

TADEU ELISBÃO

EFEITOS DO ENDOCRUZAMENTO SOBRE A MORBILIDADE EM BRANCOS E NEGROS

Tese apresentada à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Genética Humana da Universidade Federal do Paraná, para a obtenção do título de Mestre em Ciências na área de Genética Humana. Esta tese recebeu a aprovação da banca julgadora. Veja o documento reproduzido no verso desta folha.

Orientador: Prof. Dr. Newton Freire-Maia



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E CULTURA
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
SETOR DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

DECLARAÇÃO

Declaro, para os devidos fins, que o Colegiado do Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Genética Humana desta Universidade, reunido hoje sob minha presidência decidiu conferir a T A D E U E L I S B Ã O o título de MESTRE EM CIÊNCIAS (área de Genética Humana), uma vez que acatou a decisão dos membros da banca que julgou sua tese - "Efeitos do endocruzamento sobre a morbidade em brancos e negros":

Prof. N. Freire-Maia (orientador) - A COM LOUVOR

Prof. Ademar Freire-Maia - A COM LOUVOR.x.x.x.x.

Prof. Oswaldo Frota-Pessoa - A .x.x.x.x.x.x.x.x.

Por proposta minha e de acordo com o Regimento do Curso, foi concedido, à tese, o conceito A COM LOUVOR.

Com este resultado, TADEU ELISBÃO é aprovado no curso de pós-graduação com a média geral A (o mais alto conceito previsto pelo Regimento).

Prof. Dr. Newton Freire-Maia

Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Genética Humana da UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ.x.x.x.x.

Curitiba, 8 de dezembro de 1976.

A todos os que,
de qualquer maneira,
de forma deliberada ou não,
tenham contribuído para
me trazer algo de bom,
quer tenha eu reconhecido
isso imediatamente,
logo depois, muito depois
ou nunca.

Í N D I C E

1. AGRADECIMENTOS	5
2. INTRODUÇÃO	6
3. MATERIAL E MÉTODOS	13
4. DADOS	
4.1. Primeira Análise.	19
4.2. Segunda Análise	30
5. DISCUSSÃO	
5.1. Primeira Análise.	40
5.2. Segunda Análise	45
6. RESUMO E CONCLUSÕES.	48
7. BIBLIOGRAFIA CITADA.	52

1. AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Newton Freire-Maia, pelo exemplo. Não consigo imaginar melhor forma de estímulo. E também pela orientação neste trabalho e pela cessão do material que me permitiu realizá-lo.

A todos os professores que tive no Curso de Pós-Graduação.

Aos demais integrantes do Departamento de Genética da Universidade Federal do Paraná e aos seus pós-graduandos, meus colegas, pelo ambiente renovadamente agradável que tenho fruído neste recinto.

Aos colegas do Departamento de Biologia Geral da Universidade Estadual de Londrina, pelo companheirismo e aplauso manifestados desde o início desta minha empreitada.

À Srta. Tânia Sessak, presentemente estagiária no Departamento de Biologia Geral da Universidade Estadual de Londrina, pelas grandes pequenas ajudas prestadas, de diversas maneiras, durante a elaboração deste trabalho.

À Universidade Estadual de Londrina, pela concessão de licença das minhas funções docentes nestes últimos semestres, o que possibilitou a minha estada em Curitiba.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior (CAPES), por me haver destinado uma bolsa de estudos durante esse mesmo período.

Ao Setor de Computação Eletrônica da Universidade Estadual de Londrina e, particularmente, aos Professores Harumi Takano e Esio Dolci, pela contribuição na adaptação de programas e manejo do computador Hewlett-Packard 2100-A (terceira geração), pertencente aquele setor.

2. INTRODUÇÃO

As primeiras investigações científicas objetivando as conseqüências genéticas dos casamentos consangüíneos tiveram início há mais de um século, com os estudos de Bemiss (1858), que proclamou que as anormalidades em geral ocorriam mais comumente entre os filhos de casais consangüíneos do que nos descendentes de casais não aparentados. Posteriormente, à luz da teoria genética, muitas pesquisas foram levadas a efeito sobre o parâmetro mortalidade precoce, quase sempre encontrada com maior frequência na descendência de casais ligados por alguma consangüinidade (veja revisões em Schull e Neel, 1965; Freire-Maia, 1966, 1971; Krieger, 1972). A primeira delas foi desenvolvida, em três populações francesas, por Sutter e Tabah (1952) que, desta forma, abriram a série das mais modernas investigações sobre o assunto. Entre o trabalho de Bemiss e o de Sutter e Tabah, realizaram-se muitas outras investigações a respeito do assunto que, por não apresentarem cunho científico satisfatório, são destituídas de maior valor.

Conforme apontou Freire-Maia (1960), com o aumento do endocruzamento, é de se esperar que cresçam os efeitos trazidos por mecanismos monogênicos e diminua a incidência de traços devidos à incompatibilidade materno-fetal. Atendo-se ao primeiro item, que é o que pode oferecer resultados mais substanciais e claros, cabe lembrar que é inerente à noção de endocruzamento, o aumento da probabilidade de homozigose por origem comum. Ainda,

segundo o mesmo autor, os mecanismos de reprodução sexuada e fertilização cruzada criam a possibilidade de uma população acumular um apreciável número de mutações deletérias recessivas, em situação heterozigota. Torna-se, com isto, óbvio que o endocruzamento seja um mecanismo mais eficiente para trazer à tona essas mutações, através do aumento da homozigose, do que o sistema de cruzamentos ao acaso. Esse fenômeno está relacionado com um aumento relativo da freqüência de homozigotos, aumento que é tanto mais destacado quanto mais raro for o alelo em questão. E como, nas populações atuais, os genes comuns usualmente não condicionam doenças sérias, o grande volume dos malefícios mais drásticos de origem hereditária seria de responsabilidade dos genes raros. Com efeito, sendo as freqüências gênicas de dois alelos simbolizadas por p e q , a freqüência genotípica de uma das classes seria dada por q^2 . Representando por F o coeficiente de endocruzamento, aquele valor sofre um acréscimo, quando em face de uma amostra endocruzada, passando a $q^2 + Fpq$. Quando a freqüência do gene (q) é elevada, aproximando-se de 1, a do seu alelo (p) tende a zero e o produto Fpq representa um acréscimo de magnitude pouco significante em confronto com q^2 , trazendo um aumento muito pequeno à freqüência dos homozigotos recessivos. No outro extremo, quando q representar uma freqüência muito baixa, q^2 se tornará menor ainda e o produto Fpq irá trazer um acréscimo considerável à sua diminuta freqüência. As conseqüências do endocruzamento são, pois, mais facilmente detetáveis quando se trata de genes raros.

A comparação entre a descendência de casais consangüíneos e não consangüíneos, sob os mesmos critérios de reconhecimento de anomalias, permite aquilatar possíveis diferenças nas freqüências destas entre os dois grupos, bem como a direção e a significância estatística dessas diferenças.

As mutações deletérias tendem a ser eliminadas através da seleção. Muito se tem debatido a respeito do mecanismo subjacente ao fenômeno da conservação desses variantes numa população. A hipótese mutacional admite que mutações recorrentes vão sistematicamente repondo os alelos banidos pela seleção, estabelecendo-se um equilíbrio dinâmico entre o coeficiente de seleção e a taxa de mutação. Por outro lado, a hipótese segregacional atribui a persistência dos alelos deletérios a um melhor valor adaptativo conferido aos heterozigotos (heterose). Há indi-

cações de que esses dois mecanismos operam concomitantemente, não se podendo, entretanto, precisar a extensão da ação de cada um. Seja qual for a contribuição de cada um, os resultados serão os mesmos, de forma que os estudos da carga do endocruzamento podem pairar acima das explicações causais e se desenvolver a partir da simples análise quantitativa dos dados. A partir dela, no entanto, pode-se obter algumas indicações de qual dos dois mecanismos está atuando predominantemente na população, através do parâmetro $\underline{B/A}$, que será explicado mais adiante.

Morton, Crow e Muller (1956) estabeleceram o conceito de número médio de equivalentes letais por gameta (\underline{B}), com base em Muller (1948). Esse mesmo conceito pôde ser redefinido para dados de morbidade (Morton, 1961). A propósito, Slatis, Reis e Hoene (1958) já haviam ampliado a aplicação do conceito inicial, introduzindo o de número de equivalentes detrimenais (deletérios) por gameta, que corresponde à soma do número de equivalentes letais e anormais.

Neste trabalho, além do estudo estatístico-comparativo das freqüências de anomalias encontradas em filhos de casais consangüíneos, determinaremos o número médio de equivalentes anormais por gameta, na totalidade e em segmentos de uma amostra colhida no sul de Minas Gerais. Como essa população é composta por indivíduos brancos, negros e mestiços, a partição da análise possibilitará averiguar possíveis diferenças raciais quanto à intensidade dos efeitos do endocruzamento.

São conhecidos alguns métodos que utilizam a abordagem semi-direta dos estudos a respeito dos casamentos consangüíneos para estimar a carga do endocruzamento. Um método bastante rudimentar consiste em se tomar a freqüência do tipo de efeito que está sendo estudado (natimortalidade, mortalidade precoce, morbidade etc.), em cada subamostra com o mesmo valor de $\underline{F} > 0$ e compará-la com a freqüência do mesmo tipo de efeito no grupo controle ($\underline{F} = 0$). A diferença assim obtida, dividida pelo valor de \underline{F} , fornece um valor de \underline{B} . Esse valor estima o número de equivalentes por gameta para o tipo de efeito investigado na população. Pode-se, contudo, agrupar todas as subamostras consangüíneas, calcular um valor médio para $\underline{F} > 0$ e, desta forma, determinar um \underline{B} médio com base em toda a amostra consangüínea. Esse método, conforme aponta Freire-Maia (1974), contém duas princi-

país fontes de erros: 1. não leva em consideração os casos de homozigose simultânea em mais de um loco, ignorando-os simplesmente; 2. desde que se parte do dano verificado no grupo controle como base das comparações, a contribuição dos genes recessivos para trazer um acréscimo ao montante desse dano nas subamostas consangüíneas não corresponde à simples diferença entre as freqüências dos malefícios. De acordo com Freire-Maia (1964), a estimativa corrigida é dada pelo quociente do excesso de dano pela unidade menos a freqüência do dano verificado no grupo controle:

$$\text{Dano devido a genes recessivos} = \frac{\left[\begin{array}{l} \text{Dano no grupo} \\ \text{consangüíneo} \end{array} - \begin{array}{l} \text{Dano no grupo} \\ \text{controle} \end{array} \right]}{1 - (\text{Dano no grupo controle})}$$

Os três métodos que irão ser apresentados a seguir corrigem essas duas fontes de erro, conferindo maior credibilidade às estimativas: 1. método de Morton, Crow e Muller (1956), que será doravante simbolizado por MCM; 2. método de Freire-Maia e Freire-Maia (1964), que vai ser representado por FM; 3. método de A. Freire-Maia (1970), daqui em diante referido pela sigla AFM.

O primeiro método se assenta na hipótese de que a sobrevivência (S) (ou normalidade) é uma função exponencial do coeficiente de endocruzamento (F):

$$S = e^{-(A+BF)} ,$$

igualdade que, transformada, conduz à seguinte expressão:

$$-\log_e S = A+BF ,$$

onde A é o intercepto em escala semi-logarítmica e B é o coeficiente ponderado da regressão entre F e o logaritmo neperiano da sobrevivência. Em termos de representatividade, B corresponde à estimativa do número médio de equivalentes letais (ou anormais) por gameta e A reflete a estimativa (na verdade, uma superestimativa) do dano (genético) expresso (mortes ou anomalias) numa população com F = 0.

