

MARIA ELENA PRESTES MOREIRA

FREQUÊNCIAS DOS SUBGRUPOS A_2 , A_2B E DA AGLUTININA ANTI- A_1
NA POPULAÇÃO DE CURITIBA

Tese apresentada à Coordenação do
Curso de Pós-Graduação em Genética
Humana da Universidade Federal
do Paraná, para obtenção do título
de Mestre em Ciências, na área
de Genética Humana.

Orientador: Prof. Dr. Newton Freire-Maia

Em memória de

MEU PAI

pelo amor que sempre me dedicou

MINHA MÃE

por sua dedicação ímpar nas atividades intelectuais de
seus filhos

MINHA AVÓ

por sua maravilhosa e marcante personalidade e pela ternura com que sempre me cercou

Para Karam

Elias e

Ana Luiza

Í N D I C E

1. AGRADECIMENTOS.	4
2. INTRODUÇÃO	
2.1 - Histórico.6
2.2 - Tipagem de grupos sanguíneos.11
2.3 - Subgrupos de A e AB.	12
2.4 - Outras variantes do antígeno A.13
2.5 - O soro anti-A ₁15
3. MATERIAL E MÉTODOS	
3.1 - Material.17
3.2 - Determinação dos subgrupos.18
3.3 - Detecção da aglutinina anti-A ₁18
4. RESULTADOS.20
5. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES.38
5.1 - Frequência de A ₂39
5.2 - Frequência de A ₂ B.	40
5.3 - Frequência de anti-A ₁	40
6. RESUMO.44
7. BIBLIOGRAFIA CITADA.	46

1. AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Newton Freire-Maia, pelo incentivo e consideração.

Ao Prof. Dr. Bernardo Beiguelman, que foi o idealizador desta pesquisa e por suas ocasionais, mas essenciais, sugestões.

Aos Drs. Ayrton A. Russo e Mauro C. Russo, por terem permitido o uso das instalações e equipamento do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas da UFPr, além da assistência e interesse demonstrado durante a realização da coleta de dados.

Às funcionárias do Banco de Sangue do Hospital de Clínicas da UFPr, Irma Annies, Rosália G. Teixeira, Reingardt Lory Woll e Maria de Lourdes Machado Caldas, pela inestimável ajuda e carinho demonstrados.

Ao Prof. Dr. Francisco Antônio Marçallo, pela orientação no início da redação dessa tese.

Ao Prof. Elias Karam Júnior, pelo auxílio fornecido durante a confecção deste trabalho.

Às alunas Mag Iark Werner e Cleuza Maria Dias, pela complementação de informações durante a coleta de dados.

Ao Prof. Dr. Lysandro Santos Lima, pelas palavras de carinho e incentivo.

À srta. Irene Sedoski, pelo trabalho datilográfico.

Aos doadores do Banco de Sangue, aos pacientes da Maternidade do Hospital de Clínicas e seus familiares e às demais pessoas que se prestaram aos exames.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pelo financiamento de meus estudos pós-graduados.

À Universidade Federal do Paraná e à Coordenação do Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pelo auxílio financeiro para elaboração desta tese.

Ao Karam, por seu estímulo e dedicação constantes.

2. INTRODUÇÃO*

2.1 - Histórico

Uma das primeiras tentativas de transfusão sangüínea citadas na literatura foi realizada por DENIS, em 1667, com a esperança de que, usando o sangue retirado da panturrilha de um indivíduo, pudesse ele, "pela sua suavidade e frescor, debelar a febre e a ebulição do sangue" de um paciente.

Havia, na época, um conceito totalmente errôneo a respeito do sangue, considerado como um fluido de infinita complexidade contendo a verdadeira essência da vida. Além disto, julgava-se que o sangue de cada pessoa era a sede dos segredos da individualidade. Tal assertiva dotava as transfusões sangüí-

* As informações gerais contidas nesta tese foram obtidas em MOLLISON, 1972; RACE e SANGER, 1975; GUYTON, 1973; GIBLETT, 1969; MOURANT, KOPEČ e DOMANIEWSKA-SOBCZAK, 1976 e BEIGUELMAN, 1979. Muitos trabalhos antigos não puderam ser examinados no original; os publicados depois de 1900 e não vistos serão referidos apud os autores modernos consultados.

güíneas de grande complexidade e, na certa, as faziam figurar como o mais refinado ramo da Medicina.

Ainda no século XVII, o inglês WILLIAM HARVEY explicou a circulação sangüínea; o italiano MARCELLO MALPIGHI descobriu a rede capilar; o holandês ANTON VAN LEEUWENHOEK revelou, com precisão, o diâmetro dos glóbulos vermelhos.

Em 1870, o alemão PAUL EHRLICH descobriu que os glóbulos vermelhos que se encontram no sangue representam o estado final de células que se originam em outros órgãos e que os glóbulos brancos não nascem no sangue, mas na medula óssea e nos gânglios linfáticos.

No campo imunológico, as diferenças antigênicas entre diferentes espécies foram reconhecidas antes de que fossem constatadas em uma mesma espécie. Em 1875, LANDOIS descobriu que, quando as hemácias de um animal eram misturadas com o soro de um outro, de espécie diferente, e incubadas a 37°C, podiam ser lisadas em 2 minutos. Diferenças serológicas entre o sangue de diferentes componentes da mesma espécie foram descobertas vinte anos após.

Em 1895, o belga JULES BORDET demonstrou a singular característica que possui o plasma - a parte líquida, amorfa do sangue - de qualquer animal: é capaz de aglutinar, isto é, reduzir a uma massa única, os glóbulos vermelhos das demais espécies de animais. A descoberta de BORDET era a chave para a interpretação dos colapsos circulatórios que, às vezes, ocorriam nas transfusões de sangue de animal para animal, ou de animal para homem: os glóbulos do doador eram aglutinados nos vasos sangüíneos do receptor, podendo produzir a obliteração de tais vasos.

Em 1900, KARL LANDSTEINER, patologista da Universidade de Viena - cidade onde nasceu em 1868 -, registrou, em seu diário, os progressos de sua pesquisa iniciada exatamente no ponto em que BORDET parara. Sabia que estava tendo mais sucessos do que fracassos e, finalmente, em 1901, descobriu, comprovando-a por experimentações irrefutáveis, a existência de, pelo menos, três diferentes tipos de sangue, afirmando: "Isto significa que o sangue não é igual em todos os homens, mas difere fisiologicamente pela presença ou ausência de algumas propriedades constitucionais, que podem ser usadas para dividir os homens em grupos bem definidos e não modificáveis". O quarto e mais raro grupo foi descoberto por seus discípulos VON DECASTELLO e STURLI, em 1902.

Cedo, LANDSTEINER percebeu que o fenômeno da aglutinação aparecia com o sangue de duas pessoas diferentes: o plasma de alguns indivíduos, perfeitamente sadios, tem a capacidade de aglutinar não somente os glóbulos vermelhos das demais espécies animais, como também os do sangue de outros homens. Pondo em contato os glóbulos vermelhos de um homem com o plasma de outros, ele realizou inúmeras experiências. O patologista austríaco tinha diante de si uma das grandes perguntas da recém-nascida imunologia: como pode o sangue do receptor "reconhecer" que o sangue do doador pertence a seu próprio grupo e, conseqüentemente, não se manifestar o fenômeno da aglutinação?

