

# CAPÍTULO 5. TESTES SIMPLES PARA PÔR À PROVA A HIPÓTESE DE HERANÇA MONOGÊNICA DE HEREDOPATIAS E OUTROS IDIOMORFISMOS

O presente capítulo é dedicado ao estudo de testes simples para pôr à prova a hipótese de herança monogênica de heredopatias e outros caracteres qualitativos raros, para cuja execução bastam os conhecimentos básicos da aplicação do teste do qui-quadrado ( $\chi^2$ ), encontrado em qualquer livro elementar de Bioestatística (p. ex., Beiguelman, 2002). Nele também se fará uma discussão sobre as distorções que podem ser causadas pelo modo como as famílias são averiguadas para estudo, porque o conhecimento do tipo de averiguação das famílias é essencial ao teste de hipótese de herança monogênica.

## TESTE DA HIPÓTESE DE HERANÇA DOMINANTE AUTOSSÔMICA MONOGÊNICA

Quando se tem à disposição o heredograma de uma grande genealogia, como a da Figura 1.5, pode-se, com base apenas no heredograma e empregando metodologia estatística simples, pôr à prova a hipótese de que a anomalia recorrente na genealogia tem transmissão hereditária dominante autossômica monogênica. Para tanto, todos os casais que incluem marido anômalo ou mulher anômala são, de início, relacionados como na Tabela 1.5, anotando-se, em seguida, o número de filhos normais e anômalos de ambos os sexos gerados por esses casais. Evidentemente, somente são contabilizados entre os filhos anômalos aqueles que manifestam a mesma anomalia presente em um de seus genitores.

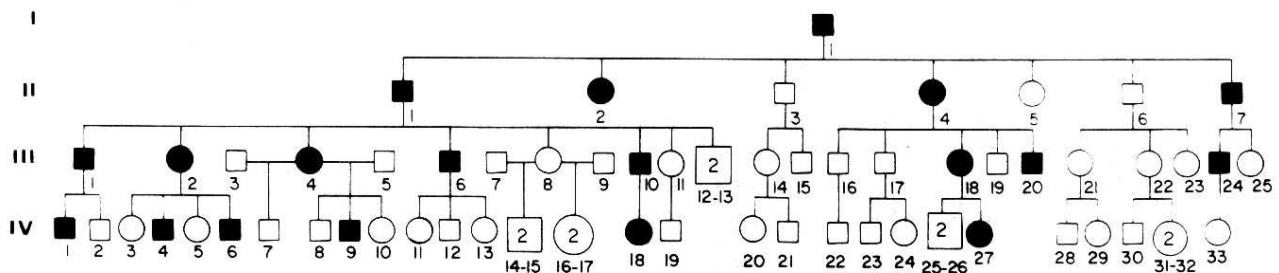


Fig. 1.5. Heredograma de parte de uma genealogia com ocorrência de casos de síndrome ônicopatelar (Jameson *et al.*, 1956)

A Tabela 1.5 deixa claro que, se um indivíduo anômalo, filho de outro anômalo, tiver constituído família, ele será considerado duas vezes para fins de análise, isto é, uma vez como filho anômalo e, outra vez, como genitor anômalo. Foi o que aconteceu com os indivíduos II-1, II-4, II-7, III-1, III-2, III-4, III-6, III-10, III-18 e III-24 da Figura 1.5. Se um indivíduo anômalo, filho de um outro anômalo, tiver constituído duas famílias, como foi o caso da mulher III-4 da Figura 1.5,

tal pessoa deve ser considerada três vezes para fins de análise (uma vez como filha e duas vezes como genitora).

Tabela 1.5. Distribuição dos filhos dos casais do heredograma da Figura 1.5 que incluem um cônjuge com a síndrome ônicopatelar, segundo o sexo e a presença ou ausência dessa síndrome.

Genitor anômalo	Casal	Filhos		Filhas		Total
		Normais	Anômalos	Normais	Anômalas	
Pai	I-1 × I-1a	2	2	1	2	7
	II-1 × II-1a	2	3	2	2	9
	II-7 × II-7a	-	1	1	-	2
	III-1 × III-1a	1	1	-	-	2
	III-6 × III-6a	1	-	2	-	3
	III-10 × III-10a	-	-	-	1	1
	III-24 × III-24a	-	-	1	-	1
<b>Total</b>		<b>6</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>25</b>
Mãe	II-4 × II-4a	3	1	-	1	5
	III-2 × III-2a	-	2	2	-	4
	III-4 × III-3	1	-	-	-	1
	III-4 × III-5	1	1	1	-	3
	III-18 × III-18a	2	-	-	1	3
	<b>Total</b>		<b>7</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>2</b>

Com base nos totais da Tabela 1.5, o passo seguinte consiste em verificar se as proporções de filhas e de filhos normais e anômalos nas famílias nas quais o genitor anômalo é o pai não diferem daquelas observadas nas famílias nas quais o genitor anômalo é a mãe, pois a inexistência de diferenças entre essas proporções é condição importante para a aceitação da hipótese de herança dominante autossômica. Distribuindo-se os dados como na Tabela 2.5 e comparando-se as proporções observadas e esperadas pode-se concluir, à vista do valor de qui-quadrado obtido ( $\chi^2_{(3)} = 1,835$ ;  $0,50 < P < 0,70$ ) que, no caso do heredograma da Figura 1.5, as proporções de filhas e de filhos normais e anômalos não diferem significativamente nos dois tipos de famílias. Isso equivale a dizer que as proporções de filhos normais e de filhos com síndrome ônicopatelar de ambos os sexos não depende de o genitor anômalo ser o pai ou a mãe, de sorte que os dados a respeito dos dois tipos de famílias podem ser somados.

Tabela 2.5. Teste da hipótese de que as proporções de filhos normais e anômalos nas famílias em que o pai é anômalo não difere daquelas observadas nas famílias nas quais o genitor anômalo é a mãe. Entre parênteses estão assinalados os valores esperados.

Genitor anômalo	Filhos		Filhas		Total
	Normais	Anômalos	Normais	Anômalas	
Pai	6 (7,9)	7 (6,7)	7 (6,1)	5 (4,3)	25
Mãe	7 (5,1)	4 (4,3)	3 (3,9)	2 (2,7)	16
Total	13	11	10	7	41

$$\chi^2_{(3)} = 1,835; 0,50 < P < 0,70$$

Quando se observa tal resultado pode-se, finalmente, pôr à prova a hipótese de que os filhos normais e anômalos dessas famílias são encontrados segundo a razão 1: 1, o que é obrigatório nos casos de herança dominante autossômica monogênica. O teste dessa hipótese é feito como na Tabela 3.5, na qual os valores de qui-quadrado mostram que as proporções de normais e de anômalos não se desviam significativamente de 1: 1 nos indivíduos do sexo masculino, nem nos do sexo feminino, nem nas irmandades sem distinção de sexo, além do que, os dados são homogêneos. Pode-se, pois, aceitar, com base nesses resultados, que a síndrome ônicopatelar tem transmissão dominante autossômica monogênica.

Tabela 3.5. Teste da hipótese de que entre os filhos de indivíduos com a síndrome ônicopatelar as proporções de normais e de anômalos não difere significativamente de 1:1.

Sexo	Normais	Anômalos	Total	$\chi^2_{(1)}$	P
Masculino	13	11	24	0,167	0,50<P<0,70
Feminino	10	7	17	0,529	0,30<P<0,50
Total	23	18	41	0,610	0,30<P<0,50
Heterogeneidade	(0,167+0,529)-0,610 = 0,086			0,70<P<0,80	

Nem sempre se tem à disposição uma grande genealogia como a da Figura 1.5, mas essa dificuldade é facilmente contornada pela reunião de várias, nas quais há recorrência da mesma anomalia, até obter uma série de famílias com um genitor anômalo que seja suficientemente grande para permitir uma análise como a que foi feita no presente tópico.

### **DISTORÇÕES CAUSADAS PELO TIPO DE AVERIGUAÇÃO DAS FAMÍLIAS DE INDIVÍDUOS COM UMA DOENÇA RECESSIVA AUTOSSÔMICA**

Consideremos que estamos lidando com uma certa anomalia determinada por um gene autossômico  $a$  raro em homozigose. Se pudéssemos extrair da população uma amostra aleatória dos casais que dão origem a esses anômalos, isto é, se pudéssemos coletar uma amostra aleatória de casais  $Aa \times Aa$  é óbvio que a proporção de anômalos no conjunto dos filhos de tais casais não deveria diferir significativamente de 25 %, pois sabemos que a probabilidade de um casal  $Aa \times Aa$  gerar um filho  $aa$  é igual a  $\frac{1}{4}$  ou 25%.