Freire-Maia e Freire-Maia (1964) desenvolveram um novo

método cuja fórmula, na sua expressão simplificada, fornece o valor de \underline{B} a partir do quociente do logaritmo decimal da razão entre a frequência de sobreviventes (ou não afetados) na subamostra consangüínea (\underline{S}_c) e a correspondente frequência no controle (\underline{S}_o), pelo coeficiente médio de endocruzamento do grupo consangüíneo (\underline{F}_c) multiplicado por um fator de correção (-0,4343):

$$B = \frac{\log (S_c/S_o)}{-0,4343F_c} .$$

Uma característica desse método é não admitir a sua aplicação a mais de duas classes de \underline{F} . Existindo, por exemplo, uma classe com $\underline{F} = 0$ e mais de uma com \underline{F} maior do que zero, será necessário unificar essas últimas e daí calcular o coeficiente de endocruzamento médio da fração consangüínea (\underline{F}_c).

O terceiro método de que vamos lançar mão para as estimativas de \underline{B} foi criado por A. Freire-Maia (1970) e conduz à expressão:

$$\text{Log}_e S = \log_e (1-A) + B \log_e (1-F_m) ,$$

em que \underline{S} , \underline{A} , e \underline{B} têm os mesmos significados dos casos anteriores e \underline{F}_m é um coeficiente de endocruzamento peculiar, correspondendo à expressão $1 - (1-F/2n)^{2n}$, na qual \underline{F} simboliza cada um dos diferentes valores do coeficiente de endocruzamento encontrados na amostra e \underline{n} é o número de ancestrais comuns em cada caso.

Conforme algumas aplicações comparativas em amostras hipotéticas ou reais, os três métodos dão estimativas de \underline{B} sensivelmente próximas (para uma maior análise do problema veja Freire-Maia, 1964 e A. Freire-Maia, 1970).

Todos esses métodos partem das hipóteses de que a mortalidade (morbilidade) aumenta exponencialmente com \underline{F} e que as causas genéticas e ambientais de mortes ou anomalias não agem sinergisticamente nem havendo também sinergismo genético (epistasia). Quando esse sinergismo é diminuto, aqueles métodos dão também resultados satisfatórios.

A partir dos parâmetros populacionais \underline{A} e \underline{B} , Crow (1958) propôs o quociente $\underline{B}/\underline{A}$ para indicar se a carga revelada pelo endocruzamento está associada ao mecanismo segregacional ou mutacional. Valores baixos de $\underline{B}/\underline{A}$ (digamos, abaixo de 10) sugeririam a hipótese segregacional, ao passo que resultados numé-

ricos mais elevados denunciariam o mecanismo mutacional por trás do fenômeno da manutenção dos genes deletérios na população. (Uma análise mais completa do assunto pode ser encontrada em Freire-Maia, Krieger e Barrai, 1971).

Investigações sobre a carga revelada pelo endocruzamento não incestuoso, enfocando o aspecto morbidade, em diferentes populações humanas averiguadas nos mais variados pontos, podem ser encontradas em Sutter e Tabah (1952), Bøök (1957), Slatkin, Reis e Hoene (1958), Schull (1958, 1959), Neel (1958), Stevenson (1959), Zerbin-Rüdin (1960), Morton (1960), Cavalli-Sforza (1960), Quelce-Salgado, Freire-Maia e Freire-Maia (1961), Conterio e Bergonzi (1962), Dronamraju (1963), Azevedo e Marçallo (1963), Conterio e Zei (1964), Marçallo e cols. (1964), Mi e cols. (1965), Schull e Neel (1965, 1972), Conterio e Barrai (1966), Centerwall e Centerwall (1966), Fujiki e cols. (1968), Neel e cols. (1970a, 1970b), Bigozzi e cols. (1970), A. Freire-Maia (1972), Scott-Emuakpor (1974) e Ruas (1975). Sobre o endocruzamento incestuoso, que não discutiremos aqui, por envolver peculiaridades que fogem totalmente das que caracterizam o endocruzamento de ocorrência normal (veja a revisão de Freire-Maia, 1976).

Conforme salienta Freire-Maia (1963), cada estimativa dos parâmetros \underline{A} e \underline{B} só tem significado direto para a população da qual foi extraída. Contudo, com a intenção de oferecer um quadro geral, de valor meramente informativo, sem abrir terreno para comparações estritas ou discussões mais fundamentadas, os resultados obtidos por vários autores foram reunidos na Tabela 1.

Sem a intenção de realizar comparações e discussões dessa categoria, não podemos deixar de assinalar que os valores de $\underline{B}/\underline{A}$ são, em geral, suficientemente elevados para sugerir a atuação predominante da carga mutacional. Por outro lado, os valores de \underline{B} para anomalias em geral tendem a se concentrar em torno de 1 ou abaixo de 1. Outro aspecto interessante, assinalado por Mi e cols. (1965) e Freire-Maia (1971), é que as populações com nível sócio-econômico elevado tendem a apresentar valores de \underline{B} superiores aos de populações desvalidas.

Tab. 1. Relação de estimativas do número de equivalentes anormais por gameta de acordo com diferentes métodos; a maioria delas está baseada no método MCM.

País (região)	Raças	Anomalias	B	A	B/A	Autores
EUA	B e (?)	Gerais	5,792	0,107	54,1	Bemiss, 1858
Suécia	B	Genéticas	2,020	0,82	24,6	Böök, 1957
EUA (Chicago)	B	Gerais	1,164	0,098	11,3	Slatis, Reis e Hoene, 1958
França	B	Gerais	2,196	0,044	49,9	Sutter, 1958
Japão (Hiroshima)	Am	Gerais	0,266	0,085	3,1	Neel e Schull, 1962
Japão (Nagasaki)	Am	Gerais	0,740	0,090	8,1	Neel e Schull, 1962
Alemanha (Munique)	B	Gerais	3,19	-	-	Zerbin-Rüdin, 1960
Itália	B	Gerais	2,880	0,024	120,0	Cavalli-Sforza, 1962
Itália	B	Gerais	0,879	0,047	18,7	Serra e Soini, 1963
Brasil (Curitiba)	B	Gerais (maiores)	0,489	0,025	19,5	Marçallo e cols., 1964
Brasil (Curitiba)	B	Gerais	1,756	0,047	36,9	Marçallo e cols., 1964
Brasil (Nordeste)	B e NB	Gerais	0,443	0,042	10,5	Mi e cols., 1965
Itália (Parma)	B	Gerais	1,082	0,082	13,3	Conterio e Barrai, 1966
Itália	B	Gerais	2,4	-	-	Bigozzi e cols., 1970
Nigéria	N	Gerais	0,6	-	-	Scott-Emuakpor, 1974
Brasil (Lapa-Pr.)	B	Gerais (maiores)	0,6	-	-	Azevedo e Marçallo, 1963
Brasil (Minas Gerais)	B e NB	Gerais	0,470	0,014	33,6	Ruas, 1975
Brasil (Minas Gerais)	B e NB	Gerais	0,536	0,007	76,6	Ruas, 1975
Brasil (Maranhão)	B e NB	Gerais	1,10	0,023	47,8	Pedermeiras, 1976
<hr/>						
Suécia	B	Def. mental	0,694	0,013	54,0	Böök, 1957
Japão	Am	Malf. cong.	0,093	0,010	9,3	Schull, 1959
Várias populações	B	Distr. musc. rec.	0,0008	0,000034	225,9	Morton e Chung, 1959
Irlanda do Norte	B	Surdo-mudez rec.	0,080	0,000181	442,0	Chung, Robison e Morton, 1959
Itália	B	Inc. serv. militar	2,88	0,235	12,2	Barrai e cols., 1960
Itália (Parma)	B	Moléstias mentais	1,399	0,0240	58,3	Conterio e Barrai, 1966
Itália (Parma)	B	Anom. dos olhos	0,823	0,0582	14,1	Conterio e Barrai, 1966
Itália (Parma)	B	Anom. dos ossos	0,1624	0,0074	21,9	Conterio e Barrai, 1966
Itália (Parma)	B	Doenç. hemorrág.	0,1247	0,0050	24,9	Conterio e Barrai, 1966
Itália (Parma)	B	Tuberculose	0,1981	0,0205	9,7	Conterio e Barrai, 1966
Itália (Parma)	B	Malf. cong.	0,487	0,0403	12,1	Conterio e Barrai, 1966
Itália (Parma)	B	Fragilid. grave	0,7116	0,0552	12,9	Conterio e Barrai, 1966
Itália (Parma)	B	Anom. do ouvido	0,5649	0,0135	41,8	Conterio e Barrai, 1966
Brasil (Bahia)	B e NB	S. de Grebe e Quelce-Salgado	0,02	0,0004	47,0	Salzano e Freire-Maia, 1970
Brasil	B e NB	Lábio leporino				
		± palato fend.	0,01	0,0007	14,3	Arce-Gomez e cols., 1970
Brasil	B e NB	Aquiropodia	0,00075	0,0000068	1103,0	A. Freire-Maia, 1974

3. MATERIAL E MÉTODOS

A coleta dos dados que possibilitaram a realização deste trabalho ocorreu entre fevereiro e março de 1961, em seis municípios localizados na mesopotâmia formada pelos rios Grande, Sapucaí e Verde, no sul do Estado de Minas Gerais (Fig. 1): Boa Esperança, Ilicínia, Campos Gerais, Três Pontas, Campo do Meio e Coqueiral. Visaram-se preferentemente as populações urbanas desses municípios. Apenas algumas poucas famílias residentes no setor rural foram procuradas. Teve-se por norma visitar todas as casas das áreas selecionadas.

As principais razões levadas em conta para a escolha dessa região vão aqui enumeradas: 1. taxa sabidamente elevada de uniões consangüíneas, o que permitiria antever um apreciável volume da subamostra com F maior que zero; 2. experiência anterior do coordenador da pesquisa, Dr. Newton Freire-Maia, naquela mesma região; 3. considerável índice de fecundidade; 4. baixo padrão de vida da maioria dos habitantes, o que proporcionaria uma amostra bem caracterizada quanto ao parâmetro "padrão sócio-econômico". Na verdade, toda a coleta de dados foi feita nos níveis sócio-econômicos mais baixos.

Cerca de 5% das entrevistas foram realizadas pelo próprio Coordenador; o restante ficou a cargo de senhoras e senhoritas residentes naquela mesma área e devidamente instruídas e supervisionadas pelo primeiro. Cada averiguador procedeu à visita domiciliar das famílias a serem incluídas na amostra, pre-

