de 5% e o segundo um desvio padrão de 1,58% quer-se saber a razão dessa diferença.

**R 5.** A razão da diferença observada decorre do tamanho bem maior de uma das amostras. À medida que aumenta o tamanho amostral aumenta a precisão das estimativas.

**Q 6.** As dosagens dos níveis sanguíneos de diaminodifenilsulfona em uma amostra de hansenianos, feitas 6 horas após a ingestão de 100 mg desse medicamento, mostraram que tais níveis tinham distribuição bimodal (Beiguelman *et al.*, 1974). Uma das modas coincidiu com a concentração de 3,5 a 4  $\mu\text{g/ml}$ . a outra com a concentração de 5,5 a 6  $\mu\text{g/ml}$ , enquanto que a antimoda coincidiu com a concentração de 4,5 a 5  $\mu\text{g/ml}$ . Pode-se agrupar os pacientes dessa amostra em duas classes, isto é, *sulfonemia alta* e *sulfonemia baixa*? Em caso afirmativo, acima de que concentração devem esses pacientes ser considerados como manifestando sulfonemia alta?

**R 6.** Sim; acima de 4,5 µg/ml.

**Q 7.** Visto que a sensação amarga causada pela feniltiouréia é devida ao grupamento NCS, presente em substâncias que entram na composição de muitos vegetais, pode-se supor que haja indivíduos mais sujeitos à ação de substâncias de efeito antitireoideano comuns na natureza?

**R 7.** Pode-se supor que os insensíveis à PTC estariam mais sujeitos à ação dessas substâncias por ingerirem maior quantidade delas, já que não detectariam seu sabor amargo.

## REFERÊNCIAS

- Beiguelman, B. Taste sensitivity to phenylthiourea and leprosy. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 13: 193-196, 1964.
- Beiguelman, B. *Os sistemas sangüíneos eritrocitários*. FUNPEC Editora, Ribeirão Preto, SP, 2003.
- Beiguelman, B., Ramalho, A.S., Arena, J.F.P. & Garlipp, C.R. A acetilação da isoniazida em brasileiros caucasóides e negróides com tuberculose pulmonar. *Rev. Paul. Med.* 89: 12-15, 1977.
- Beiguelman, B., Pinto Jr., W., El-Guindi, M.M. & Krieger, H. Factors influencing the level of dapsone in blood. *Bull. W.H.O.* 51: 467-471, 1974.
- Devadatta, S., Gangadharam, P.R.J., Andrews, R.H., Fox, W., Ramakrishnan, C. V., Shelkon, J.B. & Velu, S. Peripheral neuritis due to isoniazid. *Bull. W.H.O.* 23: 587-598, 1960.
- Eidus, L., Varughese, P., Hodgkin, M.M., Hsu, A.H.E. & McRae, K.B. Simplification of isoniazid phenotyping procedure to promote its application in the chemotherapy of tuberculosis. *Bull. W.H.O.* 49: 507-516, 1973.
- Fox, A.L. The relationship between chemical constitution and taste. *Proc. Nat. Acad. Sci., Wash.*, 18: 115-120, 1932.
- Garlipp, C.R., Ramalho, A.S. & Beiguelman, B. A acetilação da isoniazida em paulistas descendentes de japoneses. *Rev. Ass. Med. Brasil.* 28: 179-181, 1982.
- Hamilton, M., Pickering, G.W., Roberts, J.A.F. & Sowry, G.S.C. The aetiology of essential hypertension. 4. The role of inheritance. *Clinical Sci.* 13: 273-304, 1954.
- Harris, H. & Kalmus, H. The measurement of taste sensitivity to phenylthiourea (PTC). *Ann. Eugen.* 15: 24-31, 1949.
- Hodgkin, M.M., Eidus, L. & Hamilton, E.J. Screening of isoniazid inactivators by dilution test. *Bull. W.H.O.* 51: 428-430, 1974.
- Hopkins, C. Y. Taste differences in compounds having the NCS linkage. *Canad. J. Res. B* 20: 268-273, 1942.
- Magna, L.A. & Beiguelman, B. NADH-methemoglobin reductase and methemoglobinemia among leprosy patients. *Int. J. Leprosy* 52: 475-481, 1984.
- Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras A controlled comparison of a twice-weekly and three once-weekly regimens in the initial treatment of pulmonary tuberculosis. *Bull. W.H.O.* 43: 143-206, 1970.
- Tuberculosis Chemotherapy Centre, Madras A controlled comparison of two fully supervised once-weekly regimens in the treatment of newly diagnosed pulmonary tuberculosis. *Tubercle*, 54: 23-45, 1971