Esse tipo de amostragem, entretanto, regra geral, não ocorre. Na realidade, somente são coletados para estudo os casais  $Aa \times Aa$  que tiveram pelo menos um filho homozigoto  $aa$ . Em outras palavras, o geneticista não toma conhecimento dos casais  $Aa \times Aa$  que, por acaso, geraram apenas filhos normais ( $AA$  ou  $Aa$ ), porque a averiguação das famílias dos homozigotos  $aa$  é feita a partir da geração filial, que inclui os anômalos, e não a partir da geração paterna. Como

conseqüência, os resultados da coleta dos dados sofrem uma distorção (*distorção de averiguação*) ou, como se diz em Estatística, um *viés*, pois a proporção de anômalos nas irmandades coletadas passa a ser maior que a esperada, isto é, maior que 25 %.

Para demonstrar como esse aumento pode ocorrer, suponhamos que estamos promovendo um censo epidemiológico completo em uma determinada região, a fim de averiguar todos os casais nela residentes que possuem pelo menos um filho com uma anomalia, a qual supomos ser recessiva autossômica monogênica. Nesse caso, dentre os casais heterozigotos ( $Aa \times Aa$ ) com dois filhos somente poderiam ser averiguados aqueles que têm um filho anômalo e outro normal, e aqueles com dois filhos anômalos. Dentre os casais  $Aa \times Aa$  com três filhos seriam passíveis de averiguação apenas aqueles com um filho anômalo e dois normais, aqueles com dois filhos anômalos e um normal, e aqueles com os três filhos anômalos. De uma maneira geral, portanto, pode-se dizer que, se a anomalia em estudo fosse, realmente, recessiva autossômica monogênica, dentre os casais com um número qualquer  $n$  de filhos, a distribuição dos normais e dos anômalos não seria feita de acordo com a binomial  $(p + q)^n$ , onde  $p = \frac{3}{4}$  ou 75% é a probabilidade de nascimento de um filho normal ( $A_+$ ) e  $q = \frac{1}{4}$  ou 25 % é a probabilidade de nascimento de um filho anômalo. Essa distribuição não seria obedecida simplesmente porque uma de suas caudas, a que representa as irmandades sem anômalos, estaria amputada. É por isso que se diz, nesse caso, que os indivíduos normais e anômalos se distribuem segundo uma *binomial truncada*.

Vejamos, agora, qual a conseqüência do truncamento da distribuição binomial, analisando o que ocorreria, por exemplo, entre as irmandades geradas por casais  $Aa \times Aa$  e compostas por quatro indivíduos. Se a averiguação dessas irmandades fosse feita a partir de seus genitores, isto é, dos casais  $Aa \times Aa$ , ter-se-ia que a distribuição das irmandades estaria de acordo com  $(p + q)^4$ , isto é,  $p^4 + 4p^3q + 6p^2q^2 + 4pq^3 + q^4$  o que nos permitiria dizer que  $p^4 = (\frac{3}{4})^4 = \frac{81}{256}$  seria a probabilidade de encontro de irmandades com nenhum indivíduo apresentando a anomalia em estudo;  $4p^3q = 4(\frac{3}{4})^3 \frac{1}{4} = \frac{108}{256}$  seria a probabilidade de encontrar irmandades com três indivíduos normais e um anômalo;  $6p^2q^2 = 6(\frac{3}{4})^2 (\frac{1}{4})^2 = \frac{54}{256}$  seria a probabilidade de encontro de irmandades com dois indivíduos normais e dois anômalos;  $4pq^3 = 4(\frac{3}{4}) (\frac{1}{4})^3 = \frac{12}{256}$  seria a probabilidade de encontrar irmandades com um indivíduo normal e três anômalos; e  $q^4 = (\frac{1}{4})^4 = \frac{1}{256}$  seria a probabilidade de encontro de irmandades com quatro anômalos.

Em 256 irmandades de quatro pessoas, que perfazem um total de  $256 \times 4 = 1.024$  indivíduos gerados por casais  $Aa \times Aa$  espera-se, portanto, que:

a) 81 sejam constituídas apenas por indivíduos normais, contribuindo, pois, essa classe de irmandades, com  $81 \times 4 = 324$  pessoas normais;

b) 108 incluam, cada qual, três normais e um anômalo, de modo que dentre os  $108 \times 4 = 432$  indivíduos que compõem essa classe de irmandades 324 sejam normais e 108 sejam anômalos;

c) 54 incluam dois normais e dois anômalos em cada família de modo que, dentre os  $54 \times 4 = 216$  indivíduos que constituem essa classe de irmandades, 108 sejam normais e 108 sejam anômalos;

d) 12 mostrem um indivíduo normal e três anômalos por família, de sorte que, dentre  $12 \times 4 = 48$  indivíduos que compõem essa classe, 12 sejam normais e 36 sejam anômalos;

e) uma irmandade seja composta somente por anômalos, contribuindo, assim, com quatro desses indivíduos para a amostra.

Com esses dados pode-se compor uma tabela como a Tabela 4.5, na qual fica fácil constatar que, no caso de a distribuição binomial não ser truncada, a proporção de indivíduos anômalos nas irmandades com quatro indivíduos gerados por casais  $Aa \times Aa$  não deve diferir significativamente de  $\frac{256}{1024} = 25\%$ . Entretanto, quando ela é truncada por falta de averiguação dos casais  $Aa \times Aa$  que não têm filhos anômalos, a proporção de anômalos não deve diferir significativamente de  $\frac{256}{700} = 36,6\%$ .

Tabela 4.5 -Distribuição esperada de 256 irmandades com quatro indivíduos, gerados por casais heterozigotos de um gene autossômico raro que determina uma anomalia recessiva.

<b>Anômalos</b>	<b>Irmandades</b>	<b>Indivíduos</b>	<b>Normais</b>	<b>Anômalos</b>
0	81	324	324	0
1	108	432	324	108
2	54	216	108	108
3	12	48	12	36
4	1	4	0	4
Total	256	1024	768	256 (25,0%)
Total omitindo as irmandades sem anômalos	175	700	444	256 (36,6%)

Evidentemente, a distorção de averiguação será tanto maior quanto menor for o número de indivíduos que constituem as irmandades geradas pelos casais heterozigotos averiguados. Assim, nas irmandades com 1, 2, 3, 4, 5, 6, ...,  $n$  indivíduos, que são gerados por casais  $Aa \times Aa$ , a probabilidade de ocorrência daquelas constituídas apenas por pessoas normais diminuirá

gradativamente, sendo igual respectivamente, a 75%, 56,2%, 42,2%, 31,6%, 23,7%, 17,8%, ...,  $(75\%)^n$  visto que 75% é a probabilidade de um casal  $Aa \times Aa$  gerar um filho normal. De fato, na Tabela 4.5 é fácil verificar que as 81 irmandades sem anômalos correspondem a 31,6% do total de irmandades com quatro indivíduos (256).

Nem sempre a falta de inclusão das irmandades sem indivíduos anômalos será a única causa da distorção da razão normais: anômalos no conjunto de filhos de casais normais. Por sinal, isso somente acontece em censos epidemiológicos completos, quando as famílias do conjunto estudado são examinadas independentemente de se saber se elas incluem ou não pessoas com a doença sob investigação. Somente nesse caso é que *todas* as famílias com pelo menos um indivíduo anômalo terão a mesma probabilidade de serem averiguadas. É por isso que, nesses casos, Smith (1959) considerou que o geneticista faz uma *averiguação completa*. Morton (1959), entretanto, preferiu denominar esse tipo de averiguação de *seleção truncada*. Essa designação dada por Morton (1959) será aqui adotada para evitar confusões em torno da denominação *averiguação completa*, pois há autores que chamam de averiguação completa àquela em que as famílias são averiguadas por intermédio dos genitores, como acontece, geralmente, em estudos de doenças dominantes.