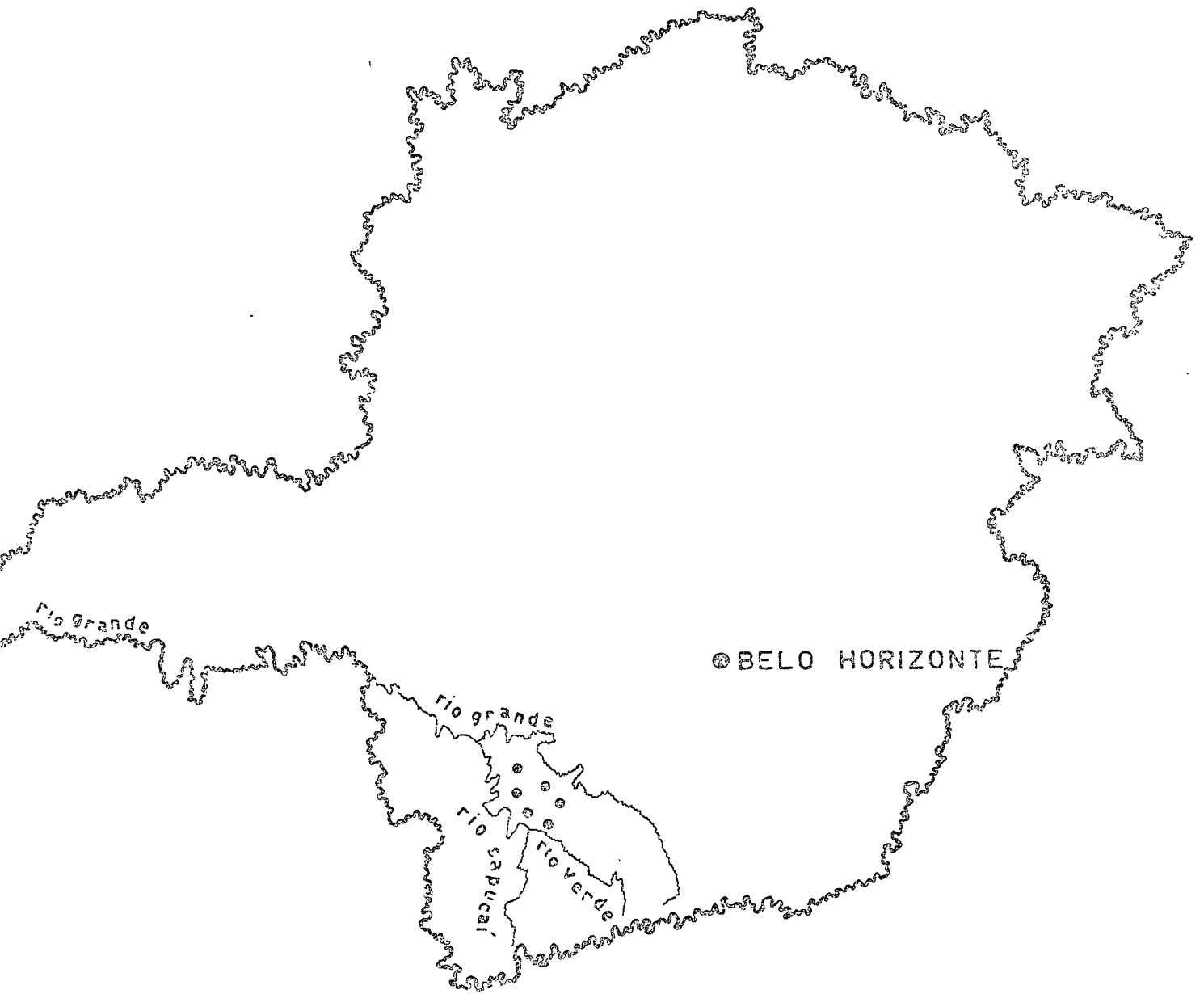


Fig. 1. Mapa do Estado de Minas Gerais. Os seis pequenos círculos indicam a localização das cidades onde foi feita a coleta dos dados.

enchendo um formulário a partir das respostas obtidas. Na maior parte das vezes, foi a dona de casa, único cônjuge presente na residência à hora da visita, quem recepcionou o entrevistador e prestou informações. Esse detalhe deve ter favorecido os objetivos do trabalho, uma vez que, via de regra, a mãe de família se encontrava diante de outra mulher, o que deve ter contribuído para reduzir o constrangimento, possibilitando assim, maior clareza e precisão nas suas respostas. Propositadamente, a indagação sobre a consangüinidade entre o casal foi colocada em último lugar no questionário.

Os componentes da prole, apontados como portadores de anomalias e que estivessem presentes, eram examinados pelo averiguador que, quando julgasse necessário, fazia um esboço da malformação que estivesse descrevendo, na própria ficha de apontamentos. Não houve, portanto, nenhum critério mais rígido de diagnóstico. As malformações e demais anomalias foram contudo, descritas com o maior número de detalhes que se conseguiu apurar naquelas condições.

Apesar do "status" urbano da população investigada, a procedência dos seus integrantes é rural em quase sua totalidade. (Para maiores detalhes, veja Freire-Maia, 1963).

Os brancos são originários de antiga imigração portuguesa, na maioria absoluta dos casos. Os não brancos derivam de populações africanas, através de elementos trazidos para o trabalho escravo no Brasil, a partir da metade do século XVI. Os poucos documentos chegados às mãos dos estudiosos dão informações muito fragmentárias a respeito das tribos e regiões do continente africano de onde os escravos foram arrancados. Sabe-se de contingentes provindos de tribos da região de Angola e Congo na costa ocidental mas, ao mesmo tempo, têm-se informações de grupos de negros trazidos de outros pontos geográficos, inclusive da costa oriental, de acordo com Ramos (1947). Em face da precariedade de conhecimentos, não é possível identificar as populações de origem dos diversos carregamentos de navios negreiros que aportaram no Brasil e, portanto, não se pode, com segurança, fazer qualquer atribuição com respeito à procedência dos ancestrais dos indivíduos negros ou mesclados, encontrados atualmente nas populações mineiras onde foi feita esta pesquisa.

Os casais foram classificados em três tipos, com base

na observação do aspecto geral de cada um dos cônjuges: branco x branco, branco x não branco e não branco x não branco. Naturalmente, houve dificuldades na classificação de alguns indivíduos, pendentes entre branco e não branco. Outra limitação reside no fato de os estudos de endocruzamento visarem a trazer à tona o genótipo de ancestrais e, quando se tratasse de um ou ambos os esposos pardos, não se teriam informações sobre a posição étnica daqueles ancestrais. É bom frisar que não haveria elementos para se caracterizarem os indivíduos de genótipo branco, sem nenhuma mistura negra e vice versa. Em face de todas essas fontes de distorção, cumpre revelar que elas são inerentes a qualquer análise genético-populacional em amostras caracterizadas por dicotomia racial e só poderiam ser solvidas se se pudesse estimar o grau exato de mesclagem na fração mista.

A amostra completa incluiu os filhos de 1926 casais distribuídos da seguinte forma entre os três tipos já assinalados: branco x branco, 852; branco x não branco, 378 e não branco x não branco, 696. O número global de gestações que chegaram a termo, trazendo à luz crianças vivas, foi de 10458, distribuídas entre 1225 no grupo dos casais consangüíneos e 9233 entre os casais tomados para controle. Esses foram obtidos ao acaso, ao longo da coleta dos dados, sendo aceitos, com base nas informações obtidas, como apresentando ausência de consangüinidade entre os dois cônjuges ($F = 0$). (Para maiores detalhes sobre a amostra, veja "Dados"). É sabido que esse tipo de controle não é o mais seguro. Entretanto, espera-se que, em estudos dessa natureza, envolvendo a prevalência de "anomalias" numa população, o nível sócio-econômico não seja dotado de influência preponderante tal como acontece, por exemplo, com mortalidade pós-natal precoce.

Na fração consangüínea, foram encontrados os seguintes valores para o coeficiente de endocruzamento, aqui apresentados em ordem decrescente: $1/8$, $3/32$, $5/64$, $9/128$, $1/16$, $3/64$, $1/32$, $3/128$ e $1/64$. Os raros casos com F menor que $1/64$ foram eliminados da amostra sob o escopo de haver incertezas quanto à precisão da determinação de um grau de parentesco assim remoto.

As anomalias encontradas nas irmandades averiguadas, atendendo-se às descrições registradas nas fichas de entrevista, foram, de acordo com um padrão de similaridade, enquadradas em

40 categorias (veja "Dados"). Não se procurou ignorar as pequenas anomalias, mesmo aquelas que, seguramente, não deprimem o valor adaptativo dos seus portadores, como manchas e calosidades de alguma extensão. Como se pretende medir os efeitos gerais do endocruzamento, justifica-se a inclusão dessas anomalias, na esperança de que não ocorram distorções, em virtude da manutenção do mesmo critério nas várias subamostras.

Considerando-se os três tipos de casais, os dados permitiram que se desdobrasse a amostra total em quatro subamostras, correspondendo, respectivamente, aos casais branco x branco, branco x não branco, não branco x não branco e uma última fração reunindo essas duas últimas, num total, portanto, de cinco agrupamentos analisados (amostra total mais quatro subamostras).

Para efeito de verificação de um possível gradiente de frequências de anomalias, acompanhando o aumento da consangüinidade, a amostra total e as subamostras acima caracterizadas foram escalonadas conforme níveis crescentes de \underline{F} (cf. nas tabelas de "Dados"). Como o número de indivíduos associados a certos valores de \underline{F} se mostrou excessivamente pequeno, expondo assim a análise a indesejáveis riscos de acidentes de amostragem, procurou-se unificar alguns desses pequenos grupos entre si, distribuindo os componentes de cada subamostra numa escala composta por três, quatro ou cinco diferentes níveis de endocruzamento, ao invés de especificar todos os valores de \underline{F} . Esses níveis representam a média dos valores distintos de \underline{F} , ponderados pelo número de indivíduos associados a cada valor. Logicamente, o grupo não endocruzado ($\underline{F} = 0$) foi mantido íntegro.

Afim de verificar o grau de influência dos diferentes valores médios de \underline{F} sobre a frequência de anomalias, aplicou-se o teste do x^2 ("qui ao quadrado") na amostra total e nos fracionamentos da mesma. Procedimento semelhante foi levado a efeito com os mesmos blocos de dados, unificando-se as classes consangüíneas e comparando-as com os respectivos controles.

A análise em separado das três primitivas subamostras constituídas a partir dos três tipos de casais acima caracterizados e também a análise da subamostra formada pela fusão das duas frações não inteiramente brancas, além da análise da amostra total, destinaram-se a possibilitar a comparação da magnitude da carga do endocruzamento entre os segmentos raciais. Es-

se problema tem sido objeto, no Brasil, de sucessivas investigações no que diz respeito à mortalidade e, portanto, seria de bom alvitre estendê-lo a esta outra faceta da expressão da carga genética que me propus a estudar neste trabalho: a morbilidade. Todos esses remanejamentos processados nos dados dariam azo a que se estimasse o número de morbons (número médio de equivalentes anormais por gameta) para cada um dos grupos e, a partir daí, se confrontassem os diversos valores obtidos.

A utilização de três métodos distintos para as estimativas de B (MCM, FM e AFM) objetivou trazer maior fidedignidade aos resultados e, ao mesmo tempo, levantar elementos que permitissem discutir a eficiência das três fórmulas em presença dos mesmos dados.

Conforme facilmente se constata, os dois efeitos mais importantes da carga do endocruzamento (mortalidade e morbilidade) não são mutuamente exclusivos; pelo contrário, eles se imbricam. Os óbitos tendem a se interpenetrar com as anomalias, deslocando desse modo as frequências iniciais dessas. Vê-se, portanto, que a possível depressão da sanidade trazida pelo endocruzamento é reduzida pelos danos abruptos das mortes devidas aos mesmos fatores. Para que o estudo da morbilidade nesta amostra pudesse abranger também esse aspecto, toda a análise foi repetida num segundo momento da vida dos indivíduos averiguados, regendo-se pelos seguintes critérios a consideração das anomalias para a primeira e para a segunda análise, respectivamente: 1. anomalias real ou potencialmente presentes ao nascimento; 2. anomalias registradas em indivíduos vivos e com idade inferior a 21 anos por ocasião da averiguação ou então, manifestadas antes dessa idade em indivíduos que já a tinham atingido. No primeiro caso, contaram-se, além das malformações congênitas, todas as anomalias evidenciadas posteriormente mas cujas raízes etiológicas pudessem estar inevitavelmente vinculadas à ocasião do nascimento, como surdez, distúrbios mentais etc. No segundo, a partir dessa amostra, excluíram-se todos os que tivessem falecido antes dos 21 anos de idade, quer fossem afetados ou normais. Aqui se estaria procurando vislumbrar a carga dos males genéticos presentes nas crianças e jovens, que contudo não impedissem que eles chegassem até uma idade base de aptidão reprodutiva (21 anos). Essas duas abordagens serão referidas como "Primeira Análise" e "Segunda Análise", respectivamente.

4. DADOS

4.1. Primeira Análise

As anomalias registradas entre os filhos dos casais branco x branco estão especificadas na Tabela 2, onde se indica, também, o número de vezes que cada tipo de anomalia foi encontrado em cada grupo de indivíduos com um mesmo valor de \underline{F} . Essa subamostra é composta por 4005 indivíduos no grupo controle ($\underline{F} = 0$) e 796 no grupo consangüíneo ($\underline{F} > 0$), conforme está indicado na Tabela 3. Um teste de x^2 , visando a apurar se a pior frequência de anomalias verificadas no grupo consangüíneo é diferente em termos estatisticamente significativos ou não, da frequência verificada no grupo controle, conduziu ao valor 3,77; G.L. = 1, $P \approx 0,05$. A partir do mesmo bloco de dados, levando-se em conta os quatro níveis de endocruzamento em que está desdobrada a fração consangüínea nessa tabela, o teste de x^2 mostrou uma diferença altamente significativa entre as frequências de anomalias nos diferentes níveis de \underline{F} : $x^2 = 32,36$; G.L. = 4; $P < 0,001$.