Desenvolvendo seus estudos, LANDSTEINER provou que o mecanismo de "reconhecimento" depende da estrutura química das substâncias presentes no sangue e que, na espécie humana, havia anticorpos ocorrendo naturalmente - "isoaglutininas" -, as quais reagiam com as hemácias de outros indivíduos. Classifi-

cou, então, os quatro grupos sanguíneos clássicos: A, B, AB e O. Trinta anos depois, ele recebeu o Prêmio Nobel pela descoberta dos grupos sanguíneos do sistema ABO.

LANDSTEINER viu que somente dois antígenos eram necessários para explicar os quatro grupos sanguíneos: aqueles com um (A), com o outro (B), com ambos (AB) e com nenhum (O). Reconheceu, também, a relação recíproca em uma amostra de sangue entre anticorpos no soro e antígenos nas hemácias. Ele observou que o soro de uma pessoa não contém o anticorpo para um antígeno presente em suas próprias hemácias, mas, com raras exceções, anti-A ou anti-B (ou ambos) são encontrados no soro quando as hemácias não contêm o antígeno correspondente.

O reconhecimento da importância desempenhada pelos grupos sanguíneos ABO em transfusões de sangue cedo ocorreu e, a partir dessa descoberta, as transfusões passaram a ser mais seguras.

A descoberta de que os grupos sanguíneos eram caracteres herdados aumentou grandemente seu interesse biológico. EPSTEIN e OTTENBERG sugeriram, em 1908, que os grupos eram herdados, mas BATESON, em seu livro Mendel's Principles of Heredity, publicado em 1909, afirmou: "Há, até agora, pouca evidência de herança mendeliana de características normais no homem". Em 1910, VON DUNGERN e HIRSZFELD mostraram que os grupos eram realmente herdados; somente variavam as opiniões quanto à maneira precisa da herança. Em 1924, o matemático BERNSTEIN elucidou a sua maneira exata.

Em 1911, VON DUNGERN e HIRSZFELD descobriram subgrupos de A, mas atualmente são mais aceitas as conclusões propostas pelos trabalhos realizados por THOMSEN, FRIEDENREICH e WORSAAE

(1930), FRIEDENREICH e ZACHO (1931) e FRIEDENREICH (1931).

Em 1930, THOMSEN, FRIEDENREICH e WORSAAE aventaram a teoria dos quatro alelos, para incluir os subgrupos A_1 e A_2 , o que ampliou a teoria de BERNSTEIN. A teoria dos quatro alelos foi fortalecida por testes realizados em 103 famílias (FRIEDENREICH e ZACHO, 1931). Segundo essa teoria, uma pessoa recebe, de cada um dos pais, um dos quatro alelos A_1 , A_2 , B ou 0, cuja combinação origina os seguintes dez genótipos:

<u>Genótipos</u>	<u>Fenótipos</u>
A_1A_1	
A_1A_2	A_1
A_10	
A_2A_2	
A_20	A_2
BB	
B0	B
A_1B	A_1B
A_2B	A_2B
00	0

Após a descoberta do sistema ABO em 1901, nenhum novo sistema de grupos sanguíneos foi descoberto em vinte e cinco anos. LANDSTEINER e WITT, em 1926, examinaram outros anticorpos de soro humano, além do ABO, mas encontraram somente fracas aglutininas ativas em baixas temperaturas.

2.2 - Tipagem de grupos sanguíneos

Os testes mais comumente usados na tipagem de grupos sanguíneos são muito simples, inferidos a partir de resultados de reações de aglutinação.

Três são as situações consideradas. Primeira: um soro contendo um anticorpo conhecido é adicionado a uma suspensão salina de hemácias. Se estas possuem o antígeno equivalente, serão aglutinadas; caso contrário, conclui-se que as células não possuem o antígeno. Segunda situação: a determinação do anticorpo presente no soro pode requerer testes com um numeroso painel de hemácias, já que elas contêm muitos antígenos e o soro geralmente possui mais do que um anticorpo. Terceira situação: antígeno e anticorpo são desconhecidos. A descoberta de alguns sistemas de grupos sanguíneos evidenciou-se a partir do conhecimento de que o soro humano reagia com certas amostras de hemácias, independentemente do seu conteúdo de antígenos conhecidos.

Em todo o trabalho de tipagem de grupos sanguíneos, o uso de controles é essencial para comparar as reações que ocorrem com hemácias padrão e soro padrão e as reações com hemácias e soro desconhecidos.

O sistema ABO é o mais importante sistema de grupos sanguíneos na prática de transfusões e é também o único no qual o conteúdo de antígeno das hemácias pode ser inferido a partir do teor de aglutinina do soro.

2.3 - Subgrupos de A e AB

Os grupos sanguíneos A e AB estão divididos em subgrupos A_1 e A_2 e A_1B e A_2B (VON DUNGERN e HIRSZFELD, 1911). A cada uma destas variedades, denominamos subgrupos, sendo explicados geneticamente pela existência de 2 alelos: A_1 e A_2 (FRIEDENREICH e ZACHO, 1931).

O antígeno A é encontrado nas hemácias de indivíduos pertencentes a ambos os subgrupos de A, enquanto que o aglutinogênio A_1 só está presente em hemácias A_1 . Pessoas que possuam grupo sanguíneo A_1B têm, nas suas hemácias, aglutinogênios A, A_1 e B, enquanto que pessoas A_2B apresentam apenas aglutinogênios A e B. Em todas as populações estudadas, a maioria dos indivíduos do grupo A é A_1 , bem como, entre os indivíduos AB, a maioria é A_1B . Em europeus, cerca de 4/5 dos indivíduos do grupo A pertencem ao subgrupo A_1 e 1/5 ao subgrupo A_2 , o mesmo ocorrendo quanto ao grupo AB: 4/5 são A_1B e 1/5 são A_2B .

O soro anti-A (obtido de indivíduos B) contém 2 tipos de aglutininas: anti-A e anti- A_1 . Anti-B está presente no soro de todos os indivíduos A_1 e A_2 , enquanto que 1-2% dos indivíduos A_2 e 25% dos indivíduos A_2B produzem, em seu soro, aglutinina anti- A_1 (TAYLOR et al., 1942). A seguir, encontra-se um resumo dos aglutinogênios e aglutininas presentes nos indivíduos dos subgrupos de A e AB:

<u>Subgrupos</u>	<u>Agglutinogênios</u>	<u>Agglutininas</u>
A_1	A e A_1	anti-B
A_2	A	anti-B (anti- A_1 em cerca de 1-2% dos indivíduos)
A_1B	A, A_1 e B	nenhuma
A_2B	A e B	(anti- A_1 em cerca de 25% dos indivíduos).

Baseando-se neste fato (presença de anti- A_1 em algumas pessoas A_2 e A_2B), é importante a realização da prova inversa na classificação do sangue quanto ao sistema ABO, pois, na prova direta, ao usarmos soro anti-A (de doadores B), tanto hemácias A_1 e A_1B quanto A_2 e A_2B serão aglutinadas (reação positiva), embora as A_2 e A_2B apresentarão reação mais fraca. Entretanto, ao realizarmos a prova inversa, soro de indivíduos A_2 , com anticorpo anti- A_1 , aglutinará hemácias A_1 e B, simulando ser do grupo 0, enquanto que o soro dos A_2B (com anti- A_1) aglutinará hemácias padrão A_1 , como se pertencesse ao grupo B.