Quando a averiguação é incompleta o geneticista, além do truncamento da distribuição, tem que levar em conta a existência de outras causas que podem distorcer os resultados e alterar a proporção de indivíduos anômalos entre os filhos dos casais normais. Assim, por exemplo, suponhamos que, ao invés de um censo epidemiológico completo, estivéssemos promovendo o exame de escolares de uma determinada faixa etária, a fim de estudar as famílias dos propósitos que, entre eles, fossem, eventualmente, detectados. Nesse caso, a probabilidade de averiguar uma família com, pelo menos, um indivíduo anômalo não dependeria apenas do fato de ela incluir ou não um anômalo, mas é, também, proporcional ao número de anômalos que ela contém.

Realmente, se os anômalos existentes entre os escolares examinados constituírem uma fração  $a$  de todos os anômalos da população,  $a$  pode ser considerada como a probabilidade de um anômalo ser um propósito, enquanto  $1 - a$  deverá ser a probabilidade de que isso não aconteça. Em irmandades com  $n$  anômalos tem-se, portanto, que  $(1 - a)^n$  deverá ser a probabilidade de que nenhum dos  $n$  anômalos seja tomado para propósito e  $1 - (1 - a)^n$  deverá ser a probabilidade de isso não ser verdadeiro, isto é, de que, pelo menos um seja tomado para propósito.

Visto que as anomalias recessivas são pouco freqüentes, é claro que o valor de  $a$  será muito pequeno. Em conseqüência disso, a probabilidade de averiguação das irmandades com pelo menos um anômalo passa a ser proporcional ao número de anômalos que elas incluem. Em outras palavras, a probabilidade de averiguar as irmandades com 2, 3, 4, ...,  $n$  anômalos passa a ser praticamente igual a  $2a$ ,  $3a$ ,  $4a$ , ...,  $na$ , respectivamente, ou seja, 2, 3, 4, ...,  $n$  vezes maior do que a probabilidade

de averiguar as irmandades com um anômalo. De fato, se na expressão  $1 - (1 - a)^n$  substituirmos  $n$  pelos valores 2, 3 e 4 obteremos:

$$1 - (1 - a)^2 = 2a - a^2$$

$$1 - (1 - a)^3 = 3a - 3a^2 + a^3$$

$$1 - (1 - a)^4 = 4a - 6a^2 + 4a^3 - a^4$$

as quais se reduzem, respectivamente, a  $2a$ ,  $3a$  e  $4a$  porque os valores  $a^2$ ,  $a^3$  e  $a^4$  podem ser desprezados, em consequência de sua pequenez.

O tipo de averiguação incompleta que acabamos de discutir foi designado por Morton (1959) pelo nome de *averiguação simples*, porque, de acordo com tal modelo tem-se, não apenas que a probabilidade de averiguação das irmandades com, pelo menos um anômalo é diretamente proporcional ao número de anômalos que elas contêm, mas ainda, que essa probabilidade, sendo muito pequena, fará com que somente haja um propósito por família.

As irmandades averiguadas em ambulatórios ou hospitais, a partir de pacientes adultos com alguma anomalia recessiva que, espontaneamente, procuram tratamento podem ser consideradas como tendo sido coletadas por averiguação simples, porque a probabilidade de se tomar conhecimento de uma delas pode ser aceita como exatamente proporcional ao número de anômalos que delas fazem parte. Tal conduta, entretanto, não pode ser estendida às irmandades cujos anômalos são crianças, pois, nesse caso, não são elas que procuram o médico espontaneamente, mas são levadas a ele por seus pais. Em consequência disso, além de as irmandades deixarem de ter probabilidade de averiguação proporcional ao número de anômalos que contêm, não se pode mais considerar, nesse caso, que os indivíduos anômalos têm probabilidade *independente* de se tornar propósitos. Esse tipo de averiguação não se enquadra, portanto, nem entre os casos de *averiguação simples*, nem entre os casos de *averiguação múltipla* que abordaremos em seguida.

A situação real que mais se ajusta ao tipo de averiguação múltipla é a de um censo epidemiológico incompleto de uma área, por intermédio do qual a probabilidade de averiguar as famílias com pelo menos um anômalo não chega a ser a certeza, como nos casos de seleção truncada, mas está longe de ser tão pequena como nos casos de averiguação simples. Em tal situação, portanto, não sendo a probabilidade  $a$  de um anômalo da população vir a ser um propósito tão pequena como nos casos de averiguação simples, não se pode considerar que as probabilidades de averiguar irmandades com 2, 3 e 4 anômalos sejam consideradas como praticamente iguais a  $2a$ ,  $3a$  e  $4a$ .

Em vista disso, além de a probabilidade de averiguação das famílias com pelo menos um anômalo não ser exatamente proporcional ao número de anômalos que elas contêm, as irmandades passam a poder ser averiguadas *independentemente* por intermédio de mais de um propósito. Desse modo, além das probabilidades  $p$  de um indivíduo da irmandade ser normal e  $q$  de ele ser anômalo,

deve-se considerar a probabilidade  $q'$  de um anômalo ser um propósito e  $q''$  de ele não o ser. Com isso, tem-se que a probabilidade de um anômalo ser um propósito é  $qq'$ , enquanto  $qq''$  é a probabilidade de um anômalo não ser um propósito e  $p$  é a probabilidade de um indivíduo da irmandade ser normal. Em outras palavras, tem-se uma distribuição multinomial, que é truncada porque as famílias sem propósitos não são averiguadas. Infelizmente, porém, também em censos parciais, é difícil evitar a inclusão de muitas irmandades nas quais os casos anômalos não são detectados de modo independente.

### TESTE DA HIPÓTESE DE HERANÇA RECESSIVA AUTOSSÔMICA MONOGÊNICA

A discussão apresentada no tópico anterior deixa claro que, para pôr à prova a hipótese de que uma anomalia tem transmissão recessiva autossômica monogênica é necessário conhecer o modo pelo qual as famílias foram averiguadas, a fim de poder corrigir as distorções de averiguação. O primeiro geneticista a perceber isso foi Weinberg (1912, 1927) e as soluções por ele apresentadas para a correção dessas distorções foram desenvolvidas por outros autores (Haldane, 1932,1937; Fisher, 1934; Hogben, 1935; Bailey, 1951; Smith, 1957, 1959; Kaelin, 1958; Lejeune, 1958; Morton, 1959), que ampliaram suas contribuições ao estudo desse problema e aprimoraram as técnicas de análise das famílias.

Lamentavelmente, porém, várias dessas técnicas só têm valor teórico, porque se a averiguação não for feita por seleção truncada será difícil fazer uma análise perfeita dos dados, já que será difícil evitar que vários anômalos de uma irmandade não sejam detectados de modo independente. Em consequência disso, no presente tópico demonstraremos apenas as melhores e mais simples técnicas para analisar os dados colhidos por seleção truncada e por averiguação simples, e transmitiremos ao leitor o abalizado conselho do eminente mestre inglês Cedric A.B. Smith (1959). Segundo ele, quando a averiguação é incompleta, a melhor alternativa para analisar as famílias consiste simplesmente em demonstrar que o número de indivíduos anômalos nas irmandades não é significativamente menor do que o esperado segundo a hipótese de averiguação por seleção truncada, nem significativamente maior do que o esperado segundo a hipótese de averiguação simples.

Para analisar os dados familiares averiguados por seleção truncada, a técnica mais simples é a de Hogben (1935). Para a sua aplicação levamos em conta que, entre as irmandades coletadas, com tamanho  $n$ , a probabilidade de encontro de um anômalo não é  $q = \frac{1}{4}$ , mas  $\frac{q}{1-p^n}$  sendo  $p = \frac{3}{4}$ . Isso acontece porque sabemos que  $p^n$  é a probabilidade de ocorrência das famílias com todos os indivíduos normais, das quais não tomamos conhecimento, e  $1-p^n$  é a probabilidade de ocorrência das irmandades com pelo menos um anômalo. Como consequência, podemos escrever que, em uma irmandade com tamanho  $n$ , averiguada por seleção truncada, o número esperado de anômalos ( $a_e$ ) é



calculado a partir de  $a_e = \frac{npq}{1-p^n}$ , sendo a variância desse número obtida por intermédio de

$$\sigma^2 = \frac{npq}{1-p^n} - \frac{n^2 p^n q^2}{(1-p^n)^2}. \text{ Para obter o número esperado de anômalos e respectiva variância em } f$$

famílias de tamanho  $n$  coletadas por esse tipo de averiguação basta multiplicar  $f$  por  $a_e$  e por  $\sigma^2$ .