Os dados referentes aos filhos dos casais branco x não branco são apresentados na Tabela 4, nos mesmos moldes em que se construiu a Tabela 2. No grupo controle, incluíram-se 1881 indivíduos e, no grupo consangüíneo, 179 (Tabela 5). O teste do x^2 , afim de comparar as frequências de anomalias nesses dois grupos, acusou o valor 1,47; G.L. = 1; $P > 0,20$. Considerando-se os três diferentes níveis de \underline{F} apresentados nessa tabela, o teste de x^2 ,

Tabela 2

Anomalias encontradas em descendentes de casais branco x branco, agrupadas conforme os valores de F . O número entre parêntesis que se segue à denominação de cada anomalia indica quantas vezes a mesma foi registrada dentro daquele grupo. O asterisco indica o número dos que faleceram antes de atingir a idade de 21 anos.

$F = 0$
<ol style="list-style-type: none"> 1. Manchas, verrugas, encanecimento prematuro, calosidades (23) + (2*) 2. Defeitos visuais excluindo estrabismo (11) 3. Estrabismo (7) 4. Surdo-mudez (7) 5. Surdo-mudez acompanhada de outros distúrbios e anomalias (1) 6. Malformações da orelha (5) 7. Lábio leporino (1) 8. Lábio leporino e palato fendido (2) 9. Distúrbios da fala (2) 10. Língua pregada (2) 11. Retardamento mental (7) 12. Retardamento mental com anomalias (2) 13. Retardamento mental e surdo-mudez (1) 14. Psicoses e distúrbios do comportamento (2) 15. Convulsões (1) 16. Malformações do sistema nervoso central (1) 17. Distúrbios neuro-musculares com ou sem outras anomalias (12) + (3*) 18. Paralisias (3) + (3*) 19. Retardamento do crescimento, incluindo nanismo com ou sem outras malformações (2) 20. Reduções ósseas dos membros (2) 21. Polidactilias (3) + (1*) 22. Sindactilias (7) 23. Poli-sindactilias (1) 24. Pés tortos (5) 25. Outras malformações dos membros (10) 26. Deformidades ósseas excluindo os membros (1) 27. Distúrbios circulatórios (1) 28. Reumatismos (2) 29. Hérnias (5) 30. Distúrbios gênito-urinários (5) 31. Doenças alérgicas (7) 32. Tumores (1) + (1*) 33. Outros tipos de anomalias (3)
$F = 1/64$
<ol style="list-style-type: none"> 1. Distúrbios da fala (1) 2. Convulsões (1) 3. Outras malformações dos membros (1)

-continua-

F = 3/128
1. Estrabismo (1)
F = 1/32
1. Estrabismo (2) 2. Psicoses e distúrbios do comportamento (1) 3. Pés tortos (1)
F = 1/16
1. Manchas, verrugas, encanecimento prematuro, calosidades (1) 2. Anoníquia total (1) 3. Defeitos visuais excluindo estrabismo (1) 4. Estrabismo (1) 5. Surdo-mudez (3) 6. Distúrbios da fala (1) 7. Língua pregada (1) 8. Psicoses e distúrbios do comportamento (2) 9. Paralisias (1) 10. Retardamento do crescimento, incluindo nanismo com ou sem outras malformações (2) 11. Reduções ósseas dos membros (1) 12. Sindactilias (1) 13. Pés tortos (1) + (1*) 14. Outras malformações dos membros (1) 15. Doenças alérgicas (1*) 16. Outros tipos de anomalias (2)
F = 5/64
1. Manchas, verrugas, encanecimento prematuro, calosidades (1) + (1*) 2. Distúrbios neuro-musculares com ou sem outras anomalias (1) 3. Anomalias do pescoço (1) 4. Retardamento do crescimento, incluindo nanismo com ou sem outras malformações (7) 5. Cardiopatias (1)
F = 3/32
1. Sindactilias (2*)
F = 1/8
1. Surdo-mudez (1) 2. Psicoses e distúrbios do comportamento (1)

TABELA 3

Morbilidade entre os descendentes dos casais branco x branco, conforme diferentes níveis de \underline{F} (Primeira Análise). As anomalias estão especificadas na Tabela 2.

F	N	Freq.	χ^2
0	4005	0,0422	32,36***
0,0156	183	0,0164	
0,0304	137	0,0379	
0,0619	366	0,0601	
0,0915	110	0,1454	
0,0499'	796	0,0578	3,77

Fica estabelecido o seguinte código gráfico para esta e para as demais tabelas:

F: Coeficiente de endocruzamento.

N: Número de indivíduos.

Freq.: Frequência de portadores de anomalias.

': Coeficiente médio de endocruzamento da subamostra consanguínea.

*: Significância ao nível de 0,05.

**: Significância ao nível de 0,01.

***: Significância ao nível de 0,001.

Obs.: Os valores de \underline{F} representados nesta tabela através de números decimais têm as seguintes procedências: 0,0156 = 1/64; 0,0304 representa a média ponderada entre 3/128 e 1/32; 0,0619 exprime a média ponderada entre 5/128, 3/64 e 1/16; 0,0915 é a média ponderada entre 9/128, 5/64, 3/32 e 1/8. Para maiores explicações sobre o teste de χ^2 , veja o texto.

TABELA 4

Anomalias encontradas em descendentes de casais branco x não branco. A distribuição dos grupos e os sinais convencionais são os mesmos da Tab. 2.

F = 0
<ol style="list-style-type: none"> 1. Manchas, verrugas, encanecimento prematuro, calosidades (9) 2. Albinismo (1) 3. Defeitos visuais excluindo estrabismo (2) 4. Estrabismo (1) + (1*) 5. Surdo-mudez (4) 6. Surdo-mudez acompanhada de outros distúrbios e anomalias (1) 7. Lábio leporino e palato fendido (1) 8. Distúrbios da fala (1) 9. Língua pregada (1) 10. Retardamento mental (3) 11. Retardamento mental com anomalias (1) 12. Psicoses e distúrbios do comportamento (2) 13. Convulsões (3) 14. Convulsões e retardamento mental (1) 15. Distúrbios neuro-musculares com ou sem outras anomalias (8) + (1*) 16. Anomalias do pescoço (1) 17. Paralisias (2) + (1*) 18. Retardamento do crescimento, incluindo nanismo com ou sem outras malformações (1) 19. Polidactilias (1) + (1*) 20. Sindactilias (2) 21. Pés tortos (2) + (1*) 22. Outras malformações dos membros (2) 23. Deformidades ósseas excluindo os membros (1) 24. Cardiopatias (1) 25. Reumatismos (3) 26. Hérnias (1) 27. Distúrbios gônito-urinários (1) 28. Doenças alérgicas (1) 29. Tumores (2) 30. Malformações do sistema nervoso central (1*) 31. Anomalias do trato digestivo (1*) 32. Outros tipos de anomalias (2)
F = 1/64
<ol style="list-style-type: none"> 1. Manchas, verrugas, encanecimento prematuro, calosidades (1) 2. Retardamento mental (1)
F = 1/32
<ol style="list-style-type: none"> 1. Defeitos visuais excluindo estrabismo (1) 2. Anomalias do trato digestivo (1) 3. Distúrbios circulatórios (1)
F = 3/64
<ol style="list-style-type: none"> 1. Cardiopatias (1*)
F = 1/16
<ol style="list-style-type: none"> 1. Retardamento do crescimento, incluindo nanismo com ou sem outras malformações (1) + (1*) 2. Outros tipos de anomalias (1*)

TABELA 5

Morbilidade entre os descendentes dos casais branco x não branco, conforme diferentes níveis de \underline{F} (Primeira Análise). As anomalias estão especificadas na Tabela 4.

F	N	Freq.	x^2
0	1881	0,0330	0,23
0,0243	103	0,0582	
0,0691	76	0,0395	
0,0433'	179	0,0503	1,47

Obs.: 0,0243 corresponde à média ponderada entre 1/64, 1/32 e 3/64; 0,0691 corresponde à média ponderada entre 1/16 e 1/8. Para maiores detalhes sobre o teste de x^2 , veja o texto.

aplicado com o objetivo de se saber se havia diferença significativa entre as frequências nos três agrupamentos, forneceu o valor 0,23; G.L. = 2; $P > 0,80$.

A Tabela 6, com as mesmas convenções criadas para a Tabela 2, registra as anomalias encontradas entre os filhos dos casais não branco x não branco. Os dados referentes a esse segmento da amostra compõem a Tabela 7, onde se observa um total de 3347 indivíduos no grupo com $\underline{F} = 0$ e 250 no grupo com $\underline{F} > 0$, estando esse subdividido em três subgrupos conforme três diferentes valores médios de \underline{F} . Na confrontação entre as frequências de anômalos no grupo controle e no consanguíneo como um todo, o teste de x^2 apresentou um valor igual a 4,52; G.L. = 1; $P < 0,05$. Já para a comparação entre os quatro subgrupos especificados nessa tabela, o x^2 não mostrou diferenças significativas: $x^2 = 6,64$; G.L. = 3; $P > 0,10$.

A Tabela 8 apresenta as diversas estimativas de \underline{B} , \underline{A} e $\underline{B}/\underline{A}$, segundo os métodos MCM, FM e AFM. Como o método FM não oferece estimativas de \underline{A} , tomaram-se, para substituir esse parâmetro, as respectivas frequências de anômalos nas diversas subamostras com $\underline{F} = 0$, atendendo-se à sugestão de Freire-Maia (1964). A partir das estimativas de \underline{B} obtidas através de cada um desses métodos, foram aplicados testes de \underline{t} para comparar os dados dos branco x não branco e não branco x não branco, não se obtendo resultado significativo em nenhum dos casos: 1. MCM, $\underline{t} = 1,41$; G.L. = 5655; $P > 0,10$; 2. FM, $\underline{t} = 0,63$; G.L. = 5655; $P > 0,50$; 3. AFM, $\underline{t} = 1,07$; G.L. = 5655; $P > 0,20$. Em função desses resultados, foi elaborada a Tabela 9, através da reunião dos dados da Tabela 5 (filhos de casais branco x não branco) e da Tabela 7 (filhos de casais não branco x não branco), o que totalizou 5228 indivíduos com $\underline{F} = 0$ e 429 com $\underline{F} > 0$, estes divididos em dois subgrupos. Um teste de x^2 , confrontando as frequências de anomalias no grupo controle e no consanguíneo, conduziu ao seguinte resultado: $x^2 = 4,74$; G.L. = 1; $P < 0,05$. Outro teste de x^2 , considerando-se agora as duas classes do grupo consanguíneo e o grupo controle, não acusou diferenças significativas, fornecendo um valor igual a 4,91; G.L. = 2; $P > 0,05$.

As estimativas de \underline{B} oferecidas pelos três métodos permitiram também comparar, através de testes de \underline{t} , os valores obtidos para as subamostras correspondentes aos casais branco x branco e branco x não branco, estes agora reunidos com os não

TABELA 6

Anomalias encontradas em descendentes de casais não branco x não branco. A distribuição dos grupos e os sinais convencionais são os mesmos da Tab. 2.

