

## Epidemiologia Genética: Epidemiologia, Genética ou Nenhuma das Anteriores?

Aguinaldo Gonçalves\*  
Neusa Nunes da Silva e Gonçalves\*\*

\*Pesquisador Visitante, Curso de Pós-graduação em Imunologia e Genética Aplicadas, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília.

\*\*Bolsista de Aperfeiçoamento, FCS/UnB - CNPq.

*No esforço de contribuir para melhor entendimento da identidade da Epidemiologia Genética, são revistas sua concepção, campo de atuação, métodos e técnicas pertinentes e algumas instâncias de aplicação.*

*Entendendo-a como a área de interesse dos fatores genéticos das doenças e suas interações ambientais, apresenta-se seu campo de atuação como constituído por dois segmentos: um descritivo, que lida com conhecimento da distribuição de tais afecções em famílias e populações, seu impacto a nível do coletivo e sua vigilância epidemiológica, bem como o estudo de seus determinantes; o segundo, caracterizado pela intervenção, refere-se às respectivas medidas preventivas.*

*Em que pese possível limitação pela não-consideração de todas as situações existentes, particular atenção é destinada à revisão de métodos e técnicas que possam ser convergentemente aplicados, a partir de procedimentos genéticos e epidemiológicos. Entre eles, destacam-se como estudos de casos tanto metodologias laboratoriais (como os dermatóglifos) quanto quantitativos, como cálculo de herdabilidade e análise multivariada.*

*Alguns objetos de estudo são tomados como instância de aplicação, por contarem com investigações específicas em nosso meio: a hanseníase, o hidrargirismo e a esquizofrenia.*



### CONCEPÇÃO E CAMPO DE ATUAÇÃO

A Epidemiologia Genética é entendida como a ciência que trata com a etiologia, distribuição e controle de doenças em grupos de familiares ou com as causas genéticas das doenças nas populações, admitindo o conceito de "genético" em sentido amplo, que inclui tanto as heranças biológicas como culturais; da mesma forma, a expressão "familiares" inclui relações tão próximas como a dos gêmeos, e tão abrangentes como

grupos étnicos (Morton, 1976). Embora trate-se de conhecimento estruturado por vez primeira apenas muito recentemente (Neel & Schull, 1954), já atingiu, segundo aquele autor, maturidade interessante a contribuir decisivamente tanto para com a epidemiologia como para a genética. Convergentemente para nossa realidade latino-americana, expressa relatório de grupo de consulta da Organização Pan-Americana da Saúde (Opas, 1984): *a pesquisa em genética nos países em desenvolvimento na Região das Américas e Caribe deve concentrar-se em proporcionar melhor conhecimento sobre as características epidemiológicas das enfermidades.*

De fato, a Epidemiologia Genética consiste em aplicação da metodologia do binômio saúde-doença a nível do coletivo às repercussões da constitucionalidade humana (Gonçalves & Ferrari, 1982). Operativamente, trata-se, portanto, de submeter um fato desta natureza ao procedimento de identificar, descrever e analisar suas características, quanto aos fatores relacionados ao agente, hospedeiro e meio ou às pessoas, ao tempo e ao espaço. Constitui, assim, em método complexo de estudo, porque estas três principais dimensões podem ser indefinidamente subdivididas: as pessoas, por raça, religião, idade, paridade, classe social, grupo sanguíneo, ocupação, infecções virais ou hábitos dietéticos; os lugares por latitude e longitude, clima, geologia, industrialização, radiação natural ou poluição do ar, por exemplo, e o tempo por semanas, meses, estações, anos, décadas e milênios.

O quadro I sintetiza, segundo Khoury et al (1986), o campo de atuação da especialidade, destacando-se a respeito as múltiplas dimensões do conhecimento e intervenção das doenças constitucionais a nível do coletivo. Pode-se entendê-lo como constituído por dois segmentos: um descritivo que lida com o conhecimento e distribuição de tais afecções em famílias e populações, seu impacto e sua vigilância epidemiológica, bem como o estudo de seus determinantes; o segundo, caracterizado pela intervenção, refere-se às respectivas medidas preventivas.