Há vários modos para classificar uma amostra sangüínea como A_1 ou A_2 . O método mais antigo é usar um soro do grupo B absorvido com hemácias A_2 . Após a operação ser realizada uma ou duas vezes, não haverá mais aglutinação de hemácias A_2 , mas as hemácias A_1 ainda serão aglutinadas. Atualmente, o método mais usado consiste em usar um extrato da planta Dolichos biflorus que, convenientemente diluído, aglutinará somente hemácias A_1 . Tal afinidade por hemácias A_1 é mais do que 500 vezes maior do que por A_2 . Este método foi utilizado pela primeira vez por BIRD (1952), empregando um extrato purificado de sementes de Dolichos biflorus, que contém uma fitohemaglutinina - lectina - capaz de aglutinar os soros humanos A_1 e A_1B .

2.4 - Outras variantes do antígeno A

Além dos subgrupos A_1 e A_2 , mais conhecidos, há muitas citações na literatura científica a respeito de hemácias A que reagem mais fracamente, e cuja importância deve ser reconheci-

da no que se refere a problemas de transfusão, medicina legal ou classificação correta dos grupos sanguíneos.

FRIEDENREICH (1936) descreveu hemácias A_3 , caracterizadas pela fraca reação em presença de anti-A, e que eram parcialmente aglutinadas por este soro (de doador B) enquanto que muitas hemácias permaneciam livres. GAMMELGAARD (1942) relatou que cerca de 1 em 1.000 amostras de sangue A pertencia ao subgrupo A_3 . DUNSFORD (1958) utilizou 11 soros A_3 , detectando a presença de aglutinina anti- A_1 no soro de 2 doadores, enquanto que, em 8 A_3B testados, 5 possuíam esta aglutinina.

Outras formas de hemácias que produziam reações mais fracas foram descritas e, segundo alguns autores, podem ser divididas em duas classes, baseando-se em suas diferenças e semelhanças eventuais:

a) Grupo de hemácias A_x - não são aglutinadas por soro de doadores do grupo B, mas o são pelo soro de doadores 0 (FISCHER e HAHN, 1935). Seu soro não possui anti-A (caso ocorra é muito fraco), mas o anti- A_1 está geralmente presente. Quando são secretores, em sua saliva há antígeno H, mas não antígeno A. A este grupo pertencem as formas A_x , A_4 , A_5 , A_6 , A_0 e A_z .

b) Grupo de hemácias A_m (designação sugerida por WIENER e GORDON, 1956) - não são aglutinadas por anti-A do soro de doadores 0 nem B, embora a saliva dos mesmos indivíduos (secretores) possua antígenos H e A. Não há, no seu soro, aglutininas anti-A ou anti- A_1 . Segundo SALMON et al. (1958), este grupo pode ser condicionado por um alelo de A.

Algumas formas raras de A, tais como; A_{end} e A_{e1} , não se ajustam a esta classificação fenotípica.

2.5 - O soro anti-A₁

O anti-A₁, ocorrendo como um anticorpo isolado, foi descoberto por TAYLOR et al. (1942) em 1-2% de sangues A₂ e 25% de sangues A₂B. Estes números referem-se a testes feitos à temperatura ambiente, pois o anti-A₁ é geralmente inativo a 37°C. Entretanto, citaremos, a seguir, alguns casos em que o anti-A₁ ativo a 37°C foi responsável pela destruição de hemácias A₁ in vivo.

BOORMAN et al. (1946) relataram um caso no qual um paciente do subgrupo A₂ recebeu 7 frascos de sangue A₁, em um período de 4 dias. Sete dias após a última transfusão, o paciente tornou-se icterício e anêmico, tendo sido encontrado anti-A₁ no seu soro, ativo a 37°C. Todas as hemácias A₁ foram eliminadas de sua circulação, enquanto hemácias 0, que foram transfundidas 4 dias antes das hemácias A, ainda estavam presentes.

PERKINS, DAY e HILL (1964) descreveram um caso de hemólise retardada, provavelmente devido à transfusão de sangue A₁ em um indivíduo A₂. Neste paciente, houve desenvolvimento de palidez e icterícia no 5º dia após uma operação e o único anticorpo detectável foi anti-A₁, que estava ativo a 37°C, embora antes da transfusão somente era ativo a 4°C.

Em um caso descrito por HARTMANN (1957), um paciente A₂B recebeu 3 frascos de sangue A₁B durante uma operação e, após, 1 frasco de sangue do grupo 0, sendo observada hematúria. Durante as 24 horas seguintes, mais 2 frascos de sangue 0 foram doados e, após cada frasco, observava-se hematúria. Os títulos de anti-A dos frascos eram relativamente baixos. Dois meses após, a circulação do paciente continha hemácias A₂B e 0, mas não A₁B. Anti-A₁ estava presente, mas desapareceu nos meses seguintes.

Uma incidência mais alta de anti-A₁ foi relatada por SPEISER et al. (1951), isto é, 7,9% em sangues A₂ e 35% em A₂B.

JUEL (1959) mostrou que, se as condições fossem mais sensíveis, o soro de todas as pessoas A₂B poderia revelar a presença de anti-A₁. Quarenta amostras foram testadas: o soro foi absorvido a 4°C por 2 horas, com igual volume de sangue 0 e, então testadas contra hemácias A₁ tratadas com ficina. A 5°C, todos os soros aglutinavam hemácias A₁ e, a 18°C, somente 36 das 40 amostras o faziam.

LATTES e CAVAZUTTI (1924) demonstraram que hemácias A₂ reagem com anti-A₁, apesar de fracamente, e a baixas temperaturas.

SPEISER (1956) revelou a baixa incidência de anti-A₁ em crianças: somente 1 caso foi encontrado em 10.000 amostras de sangue. Ele forneceu alguma evidência de que a presença de anti-A₁ no soro é determinado geneticamente: o anticorpo estava presente em um par de gêmeos dizigóticos, em duas combinações de mãe-filho e em dois irmãos.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1 - Material

O material foi coletado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, utilizando-se o sangue de doadores do Banco de Sangue, de pacientes da Maternidade e seus familiares, e de diversas outras pessoas, das quais tomamos conhecimento prévio por serem dos grupos A e AB (principalmente, deste último). Para facilidade de redação, todos receberão a designação genérica de "doadores". Estes sangues pertenciam aos grupos A e AB, num total de 394 indivíduos. Destes, 300 pertenciam ao grupo sanguíneo A, sendo 200 do sexo masculino e 100 do sexo feminino, e 94 pertenciam ao grupo sanguíneo AB, sendo 69 do sexo masculino e 25 do sexo feminino. A grande maioria era composta por caucasóides e a idade variava entre 5 e 69 anos.

3.2 - Determinação dos subgrupos

Na determinação dos subgrupos A_1 , A_2 , A_1B e A_2B , foi utilizada lectina anti- A_1 , um extrato purificado de sementes de Dolichos biflorus, contendo uma fitohemaglutinina (lectina) capaz de aglutinar os sangues humanos A_1 e A_1B . Os sangues usados eram geralmente colhidos com anticoagulante, e a técnica, realizada em tubo, constava do seguinte:

- Uma suspensão de hemácias a 5% era preparada em solução salina.

- Em um tubo de ensaio, colocava-se 1 gota de lectina anti- A_1 , acrescentando-se, a seguir, 1 gota da suspensão de hemácias a 5%.

- A mistura era centrifugada (3.000 rpm, durante 15 segundos) e, após, ressuspendia-se o "botão" de hemácias, agitando-se delicadamente, a fim de examinar a aglutinação.

- Quando ocorria aglutinação, o sangue era classificado como A_1 ou A_1B ; caso contrário, era incluído nos subgrupos A_2 ou A_2B .