F = 0
<ol style="list-style-type: none"> 1. Manchas, verrugas, encanecimento prematuro, calosidades (14) 2. Defeitos visuais excluindo estrabismo (4) 3. Estrabismo (9) 4. Surdo-mudez (4) 5. Déficit auditivo (1) 6. Malformações da orelha (1) 7. Lábio leporino (4) 8. Lábio leporino e palato fendido (1) 9. Distúrbios da fala (1) 10. Língua pregada (3) 11. Retardamento mental (6) + (1*) 12. Retardamento mental com anomalias (4) 13. Psicoses e distúrbios do comportamento (6) 14. Convulsões (5) + (2*) 15. Malformações do sistema nervoso central (1*) 16. Distúrbios neuro-musculares com ou sem outras anomalias (10) + (3*) 17. Paralisias (2) 18. Retardamento do crescimento, incluindo nanismo com ou sem outras malformações (9) + (1*) 19. Polidactilias (8) + (1*) 20. Sindactilias (1) 21. Pés tortos (2) 22. Outras malformações dos membros (6) + (1*) 23. Cardiopatias (1) 24. Reumatismos (1) 25. Hérnias (8) + (1*) 26. Distúrbios gênito-urinários (2) 27. Doenças alérgicas (3) 28. Tumores (2) + (1*) 29. Outros tipos de anomalias (4)
F = 1/64
<ol style="list-style-type: none"> 1. Convulsões (1)
F = 1/32
<ol style="list-style-type: none"> 1. Defeitos visuais excluindo estrabismo (1) 2. Estrabismo (1) 3. Distúrbios da fala (1) 4. Convulsões (1) 5. Reduções ósseas dos membros (1) 6. Hérnias (1)
F = 1/16
<ol style="list-style-type: none"> 1. Manchas, verrugas, encanecimento prematuro, calosidades (1) 2. Retardamento mental com anomalias (1) 3. Psicoses e distúrbios do comportamento (4) 4. Convulsões (1) 5. Distúrbios neuro-musculares com ou sem outras anomalias (1) 6. Hérnias (1) 7. Tumores (1)

TABELA 7

Morbilidade entre os descendentes dos casais não branco x não branco, conforme diferentes níveis de \underline{F} (Primeira Análise). As anomalias estão especificadas na Tabela 6.

F	N	Freq.	x^2
0	3347	0,0400	6,64
0,0156	36	0,0278	
0,0312	93	0,0645	
0,0625	121	0,0826	
0,0441'	250	0,0680	4,52*

Obs.: $0,0156 = 1/64$; $0,0312 = 1/32$; $0,0625 = 1/16$.
Para maiores detalhes sobre o teste de x^2 ,
veja o texto.

TABELA 8

Estimativas de \underline{B} , \underline{A} e $\underline{B/A}$, obtidas através dos métodos MCM, FM e AFM (Primeira Análise).

Agrupamentos	MCM			FM			AFM		
	B	A	B/A	B	A	B/A	B	A	B/A
(BxB)	0,538±0,363	0,041	13,0	0,329±0,187	0,042	8,0	0,534±0,360	0,041	13,2
(BxNB)	0,264±0,388	0,034	7,8	0,316±0,408	0,037	8,5	0,260±0,380	0,034	7,6
(NBxNB)	0,712±0,174	0,041	17,5	0,670±0,390	0,040	16,8	0,707±0,173	0,040	17,7
(BxNB) + (NBxNB)	0,489±0,111	0,040	12,3	0,521±0,285	0,039	13,4	0,485±0,111	0,039	12,4
Amostra total	0,488±0,228	0,041	11,9	0,405±0,153	0,040	10,1	0,485±0,229	0,040	12,1

Obs.: Para designar os agrupamentos referidos nesta e nas Tabelas 14 e 17, fica estabelecida a seguinte convenção:

(BxB) = Filhos de casais branco x branco.

(BxNB) = Filhos de casais branco x não branco.

(NBxNB) = Filhos de casais não branco x não branco.

TABELA 9

Morbilidade entre os descendentes dos casais branco x não branco reunidos aos descendentes dos casais não branco x não branco, conforme diferentes níveis de \underline{F} (Primeira Análise). As anomalias estão especificadas nas Tabelas 4 e 6.

F	N	Freq.	χ^2
0	5228	0,0390	4,91
0,0250	232	0,0560	
0,0650	197	0,0660	
0,0434'	429	0,0606	4,74*

Obs.: 0,0250 corresponde à média ponderada entre 0,0243, 0,0156 e 0,0312; 0,0650 é a média ponderada entre 0,0691 e 0,0625. Para maiores detalhes sobre o χ^2 , veja o texto.

branco x não branco (subamostra não branca total). Os três resultados então obtidos foram estes: 1. MCM, $t = 0,13$; G.L. = 10546; $P > 0,80$; 2. FM, $t = 1,01$; G.L. = 10546; $P > 0,20$; 3. AFM, $t = 0,13$; G.L. = 10546; $P > 0,80$. Esses resultados permitiram que se manipulasse a totalidade dos dados, reunindo-se, portanto, os dados das Tabelas 3, 5 e 7 e construindo-se a Tabela 10, onde figuram 9233 filhos de casais não consangüíneos e 1225 filhos de casais não consangüíneos (divididos em dois subgrupos assinalados por níveis distintos de F). Um teste de x^2 , objetivando determinar se a diferença entre as freqüências de afetados no grupo controle e no consangüíneo unificado era significativa, conduziu ao seguinte resultado: $x^2 = 8,97$; G.L. = 1; $P < 0,01$. Outro teste de x^2 , com a finalidade de mostrar se havia diferenças significativas nas freqüências de anomalias entre os três níveis de F constantes na Tabela 10, apresentou um resultado altamente significativo: $x^2 = 19,56$; G.L. = 2; $P < 0,001$.

4.2. Segunda Análise

As informações sobre as anomalias verificadas nos filhos dos casais branco x branco estão presentes na Tabela 2, fazendo-se necessário, apenas, abstrair-se dessa tabela os números assinalados com um asterisco, indicação de que se trata de anomalias registradas em indivíduos mortos antes de completarem 21 anos. Entre os normais, foram igualmente excluídos os mortos até 20 anos inclusive. A Tabela 11 apresenta a distribuição dos componentes desse segmento da amostra, com 3320 com F = 0 e 642 com F > 0, estes escalonados em quatro níveis de F. Um teste de x^2 comparando as freqüências de afetados nos grupos controle e consangüíneo por inteiro, revelou que a diferença não é significativa: $x^2 = 3,35$; G.L. = 1; $P > 0,05$. Já a verificação da possível influência do endocruzamento sobre a freqüência de anomalias entre as cinco classes com diferentes níveis de F indicou uma diferença altamente significativa: $x^2 = 29,45$; G.L. = 4; $P < 0,001$.

A Tabela 4, excluídas dela as ocorrências de mortes, indicadas pelo sinal convencional, exprime o quadro das anomalias e o número de casos constatados em torno de cada valor de F para os descendentes dos casais branco x não branco. A Tabela 12 aponta 1488 indivíduos com F = 0 e 148 com F > 0. O teste de x^2

TABELA 10

Morbilidade na amostra total conforme diferentes níveis de \underline{F} (Primeira Análise). As anomalias estão especificadas nas Tabelas 2, 4 e 6.

F	N	Freq.	x^2
0	9233	0,0404	19,56***
0,0234	552	0,0380	
0,0664	673	0,0753	
0,0470'	1225	0,0588	8,97**

Obs.: 0,0324 é a média ponderada entre 0,0156, 0,0304, 0,0243, 0,0156 e 0,0312; 0,0664 corresponde à média ponderada entre 0,0619, 0,0915, 0,0691 e 0,0625. Para maiores detalhes sobre o teste de x^2 , veja o texto.

TABELA 11

Morbilidade entre os descendentes dos casais branco x branco, conforme diferentes níveis de F (Segunda Análise). As anomalias estão especificadas na Tabela 2.

F	N	Freq.	χ^2
0	3320	0,0466	29,45***
0,0156	149	0,0201	
0,0304	113	0,0442	
0,0619	297	0,0673	
0,0915	83	0,1687	
0,0494'	642	0,0639	3,35

Obs.: 0,0156 = 1/64; 0,0304 corresponde à média ponderada entre 3/128 e 1/32; 0,0619 exprime a média ponderada entre 5/128, 3/64 e 1/16; 0,0915 corresponde à média ponderada entre 9/128, 5/64, 3/32 e 1/8. Para maiores detalhes sobre o teste de χ^2 , veja o texto.

TABELA 12

Morbilidade entre os descendentes dos casais branco x não branco, conforme diferentes níveis de \underline{F} (Segunda Análise). As anomalias estão especificadas na Tabela 4.

F	N	Freq.	x^2
0	1488	0,0417	1,37
0,0243	89	0,0562	
0,0691	59	0,0169	
0,0421'	148	0,0405	0,004

Obs.: 0,0243 corresponde à média ponderada entre 1/64, 1/32 e 3/64; 0,0691 corresponde à média ponderada entre 1/16 e 1/8. Para maiores detalhes sobre o teste de x^2 , veja o texto.

não revelou diferença significativa entre as frequências de anomalias nesses dois grupos: $x^2 = 0,004$; G.L. = 1; $P > 0,99$. Da mesma forma, a aplicação do teste quando se considerou os três níveis de \underline{F} não mostrou influência significativa do endocruzamento: $x^2 = 1,37$; G.L. = 2; $P > 0,05$.

Semelhantemente aos casos acima, excluindo-se da Tabela 6 as anomalias registradas em indivíduos que morreram antes dos 21 anos de idade, têm-se as informações válidas para o segmento da amostra relativo aos casais não branco x não branco. Os 2703 indivíduos com $\underline{F} = 0$ e os 182 com $\underline{F} > 0$ (Tabela 13) permitiram que se comparassem as frequências de portadores de anomalias nesses dois grupos, através de um teste de x^2 que apresentou o valor de 8,84; G.L. = 1; $P < 0,01$. Quando se admitiu o desdobramento do grupo com $\underline{F} > 0$ em três níveis de \underline{F} , a aplicação do teste de x^2 conduziu ao valor 12,51; G.L. = 3; $P < 0,01$.

A Tabela 14 exhibe as estimativas de \underline{B} , \underline{A} e $\underline{B/A}$, obtidas através dos três métodos anteriormente referidos. A comparação entre os valores de \underline{B} , estimados para as frações correspondentes aos casais branco x não branco e não branco x não branco, através de um teste de \underline{t} , evidenciou insofismável significância para as respectivas diferenças em cada um dos três casos: 1. \underline{MCM} , $\underline{t} = 3,80$; G.L. = 4519; $P < 0,001$; 2. \underline{FM} , $\underline{t} = 2,87$; G.L. = 4519; $P < 0,01$; 3. \underline{AFM} , $\underline{t} = 3,81$; G.L. = 4519; $P < 0,001$. Apesar desse fato, chamando a atenção para o tamanho relativamente pequeno da subamostra relacionada aos casais branco x não branco, que, por sinal, forneceram estimativas negativas de \underline{B} , sugerindo, neste caso, acidente de amostragem (veja "Discussão"), permitiu-se a fusão dos dados das duas subamostras em apreço.

O ajuntamento dos dados da Tabela 12 com os da Tabela 13 significou a constituição da parcela "não branca" (Tabela 15) à semelhança do que foi feito na elaboração da Tabela 9 na Primeira Análise. Os resultados oferecidos pelo teste de x^2 foram 4,81; G.L. = 1; $P < 0,05$, quando se confrontou a frequência de anomalias presentes nos 4191 integrantes do grupo controle com a presente nos 330 indivíduos com $\underline{F} > 0$. Subdividindo-se esse último grupo conforme dois diferentes níveis de \underline{F} , o teste de x^2 não acusou significância estatística entre as diferenças de frequências de portadores de anomalias nos três subgrupos, dando um resultado igual a 5,27; G.L. = 2; $P > 0,05$.

A comparação das estimativas de \underline{B} para as frações "branca" e "não branca unificada" (Tabela 14), através de testes de \underline{t} , indicou que, nos três casos, as diferenças não eram significativas: \underline{MCM} , $\underline{t} = 0,007$; G.L. = 8481; $P > 0,90$; \underline{FM} , $\underline{t} = 1,02$; G.L. = 8481; $P > 0,30$; \underline{AFM} , $\underline{t} = 0,040$; G.L. = 8481; $P > 0,90$. Levando-se em conta essa inexistência de significância estatística entre as estimativas de \underline{B} feitas para as duas parcelas, os dados da Tabela 11 foram reunidos aos dados da Tabela 15, perfazendo, assim, os dados referentes à amostra total (Tabela 16). Para o confronto entre as frequências de anomalias entre controles e consangüíneos, o teste de x^2 revelou que a diferença é muito significativa: 8,71; G.L. = 1; $P < 0,01$. Da mesma forma, com a subdivisão do grupo com $\underline{F} > 0$ em dois níveis de endocruzamento, o resultado do teste também apontou diferenças muito significativas: $x^2 = 18,77$; G.L. = 2; $P < 0,01$.