Em síntese, em relação à Epidemiologia Genética, ainda que incorporando as contribuições recentes da área, continua absolutamente vigente a expressão a respeito de Lilenfeld (1971): *Esta apresentação está longe de ser completa: tudo que pode ser feito é considerar brevemente exemplos de algumas situações específicas na esperança de que venham elas ilustrar uma estrutura geral e servir como estímulo para interesses maiores.*

## QUADRO I

## As interfaces da Genética e Epidemiologia

- 1 – Descrição de distribuição de doenças em populações;
- 2 – Determinantes de distribuições de doenças em populações: fatores de risco, marcadores genéticos, genética de populações;
- 3 – Determinantes de distribuições de doenças em famílias: segregação familiar; estudos de herdabilidade, análise segregacional;
- 4 – Interações genético-ambientais;
- 5 – História natural de doenças;
- 6 – Heterogeneidade etiológica;
- 7 – Vigilância epidemiológica: registros genealógicos e controle de efeitos ambientais;
- 8 – Intervenção em doenças: diferenças genéticas em respostas a tratamentos em testes clínicos;
- 9 – Prevenção de doenças: detecção de portadores assintomáticos, aconselhamento;
- 10 – Impacto de doenças em populações: morbilidade, mortalidade, incapacidades, custos.

## MÉTODOS E TÉCNICAS

As abordagens de tais realidades não são ainda de todo consensuais, os autores destacando aquelas que lhe são mais afeitas. Schull & Weiss (1980) mencionam quatro estratégias básicas: análise segregacional, análise multivariada, agregados fixos de parentes e coortes de genealogias.

A análise segregacional consiste na descrição, registro e interpretação da distribuição de frequência dos agravos nas famílias (Gonçalves, 1975). Aplicada a situações expressivas ou extensivas, permite, em última análise, averiguar o grau de aderência das proporções dos fenótipos estudados em relação a modelos previamente conhecidos, particularmente os mendelianos. Identificaram-se, assim, mais de três mil doenças de transmissão hereditária conclusiva (Mckusick, 1983), bem como conheceram-se evidências seguras sobre condições determinadas por sistemas multifatoriais ou poligênicos, como estatura, inteligência e outros traços freqüentes da morfologia e fisiologia humana.

Como aplicações mais recentes de repercussão internacional da análise segregacional, estão os trabalhos de Kanamori et al (1987), que, utilizando-a em 651 probandos masculinos de 597 famílias registradas em

serviço especializado no Japão, confirmaram a distrofia muscular de Duchenne compatível com herança recessiva ligada ao cromossomo X; de igual sorte, sua aplicação por Horn & Morton (1986) a 58 heredogramas de 140 irmandades revelou a herança da doença de Menkes como autossômica dominante.

Na análise multivariada, sua modalidade conhecida como *path analysis* fornece teoria geral para avaliação da importância relativa de diferentes causas atuantes em determinado fenótipo, provendo, se for o caso, informações diferenciadas acerca de suas bases etiológicas constitucionais-herdabilidade (Rao et al, 1987). É, portanto, particularmente indicada para situações onde a dificuldade de discriminação entre fatores genéticos e ambientais seja considerável: aplica-se, assim, não só a atributos de distribuição contínua, como níveis de tensão arterial e de lipoproteínas séricas, como a numerosas categorias da vida moderna, como esquizofrenia, epilepsia e diabetes (Susser & Susser, 1987).

Os conglomerados fixos de parentes consistem em metodologia de estudo do hereditário no âmbito do coletivo que complementa e difere das anteriormente citadas, na medida em que se caracteriza por amostrar núcleos informativos de mesmas dimensões, ao contrário daquelas onde o tamanho das famílias em estudo não é controlável. O estudo de pares de gêmeos é seu procedimento mais antigo e explorado. Já Cederlof (1966) define suas características básicas, vantagens e limitações; diz ele que *a possibilidade de medir os papéis relativos da hereditariedade e do ambiente efetua-se a partir do pressuposto de que dois membros de qualquer par de gêmeos monozigóticos compartilham seu ambiente comum, na mesma extensão em que o fazem os dois membros de um par dizigótico; se este for o caso, qualquer maior semelhança entre aqueles, quando comparados com estes, deveria indicar uma influência genética*. Ademais, quaisquer dissimilaridades entre os membros de um par monozigótico deveriam ser causadas apenas por diferenças em seu ambiente. Uma comparação entre pares monozigóticos criados separados deveria indicar aspectos quantitativos da influência ambiental. As vantagens de tal metodologia são óbvias: não apenas os fatores genéticos são completamente controlados nas séries monozigóticas, mas os gêmeos expostos e não-expostos ao agravo são idênticos quanto ao sexo e idade, havendo, assim, por decorrência intrínseca do modelo, uma estratificação imediata, o que, em si, já se constitui em recomendável característica da metodologia epidemiológica. No entanto, algumas críticas são apontadas no método clássico dos gêmeos. O pressuposto fundamental de que as diferenças ambientais intrapares se-

jam da mesma magnitude para monozigotos e dizigotos não tem sido verificado, e certamente nunca o será. Outra fraqueza do modelo diz respeito à representatividade dos gêmeos em relação à população total, dado que apresentam eles, de fato, maior mortalidade pré-natal, neonatal, infantil e, possivelmente, adulta (Gonçalves & Gonçalves, 1984).