3.3 - Detecção da aglutinina anti- A_1

Para se verificar se o sangue dos indivíduos A_2 e A_2B possuía, em seu soro, aglutinina anti- A_1 , procedíamos da seguinte maneira:

- Dos sangues A_2 e A_2B (sem anticoagulante), era separado o soro que, testado contra hemácias A_1^* , fornecia dois resul-

* As hemácias utilizadas neste teste consistiam em uma suspensão a 5% constituída por A_1 fortemente reativo (AFFIRMA-GEN). Tais hemácias são suspensas em solução modificada de Alsever, à qual adicionou-se sal dissódico de EDTA e inosina, a fim de manter a integridade da membrana e de seus antígenos.

tados:

1º) Geralmente não ocorria aglutinação, inferindo-se que, em tais amostras de sangue, não havia aglutinina anti-A₁.

2º) Caso ocorresse aglutinação, considerava-se que, no soro daquele indivíduo, ocorria a presença de aglutinina anti-A₁.

Tendo sido positivada (ã temperatura ambiente) a presença de aglutinina anti-A₁, nós a testávamos, posteriormente, ã temperatura de 37°C, para saber se esse anticorpo também atuava a quente.

4. RESULTADOS

Apresentamos nossos dados nas Tabelas 1-8, de acordo com as indicações constantes nas legendas. A seguir, explicaremos sucintamente cada tabela e as conclusões que os respectivos dados possibilitaram.

Tabela 1. Distribuição dos indivíduos do sexo masculino do grupo sanguíneo A por subgrupo, idade e grupo étnico. Nos subgrupos, além dos indivíduos estarem classificados em A_1 e A_2 , dentre os indivíduos do subgrupo A_2 , ainda estão os que possuem anti- A_1 e os que não o possuem. Quanto às idades, temos alguns doadores com idade desconhecida (pois, em suas fichas individuais, no Hospital de Clínicas, nada constava com referência à idade). Finalmente, quanto ao grupo étnico, também havia falhas nestas fichas citadas, uma vez que nelas não constava o grupo étnico de vários doadores, sendo estes agrupados num mesmo item desta tabela, ou seja, "1-c. Sem cor conhecida". No grupo étnico "1-b. Não-brancos", estão agrupados os mulatos e pretos, constituindo os primeiros a grande maioria.

Tabela 1. Distribuição dos indivíduos do sexo masculino do grupo sanguíneo A por subgrupo, idade (em anos) e grupo étnico.

1-a. BRANCOS				
Idade	Número de indivíduos			
	Subgrupos			Grupo
	A ₁	A ₂		A
		(sem anti-A ₁)	(com anti-A ₁)	(Total)
05	1	-	-	1
18	20	1	-	1
19	6	1	-	7
20	18	1	-	9
21	9	2	-	1
22	8	1	-	9
23	5	-	-	5
24	7	-	-	7
25	3	-	-	3
26	4	1	-	5
27	6	1	-	7
28	4	1	-	5
29	2	3	-	5
30	1	1	-	2
31	2	-	-	2
32	1	-	-	1
33	3	-	-	3
34	3	-	-	3
35	1	-	-	1
36	1	-	-	1
37	7	-	-	7
38	1	-	-	1
39	5	-	-	5

continua

Continuação da Tabela 1.

1-a. BRANCOS				
Idade	Número de indivíduos			
	Subgrupos			Grupo
	A ₁	A ₂		A
		(sem anti-A ₁)	(com anti-A ₁)	(Total)
40	1	-	-	1
41	3	1	-	4
42	1	-	-	1
43	4	-	-	4
44	2	1	-	3
45	2	-	-	2
47	1	-	-	1
48	2	1	-	3
49	-	-	1	1
50	1	-	-	1
51	1	-	-	1
53	2	-	-	2
54	-	1	-	1
59	1	-	-	1
61	-	1	-	1
Desconhecida	3	-	-	3
T O T A L	142	18	1	161

1-b. NÃO-BRANCOS

18	4	1	-	5
20	3	-	-	3
23	1	-	-	1
28	1	-	-	1
31	1	-	-	1

continua

Continuação da Tabela 1.

1-b. NÃO-BRANCOS				
Número de indivíduos				
Idade	Subgrupos			Grupo
	A ₁	A ₂		A
		(sem anti-A ₁)	(com anti-A ₁)	(Total)
33	2	-	-	2
38	1	-	-	1
42	1	-	-	1
45	1	-	-	1
<u>T O T A L</u>	<u>15</u>	<u>1</u>	<u>-</u>	<u>16</u>

1-c. SEM COR CONHECIDA				
17	1	-	-	1
18	4	-	-	4
20	2	-	-	2
21	2	-	-	2
24	1	-	-	1
25	2	-	-	2
26	3	-	-	3
28	1	-	-	1
41	1	-	-	1
49	1	-	-	1
60	1	-	-	1
Desconhecida	3	1	-	4
<u>T O T A L</u>	<u>22</u>	<u>1</u>	<u>-</u>	<u>23</u>

Tabela 2. Distribuição de doadores do sexo feminino do grupo sanguíneo A por subgrupo, idade e grupo étnico. As explicações citadas para a Tabela 1 quanto aos subgrupos, idade e grupos étnicos, também são válidas para esta tabela.

Tabela 3. Distribuição dos indivíduos do sexo masculino do grupo sanguíneo AB por subgrupo, idade e grupo étnico. As mesmas explicações referidas para a Tabela 1 também são válidas para esta tabela, com exceção do grupo étnico dos não-brancos, que incluem somente dois indivíduos e ambos são mulatos.

Tabela 4. Distribuição de doadores do sexo feminino do grupo sanguíneo AB por subgrupo e idade. Entre as mulheres doadoras do Hospital de Clínicas que fizeram parte de nossa amostra, do grupo sanguíneo AB, todas eram brancas.

Tabela 5. Comparação entre a distribuição dos indivíduos nos subgrupos A_1 e A_2 (com e sem anti- A_1) do grupo sanguíneo A, verificada entre brancos, não-brancos e sem cor conhecida do sexo masculino; entre brancos, não-brancos e sem cor conhecida do sexo feminino; entre o total dos masculinos e o total dos femininos; e, finalmente, entre o total de brancos, o total de não-brancos e o total de pessoas sem cor conhecida. Como as diferenças nas 4 comparações realizadas não se revelaram estatisticamente significativas, pudemos, então, juntar os dados de todos os grupos étnicos de ambos os sexos referentes aos subgrupos do grupo sanguíneo A. Esta somatória está reunida na última linha desta tabela, sob a denominação de "Grande total", cujas frequências são 89,33% ($N = 268$) de doadores do subgrupo A_1 e 10,67% ($N = 32$) do subgrupo A_2 ; entre esses 32 indivíduos, há 2 com anti- A_1 (6,25%). O total perfaz 300 doadores examinados do grupo sanguíneo A.

Tabela 2. Distribuição dos indivíduos do sexo feminino do grupo sanguíneo A por subgrupo, idade (em anos) e grupo étnico.

2-a. BRANCOS				
Idade	Número de indivíduos			
	Subgrupos			Grupo
	A_1	A_2		A
		(sem anti- A_1)	(com anti- A_1)	(Total)
14	1	-	-	1
16	3	-	-	3
17	2	-	-	2
18	4	-	-	4
19	5	-	1	6
20	7	-	-	7
21	3	3	-	6
22	8	1	-	9
23	2	1	-	3
24	4	-	-	4
25	2	-	-	2
26	3	1	-	4
27	2	-	-	2
28	3	-	-	3
29	3	1	-	4
30	2	-	-	2
31	1	-	-	1
34	1	-	-	1
35	1	-	-	1
36	-	1	-	1
37	2	-	-	2
38	1	-	-	1
39	-	1	-	1
40	1	-	-	1

continua

Continuação da Tabela 2.