Assim, por exemplo, em irmandades com quatro indivíduos sendo pelo menos um anômalo, coletadas por seleção truncada, tem-se que o número esperado de anômalos em cada uma delas é 1,463 e não 1, como no caso das averiguações feitas a partir da geração paterna, isto é, a partir de casais  $Aa \times Aa$ . A variância da estimativa é, por sua vez, igual a 0,420. De fato:

$$a_e = \frac{4 \cdot \frac{1}{4}}{1 - \left(\frac{3}{4}\right)^4} = 1,463$$

$$\sigma^2 = \frac{4 \cdot \frac{3}{4} \cdot \frac{1}{4}}{1 - \left(\frac{3}{4}\right)^4} - \frac{16 \left(\frac{3}{4}\right)^4 \left(\frac{1}{4}\right)^2}{\left[1 - \left(\frac{3}{4}\right)^4\right]^2} = 0,420$$

Ainda exemplificando, se em uma coleção de irmandades obtidas por seleção truncada tivéssemos encontrado 15 delas constituídas por quatro indivíduos, o número esperado de anômalos nessas 15 irmandades e de sua variância seria, por sua vez, calculado como:

$$fa_e = 15 \times 1,463 = 21,945$$

$$f\sigma^2 = 15 \times 0,420 = 6,300$$

A utilização da variância, ao invés do desvio padrão, para expressar a variação do número esperado de anômalos oferece a vantagem de facilitar a verificação da existência ou não de diferença significativa entre os números observado e esperado de anômalos, por intermédio de um qui-quadrado com um grau de liberdade ( $\chi^2_{(1)}$ ). Realmente, se  $a$  for o número observado de anômalos num grupo de  $f$  famílias com um determinado tamanho  $n$ , o qui-quadrado poderá ser calculado com base na fórmula  $\chi^2_{(1)} = \frac{(a - fa_e)^2}{f\sigma^2}$ . Assim, se no exemplo acima, em que o número

esperado de anômalos é 21,945 com  $\sigma^2 = 6,300$ , tivéssemos observado 19 anômalos, calcularíamos

$$\chi^2_{(1)} = \frac{(19 - 21,945)^2}{6,300} = 1,377 \text{ e concluiríamos pela inexistência de diferença significativa entre o}$$

número observado e o esperado de anômalos ( $0,20 < P < 0,30$ ). Se, entretanto, ao invés de 19 tivéssemos observado, por exemplo, 27 anômalos, concluiríamos pela aceitação da hipótese de que

esse número é significativamente diferente do esperado, porque  $\chi^2_{(1)} = \frac{(27 - 21,945)^2}{6,300} = 4,056$ ;

$0,02 < P < 0,05$ .

A Tabela 5.5 mostra o número esperado de anômalos e respectiva variância em irmandades com até 15 indivíduos gerados por casais  $Aa \times Aa$ , quando elas são averiguadas por seleção truncada. Com o auxílio dessa tabela fica fácil analisar dados obtidos por esse tipo de averiguação, como foram os de Sjögren (1943), apresentados na Tabela 6.5, a respeito de 59 irmandades com, pelo menos, um indivíduo com ataxia de Friedreich, cujas manifestações são consequência da degeneração precoce da via espiro-cerebelosa.

Tabela 5.5. Número esperado de anômalos ( $a_e$ ) e respectiva variância em irmandades com até 15 indivíduos gerados por casais  $Aa \times Aa$ , quando elas são averiguadas por seleção truncada e os anômalos têm genótipo  $aa$ .

$n$	$a_e$	$\sigma^2$
1	1,000	0,000
2	1,143	0,122
3	1,297	0,263
4	1,463	0,420
5	1,639	0,592
6	1,825	0,776
7	2,020	0,970
8	2,222	1,172
9	2,433	1,380
10	2,649	1,592
11	2,871	1,805
12	3,098	2,020
13	3,329	2,234
14	3,563	2,446
15	3,801	2,658

Tabela 6.5. Análise dos dados de Sjögren (1943) a respeito de irmandades com pelo menos um afetado pela ataxia de Friedreich ( $n$  = número de indivíduos nas irmandades;  $f$  = número de irmandades;  $a$  = número observado de indivíduos com ataxia de Friedreich;  $a_e$  = número esperado de indivíduos com ataxia de Friedreich).

$n$	$f$	$a$	$a_e$	$\sigma^2$	$\chi^2_{(1)}$
2	8	9	$8 \times 1,143 = 9,144$	$8 \times 0,122 = 0,976$	0,021; $0,80 < P < 0,90$
3	11	14	$11 \times 1,297 = 14,267$	$11 \times 0,263 = 2,893$	0,025; $0,80 < P < 0,90$
4	9	11	$9 \times 1,463 = 13,167$	$9 \times 0,420 = 3,780$	1,242; $0,20 < P < 0,30$
5	9	14	$9 \times 1,639 = 14,751$	$9 \times 0,592 = 5,328$	0,106; $0,70 < P < 0,80$
6	7	15	$7 \times 1,825 = 12,775$	$7 \times 0,776 = 5,432$	0,911; $0,30 < P < 0,50$
7	4	5	$4 \times 2,020 = 8,080$	$4 \times 0,970 = 3,880$	2,445; $0,10 < P < 0,20$
8	2	2	$2 \times 2,222 = 4,444$	$2 \times 1,172 = 2,344$	2,548; $0,10 < P < 0,20$
9	4	8	$4 \times 2,433 = 9,732$	$4 \times 1,380 = 5,520$	0,543; $0,30 < P < 0,50$
10	2	6	$2 \times 2,649 = 5,298$	$2 \times 1,592 = 3,184$	0,155; $0,50 < P < 0,70$
11	2	6	$2 \times 2,871 = 5,742$	$2 \times 1,805 = 3,610$	*1,774; $0,10 < P < 0,20$
12	1	6	$1 \times 3,098 = 3,098$	$1 \times 2,020 = 2,020$	
Total	59	96	100,498	38,967	$\chi^2_{(10)} = 9,770$ ; $0,30 < P < 0,50$

$$\Sigma \chi^2 = 9,770 \quad \Sigma G.L. = 10 \quad 0,30 < P < 0,50$$

$$\chi^2 = 0,519 \quad G.L. = 1 \quad 0,30 < P < 0,50$$

$$\text{Heterogeneidade } \chi^2 = 9,251 \quad G.L. = 9 \quad 0,30 < P < 0,50$$

\*Tendo em vista que para o cálculo do  $\chi^2$  é permissível a reunião de duas ou mais classes, a classe de irmandades com 12 indivíduos, por estar representada por uma única família, foi somada à de 11 pessoas.

Com base nos resultados da análise feita na Tabela 6.5, a aceitação da hipótese de que a ataxia de Friedreich é herdada monogenicamente de modo recessivo autossômico passa a ser indiscutível. De fato, os valores de qui-quadrado nessa tabela tornam evidente que a diferença entre o número observado e o esperado de pacientes não tem significação estatística nem nos diferentes grupos de famílias distribuídas segundo o tamanho das irmandades nem em relação ao total ( $\chi^2_{(1)} = \frac{(96-100,948)^2}{38,967} = 0,519; 0,30 < P < 0,50$ ), além do que, não foi acusada heterogeneidade.

Para a análise dos dados familiares colhidos por averiguação simples, a técnica que parece mais adequada é a de Haldane (1937), segundo a qual, para corrigir a distorção desse tipo de averiguação basta que, na contagem dos indivíduos anômalos nas irmandades, se exclua um anômalo de cada uma delas. Em consequência disso, para calcular a proporção corrigida de anômalos basta subtrair o número total de irmandades ( $\Sigma f$ ) tanto do total de anômalos ( $\Sigma a$ ) quanto do total de indivíduos contados nas irmandades ( $\Sigma fn$ ) e obter a razão entre essas diferenças. Em outras palavras, a frequência  $q$  corrigida de anômalos e sua variância serão calculadas pela resolução das seguintes fórmulas, onde  $p = 1 - q$ :

$$q = \frac{\Sigma a - \Sigma f}{\Sigma fn - \Sigma f}$$

$$\sigma^2 = \frac{pq}{\Sigma fn - \Sigma f}$$

Para testar a hipótese de que a frequência corrigida de anômalos não se desvia significativamente de 0,25 ou 25% calcula-se um qui-quadrado a partir de  $\frac{(q-0,25)^2}{\sigma^2}$ , o qual, evidentemente, tem um grau de liberdade.