As coortes de genealogias, a última das estratégias mencionadas pelos citados autores, se destinam a dimensões do genético que vêm sendo cada vez mais enfatizadas. Trata-se de doenças freqüentes, crônicas, de aparecimento gradual, relacionadas a estilos de vida ou condições ambientais, de natureza heterogênea e parcialmente concentradas em famílias; conseqüentemente, nem estas podem ser prontamente caracterizadas como afetadas ou expostas, nem indivíduos isolados, como estando em risco específico. Assim, certos grupamentos populacionais suficientemente diferenciados são acompanhados através de estudos genéticos, registros médicos e vigilância epidemiológica com vistas à identificação de suas interações e dinâmicas biológicas e sociais.

Depreende-se, portanto, que tais estratégias da metodologia da Epidemiologia Genética constituem sistematizações quantitativas buscadas por poderem servir e se conformar a objetos de estudo da área. Estes, complementarmente, demandam procedimentos laboratoriais que geram os dados e informações apropriadas e contempladas pelos referidos agires. Deste modo, alguns instrumentais operacionais são agregados pela área. Destacam-se, a seguir, como estudo de casos, o emprego dos dermatóglifos.

Nesse sentido, dermatóglifos, cujo significado etimo-semaseológico corresponde à escrita da pele, consistem nas impressões dermo-pilares dígito-palmo-plantares, ou seja, no conjunto de exteriorização das papilas dérmicas dos dedos, palmas das mãos e plantas dos pés, em homens, marsupiais e nos macacos, nestes ocorrendo também em sua outra área de preensão, a extremidade da cauda. As configurações são formadas em período precoce da gestação e permanecem inalteradas durante toda a vida; correspondem a características secundárias relacionadas aos movimentos de flexão das mãos do embrião e feto; suas variantes exibem tendências diferentes entre raças, sexos e tipos constitucionais; ademais, elucidam vários princípios biológicos, como é o caso da simetria corpórea; algumas de suas características são hereditárias, atuando como marcadores genéticos, e tomando-se, portanto, úteis em situações de diagnóstico de zigozidade ou de elucidações de paternidade, além de proverem recursos bastante seguros em situações de diagnóstico clínico.

De fato, em revisão especializada procedida em nosso meio (Gonçalves & Gonçalves, 1984) pode-se constatar extensa série de moléstias humanas onde características dermatoglíficas foram relatadas. Sinopticamente, podem ser agrupadas em três classes: a) anomalias congênitas de extremidades; b) síndromes gênicas e cromossômicas e c) doenças freqüentes de diferentes etiologias. Demonstrativamente, o quadro II apresenta informações disponíveis referentes a este último grupo. Como se depreende são bastante conspícuas e, tendo em conta as relativas facilidades de obtenção, leitura e análise dos dermatóglifos, pode-se constatar de imediato a acessível contribuição desta técnica ao estudo das alterações mórbidas humanas em que a constitucionalidade exerça ação diferenciada, sobretudo a nível de coletivo.

Observa-se, inobstante, certo grau de indiferença ou até mesmo de antagonismo, por parte de alguns investigadores, para com a adoção do uso dos dermatóglifos em seus procedimentos. Razões operacionais e ideológicas podem ser avocadas, como possível desconhecimento técnico ou, até mesmo, o fato de que, constituindo-se um instrumento tão factível e resolutivo, não encerram o apelo do fascínio tecnológico.