TABELA 13

Morbilidade entre os descendentes dos casais não branco x não branco, conforme diferentes níveis de F (Segunda Análise). As anomalias estão especificadas na Tabela 6.

F	N	Freq.	x^2
0	2703	0,0448	12,51**
0,0156	29	0,0349	
0,0312	73	0,0822	
0,0625	80	0,1250	
0,0425'	182	0,0934	8,84**

Obs.: $0,0156 = 1/64$; $0,0312 = 1/32$; $0,0625 = 1/16$.
 Para maiores detalhes sobre o teste de x^2 ,
 veja o texto.

TABELA 14

Estimativas de \underline{B} , \underline{A} e $\underline{B/A}$, obtidas através dos métodos MCM, FM e AFM (Segunda Análise).

Agrupamentos	MCM			FM			AFM		
	B	A	B/A	B	A	B/A	B	A	B/A
(BxB)	0,628±0,411	0,046	13,6	0,401±0,223	0,047	8,5	0,642±0,408	0,045	13,8
(BxNB)	-0,276±0,324	0,043	-6,4	-0,028±0,401	0,042	-0,7	-0,275±0,320	0,043	-6,4
(NBxNB)	1,309±0,263	0,046	28,5	1,228±0,175	0,045	27,3	1,300±0,261	0,045	28,9
(BxNB) + (NBxNB)	0,631±0,096	0,045	14,0	0,658±0,132	0,044	14,9	0,626±0,097	0,044	14,2
Amostra total	0,584±0,248	0,056	12,7	0,501±0,191	0,045	11,1	0,580±0,246	0,045	12,9

TABELA 15

Morbilidade entre os descendentes dos casais branco x não branco reunidos aos descendentes dos casais não branco x não branco, conforme diferentes níveis de F (Segunda Análise). As anomalias estão especificadas nas Tabelas 4 e 6.

F	N	Freq.	x^2
0	4191	0,0437	5,27
0,0250	191	0,0628	
0,0650	139	0,0791	
0,0419'	330	0,0697	4,81*

Obs.: 0,0250 corresponde à média ponderada entre 0,0243, 0,0156 e 0,0312; 0,0650 é a média ponderada entre 0,0691 e 0,0625. Para maiores detalhes sobre o teste de x^2 , veja o texto.

TABELA 16

Morbilidade na amostra total conforme diferentes níveis de \underline{F} (Segunda Análise). As anomalias estão especificadas nas Tabelas 2, 4 e 6.

F	N	Freq.	x^2
0	7511	0,0450	18,77***
0,0234	453	0,0441	
0,0664	519	0,0867	
0,0463'	972	0,0669	8,71**

Obs.: 0,0234 é a média ponderada entre 0,0156, 0,0304, 0,0243, 0,0156 e 0,0312; 0,0664 corresponde à média ponderada entre 0,0619, 0,0915, 0,0691 e 0,0625. Para maiores detalhes sobre o teste de x^2 , veja o texto.

5. DISCUSSÃO

5.1. Primeira Análise

Quando se confrontou a fração controle com a consangüínea na amostra total ou nas subdivisões da mesma, observaram-se, em todos os casos, freqüências mais elevadas de anomalias entre os consangüíneos (Tabelas 3, 5, 7, 9 e 10). Em duas dessas comparações, o teste de χ^2 revelou significância ao nível de 0,05 (Tabelas 7 e 9) e, na tabela que incluiu todos os dados (Tabela 10), o nível de significância foi de 0,01. Ainda nessas tabelas, quando se procedeu à verificação tomando-se as frações consangüíneas subestratificadas conforme diferentes níveis de \underline{F} , encontrou-se, em geral, uma tendência na direção de um aumento gradativo na freqüência de anomalias à medida em que o valor médio de \underline{F} ia se tornando maior. Apesar do teste de χ^2 só ter acusado significância em dois (Tabelas 3 e 10) dos cinco conjuntos de dados, o fato de que, para a amostra total, o resultado desse teste apontou uma diferença altamente significativa, aliado à tendência acima referida, diz da insofismável influência do endocruzamento sobre a incidência de anomalias. Conforme arrazoou Ruas (1975) diante de um panorama semelhante, "difícilmente se poderia invocar a atuação de variáveis concomitantes estranhas que simulassem, com tamanha regularidade, a ação do endocruzamento" (pág. 31). Ainda, segundo esse mesmo autor, tais variáveis têm sido seguidamente apontadas nos estudos sobre mortalidade precoce (Freire-Maia, 1964; Schull e Neel, 1965; Freire-

Maia e Azevedo, 1971; Krieger, Freire-Maia e Azevedo, 1971; Krieger, 1972), mas até agora não foram reconhecidas como relevantes em investigações a respeito de morbidade em geral.

As estimativas de B, A e B/A, feitas repetidamente através dos três métodos já citados (Tabela 8) permitem algumas apreciações:

1. A concordância entre os resultados oferecidos pelos três métodos é bastante satisfatória.

2. Considerando-se a amostra globalizada e os seus dois segmentos raciais representados pelos descendentes dos casais branco x branco e dos casais em que pelo menos um dos cônjuges era não branco, obtivemos valores de B significativamente diferentes de zero, através de todos os três métodos, somente para a amostra inteira. Em se tratando da parcela "não branca", só os métodos MCM e AFM forneceram estimativas significativamente diferentes de zero. Para a parcela "branca", nenhum dos três métodos ofereceu valor significativamente diferente de zero. Essa última ocorrência pode ser atribuída ao simples fato de que, sendo relativamente pequena a subamostra, o erro de B mostrou-se conseqüentemente alto.

3. A proximidade verificada entre as estimativas de B nas três frações raciais (B x B, B x NB e NB x NB), atestada pela não significância das diferenças em 12 comparações feitas (Tabela 17), representa uma clara sugestão de igualdade, em ambos os segmentos raciais básicos, da magnitude da carga revelada pelo endocruzamento. Essa conclusão é semelhante às impostas por algumas cuidadosas investigações feitas em relação ao parâmetro mortalidade precoce. (Para maiores informações, veja Quelce-Salgado e Martello, 1969; A. Freire-Maia, 1970, 1971; Freire-Maia e Azevedo, 1971; Krieger, Freire-Maia e Azevedo, 1971). Também há concordância entre os nossos achados e os de Ruas (1975) que, igualmente estudando morbidade em populações do sul de Minas Gerais, porém na base de amostras coletadas na zona rural, não encontrou diferenças significativas entre o número médio de equivalentes anormais estimados para brancos e o estimado para não brancos.

4. Os valores de B aqui estimado para a totalidade da amostra são bastante próximos dos valores correspondentes apresentados por Ruas (1975), o que, certamente, concorre para au-

TABELA 17

Comparações estatísticas entre os valores de B estimados para os quatro agrupamentos étnicos parciais (Primeira Análise). As duas últimas séries de comparações já haviam sido apresentadas anteriormente.

Agrupamentos Comparados	G.L.	MCM	FM	AFM
(BxB) com (BxNB)	6859	t = 0,62 P > 0,50	t = 0,03 P > 0,90	t = 0,52 P > 0,60
(BxB) com (NBxNB)	8396	t = 0,43 P > 0,60	t = 1,04 P > 0,20	t = 0,94 P > 0,60
(BxB) com (BxNB) + (NBxNB)	10456	t = 0,13 P > 0,80	t = 1,01 P > 0,20	t = 0,13 P > 0,80
(BxNB) com (NBxNB)	5655	t = 1,41 P > 0,10	t = 0,63 P > 0,50	t = 1,07 P > 0,20

mentar a credibilidade dos dois trabalhos.

5. Os valores de $\underline{B/A}$ (entre 7 e 18) sugerem a atuação predominante do mecanismo mutacional, de acordo com a hipótese de Crow (1958).

6. Todas as estimativas de \underline{A} pelos métodos MCM e AFM mostram-se sensivelmente próximas entre si e do dano expresso na subamostra com $\underline{F} = 0$ (FM), como pode ser visto no quadro abaixo, construído com os dados da Tabela 8:

Tipo de casal	<u>MCM</u>	<u>FM</u>	<u>AFM</u>
B x B	0,041	0,042	0,041
B x NB	0,034	0,037	0,034
NB x NB	0,041	0,040	0,040
NB(Total)	0,040	0,039	0,039
Total	0,040	0,040	0,040

Lembrando que valores de \underline{A} menores que 0,10 podem ser tidos como razoáveis estimativas do dano expresso (genético + ambiental) em populações panmíticas (Freire-Maia, 1964), constatamos que os valores aqui obtidos (em torno de 0,040) encontram-se nessa categoria.

7. As presentes estimativas de \underline{B} para a amostra total colocam-se entre as mais baixas das que foram obtidas para anomalias em geral (veja Tabela 1). Há, como vimos, uma expectativa de valores diminuídos de equivalentes anormais quando se trabalha com populações de baixo nível sócio-econômico, como é o nosso caso. Conforme salienta Scott-Emuakpor (1974), o excesso de mortes provocadas por precárias condições de vida tende a mascarar o quadro primitivo das anomalias através da eliminação de uma parte dos afetados e, com isso, fazendo baixar a carga dos males que estão incidindo sobre os sobreviventes. Muitos equivalentes anormais estimados a partir de estudos de endocruzamento em populações que vivem sob satisfatórias condições de vida seriam equivalentes letais em populações mais desvalidas (Mi, Azevedo, Krieger e Morton, 1965).

8. As estimativas de \underline{B} que obtivemos indicam que se pode tomar o valor médio, aproximado, de 0,5 para a população investigada. Esse valor coincide com o que foi proposto por Ruas

(1975) para populações muito semelhantes, nas suas características gerais, a essa que ora estudamos.

9. Para se totalizar o número médio de equivalentes deletérios por gameta, presentes nessa população, é preciso adicionar, ao número de equivalentes letais (entre 1 e 2, de acordo com Krieger, Freire-Maia e Azevedo, 1971), o valor que agora foi estimado para os equivalentes anormais. Aceitando o primeiro como 1,5 e o segundo como 0,5, a carga dos males de origem genética (revelados pelo endocruzamento) que assolam os indivíduos incluídos na amostra é fruto da presença, em média, de 2 equivalentes deletérios por gameta. Por extrapolação, esse valor pode ser estendido a populações que apresentem estrutura e características gerais semelhantes a essa.

10. Na base dos dados constantes nas Tabelas 3 e 9, calculamos a frequência de anomalias: entre os brancos foi de $4,48 \pm 0,59\%$ e entre o total dos não brancos foi de $4,07 \pm 0,42\%$. A diferença entre esses dois valores não se mostrou estatisticamente significativa ($t = 0,57$; G.L. = 10456; $P > 0,50$). Para a totalidade da amostra (Tabela 15), encontrou-se $4,23 \pm 0,36\%$. Esses três valores se mostraram claramente mais elevados do que os encontrados por Ruas (1975), que analisou uma amostra sensivelmente semelhante. Os resultados obtidos por esse autor foram, na mesma ordem obedecida acima, $2,15 \pm 0,29\%$, $2,62 \pm 0,36\%$ e $2,35 \pm 0,23\%$. Comparando-se com os valores correspondentes calculados em nossa análise, constatamos que, nos três casos, as diferenças são significativas: $t = 3,54$; G.L. = 7312; $P < 0,001$, quando se compararam os dados referentes aos brancos; $t = 2,63$; G.L. = 7561; $P < 0,01$, para a comparação entre os não brancos; $t = 4,42$; G.L. = 15874; $P < 0,001$, quando foram testadas as duas amostras totais. Com o objetivo de explicar essa disparidade entre os resultados dos dois trabalhos, salientamos que os dados analisados por Ruas foram colhidos em populações rurais, entrevistando-se pessoas provavelmente menos capacitadas a prestar informações da natureza das que lhes foram solicitadas do que os habitantes dos setores urbanos que foram entrevistados quando da coleta de dados para a composição da nossa amostra. Além disso, julgamos importante o detalhe de que, no nosso caso, quase todas as visitas foram feitas por mulheres, o que deve ter contribuído para aumentar a fidelidade dos depoimentos das donas de casa entrevistadas, uma vez que a inibição dessas mulheres deve ter si-

do muito menor do que a que, certamente, se fez presente na averiguação posteriormente analisada por Ruas, em que todas as visitas foram realizadas por homens. É de grande interesse chamar a atenção para o fato de que, apesar dessa diferença, ambas as pesquisas conduziram a estimativas muito semelhantes de B , o que significa que não houve distorções a partir das aludidas diferenças de informações fornecidas pelas mães.