2-a. BRANCOS				
Idade	Número de indivíduos			
	A_1	Subgrupos		Grupo
		A_2		A
		(sem anti- A_1)	(com anti- A_1)	(Total)
41	3	-	-	3
43	1	-	-	1
44	1	-	-	1
45	1	-	-	1
47	1	-	-	1
48	1	-	-	1
51	1	-	-	1
52	1	-	-	1
55	2	-	-	2
59	1	-	-	1
Desconhecida	2	-	-	2
T O T A L	76	9	1	86

2-b. NÃO-BRANCOS				
15	1	-	-	1
19	1	-	-	1
20	1	-	-	1
22	1	-	-	1
23	1	-	-	1
27	1	-	-	1
28	1	-	-	1
38	1	-	-	1
T O T A L	8	-	-	8

continua

Continuação da Tabela 2.

2-c. SEM COR CONHECIDA				
Idade	Número de indivíduos			
	Subgrupos			Grupo
	A_1	A_2		A
		(sem anti- A_1)	(com anti- A_1)	(Total)
27	1	-	-	1
32	1	-	-	1
47	1	-	-	1
53	1	-	-	1
Desconhecida	1	1	-	2
T O T A L	5	1	-	6

Tabela 3. Distribuição dos indivíduos do sexo masculino do grupo sanguíneo AB por subgrupo, idade (em anos) e grupo étnico.

3-a. BRANCOS				
Idade	Número de indivíduos			
	Subgrupos			Grupo
	A ₁ B	A ₂ B		AB
		(sem anti-A ₁)	(com anti-A ₁)	(Total)
16	1	-	-	1
18	4	3	-	7
20	-	1	-	1
21	1	1	-	2
22	1	-	-	1
23	1	-	-	1
25	4	-	-	4
26	2	1	-	3
27	3	1	-	4
28	2	1	-	3
29	2	-	-	2
30	3	-	-	3
31	2	-	-	2
32	-	1	-	1
33	1	-	-	1
35	2	-	-	2
38	2	-	-	2
39	1	-	-	1
40	2	-	-	2
41	-	1	-	1
45	2	-	-	2
47	1	-	-	1
49	1	-	-	1

continua

Continuação da Tabela 3.

3-a. BRANCOS				
Idade	Número de indivíduos			
	A ₁ B	Subgrupos		Grupo
		A ₂ B		AB
		(sem anti-A ₁)	(com anti-A ₁)	(Total)
50	5	-	-	5
52	1	-	-	1
53	2	1	-	3
55	1	-	-	1
59	1	-	-	1
61	1	-	-	1
69	1	-	-	1
Desconhecida	2	1	-	3
T O T A L	52	12	-	64
3-b. NÃO-BRANCOS				
18	1	-	-	1
21	1	-	-	1
T O T A L	2	-	-	2
3-c. SEM COR CONHECIDA				
20	1	-	-	1
45	1	-	-	1
Desconhecida	1	-	-	1
T O T A L	3	-	-	3

Tabela 4. Distribuição dos indivíduos do sexo feminino do grupo sanguíneo AB por subgrupo e idade (em anos).

BRANCOS				
Idade	Número de indivíduos			
	Subgrupos			Grupo
	A_1B	A_2B		AB
		(sem anti- A_1)	(com anti- A_1)	(Total)
9	-	1	-	1
10	-	1	-	1
14	-	1	-	1
15	1	-	-	1
16	1	1	-	2
17	1	1	-	2
19	-	1	-	1
20	1	-	-	1
22	-	1	-	1
23	2	-	-	2
24	2	1	-	3
27	2	-	-	2
28	1	-	-	1
30	2	-	-	2
33	1	-	-	1
35	1	-	-	1
47	1	-	-	1
49	1	-	-	1
T O T A L	17	8	-	25

Tabela 5. Comparação entre a distribuição dos indivíduos nos subgrupos do grupo sanguíneo A, de ambos os sexos e dos diferentes grupos étnicos.

Sexo	Grupo étnico	Número de indivíduos				χ^2	P
		Subgrupos			Grupo		
		A ₁	A ₂		A		
			(sem anti-A ₁)	(com anti-A ₁)	(Total)		
Masculino	Branco	142	18	1	161	1,585	0,80 < P < 0,90
	Não-branco	15	1	0	16		
	Sem cor conhecida	22	1	0	23		
	Total	179	20	1	200		
Feminino	Branco	76	9	1	86	1,384	0,80 < P < 0,90
	Não-branco	8	0	0	8		
	Sem cor conhecida	5	1	0	6		
	Total	89	10	1	100		
Masculino,	Total	179	20	1	200	0,252	0,80 < P < 0,90
Feminino,	Total	89	10	1	100		
Total geral		268	30	2	300		

continua

Continuação da Tabela 5.

		Número de indivíduos				χ^2	P
Sexo	Grupo étnico	Subgrupos		Grupo			
		A_1	A_2	A			
			(sem anti- A_1)	(com anti- A_1)	(Total)		
Branco,	Total	218	27	2	247	1,932	0,70 < P < 0,80
Não-branco,	Total	23	1	0	24		
Sem cor conhecida,	Total	27	2	0	29		
Total geral		268	30	2	300		
Grande total		<u>268</u> (89,33%)	<u>30</u> (10,00%)	<u>2</u> (0,67%)	<u>300</u> (100,00%)		
		<u>10,67%</u>					

Tabela 6. Comparação entre a distribuição dos indivíduos nos subgrupos (A_1B e A_2B) do grupo sanguíneo AB, verificada entre brancos, não-brancos e sem cor conhecida do sexo masculino; entre o total dos masculinos e os femininos; e, entre o total de brancos, o total de não-brancos e o total de pessoas sem cor conhecida. Como as diferenças nas 3 comparações feitas não se revelaram estatisticamente significativas, pudemos somar os dados de todos os grupos étnicos de ambos os sexos referentes aos subgrupos do grupo sanguíneo AB. Este total está reunido na última linha desta tabela, sob a denominação de "Grande total" e cujas frequências são 78,72% ($N = 74$) de doadores do subgrupo A_1B e 21,28% ($N = 20$) para o subgrupo A_2B (dentre os quais não há nenhum com anti- A_1), perfazendo um total de 94 doadores examinados do grupo sanguíneo AB.

Tabela 7. Comparação entre a distribuição dos indivíduos nos subgrupos A_1 e A_2 de nossa amostra com outras quatro, sendo três de brancos brasileiros (uma de Curitiba, uma de Florianópolis e outra de Porto Alegre, todas coletadas por SALZANO, SUÑÉ e FERLAUTO, 1967) e uma de poloneses, coletada por SOCHA (1966) em Cracóvia. Estas cinco amostras não diferem, estatisticamente, quanto às frequências de indivíduos A_2 .

Como a grande maioria de nossa amostra é constituída por brancos, usamos, nas comparações acima referidas, os dados das quatro amostras citadas, porque devem ter uma composição étnica mais próxima daquela de nossos doadores.

Tabela 8. Comparação entre a distribuição dos indivíduos nos subgrupos A_1B e A_2B de nossa amostra com as outras quatro, citadas na Tabela 7. Com referência às frequências de indivíduos A_2B nestas cinco amostras, também não observamos diferenças estatisticamente significativas.