Sem dúvida, no entanto, é de se recordar limitação metodológica observada no tratamento que tem sido conferido aos mesmos: suas conclusões têm permanecido no nível descritivo ou decorrido de tratamentos quantitativos básicos e, em decorrência, muitas vezes insuficientes. Por exemplo, quando se procede à comparação entre valores de vários indicadores dermatoglíficos, como distância das linhas a - b e contagem digital total no grupo investigado e seu respectivo controle, tem-se visto ser praticado o emprego do teste t de *Student* para cada uma das comparações, o que implica admiti-las como não-mutuamente influentes; o que, no entanto, pelas razões biológicas inicialmente mencionadas, não é verdadeiro, de modo que há de recorrer-se a procedimentos que superem tal pressuposto, como o são os da Análise Multivariada (Curi et al, 1982). De fato, a aplicação de análise multivariada para problemas com tais características foi sistematizada e difundida por Anderson (1958), no plano teórico, e por Morrison (1976), quanto à utilização em modelos biológicos. Em nosso meio, seu emprego vem se verificando em diferentes aplicações (vg. Crocci, 1983, Godoi, 1985 e Negrillo & Perre, 1987), o que nos levou à sua adoção, desde há alguns anos, a estudos dermatoglíficos de alguns agravos populacionais, questão que retomaremos quando do trato específico da hanseníase.

## QUADRO II

## Alterações dermatológicas presentes em entidades clínicas de diferentes etiologias

Entidade Clínica	Referência	Alterações Dermatológicas Presentes
Embriopatia rubéfica	Schaumann & Alter, 1976	Frequência aumentada de prega simiesca; deslocamento distal do trirrádio axial; aumento de presilhas radiais em dedos que não o II; aumento de verticilos, diminuição do valor da distância a-b.
Leuceimia	Schaumann & Alter, 1976	Resultados extremamente variáveis, pois os relatos incluem diferentes tipos de nosologia e não contém estratificação por sexo.
Doenças cefálicas	Schaumann & Alter, 1976	Atrofia moderada de linhas com aspecto de linhas brancas, reversível com a resposta à terapêutica dietética.
Psoríase	Alter, 1966	Preca simiesca e frequência aumentada de padrões em I <sub>4</sub> .
Cardiopatia reumática	Annapurna et al, 1978	Frequência reduzida de arcos nos homens e aumentada de verticilos nas mulheres; frequência aumentada de padrões em I <sub>3</sub> em homens e aumento do número de trirrádio axial em mulheres.
Autismo	Walker, 1977	Redução do número de verticilos e aumento de arcos; redução do valor de TRC; ausência completa de prega transversa.
Diabetes	Eswarajah & Bali, 1977	Terminalização peculiar da linha C em ambos os sexos; frequência diminuída de padrões palmares em I <sub>2</sub> e I <sub>4</sub> em ambos os sexos.

Fonte: Gonçalves &amp; Gonçalves (1984).

De fato, a ubiqüidade dos riscos biológicos associados à vista contemporânea gera e/ou atualiza lesões de repercussões genéticas extremamente conspícuas (Gonçalves & Ferrari, 1982, b). *Estes efeitos são suscetíveis de serem medidos em distintos sistemas experimentais, sendo necessário aclarar que os resultados positivos são indicativos de que tal ou qual substância pode ser perigosa para o homem, sendo difícil, inobstante, uma certeza disto* (Mutchinick & Lisker, 1980).

## INSTÂNCIAS DE APLICAÇÃO

São revistas a seguir aplicações procedidas de metodologias da Epidemiologia Genética a alguns agravos humanos no âmbito do coletivo que têm sido objeto de investigações empreendidas entre nós.

### Hidrargirismo

Trata-se da intoxicação humana pela contaminação pelo mercúrio e seus compostos. Sua melhor documentada ocorrência, a nível populacional, foi a epidemia da baía de Minamata. Neste episódio, peixes e crustáceos contaminados por mercúrio orgânico foram ingeridos por homens e animais, levando à hoje conhecida como síndrome homônima à baía. Nomura (1968) refere que, em 1953, pessoas das aldeias dessa região do Japão passaram a apresentar progressivo torpor nos dedos e freqüentemente em língua e boca, além de marcha atáxica, seguidos de disartria, disfagia, surdez e constricção do campo visual. Durante o período de sete anos, entre dezembro de 1953 e outubro de 1960, 111 casos da doença foram notificados à vigilância epidemiológica local. O total de casos fatais foi de 41, correspondendo a coeficiente de letalidade de 36,90%, até a data da avaliação (dezembro de 1965). Ademais, um ano após o grande surto, contingente não-desprezível de crianças nasceu com paralisia cerebral, em tais localidades; investigadas, foram identificadas como vítimas da mesma doença adquirida pré-natalmente, embora a mãe não a tenha apresentado. Caracterizou-se, assim, a síndrome fetal de Minamata, considerada bem mais grave que a forma adulta, pois suas vítimas geralmente exibem alteração significativa do nível intelectual, reflexos proprioceptivos, convulsões e marcadas alterações eletroencefalográficas. Para Kalter & Warkany (1983), assim se conseguiu clara evidência da única substância ambiental, mercúrio orgânico, com efeito conhecido no desenvolvimento humano pré-natal.