5.2. Segunda Análise

As Tabelas 11 a 16 dizem respeito aos estudos desenvolvidos nesta segunda abordagem. Houve um paralelismo quanto à estrutura dessas duas análises de forma que, a cada tabela da primeira, fez-se corresponder uma da segunda, permitindo, assim, um exame comparativo dos seus resultados.

1. Num aspecto geral, não se registraram notáveis alterações nos resultados da Segunda Análise quando comparados com os da Primeira. Destacando-se o estudo referente à amostra total, observa-se que não houve sequer modificações dos níveis de significância quando se compararam as frequências de anomalias entre controles e consangüíneos reunidos e entre controles e consangüíneos subdivididos de acordo com dois níveis de F (Tabelas 10 e 16). A manutenção dos níveis de significância também foi observada nos testes aplicados aos dados dos casais branco x branco e também aos de branco x não branco reunidos com não branco x não branco. Os estudos envolvendo os dois tipos de casais restantes apresentaram uma pequena discrepância: a subamostra relativa aos casais branco x não branco, onde o teste de χ^2 (na Primeira Análise) havia revelado que as diferenças entre as frequências de anomalias não eram significativas (Tabela 5) apresentou, agora, resultados contrários aos esperados de acordo com a teoria do endocruzamento, isto é, frequências de anomalias mais elevadas na fração controle, em ambas as comparações (Tabela 12), se bem que, também aqui, esse fato, conforme já foi discutido anteriormente, pode ser explicado com base na pequenez dessa subamostra, sujeita, portanto, a desvios como esses.

2. As variações constatadas entre as duas abordagens desenvolvidas a partir dos dados dos casais não branco x não branco mostraram um caminhar no sentido do aumento dos níveis

de significância (Tabelas 7 e 13). Apesar desse fato, seria temerária a hipótese de que ele reflita uma tendência real de aumento da grandeza da carga do endocruzamento quando se passa a contar somente as anomalias que apareceram em indivíduos vivos com idade inferior a 21 anos. As estimativas de \underline{B} para o total são apenas ligeiramente maiores - isto é, em nível não significativo - como se pode ver ao comparar as Tabelas 8 e 14. É interessante apontar que, entre os dados da primeira e da segunda abordagem, há, na fração não branco x não branco, uma diferença de 13 óbitos entre os indivíduos com $\underline{F} = 0$ e nenhum entre os do grupo consanguíneo. Essa disparidade, apesar de aguda, tendo se evidenciado unicamente nessa parte da amostra, se assemelha mais a um desvio ao acaso do que ao efeito discreto de algum fator determinado. É importante repetir que, para o total da amostra, os testes de χ^2 revelaram que os níveis de significância se conservaram inalterados nas duas análises, acontecendo o mesmo quando se estudaram as parcelas "branca" e "não branca" sem subdivisões. Igualmente, deve-se insistir no fato de que, apesar do fato dos valores de \underline{B} não diferirem estatisticamente de zero em algumas subamostras, no total delas, \underline{B} difere de zero.

3. A mortalidade pós-natal precoce, tal como aqui definida, não afetou significativamente a carga do endocruzamento, conforme se pode inferir do seguinte quadro, no qual os valores de \underline{B} pertinentes à Segunda Análise estão colocados entre parêntesis:

	<u>MCM</u>	<u>FM</u>	<u>AFM</u>
Parcela "branca"	0,538(0,628)	0,329(0,401)	0,534(0,624)
Parcela "não branca"	0,489(0,631)	0,521(0,658)	0,485(0,626)
Amostra total	0,488(0,584)	0,405(0,501)	0,485(0,580)

Esse fato não corrobora as opiniões de Mi e cols. (1965), Freire-Maia (1971) e Scott-Emuakpor (1974), de que a mortalidade precoce tenderia a diminuir a carga expressa por morbidade. É certo, no entanto, que as anomalias referidas em nossas análises não são, em geral, muito importantes como fatores de mortalidade e, por isto, se nossos dados não corroboram os pontos de vista dos autores acima, também não têm força suficiente para contradizê-los. Dados com análises clínicas refi-

nadas, capazes de revelar anomalias mais graves que as referidas aqui, deverão ser obtidos com o fim de testar a hipótese acima. Basta sugerir que, na nossa amostra, pensando-se em termos de anomalias mais sujeitas a levar o seu portador à morte, encontramos três casos de malformações do sistema nervoso central (dois dos indivíduos morreram), quatro casos de cardiopatias (com um falecimento), 39 casos de distúrbios neuro-musculares com ou sem outras anomalias (sete dos afetados morreram) e um único caso de anomalia do trato digestivo, que terminou com êxito letal. As outras categorias de anomalias, conforme pode ser observado na Tabela 1, apesar de, em geral, marcarem fortemente os seus portadores, são, no entanto, compatíveis com a sobrevivência dos mesmos.

4. Da mesma forma como aconteceu com as estimavas de B, as estimativas de A também não parecem ter mudado significativamente da Primeira para a Segunda Análise. Como, no entanto, aumentaram ligeiramente na Segunda em confronto com a Primeira, o quociente $\frac{B}{A}$, em decorrência desse paralelismo nas variações de B e A, manteve-se praticamente inalterado nos três grupos não atingidos por grandes distorções: amostra total, parcela "branca" e parcela "não branca" (veja as Tabelas 8 e 14).

5. O pequeno grupo integrado pelos filhos dos casais branco x não branco apresentou valores negativos de B, fato que não havia ocorrido na Primeira Análise, que revelou valores baixos porém positivos. Conforme já foi verificado por diversos autores, as subamostras pequenas estão sujeitas a provocar aberrações nas estimativas de B, tal qual aconteceu desta feita. Note-se que, quando os dados desse grupo foram reunidos aos dos casais não branco x não branco, as novas estimativas se apresentaram coerentes e compatíveis com as que foram obtidas nos demais agrupamentos.

6. RESUMO E CONCLUSÕES

Os dados utilizados no presente trabalho foram obtidos em populações de baixo nível sócio-econômico e com apreciável taxa de uniões consangüíneas, em seis municípios do sul de Minas Gerais. A averiguação englobou um total de 10458 indivíduos nascidos vivos, classificados segundo três critérios independentes, da seguinte maneira: a. de acordo com o valor de \underline{F} ; b. normal ou portador de anomalia; c. filho de casal branco x branco, branco x não branco ou não branco x não branco.

Esses dados foram objeto de duas abordagens designadas, respectivamente, por Primeira Análise e Segunda Análise. Na Primeira Análise, foram consideradas as anomalias real ou potencialmente presentes por ocasião do nascimento e, na Segunda, as anomalias que se evidenciaram antes que o indivíduo atingisse 21 anos (desde que ele tivesse vivido até essa idade) ou então se encontrasse abaixo dela mas vivo quando da averiguação.

A amostra total foi dividida em quatro subamostras: três compostas pelos filhos de cada um dos três tipos de casais acima caracterizados e uma última reunindo os indivíduos em que pelo menos um dos genitores era não branco. Foram aplicados testes de χ^2 nas comparações das freqüências de anomalias entre o grupo controle ($\underline{F} = 0$) e o consangüíneo, em cada subamostra e na amostra total, com a intenção de se conhecer uma possível in-

fluência do endocruzamento sobre a incidência de anômalos. Esses procedimentos foram repetidos tomando-se o grupo controle tal como da vez anterior e o grupo consanguíneo agora subdividido em dois, três ou quatro níveis de \underline{F} , de acordo com as possibilidades oferecidas pela amostra, objetivando-se apurar se a frequência de anomalias variava significativamente com o aumento de \underline{F} .

Foram feitas, igualmente, estimativas de \underline{B} e \underline{A} para os cinco agrupamentos acima referidos, aplicando-se três diferentes métodos: Morton, Crow e Muller (1956), Freire-Maia e Freire-Maia (1964) e A. Freire-Maia (1970). De posse das estimativas dos dois parâmetros, calculou-se o quociente $\underline{B}/\underline{A}$ para se ter indicação de qual mecanismo (mutacional ou segregacional) estaria sendo predominantemente responsável pela carga genética, expressa sob a forma de morbidade, naquela população.

Apesar de não ter ocorrido unanimidade nos resultados dos testes de χ^2 , a maioria deles apontou uma diferença significativa entre as frequências de portadores de anomalias nos grupos com $\underline{F} = 0$ e com $\underline{F} > 0$. Mesmo nos casos em que não se verificou significância estatística, havia, sempre, um aumento da frequência de afetados com o aumento de \underline{F} . Nossos dados mostraram, diretamente, que, no geral, a um aumento de 1% no valor do coeficiente de endocruzamento, correspondia um aumento de 0,5% na taxa de anomalias (cf., mais adiante, nossa estimativa de \underline{B}).

No tocante às estimativas de \underline{B} , ficou evidente que os dois segmentos raciais (brancos e não brancos) não se distinguem quanto ao número médio de equivalentes anormais por gameta (morbons). O valor desse parâmetro, tanto para brancos como para não brancos, pode ser aceito como aproximadamente igual a 0,5. Em suma: na população estudada, não há diferença quanto à magnitude da carga do endocruzamento entre brancos e não brancos (mulatos e negros) e há, em média, um montante equivalente a 0,5 genes por gameta, que, quando em homozigose, são capazes de desencadear anomalias. Esse valor de $\underline{B} = 0,5$ repete o acerto da relação referida no parágrafo anterior.

As estimativas de \underline{B} que presentemente obtivemos colocam-se entre as mais baixas das que foram obtidas para anomalias

em geral (comparar com as informações da Tabela 1). Conforme já foi discutido por diversos autores, populações que vivem sob precárias condições sócio-econômicas, como acontece com essa que analisamos, tendem a fornecer valores baixos para as estimativas de equivalentes anormais.

Os valores de \underline{A} mostraram-se razoável e sensivelmente próximos (em torno de 0,040) em todos os agrupamentos considerados e na base dos três métodos aplicados.

O quociente $\underline{B/A}$ (excetuando-se os casos tidos como atingidos por acidentes de amostragem) apresentou valores compreendidos entre 7 e 29, o que sugere que o mecanismo mutacional esteja atuando predominantemente por trás dos efeitos da carga genética aqui estudada.

A Segunda Análise, em confronto com a Primeira, mostrou que a magnitude da carga do endocruzamento não sofreu mudança quando se fez o seguimento dos indivíduos desde o nascimento até que eles ultrapassassem a idade de 20 anos. Alguns pesquisadores têm sugerido que populações privadas dos requisitos adequados de alimentação, higiene e assistência médica devam se caracterizar por números de morbons inferiores aos verificados em populações com alto nível sócio-econômico. Nossos dados parecem corroborar esse ponto de vista, como vimos acima. Neste contexto, é de se esperar que a estimativa do número de morbons venha a decair com o transcorrer do tempo, do nascimento até, por exemplo, a idade de 20 anos. Essa expectativa é justificada pela maior probabilidade de morte precoce entre os portadores de anomalias, diminuindo, assim, a frequência de afetados e o efeito do endocruzamento. Para explicar o nosso resultado, contradizente com o consenso lógico exposto acima, procuramos examinar a natureza das anomalias arroladas em "Dados" e constatamos que a maioria delas, mesmo que atingissem gravemente o seu portador, não se evidenciavam como predisponentes à morte (cf. Tabelas 2, 4 e 6).