Tabela 6. Comparação entre a distribuição dos indivíduos nos subgrupos do grupo sanguíneo AB, de ambos os sexos e dos diferentes grupos étnicos.

Sexo	Grupo étnico	Número de indivíduos			χ^2	P	
		A ₁ B	Subgrupos				Grupo AB (Total)
			A ₂ B				
			(sem anti-A ₁)	(com anti-A ₁)			
Masculino	Branco	52	12	0	1,135	0,50 < P < 0,70	
	Não-branco	2	0	0			
	Sem cor conhecida	3	0	0			
	Total	57	12	0			
Feminino	Branco	17	8	0			
Masculino,	Total	57	12	0			
Feminino,	Total	17	8	0	2,338	0,10 < P < 0,20	
Total geral		74	20	0			

continua

Continuação da Tabela 6.

Sexo	Grupo étnico	Número de indivíduos				χ^2	P
		A ₁ B	Subgrupos		Grupo AB (Total)		
			A ₂ B				
			(sem anti-A ₁)	(com anti-A ₁)			
Branco,	Total	69	20	0	89	1,427	0,30 < P < 0,50
Não-branco,	Total	2	0	0	2		
Sem cor conhecida,	Total	3	0	0	3		
Total geral		74	20	0	94		
Grande total		<u>74</u> (78,72%)	<u>20</u> (21,28%)	<u>0</u> (0%)	<u>94</u> (100,00%)		
			(21,28%)				

Tabela 7. Comparação entre a distribuição dos indivíduos nos subgrupos do grupo sanguíneo A de várias amostras.

Nº	Amostra		Subgrupos		Grupo
	Localidade	Frequência	A ₁	A ₂	A
1	Curitiba	N	268	32	300
		%	89,33	10,67	100,00
2	Curitiba	N	36	8	44
		%	81,82	18,18	100,00
3	Florianópolis	N	48	9	57
		%	84,21	15,79	100,00
4	Porto Alegre	N	117	23	140
		%	83,57	16,43	100,00
5	Cracóvia	N	631	114	745
		%	84,70	15,30	100,00

$\chi^2 = 4,623$; $0,30 < P < 0,50$.

Notas:

Amostra 1 - Dados da Tabela 5.

Amostras 2, 3 e 4 - Dados de SALZANO, SUNÉ e FERLAUTO (1967).

Amostra 5 - Dados de SOCHA (1966).

Tabela 8. Comparação entre a distribuição dos indivíduos nos subgrupos do grupo sanguíneo AB de várias amostras.

Nº	Amostra		Subgrupos		Grupo
	Localidade	Frequência	A ₁ B	A ₂ B	AB
1	Curitiba	N	74	20	94
		%	78,72	21,28	100,00
2	Curitiba	N	6	0	6
		%	100,00	0	100,00
3	Florianópolis	N	4	2	6
		%	66,67	33,33	100,00
4	Porto Alegre	N	6	2	8
		%	75,00	25,00	100,00
5	Cracóvia	N	147	33	180
		%	81,67	18,33	100,00

$\chi^2 = 2,727$; $0,50 < P < 0,70$.

Notas:

Amostra 1 - Dados da Tabela 6.

Amostras 2, 3 e 4 - Dados de SALZANO, SUNÉ e FERLAUTO (1967).

Amostra 5 - Dados de SOCHA (1966).

5. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

De um modo geral, é referido na literatura (cf. rodapé da pág. 6) que, entre os indivíduos dos grupos A e AB, cerca de 80% possuem hemácias que são aglutinadas pelo anticorpo anti- A_1 (são os indivíduos A_1 e A_1B), enquanto que os demais, ou seja, aqueles cujas hemácias não dão reação com anti- A_1 , mas com anti-A, são, quase sempre (porque existem, embora muito raramente, outras variantes do antígeno A que também reagem com a fração anti-A), pertencentes aos subgrupos A_2 e A_2B , com uma frequência de cerca de 20%. Quanto aos indivíduos dos subgrupos A_2 e A_2B com anti- A_1 , encontramos cerca de 1-2% e 25%, respectivamente, de um modo geral, citado na literatura (cf. rodapé da pág. 6).

O objetivo de nosso trabalho é fornecer, pela primeira vez, as estimativas das proporções de indivíduos do subgrupo A_2 entre os do grupo A e do subgrupo A_2B entre os do grupo AB na população de Curitiba, como também, entre os indivíduos A_2 e os A_2B , as proporções desses com aglutinina anti- A_1 em seus soros.

Inicialmente, para termos uma visão global de toda a amostra (cf. Tabelas 1-4), os doadores foram classificados por subgrupo (dentre os grupos sanguíneos A e AB), grupo étnico, sexo e idade.

5.1 - Frequência de A_2

Como já foi descrito anteriormente (cf. Tabela 5), constatamos não haver diferenças estatisticamente significativas entre os grupos étnicos dentro de cada sexo, nem entre os totais de ambos os sexos e nem entre os totais dos grupos étnicos para os subgrupos (A_1 e A_2 , estes últimos subdivididos em A_2 com e sem anti- A_1) do grupo A. Portanto, pudemos somar todos estes indivíduos do grupo sanguíneo A, os quais perfazem um total de 300, sendo que 268 são A_1 e 32 são A_2 ; por conseguinte, segundo nossa amostra, a frequência de pessoas A_2 entre as do grupo A, na população de Curitiba, é de 10,67%.

Fizemos comparações (cf. Tabela 7) desta frequência de 10,67% de A_2 no grupo A, observada em nossa amostra, com as frequências observadas em outras amostras brasileiras, sendo uma da própria Curitiba ($A_2/A = 18,18\%$), outra de Florianópolis ($A_2/A = 15,79\%$) e outra de Porto Alegre ($A_2/A = 16,43\%$) - todas coletadas por SALZANO, SUNÉ e FERLAUTO (1967) - e com uma última da Polônia, coletada por SOCHA (1966) na cidade de Cracóvia ($A_2/A = 15,30\%$), não obtendo diferenças estatisticamente significativas ($\chi^2 = 4,623$; $0,30 < P < 0,50$).

5.2 - Frequência de A_2B

Com referência às comparações feitas para o grupo AB (cf. Tabela 6), também não obtivemos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos étnicos e sexos, permitindo a reunião de todos os doadores, totalizando 94 indivíduos, dos quais 74 são A_1B e 20 são A_2B . Portanto, segundo esta nossa amostra, a frequência de indivíduos A_2B entre os do grupo AB, na população de Curitiba, é de 21,28%.

Quanto aos A_2B entre os AB observados, em nossa amostra, numa frequência de 21,28%, também realizamos comparações (cf. Tabela 8) com as amostras acima citadas, ou seja, as coletadas por SALZANO et al. em Curitiba ($A_2B/AB = 0\%$), em Florianópolis ($A_2B/AB = 33,33\%$) e em Porto Alegre ($A_2B/AB = 25,00\%$), assim como com a coletada por SOCHA em Cracóvia ($A_2B/AB = 18,33\%$), não se observando, também diferenças estatisticamente significativas ($\chi^2 = 2,727$; $0,50 < P < 0,70$).

Faz-se necessário alertar para o fato de que as três amostras obtidas por SALZANO et al. são muito pequenas (respectivamente com 6, 6 e 8 indivíduos).