Epidemiometricamente, em síntese, constatou-se prevalência de 51,3 por 10.000 pessoas em toda a

área e de 101,0 nas aldeias de pescadores; quando a incidência foi examinada mensalmente, mostrou aumentos significativos no verão e reduções no inverno, sendo notada boa correlação entre número de afetados por família e quantidade de peixe pescado; seu consumo foi bem maior em famílias atingidas pela doença, que nos respectivos controles.

A mais catastrófica das epidemias conhecidas ocorreu em 1972/1973, no Iraque. No período de um ano, 6530 pessoas foram hospitalizadas e 459 morreram: as taxas de morbidade variaram amplamente de região para região, desde 7,6/1000 até 0,015/100; dos afetados sob vigilância epidemiológica, a proporção segundo sexo foi ligeiramente elevada para mulheres (52%); quanto à distribuição por faixa etária, o grupo de 1 a 9 anos foi o mais atingido (34% do total); a etiopatogênese foi identificada como advinda da ingestão de pão de trigo clandestinamente tratado com fenil-mercúrio e etilmercúrio-p-toluenesulfonânido (WHO, 1976).

Em nosso meio, o conhecimento sobre a ação do mercúrio, não só clinicamente, mas sobretudo acerca de sua atividade biológica em indivíduos expostos e seus efeitos sobre a descendência dos mesmos, é praticamente nulo. O mais paradoxal a respeito, no entanto, é que extensos grupamentos humanos estão expostos a seus efeitos, ocupacionalmente, não só no meio urbano, em algumas indústrias (como de tintas, de manufatura de instrumentos científicos, medidores elétricos, certos tipos de lâmpadas e substâncias de uso agrícola) e no setor de serviços, como na Odontologia. No meio rural, é extensivamente empregado no extrativismo do ouro, numa proporção de 2:1, o que vale dizer que, para a produção oficial anual brasileira deste minério, consomem-se duas toneladas de mercúrio.

A partir destas bases, procede-se, na Universidade de Brasília (Gonçalves & Ferrari, 1988), a investigação de campo sobre a intoxicação ocupacionalmente induzida por mercúrio em garimpos do Centro-Oeste. A metodologia proposta é, portanto, a Epidemiologia Genética, por permitir, como se viu, a caracterização do evento pesquisado segundo a ação dos fatores ligados ao hospedeiro, agente e meio. No estudo do primeiro, além dos procedimentos habitualmente pertinentes (exame clínico, dosagem do elemento em sangue periférico e pêlos), toma-se, como indicador de ação genética, a frequência de micronúcleos em indivíduos expostos, familiares e controles; o hospedeiro, quando investigado a nível do coletivo, gera informações de interesse da Saúde Ocupacional, particularmente da Dermatologia Ocupacional. O estudo do

agente relaciona-se com sua atuação na contaminação ambiental local (pois uma de suas mais graves decorrências é contaminar, depositar-se e difundir-se na fauna e flora), completando, assim, processo circular cumulativo altamente danoso.

### Hanseníase

Sua gravidade como problema de Saúde Pública em nosso meio é das mais ubíquas, considerando os já conhecidos indicadores de sua magnitude, transcendência e vulnerabilidade (Gonçalves, 1987). As medidas para seu controle têm se revelado de baixa resolutividade e, neste contexto, questão cardinal a se considerar consiste no dimensionamento adequado da constitucionalidade em suas bases etiopatogênicas.