A incidência de anomalias na parcela "branca" foi de $4,48 \pm 0,59\%$ e, na parcela "não branca", foi de $4,07 \pm 0,42\%$, não sendo estatisticamente significativa a diferença entre ambas. Para toda a amostra verificou-se $4,23 \pm 0,36\%$.

Com os resultados aqui obtidos, tornou-se possível estimar o número médio de equivalentes deletérios presentes na população, através da soma do número de letons (anteriormente estimado), que se situa em torno de 1,5, com o número de morbons que encontramos (0,5). Isso nos leva a um valor-base igual a 2 para o número médio, por gameta, de equivalentes que flage-lam essa população através de abortos, natimortos, mortalidade precoce, malformações congênitas e demais anomalias.

O valor que acabamos de totalizar pode ser extrapolado e usado em aconselhamento genético, desde que não se esqueçam todas as precauções que esse procedimento exige. Assim, aceitando-se o valor \underline{B} "total" como sendo igual a 2, a prole de casamentos consanguíneos, estaria sujeita a um aumento no risco total de $1 - e^{-BF}$. Esse risco corresponde a cerca de 12% para os filhos de primos em primeiro grau, a cerca de 6% para os filhos de primos em segundo grau, a cerca de 3% para os filhos de primos em terceiro grau, e assim por diante.

7. BIBLIOGRAFIA CITADA

Arce-Gomez, B., J. B. C. Azevedo, Eleidi A. Chautard e N. Freire-Maia, 1970. A genetic study on palatolabial defects. Human Hered., 20:580-589.

Azevedo, J. B. C. e F. A. Marçallo, 1963. Efeitos do endocruzamento sobre a mortalidade e a morbidade em populações sul-brasileiras. Segunda investigação. Ciênc. e Cult., 15:192.

+ Barrai, I., L. L. Cavalli-Sforza e M. Mainard, 1960. Studio pilota per la determinazione degli effetti della consanguineità su caratteri esaminati alla visita di leva. Atti della V riunione scientifica dell' A.G.I.

Bemiss, S. M., 1858. Report on influence of marriages of consanguinity upon offspring. J. Amer. Med. Ass., 11:319-425.

Bigozzi, U., C. Conti, R. Guazzelli, E. Montali e F. Salti, 1970. Morbidity and mortality in the offspring of 300 consanguineous couples in Florence. Acta Genet. Med. et Gemell., 4:515-528.

+ Böök, J. A., 1957. Genetical investigations in a north Swedish population. The offspring of first-cousin marriages. Ann. Hum. Gen., 21:357-366.

Cavalli-Sforza, L. L., 1962. Indagine speciale su alcune caratteristiche genetiche della popolazione italiana. Note e Relazione N° 17, Istituto Centrale di Statistica, Roma.

Centerwall, W. R. e S. A. Centerwall, 1966. Consanguinity and congenital anomalies in south India: a pilot study. Ind. Journ. Med. Res., 54:1160-1167.

- Chung, C. S., O. W. Robison e N. E. Morton, 1959. A note on deaf mutism. Ann. Hum. Genet., 23:357-366.
- Conterio, F. e P. Bergonzi, 1962. Consanguineità e malattie mentali. (Nota preliminare). Ateneo Parmense, 33:576-582.
- Conterio, F. e M. G. Zei, 1964. Consanguineità e malattie mentali. Atti Ass. Genet. It., Pavia, 9:224-232.
- Conterio, F. e I. Barrai, 1966. Effetti della consanguineità sulla mortalità e sulla morbilità nella popolazione della diocesi di Parma. Atti Ass. Genet. It., 11:378-391.
- Crow, J. F., 1958. Some possibilities for measuring selection intensities in man. Hum. Biol., 30:1-13.
- Dronamraju, K. R., 1963. Genetic studies of Andhra Pradesh Population. In The Genetics of Migrant and Isolate Populations (org. por E. Goldschmidt). Williams and Wilkins Co.
- Freire-Maia, A., 1970. A new estimate of genetic load from inbreeding data. Acta Genet. Med. Gemellol., 19:507-514.
- Freire-Maia, A., 1971. Inbreeding load in Whites and Negroes: a reappraisal. Acta Genet. Med. et Gemell., 20:59-68.
- Freire-Maia, A., 1972. Carga genética humana e radioatividade natural no Brasil. Resultado de uma investigação envolvendo 24 localidades, 8572 casais e 43930 gestações. Tese de Livre-Docência, Fac. Ciênc. Méd. e Biol., Botucatu, S.P.
- Freire-Maia, A., 1974. Genética da Aquiropodia - ("The handless and footless families of Brazil"). I. Mortalidade, Seleção e Carga Genética. Ciênc. e Cult., 26(4):376-382.
- Freire-Maia, N., 1960. Deleterious mutations in man. Eugen. Quart., 7:193-203.
- Freire-Maia, N., 1963. The load of lethal mutations in White and Negro Brazilian populations. II. Second survey. Acta Genet. (Basel), 13:199-225.
- Freire-Maia, N., 1964. On the methods available for estimating the load of mutations disclosed by inbreeding. Cold Spring Harb. Symp. Quant. Biol., 29:31-40.
- Freire-Maia, N., 1966. Carga genética, o preço da evolução. In Elementos de Genética, org. por C. Pavan e A. B. da Cunha. Comp. Ed. Nac. e EUSP, São Paulo.

- Freire-Maia, N., 1971. Consanguineous marriages and inbreeding load. In The Ongoing Evolution of Latin American Populations, org. por F. M. Salzano. Charles C. Thomas, Springfield.
- Freire-Maia, N., 1974. Genética de Populações Humanas. HUCITEC e EUSP, São Paulo.
- Freire-Maia, N., 1975a. Um século de carga genética. Ciênc. e Cult., 28(3):318-325.
- Freire-Maia, N., 1975b. Adaptation and genetic load. In The Role of Natural Selection in Human Evolution, org. por F. M. Salzano. North-Holland, Amsterdam.
- Freire-Maia, N., 1976. Tópicos de Genética Humana. HUCITEC, São Paulo.
- Freire-Maia, N. e A. Freire-Maia, 1964. Estimate of the genetic load disclosed by inbreeding. Genetics, 50:527-529.
- Freire-Maia, N. e J. B. C. Azevedo, 1971. The inbreeding load in Brazilian Whites and Negroes as estimated with sib and cousin controls. Amer. J. Hum. Genet., 23:1-7.
- Freire-Maia, N., H. Krieger e I. Barrai, 1971. In Génétiq~~e~~ et Populations (Hommage à Jean Sutter). Presses Univ. de France, Paris. (Cf. Freire-Maia, 1975b).
- Fujiki, N., M. Yamamoto, S. Takenaka, T. Ishimaru, T. Takanashi, N. Sugimoto, K. Nakajima e M. Masuda, 1968. A study of inbreeding in some isolated populations. Jap. J. Hum. Genet., 12(4):205-225.
- Krieger, H., 1972. Inbreeding effects on mortality in Northeastern Brazil. An. Acad. Brasil. Ciênc., 44:535-548.
- Krieger, H., N. Freire-Maia e J. B. C. Azevedo, 1971. The inbreeding load in Brazilian Whites and Negroes: further data and a reanalysis. Amer. J. Hum. Genet., 23:8-16.
- Marçallo, F. A., N. Freire-Maia, J. B. C. Azevedo e I. A. Simões, 1964. Inbreeding effect on mortality and morbidity in South Brazilian populations. Ann. Hum. Genet., 27:203-218.
- Mi, M. P., Eliane Azevedo, H. Krieger e N. E. Morton, 1965. Malformations in Northeastern Brasil. Acta Genet., 15:177-189.

- Morton, N. E., 1960. The mutational load due to detrimental genes in man. Amer. J. Hum. Genet., 12:348-364.
- Morton, N. E., 1961. Morbidity of children from consanguineous marriages. In Progress in Medical Genetics (org. por A. G. Steinberg), Grune & Stratton, New York.
- Morton, N. E., 1975. Kinship, fitness and evolution. In The Role of Natural Selection in Human Evolution, org. por F. M. Salzano, North-Holland Publishing Company, Amsterdam.
- Morton, N. E., J. F. Crow e H. J. Muller, 1956. An estimate of the mutational damage in man from data on consanguineous marriages. Proc. Nat. Acad. Sc. Wash., 42:855-863.
- Morton, N. E. e C. S. Chung, 1959. Formal genetics of muscular dystrophy. Amer. J. Hum. Genet., 11:360-379.
- Muller, H. J., 1950. Our load of mutations. Amer. J. Hum. Genet., 2:111-176. (Cf. Freire-Maia, 1975a).
- Neel, J. V., 1958. A study of major congenital defects in Japanese infants. Amer. J. Hum. Genet., 10:398-445.
- Neel, J. V. e W. J. Schull, 1962. The effect of inbreeding on mortality and morbidity in two Japanese cities. National Acad. of Sciences, 48:573-582.
- Neel, J. V., W. J. Schull, T. Kimura et al., 1970a. The effects of parental consanguinity and inbreeding in Hirado, Japan. III. Vision and hearing. Hum. Hered., 20:129-155.
- Neel, J. V., W. J. Schull, M. Yamamoto et al., 1970b. The effects of parental consanguinity and inbreeding in Hirado, Japan. II. Physical development, tapping rate, blood pressure, intelligence quotient and school performance. Amer. J. Hum. Genet., 22:263-286.
- Pederneras, M. P., 1976. (Comunicação pessoal). Departamento de Genética da UFPr, Curitiba.
- Quelce-Salgado, A., N. Freire-Maia e A. Freire-Maia, 1961. Deleterious equivalents in Brazilian Whites and Negroes. Exc. Med., Int. Congr. Series, 32:383-384.
- Quelce-Salgado, A. e Nilda Martello, 1969. Mortalidade e carga genética atuante em populações do interior do Estado da Bahia. Ciênc. e Cult., 21:252-253.

- Ramos, A., 1947. Die Negerkulturen in der Neuen Welt (Rentsch, Erlenbach-Zürich). (Cf. Freire-Maia, 1963).
- Ruas, P. M., 1975. Casamentos consangüíneos e morbidade em populações do sul de Minas Gerais. Tese de mestrado. Depto. de Genética, UFPr, Curitiba.
- Salzano, F. M. e N. Freire-Maia, 1970. Problems in Human Biology. A Study of Brazilian Population. Wayne State Univ. Press. Detroit.
- Schull, W. J., 1958. Empirical risks in consanguineous marriages: sex ratio, malformation, and viability. Amer. J. Hum. Genet., 10:294-343.
- Schull, W. J., 1959. Consanguinity and the etiology of congenital malformations. Pediatrics, 23:195-201.
- Schull, W. J. e J. V. Neel, 1965. The Effects of Inbreeding on Japanese Children. Harper & Row, New York.
- Schull, W. J. e J. V. Neel, 1972. The effects of parental consanguinity and inbreeding in Hirado, Japan. V. Summary and Interpretation. Am. J. Hum. Genet., 24:425-453.
- Scott-Emuakpor, A. B., 1974. The mutational load in an African population. I. An analysis of consanguineous marriages in Nigeria. Amer. J. Hum. Genet., 26:674-682.
- Serra, A. e A. Soini, 1963. Proceedings of the Second International Congress of Human Genetics, 1:98-109. (Cf. Morton, 1975).
- Slatis, H. M., R. H. Reis e R. E. Hoene, 1958. Consanguineous marriages in the Chicago Region. Amer. J. Hum. Genet., 6:446-464.
- Stevenson, A. C., 1959. The load of hereditary defects in human populations. Radiation Research, Supplement, 1:306-325.
- Sutter, J., 1958. Recherches sur les effets de la consanguinité chez l'homme. Biol. Méd., 47:563-660.
- Sutter, J., e L. Tabah, 1952. Effets de la consanguinité et de l'endogamie. Population, 7:249-266.
- Zerbin-Rüdin, Edith, 1960. Über den gesundheitszustand von Kindern aus nahem Blutsverwandtenehen. Z. Menschl. Vererb.-u.-Konst., 35:233-302. (Cf. Freire-Maia, 1960).