5.3 - Frequência de anti- A_1

Quanto à pesquisa de aglutinina anti- A_1 no soro de indivíduos A_2 e A_2B , encontramos 2 indivíduos com anti- A_1 entre os 32 doadores A_2 , ou seja, uma frequência de 6,25%, mas nenhum indivíduo com anti- A_1 entre os 20 doadores A_2B , em nossa amostra (cf. Tabelas 5-6). Como já foi relatado anteriormente, o anti- A_1 é ativo à temperatura ambiente e geralmente inativo a 37°C , apesar de também citarmos alguns exemplos onde esse an-

ticorpo era ativo a 37°C in vivo. Por isso, em um desses indivíduos A_2 que encontramos em nossa amostra, o anti- A_1 foi testado, in vitro, também a 37°C , tendo se mostrado ativo como à temperatura ambiente.

As quatro amostras acima referidas, coletadas por SALZANO et al. e SOCHA, infelizmente não fazem referência quanto à frequência de anti- A_1 em indivíduos A_2 e A_2B . Desta maneira, não pudemos comparar o aparente excesso de pessoas A_2 com anti- A_1 (6,25%), nem tampouco a falta de pessoas A_2B com anti- A_1 (0%), em nossa amostra. Como já mencionamos que, de um modo geral, entre os indivíduos A_2 e A_2B , há cerca de 1-2% e 25%, respectivamente, de pessoas com anti- A_1 , mas quando analisamos uma determinada população, estas frequências poderão ser diferentes, como por exemplo, a estudada por LENKIEWICZ e SARUL(1971) na região de Varsóvia. Naquela população, os referidos autores citam que 14% dos indivíduos do subgrupo A_2 e 51% do subgrupo A_2B apresentam anticorpo anti- A_1 em seu soro. Poderíamos, talvez, tentar explicar a presença, aparentemente em excesso, de duas pessoas A_2 com anti- A_1 (6,25%), em nossa amostra de Curitiba, por fluxo gênico de poloneses na população curitibana mas, por outro lado, não poderíamos explicar, através desse mesmo mecanismo, a ausência de indivíduos com anti- A_1 entre 20 A_2B . Note-se que, de acordo com o que se poderia esperar na base de dados europeus (excetuando-se os poloneses), em nossa amostra de 32 indivíduos A_2 , dever-se-ia esperar nenhum ou um com anti- A_1 e que na nossa amostra de 20 indivíduos A_2B , dever-se-ia esperar 5 com anti- A_1 .

Como há incertezas quanto à maneira com que se faz ou não presente o anticorpo anti- A_1 em pessoas dos subgrupos A_2 e A_2B ,

seria válido tecermos algumas considerações. Sabemos que os antígenos das hemácias são geneticamente determinados e sua transmissão hereditária pode ser explicada monogenicamente, mas o mesmo não podemos dizer de seus anticorpos presentes no soro. Acredita-se que todos os anticorpos devam ser o resultado de uma resposta imune, uma vez que os ditos anticorpos naturais só aparecem no soro após alguns meses de vida extra-uterina, porque, possivelmente, são formados em consequência da imunização dos seres humanos por certos alimentos e por microrganismos (cf. rodapé da pág. 6). A favor dessa explicação, temos o fato de que os antígenos correspondentes a esses anticorpos estão largamente distribuídos na natureza, em numerosos vegetais e microrganismos, aos quais estamos constantemente expostos e, também, as clássicas experiências feitas com pintos de raça Leghorn, realizadas por SPRINGER et al. (1959). É interessante ainda ressaltar que, com certa frequência, pode acontecer que um anticorpo de determinada especificidade ocorra tanto na forma natural quanto na imune, em um único indivíduo ou em diferentes indivíduos. Essa circunstância é observada tanto em indivíduos que, sendo portadores de um certo anticorpo natural, receberam hemácias com o antígeno correspondente a esse anticorpo, quanto em pessoas às quais foram administrados soros ou vacinas contra diferentes tipos de infecções, ou ainda, em indivíduos que contraíram infecções por microrganismos com antígeno análogo ao humano. Além do exposto, não devemos esquecer que a influência exercida pelo ambiente nos antígenos e seus anticorpos correspondentes do sistema ABO é intensamente maior sobre os últimos.

Por não encontrarmos razões adequadas para conciliar a

presença aparentemente em excesso de indivíduos com anti- A_1 entre os A_2 e a falta deles entre os A_2B e diante das incertezas acima expostas, sugerimos o prosseguimento dessa pesquisa não só em termos de frequência de anti- A_1 entre os indivíduos daqueles subgrupos, mas também a sua distribuição familiar com o fim de averiguar se a presença dos anticorpos é geneticamente determinada.

6. RESUMO

1. Pesquisamos o sangue de 394 indivíduos no Hospital de Clínicas da UFPr, em Curitiba, dos quais 300 eram do grupo sanguíneo A e 94 do grupo AB. A grande maioria desses doadores era composta por brancos nas mais diversas faixas etárias.

2. A frequência de pessoas do subgrupo A_2 no grupo A foi de 10,67% que, em comparação com quatro outras amostras (três brasileiras e uma polonesa), não se mostrou estatisticamente diferente.

3. A frequência de indivíduos do subgrupo A_2B no grupo AB foi de 21,28% que, em comparação com as mesmas amostras acima referidas, não apresentou diferença estatisticamente significativa.

4. Foi também pesquisado o soro dos indivíduos dos subgrupos A_2 e A_2B quanto à presença de aglutinina anti- A_1 , que foi constatada em 6,25% das pessoas do subgrupo A_2 e em nenhuma do subgrupo A_2B .

5. Sugerimos a extensão desta pesquisa a outras populações brasileiras, por não podermos conciliar, em nossa amostra, a

presença aparentemente em excesso de pessoas com anti- A_1 no subgrupo A_2 e sua ausência no subgrupo A_2B . Este prosseguimento deverá se estender também em termos da distribuição familiar dos indivíduos desses subgrupos que possuem anti- A_1 .

7. BIBLIOGRAFIA CITADA

- BEIGUELMAN, B., 1979. Farmacogenética e sistemas sangüíneos eritrocitários em genética e na prática médica. EDART, São Paulo.
- BERNSTEIN, F., 1924. Ergebnisse einer biostatistischen zusammenfassenden Betrachtung über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. Klin. Wschr., 3:1495-1497. (Apud RACE, R. R. e SANGER, R., 1975, op. cit.).
- BERNSTEIN, F., 1925. Zusammenfassende Betrachtungen über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. Z. indukt. Abstamm. u. Vererblehre., 37:237-270. (Apud RACE, R. R. e SANGER, R., 1975, op. cit.).
- BIRD, G. W. G., 1952. Relationship of the blood sub-groups A₁ A₂ and A₁B, A₂B to haemagglutinins present in the seeds of Dolichos biflorus. Nature, 170:674. (Apud MOLLISON, P. L., 1972, op. cit.).
- BOORMAN, K. E., DODD, B. E., LOUITIT, J. F. e MOLLISON, P. L., 1946. Some results of transfusion of blood to recipients with "cold" agglutinins. Brit. med. J., i:751. (Apud MOLLISON, P. L., 1972, op. cit.).
- DECASTELLO, A. v. e STURLI, A., 1902. Über Isoagglutinine im Serum gesunder und kranker Menschen. Munchen. med. Wchnschr., 49:1090-1095. (Apud RACE, R. R. e SANGER, R., 1975, op. cit.).