Aplicando o que foi exposto aos dados de Munro (1947) a respeito de 47 irmandades geradas por casais normais com pelo menos um fenilcetonúrico (Tabela 7.5), verifica-se que a frequência corrigida de fenilcetonúricos nessas de irmandades é 21,23%, pois  $q = \frac{85-47}{226-47} = 0,2123$ , sendo a variância 0,09%, visto que  $\sigma^2 = \frac{0,2123 \times 0,7877}{226-47} = 0,0009$ . Em consequência, tem-se

$\chi^2_{(1)} = \frac{(0,2123 \times 0,2500)^2}{0,0009} = 1,579; 0,20 < P < 0,30$ , o que indica que se pode aceitar a hipótese de herança recessiva autossômica monogênica para a fenilcetonúria, pois a frequência corrigida de fenilcetonúricos nas irmandades não se desviou significativamente da esperada segundo essa hipótese.

As três últimas colunas da Tabela 7.5 permitem, ainda, que, antes de se pôr à prova a

hipótese de que a proporção corrigida de anômalos não se desvia significativamente de 25%, se faça um teste para verificar se ela não difere significativamente nas irmandades classificadas segundo o tamanho. Visto que essas três colunas compõem uma Tabela  $2 \times 12$ , pode-se calcular um qui-quadrado com 11 graus de liberdade, cujo valor ( $\chi^2_{(11)} = 3,690$ ;  $0,95 < P < 0,98$ ) conduz à aceitação da hipótese de que as irmandades classificadas segundo o tamanho têm a mesma proporção corrigida de anômalos.

Tabela 7.5. Dados de Munro (1947) a respeito de irmandades com pelo menos um afetado por fenilcetonúria ( $n$  = número de indivíduos nas irmandades;  $f$  = número de irmandades;  $a$  = número de indivíduos com fenilcetonúria).

$n$	$f$	$fn$	$a$	$a - f$	$fn - a$	$(a - f) + (fn - a)$
1	6	6	6	0	0	0
2	7	14	8	1	6	7
3	6	18	10	4	8	12
4	5	20	8	3	12	15
5	7	35	13	6	22	28
6	5	30	12	7	18	25
7	2	14	4	2	10	12
8	3	24	8	5	16	21
9	1	9	2	1	7	8
10	2	20	5	3	15	18
11	1	11	2	1	9	10
12	1	12	3	2	9	11
13	1	13	4	3	9	12
Total	47	226	85	38	141	179

Antes de encerrar o presente tópico é importante tecer alguns comentários sobre a análise dos dados familiares a respeito de doenças supostamente dominantes autossômicas monogênicas. Usualmente, tais dados não sofrem distorções de averiguação porque a averiguação das famílias com indivíduos anômalos é feita, comumente, a partir da geração paterna e não da geração filial. Há ocasiões, entretanto, em que a averiguação das famílias dos indivíduos com uma anomalia dominante autossômica pode ser feita por seleção truncada. De fato, em um censo epidemiológico no qual há interesse em se investigar se uma doença tem, eventualmente, transmissão hereditária dominante autossômica monogênica, nem sempre será possível o exame dos cônjuges nas famílias com um ou mais casos anômalos. Por isso, além das famílias com um dos cônjuges afetados pela anomalia, haverá famílias não pertencentes a genealogias com recorrência de anômalos, nas quais apenas um único cônjuge foi examinado e constatado ser normal, bem como irmandades com um ou mais afetados pela anomalia em estudo, cujos genitores não puderam ser examinados por diferentes motivos (falecimento, não residentes no mesmo local, em viagem etc.).

Tais famílias estão sujeitas a um viés, porque nelas não estarão incluídas aquelas que,

porventura, são constituídas por irmandades compostas apenas de indivíduos normais. Em decorrência disso, nas irmandades com  $n$  indivíduos não tomaremos conhecimento de  $(\frac{1}{2})^n$  por ser  $\frac{1}{2}$  a probabilidade de um casal  $Aa \times aa$  gerar um filho normal. A Tabela 8.5 mostra o número esperado de anômalos com genótipo  $Aa$  e respectiva variância em irmandades com até 15 indivíduos gerados por casais  $Aa \times aa$ , quando elas são averiguadas por seleção truncada.

Tabela 8.5. Número esperado de anômalos ( $a_e$ ) e respectiva variância em irmandades com até 15 indivíduos gerados por casais  $Aa \times aa$ , quando elas são averiguadas por seleção truncada e os anômalos têm genótipo  $Aa$ .

$n$	$a_e$	$\sigma^2$
1	1,000	0,000
2	1,333	0,222
3	1,715	0,490
4	2,134	0,782
5	2,581	1,082
6	3,047	1,379
7	3,527	1,667
8	4,015	1,945
9	4,509	2,215
10	5,005	2,478
11	5,503	2,737
12	6,001	2,992
13	6,501	3,245
14	7,000	3,497
15	7,500	3,748

Pode-se, portanto, dizer que a averiguação truncada de irmandades com indivíduos que manifestam doenças dominantes autossômicas está sujeita à mesma distorção que afeta a averiguação de famílias que incluem pessoas com doenças recessivas autossômicas, devendo, por essa razão, receber correção pelos mesmos métodos aqui discutidos. A única diferença residirá, evidentemente, na frequência esperada de anômalos (0,50 ao invés de 0,25). Regra geral, porém, no caso das doenças dominantes autossômicas, a preocupação com as distorções de averiguação quase nunca existe porque, em relação a elas sempre se encontram as facilidades dos estudos genealógicos, nos quais a averiguação das famílias é considerada como sendo feita por intermédio dos genitores e não por intermédio das irmandades.

### TESTE DA HIPÓTESE DE HERANÇA DOMINANTE MONOGÊNICA LIGADA AO CROMOSSOMO X

O padrão de transmissão hereditária das doenças dominantes monogênicas ligadas ao cromossomo X é muito mais facilmente demonstrado do que o das heredopatias com transmissão dominante autossômica. Isso acontece porque, no caso de o pai ser o genitor com a anomalia

dominante ligada ao cromossomo X nenhum de seus filhos a manifestará, enquanto que todas as suas filhas exibirão a mesma hereditação que ele. Assim, por exemplo, se ao heredograma da Figura 2.5, a respeito de uma genealogia com hipofosfatemia, aplicássemos o mesmo método que empregamos para a análise do heredograma da Figura 1.5, obteríamos os dados da Tabela 9.5, onde fica evidente que na prole de pais hipofosfatêmicos todas as filhas manifestaram hipofosfatemia, mas nenhum dos filhos foi afetado por essa hereditação.

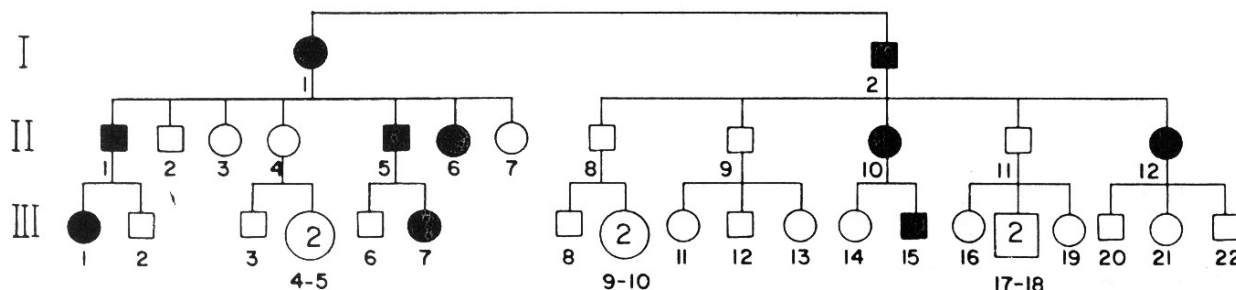


Fig. 2.5. Heredograma de parte de uma genealogia com pessoas que manifestavam raquitismo hipofosfatêmico (Winters *et al.*, 1958)

Tabela 9.5. Distribuição dos filhos dos casais da Fig. 2.5 que incluem um cônjuge com hipofosfatemia.

Genitor anômalo	Filhos		Filhas		Total
	Normais	Anômalos	Normais	Anômalas	
Pai	5	-	-	4	9
Mãe	3	3	5	1	12
Total	8	3	5	5	21

Em vista desse resultado, resta-nos, pois, pôr à prova a hipótese de que, entre os filhos das mães com a hereditação em questão, as proporções de normais e de anômalos não difere significativamente de 1: 1. Como se pode constatar na Tabela 10.5, apesar dos grandes desvios observados, provavelmente em decorrência do pequeno tamanho amostral, eles não são significativos, de modo que a hipótese de herança dominante monogênica ligada ao cromossomo X pode ser aceita.

Tabela 10.5. Teste da hipótese de que entre os filhos de mulheres hipofosfatêmicas as proporções de normais e de hipofosfatêmicas não difere significativamente de 1: 1.

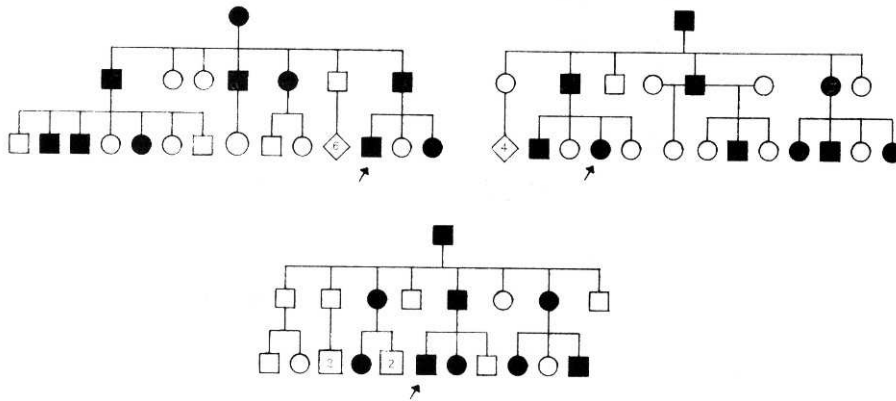
Sexo	Normais	Anômalos	Total	$\chi^2_{(1)}$
Masculino	3	3	6	
Feminino	5	1	6	2,667; 0,10 < P < 0,20
Total	8	4	12	1,333; 0,20 < P < 0,30

Heterogeneidade 1,334; 0,20 < P < 0,30

## QUESTÕES E RESPOSTAS

**Q 1.** Um dermatologista levantou três histórias genealógicas a partir de pacientes com uma genodermatose ainda não descrita na literatura especializada, cujos heredogramas estão

apresentados abaixo. Testar a hipótese de que essa genodermatose é transmitida de modo autossômico dominante monogênico.



**R 1.** Depois de tabular os dados genealógicos abaixo, pomos à prova a hipótese de que as proporções de filhos e de filhas normais e anômalos nas famílias em que o genitor anômalo é o pai não diferem significativamente daquelas observadas nas famílias em que o genitor anômalo é a mãe.

Genitor anômalo	Filhos		Filhas		Total
	Normais	Anômalos	Normais	Anômalas	
Pai	8	9	13	7	37
Mãe	4	5	5	5	19
Total	12	14	18	12	56

Visto que essa hipótese pode ser aceita ( $\chi^2_{(3)} = 0,633$ ;  $0,80 < P < 0,90$ ) passamos à prova da hipótese de que os filhos normais e anômalos são encontrados segundo a razão 1:1 tanto entre os do sexo masculino quanto entre os do sexo feminino. De acordo com os resultados abaixo, essa hipótese também pode ser aceita.

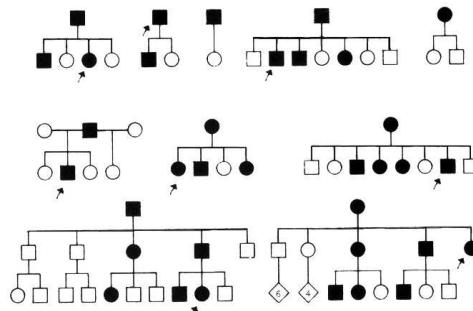
Sexo masculino:  $\chi^2_{(1)} = 0,154$ ;  $0,50 < P < 0,70$

Sexo feminino:  $\chi^2_{(1)} = 1,200$ ;  $0,20 < P < 0,30$

Total:  $\chi^2_{(1)} = 0,286$ ;  $0,50 < P < 0,70$

Heterogeneidade:  $\chi^2_{(1)} = 1,068$ ;  $0,30 < P < 0,50$

**Q 2.** Um ortopedista estudou uma anomalia esquelética muito rara em uma série de famílias agrupadas em 10 genealogias representadas pelos heredogramas abaixo. Testar a hipótese de que essa anomalia é transmitida de modo autossômico dominante monogênico.



**R 2.** Depois de tabular os dados genealógicos como abaixo, pomos à prova a hipótese de que as

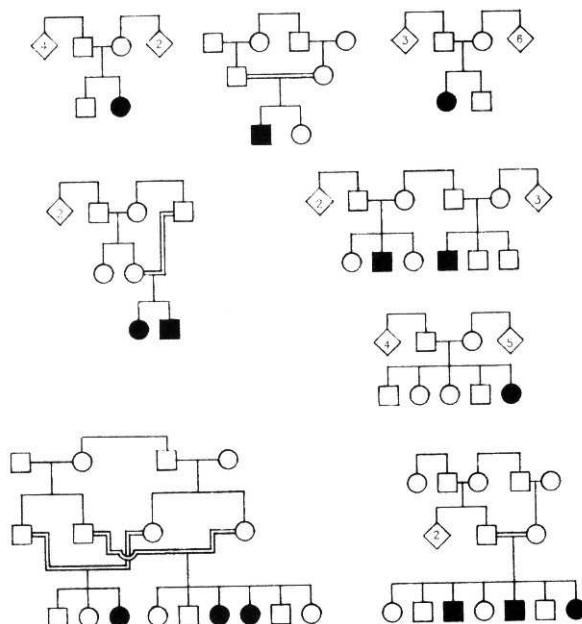
proporções de filhos e de filhas normais e anômalos nas famílias em que o genitor anômalo é o pai não diferem daquelas observadas nas famílias em que o genitor anômalo é a mãe.

Genitor anômalo	Filhos		Filhas		Total
	Normais	Anômalos	Normais	Anômalas	
Pai	7	8	11	4	30
Mãe	6	5	6	8	25
Total	13	13	17	12	55

Visto que essa hipótese pode ser aceita ( $\chi^2_{(3)} = 3,038$ ;  $0,30 < P < 0,50$ ) pomos à prova a hipótese de que os filhos normais e anômalos são encontrados segundo a razão 1:1 tanto entre os do sexo masculino quanto entre os do sexo feminino. De acordo com os resultados abaixo essa hipótese também pode ser aceita.

Sexo masculino: As proporções de normais e de anômalos são idênticas.  
 Sexo feminino:  $\chi^2_{(1)} = 0,862$ ;  $0,30 < P < 0,50$   
 Total:  $\chi^2_{(1)} = 0,454$ ;  $0,50 < P < 0,70$   
 Heterogeneidade:  $\chi^2_{(1)} = 0,408$ ;  $0,50 < P < 0,70$

**Q 3.** Um censo epidemiológico completo feito por uma equipe médica em uma pequena cidade permitiu constatar a existência de 14 pessoas com uma anomalia ocular congênita ainda não descrita na literatura especializada. Investigando a história genealógica desses indivíduos, verificou-se que eles se distribuíam em 10 irmandades que faziam parte das genealogias representadas pelos heredogramas abaixo. Testar a hipótese de que a anomalia ocular detectada é transmitida de modo autossômico recessivo monogênico.



**R 3.** Tendo em vista os resultados da análise apresentada abaixo, pode-se aceitar a hipótese de que a anomalia ocular observada é transmitida de modo autossômico recessivo monogênico.