- DUNGERN, E. v. e HIRSZFELD, L., 1910. Ueber Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes. Strukturen des Blutes. Z. Immunforsch., 6:284-292. (A translation by G. P. Pohlmann: Transfusion, Philad., 1962, 2:70-74). (Apud RACE, R. R. e SANGER, R., 1975, op. cit.).
- DUNGERN, E. v. e HIRSZFELD, L., 1911. Über gruppenspezifische Strukturen des Blutes III. Z. Immunforsch., 8:526-562. (Apud RACE, R. R. e SANGER, R., 1975, op. cit.).
- DUNSFORD, I., 1958. A critical review of the ABO sub-groups. Proc. VIIth Cong. Internat. Soc. Blood Transf. S. Karger, Basel and N. York, 685-691, 1959. (Apud BEIGUELMAN, B., 1979, op. cit.).
- EPSTEIN, A. A. e OTTENBERG, R., 1908. Simple method of performing serum reactions. Proc. N.Y. path. Soc., 8: 117-123. (Apud RACE, R. R. e SANGER, R., 1975, op. cit.).
- FISCHER, W. e HAHN, F., 1935. Ueber auffalende Schwächer der gruppenspezifischen Reaktionsfähigkeit bei einem Erwachsenen. Z. Immunforsch., 84:177. (Apud MOLLISON, P. L., 1972, op. cit.).
- FRIEDENREICH, V., 1931. Ueber die Serologie der Untergruppen A_1 und A_2 . Z. Immunforsch., 71:283-313. (Apud RACE, R. R. e SANGER, R., 1975, op. cit.).
- FRIEDENREICH, V., 1936. Eine bisher unbekannte Blutgruppeneigenschaft (A_3). Z. Immunforsch., 89:409-422. (Apud MOLLISON, P. L., 1972, op. cit.).
- FRIEDENREICH, V. e ZACHO, A., 1931. Die Differentialdiagnose zwischen den Untergruppen A_1 und A_2 . Z. Rassenphysiol., 4: 164-191. (Apud RACE, R. R. e SANGER, R., 1975, op. cit.).
- GAMMELGAARD, A., 1942. Om Sjaeldne, Svage A-receptorer (A_3 , A_4 , A_5 , og A_x). Hos Mennesket. Nyt Nordisk Forlag, Copenhagen. English Translation published in 1964 by Walter Reed Army Institute of Medical Research, Washington. (Apud MOLLISON, P. L., 1972, op. cit.).
- GIBLETT, E. R., 1969. Genetic markers in human blood. Blackwell Scientific Publications, Oxford.

- GUYTON, A. C., 1973. Tratado de fisiologia mēdica. 4^a ed., Guanabara Koogan, Rio de Janeiro.
- HARTMANN, O., 1957. Blood group A₂B as a "dangerous" recipient of blood. P. H. Andresen-Papers in Dedication of his 60th Birthday, p. 76. Munksgaard, Copenhagen. (Apud MOLLISON, P. L., 1972, op. cit.).
- JUEL, E., 1959. Anti-A agglutinins in sera from A₂B individuals. Acta path. microbiol. scand., 46:91. (Apud MOLLISON, P. L., 1972, op. cit.).
- LANDSTEINER, K., 1900. Zur Kenntnis der antifermentativen, lytischen und agglutinierenden Wirkungen des Blutserums und Lymphe. Zbl. Bakt., 27:357-362. (Apud RACE, R. R. e SANGER, R., 1975, op. cit.).
- LANDSTEINER, K., 1901. Über Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wien. Klin. Wschr., 14: 1132-1134. (Apud RACE, R. R. e SANGER, R., 1975, op. cit.).
- LANDSTEINER, K. e WITT, D. H., 1926. Observations on the human blood groups. Irregular reactions. Iso-agglutinin in sera of group 4. The factor A₁. J. Immunol., 11:221-247. (Apud MOLLISON, P. L., 1972, op. cit.).
- LATTES, L. e CAVAZUTTI, A., 1924. Sur l'existence d'un troisième élément d'isoagglutination. J. Immunol., 9:407. (Apud MOLLISON, P. L., 1972, op. cit.).
- LENKIEWICZ, B. e SARUL, B., 1971. Anti-A antibodies in blood donors in the Warsaw region. Arch. Immunol. Ther. Exp., 19:643-647. (Apud RACE, R. R. e SANGER, R., 1975, op. cit.).
- MOLLISON, P. L., 1972. Blood transfusion in clinical medicine. 5th ed., Blackwell Scientific Publications, London.
- MOURANT, A. E., KOPEĆ, A. C. e DOMANIEWSKA-SOBCZAK, K., 1976. The distribution of the human blood groups and other polymorphisms. 2nd ed., Oxford University Press, London.
- PERKINS, H. A., DAY, D. e HILL, E., 1964. An immunologic basis for massive loss of red blood cells after open heart surgery. Proc. 9th Cong. Int. Soc. Blood Transf., Mexico, 1962, p. 97. (Apud MOLLISON, P. L., 1972, op. cit.).

- RACE, R. R. e SANGER, R., 1975. Blood groups in man. 6th ed., Blackwell Scientific Publications, London.
- SALMON, C., BORIN, P. e ANDRÉ, R., 1958. Le groupe sanguin A_m dans deux générations d'une même famille. Rev. Hémat., 13: 529-537. (Apud GIBLETT, E. R., 1969, op. cit.).
- SALZANO, F. M., SUÑÉ, M. V. e FERLAUTO, M., 1967. New studies on the relationship between blood groups and leprosy. Acta genet., 17:530-544. (Apud MOURANT, A. E., KOPEČ, A. C. e DOMANIEWSKA-SOBCZAK, K., 1976, op. cit.).
- SOCHA, W., 1966. Problems of serological differentiation of human populations. Polish State Med. Publishers, Warsaw. (Em polonês; resumos em inglês e russo). (Apud MOURANT, A. E., KOPEČ, A. C. e DOMANIEWSKA-SOBCZAK, K., 1976, op. cit.).
- SPEISER, P., 1956. Zur Frage der Vererebbarkeit des irregulaeren Agglutinins Anti-A₁ (α_1). Acta genet. Med. Gemellol., 3:192. (Apud MOLLISON, P. L., 1972, op. cit.).
- SPEISER, P., SCHWARZ, J. e LEWKIN, D., 1951. Statistische Ergebnisse von 10.000 Blutgruppen und Blutfaktorenbestimmungen in der Wiener Bevölkerung 1948 bis 1950. Klin. Med. (Wien), 6:105. (Apud MOLLISON, P. L., 1972, op. cit.).
- SPRINGER, G. F., HORTON, R. E. e FORBES, M., 1959. Origin of anti-human blood group B agglutinins in White Leghorn chicks. J. Exp. Med., 110:221-224. (Apud BEIGUELMAN, B., 1979, op. cit.).
- TAYLOR, G. L., RACE, R. R., PRIOR, A. M. e IKIN, E. W., 1942. Frequency of the isoagglutinin α_1 , in the serum of the sub-groups A₂ and A₂B. J. Path. Bact., 54:514. (Apud MOLLISON, P. L., 1972, op. cit.).
- THOMSEN, O., FRIEDENREICH, V. e WORSAAE, E., 1930. Über die Möglichkeit der Existenz zweier neuer Blutgruppen; auch ein Beitrag zur Beleuchtung sogenannter Untergruppen. Acta path. microbiol. scand., 7:157-190. (Apud RACE, R. R. e SANGER, R., 1975, op. cit.).
- WIENER, A. S. e GORDON, E. B., 1956. A hitherto undescribed human blood group, A_m. Brit. J. Haemat., 2:305-307. (Apud MOLLISON, P. L., 1972, op. cit.).