$n$	$f$	$a$	$a_e$	$\sigma^2$	$\chi^2_{(1)}$
2	4	5	$4 \times 1,143 = 4,572$	$4 \times 0,122 = 0,488$	0,375; $0,50 < P < 0,70$
3	3	3	$3 \times 1,297 = 3,891$	$3 \times 0,263 = 0,789$	1,006; $0,30 < P < 0,50$
5	1	1	$1 \times 1,639 = 1,639$	$1 \times 0,592 = 0,592$	0,690; $0,30 < P < 0,50$
6	1	2	$1 \times 1,825 = 1,825$	$1 \times 0,776 = 0,776$	0,039; $0,70 < P < 0,80$
7	1	3	$1 \times 2,020 = 2,020$	$1 \times 0,970 = 0,970$	0,990; $0,30 < P < 0,50$
Total	10	14	13,947	3,615	$\chi^2_{(5)} = 3,100$ ; $0,50 < P < 0,70$

$$\Sigma \chi^2 = 3,100 \quad \Sigma \text{G.L.} = 5 \quad 0,50 < P < 0,70$$

$$\chi^2 = 0,001 \quad \text{G.L.} = 1 \quad 0,95 < P < 0,98$$

$$\text{Heterogeneidade } \chi^2 = 3,099 \quad \text{G.L.} = 4 \quad 0,50 < P < 0,70$$

**Q 4.** Um cardiologista verificou que 16 pacientes com uma cardiopatia congênita muito rara pertenciam a 9 irmandades geradas por casais normais, 3 dos quais eram consangüíneos. Os dados reunidos a respeito dessas 9 irmandades encontram-se no quadro abaixo. Com base neles testar a hipótese de que essa cardiopatia é transmitida de modo autossômico recessivo monogênico.

Irmandades		Anômalos	Normais	Total de irmãos
Tamanho	No.			
2	1	1	1	2
3	1	1	2	3
4	4	7	9	16
5	1	2	3	5
6	1	2	4	6
7	1	3	4	7
Total	9	16	23	39

**R 4.** Pode-se aceitar a hipótese de que a cardiopatia congênita estudada tem transmissão hereditária autossômica recessiva monogênica, tendo em vista os resultados seguintes:

$$\Sigma a = 16$$

$$\Sigma f = 9$$

$$\Sigma fn = 39$$

$$q = \frac{16-9}{39-9} = 0,233$$

$$p = 1 - 0,233 = 0,767$$

$$\sigma^2 = \frac{0,233 \times 0,767}{30} = 0,006$$

$$\chi^2_{(1)} = \frac{(0,25 - 0,233)^2}{0,006} = 0,048; \quad 0,80 < P < 0,90$$

**Q 5.** Ao estudar uma doença neurológica rara que se manifesta na infância e que termina em óbito na época da puberdade, um neurologista constatou que os 19 casos por ele acompanhados eram todos do sexo masculino e pertenciam a 10 irmandades que incluíam um total de 56 indivíduos (1 irmandade com 1 indivíduo, 1 com 2 irmãos, 3 com 4 irmãos, 1 com 5 irmãos, 1 com 7 irmãos, 2 com 9 irmãos e 1 com 11 irmãos). Dentre esses 56 indivíduos, 24 eram do sexo feminino e 32 eram

do sexo masculino (13 sadios e 19 doentes). Com base nesses dados, indique o mecanismo de transmissão hereditária da doença neurológica em questão.

**R 5.** Recessivo ligado ao cromossomo X.

**Q 6.** Ao estudar uma amostra de 40 pacientes com neurofibromatose de Von Recklinghausen, um clínico constatou que 25 eram do sexo masculino (62,5%) e 15 do sexo feminino (37,5%). Em vista disso, concluiu que essa doença incide mais frequentemente em indivíduos do sexo masculino. Esse clínico está certo ou errado? Por quê?

**R 6.** Errado, porque as proporções 25 e 15 não diferem significativamente de 20 ( $\chi^2_{(1)} = 2,500$ ;  $0,10 < P < 0,20$ ).

**Q 7.** Em uma extensa genealogia com ocorrência de indivíduos com cabelo lanoso, verificou-se que os indivíduos que tinham tal tipo de cabelo eram sempre filhos de pai ou mãe com cabelo lanoso. Por outro lado, as proporções de filhos e de filhas com cabelo lanoso pareciam não depender do fato de o genitor afetado ser o pai ou a mãe. Os dados a respeito de 275 filhos de casais constituídos por um cônjuge com cabelo lanoso mostraram que 145 apresentavam o mesmo tipo de cabelo que seus pais. Esses dados estão de acordo com a hipótese de que o cabelo lanoso é transmitido de modo autossômico dominante?

**R 7.** Sim, porque as proporções 145 indivíduos com cabelo lanoso e 130 com cabelo normal não diferem significativamente das esperadas (137,5 em cada caso) segundo a hipótese de herança autossômica dominante monogênica ( $\chi^2_{(1)} = 0,818$ ;  $0,30 < P < 0,50$ ).

**Q 8.** Reunindo os dados da literatura a respeito de uma anomalia supostamente dominante autossômica com transmissão monogênica, verificou-se que, dentre 221 indivíduos filhos de pai ou mãe com a anomalia, 114 eram normais (65 do sexo masculino e 49 do sexo feminino) e 107 apresentavam a mesma anomalia que um de seus genitores (58 do sexo masculino e 49 do sexo feminino). A razão entre normais e anômalos se desvia significativamente de 1: 1:

- entre os indivíduos do sexo masculino?
- entre os indivíduos do sexo feminino?
- no conjunto dos 221 indivíduos?

**R 8.** a) Não, porque  $\chi^2_{(1)} = 0,398$ ;  $0,50 < P < 0,70$ .

b) Não, porque não houve diferença numérica entre os valores esperados e os observados.

c) Não, porque  $\chi^2_{(1)} = 0,222$ ;  $0,50 < P < 0,70$ .

**Q 9.** Entre os casais heterozigotos da talassemia beta que têm cinco filhos qual a porcentagem esperada daqueles com anemia de Cooley manifestada por:

- a) um filho?
- b) dois filhos?
- c) três filhos?
- d) quatro filhos?
- e) todos os filhos?

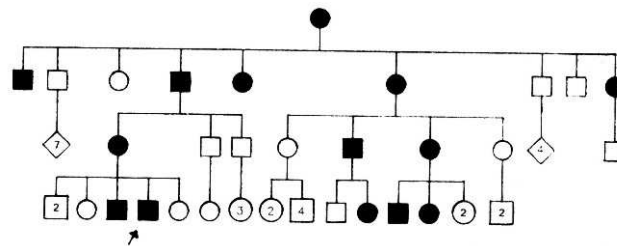
**R 9.** Partindo de  $(p + q)^n$  onde  $p = 3/4$ ,  $q = 1/4$  e  $n = 5$ , resolve-se: .

- a)  $5p^4q = 0,3955$  ou 39,55%
- b)  $10p^3q^2 = 0,2637$  ou 26,37%
- c)  $10p^2q^3 = 0,0879$  ou 8,79%
- d)  $5pq^4 = 0,0146$  ou 1,46%
- e)  $q^5 = 0,0010$  ou 0,10%

**Q 10.** Em uma série de 40 casais heterozigotos do gene da hemoglobina S (casais  $AS \times AS$ ), cada qual com 6 filhos, qual o número total esperado de indivíduos com anemia falciforme entre os filhos desses casais?

**R 10.** Neste caso tem-se  $(p + q)^n$  onde  $p = \frac{3}{4}$ ,  $q = \frac{1}{4}$  e  $n = 6$ . Visto que a média ou esperança matemática da distribuição binomial é obtida por  $\mu = np$  ou  $\mu = nq$ , tem-se, para responder à questão,  $\mu = np = 6 \cdot \frac{1}{4} = 1,5$ , isto é, 1,5 é o número médio de indivíduos  $SS$  em irmandades de 6 pessoas geradas por casais  $AS \times AS$ . Portanto, em 40 irmandades desse tipo esperamos  $40 \times 1,5 = 60$  indivíduos com anemia falciforme.

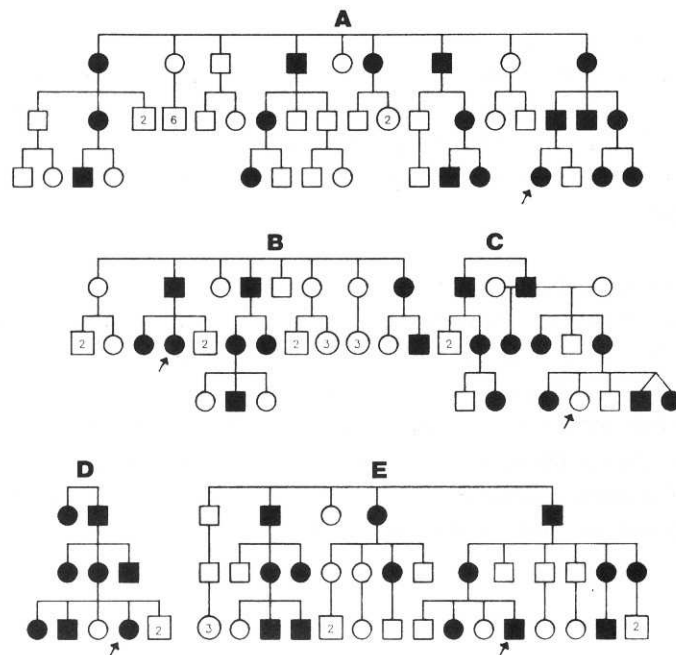
**Q 11.** O heredograma abaixo refere-se a uma genealogia levantada por dois cirurgiões. Nesse heredograma, os símbolos escuros indicam os indivíduos que apresentaram câncer de cólon (operados ou não, vivos ou já falecidos) bem como aqueles que apresentaram polipose múltipla do cólon (operados ou não), a qual, como se sabe, é um estado pré-canceroso. Um dos cirurgiões acha que esse heredograma fala a favor de que a polipose múltipla do cólon, ou a sua conseqüência, é transmitida de modo dominante autossômico monogênico. O outro é de opinião que ela é transmitida de modo dominante por um gene do cromossomo X. Qual a sua opinião. Por quê?



**R 11.** Na maioria dos casos de polipose múltipla do cólon, o padrão de herança é autossômico dominante. Os dados genealógicos apresentados são insuficientes para rejeitar essa hipótese em favor da hipótese de herança dominante ligada ao cromossomo X, porque na genealogia estudada

houve apenas duas famílias geradas por pai afetado pela heredopatia. A ocorrência de duas filhas afetadas e três filhos normais nessas duas famílias pode ter sido meramente aleatória.

**Q 12.** Os cinco heredogramas abaixo referem-se a genealogias examinadas por um dentista e levantadas a partir de propósitos com esmalte dental escuro. Com base nesses heredogramas teste a hipótese de que o esmalte dental escuro tem transmissão dominante ligada ao cromossomo X e indique qual o indivíduo que manifesta a síndrome de Klinefelter.

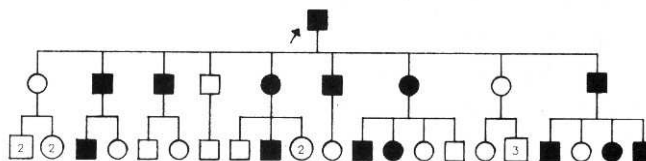


**R 12.** Depois de tabular os dados genealógicos e de verificar que todas as filhas de casais constituídos por pai anômalo e mãe normal tinham esmalte dental escuro e que todos os filhos desses casais, com exceção de um (II-3 do heredograma D) eram normais, podemos passar à prova da hipótese de que os filhos dos casais constituídos por pai normal e mãe anômala são encontrados segundo a razão 1:1 tanto entre os do sexo masculino quanto entre os do sexo feminino. Visto que os dados abaixo favorecem essa hipótese, podemos concluir, também, que o indivíduo com síndrome de Klinefelter é o II -3 do heredograma D.

Genitor anômalo	Filhos		Filhas		Total
	Normais	Anômalos	Normais	Anômalas	
Pai	13	1	-	18	32
Mãe	14	12	12	13	51
Total	27	13	12	31	83

Sexo masculino:  $\chi^2_{(1)} = 0,154; 0,50 < P < 0,70$   
 Sexo feminino:  $\chi^2_{(1)} = 0,040; 0,80 < P < 0,90$   
 Total:  $\chi^2_{(1)} = 0,020; 0,80 < P < 0,90$   
 Heterogeneidade:  $\chi^2_{(1)} = 0,174; 0,50 < P < 0,70$

**Q 13.** A falta de aglutinação das hemácias humanas em presença do soro anti-D (anti-Rh<sub>0</sub>), ou seja, a resposta comumente chamada de Rh negativo ou D-negativo, é uma característica transmitida hereditariamente de modo recessivo autossômico. Apesar disso, um estudante de Medicina levantou a genealogia representada no heredograma abaixo, onde os símbolos escuros indicam os indivíduos D-negativo, querendo usar tal heredograma para demonstrar que, pelo menos nessa genealogia o grupo sanguíneo D-negativo era transmitido de modo autossômico dominante. Que devemos responder ao estudante?



**R 13.** Deve-se dizer ao estudante que a análise genealógica somente é aplicável a idiomorfismos, sendo frontalmente contra-indicada em estudos sobre polimorfismos, como é o caso dos grupos sanguíneos do sistema Rh. Se essa premissa não for obedecido pode-se chegar a conclusões absurdas como a de atribuir dominância ao grupo Rh negativo.

## REFERÊNCIAS

- Bailey, N.T.J. The estimation of the frequencies of recessives with incomplete multiple selection. *Ann. Eugen.* 16: 215-222, 1951<sub>a</sub>.
- Bailey, N.T.J. A classification of methods of ascertainment and analysis in estimating the frequencies of recessives in man. *Ann. Eugen.* 16: 223-225, 1951<sub>b</sub>.
- Beiguelman, B. *Curso Prático de Bioestatística*. FUNPEC Editora, Ribeirão Preto, 5<sup>a</sup>. ed., 2002.
- Finney, D.J. The truncate binomial distribution. *Ann. Eugen.* 14: 319-328, 1949.
- Fisher, R.A. The effect of methods of ascertainment upon the estimation of frequencies. *Ann. Eugen.* 6: 13-25, 1934.
- Haldane, J.B.S. A method for investigating recessive characters in man. *J. Genet.* 25: 251-255, 1932.
- Haldane, J.B.S. The estimation of the frequency of recessive characters in man. *Ann. Eugen.* 8: 255-262, 1937
- Hogben, L. *Nature and Nurture*. Allen & Unwin Ltd., Londres, 1935.
- Jameson, R.J., Lawler, S.D. & Renwick, J.H. Nail-patella syndrome: clinical and linkage data on family G. *Ann. Hum. Genet.* 20: 348-360, 1956.
- Kaelin, A. Estimation statistique de la fréquence des tarés en génétique humaine. *J. Génét. Hum.* 7: 67-91, 121-142, 243-295, 1958.
- Lejeune, J. Sur une solution "a priori" de la méthode "a posteriori" de Haldane. *Biometrics* 14: 513-520, 1958.
- Morton, N.E. Genetic tests under multiple ascertainment. *Amer. J. Hum. Genet.* 11: 1-16, 1959.
- Munro, T.A. Phenylketonuria: data on 47 British families. *Ann. Eugen.* 14: 60-88, 1947.

- Sjögren, T. Klinische und erbbiologische Untersuchungen ueber die Heredoataxien. *Acta Psychiat. Neurol. Scand.* 27 (Suppl.), E. Munksgaard, Copenhagen: 1-200, 1943. *Apud* Neel, J. V. & Schull, W.J. *Human Heredity*, Univ. Chicago Press, 1954.
- Smith, C.A.B. Counting methods in genetical statistics. *Ann.Hum. Genet.* 21: 254-276,1957.
- Smith, C.A.B. A note on the effects of method of ascertainment on segregation ratios. *Ann. Hum. Genet.* 23: 311-323,1959.
- Weinberg, W. Methode und Fehlerquellen der Untersuchung auf Mendelsche Zahlen beim Menschen. *Arch. Rass. u. GesBiol.* 9: 165-174, 1912<sub>a</sub>.
- Weinberg, W. Zur Vererbung der Anlage der Bluterkrankheit mit methodologischen Eergänzungen meiner Geschwister Methode. *Arch. Rass .u. GesBiol.* 9: 694-709, 1912<sub>b</sub>.
- Weinberg, W. Mathematische Grundlagen der Probandenmethode. *Z. indukt. Abstamm. u. Vererblehre* 48: 179-228,1927.
- Winters, R.W., Graham, J.B., Williams, T.F., McFalls, V.W. & Burnett, C.H.. A genetic study of familial hypophosphatemia and vitamin D resistant rickets with a review of the literature. *Medicine* 37: 97-142,1958.
- .