Trata-se de conceito já assumido pioneiramente por Danielssen & Boeck (1884), no século passado, ao afirmarem que a doença é hereditária. Mitsuda (1923) observou resistência natural em indivíduos inoculados com suspensão de bacilos de Hansen: tratava-se da reação positiva ao inócuo, caracterizada por nódulo, muitas vezes ulcerado, no local da injeção. *Seu discípulo, Hayashi (...) revendo, treze anos depois, os doentes testados por Mitsuda, pôde verificar evolução favorável naqueles que tinham tido reação lepromínica positiva, ao contrário dos lepromino-negativos ...* (Bechelli & Curban, 1987). Rotberg (1937), ao formular a teoria da margem anérgica, explicitou um fator de resistência natural responsável pelo fenômeno. Terencio de Las Aguas (1970), a respeito, afirma textualmente: *É indubitável que fatores genéticos de resistência ou predisposição expliquem por que, de um número de pessoas expostas ao contágio em iguais condições, só um pequeno contrai a enfermidade. A dificuldade em demonstrar tais fatores genéticos faz com que se tenha que se basear em estudos indiretos, valorizando uma série de dados epidemiológicos e estudos complementares que dão valor ao papel que pode representar a genética na lepra: o meio familiar, a lepra conjugal, a lepra em gêmeos, os grupos sanguíneos, os dermatóglifos e a lisozima.* Beiguelman (1969), de igual sorte, afirma: *As esporádicas incursões de geneticistas no campo da epidemiologia das moléstias infecciosas têm visado, predominantemente, à procura de explicações sobre a manutenção de alguns polimorfismos genéticos, aparentemente neutros uns, adaptativos outros, e não à investigação sistemática dos eventuais componentes genéticos que interferem na causação de susceptibilidade ou da resistência a infecções específicas. Excepcionalmente em relação à lepra, talvez pelas situações insólitas que*

*envolve, várias outras linhas de investigação foram tentadas com intensidade variável, ao lado dos trabalhos que traduzem a preocupação da busca de efeitos pleiotrópicos de alguns marcadores genéticos. Entre aquelas, podem ser citadas a análise da distribuição familiar das reações precoce e tardia à lepromina, investigação "in vitro" da resistência da lepra, investigação da herdabilidade da predisposição à lepra pelo estudo de gêmeos, análise de genealogias que incluem doentes de lepra, estudo de características relacionadas à fertilidade destes doentes e análise de diversas questões de epidemiologia que propiciam conclusões de origem genética.*

Frente a tais constatações, procedeu-se a estudo dermatoglífico de grupos de hansenianos, de ambos os sexos, portadores da forma indeterminada da doença, pareados com controles normais por sexo, faixa etária, cor e ancestralidade, com vistas à geração de possível função discriminante linear que viesse a permitir a detecção de grupos de risco e, em decorrência, a identificação precoce de portadores da doença, em suas sucessivas fases (infecção, doença subclínica, doença manifesta) (Gonçalves et al, 1988). Os procedimentos clínicos e laboratoriais foram efetivados no hospital "Lauro de Sousa Lima", Bauru, SP. Os dados dermatoglíficos foram coletados e quantificados segundo técnicas padronizadas e processados no Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista, campus de Botucatu. A comparação entre os dois vetores de médias para investigação de duas populações distintas foi realizada através de estatística  $T^2$  de Hotelling, considerando-se o conjunto de nove variáveis dermatoglíficas quantitativas, estudadas em 49 doentes (25 homens e 24 mulheres) e respectivos controles sadios pareados. Além de se constatar que as características da casuística são compatíveis com o aceito em nosso meio para faixa etária, sexo e ancestralidade, as médias e coeficientes de variação das variáveis dermatoglíficas revelaram homogeneidade das distribuições correspondentes; os testes efetuados revelaram  $F=2.385$  e  $2.439$ , para sexo masculino e feminino, respectivamente, em níveis descritivos de  $0,062$  e  $0,061$ . Aparentemente, os valores de  $p$  superiores a  $5\%$  indicariam que os dermatóglifos não teriam se revelado instrumento suficientemente adequado para discriminação entre as duas populações em estudo. Não obstante, a situação observada caracteriza um "erro não-diferencial de classificação", dado que a imprecisão que tal instrumento encerra atua tanto sobre o grupo dos doentes como dos não-doentes e, no dizer de Rothman (1986), (...) *é incorreto rechaçar estudos epidemiológicos simplesmente porque encerrem esse tipo de "erro", pois uma*

*estimativa do efeito sem o erro de classificação seria ainda maior, i. e., os valores de p, menores.*

De fato, investigação recente em Epidemiologia Genética de Shields et al (1987), analisando 269 immanidades contendo 552 indivíduos afetados de um isolado na Papua-Nova Guiné, confirmou a hipótese genética de uma suscetibilidade constitucional à doença, de natureza não-imunológica.

### **Esquizofrenia**

Tomada em termos globais, constitui um dos problemas médicos mais importantes, comparável, em sua extensão, na atualidade, em alguns locais, só com as enfermidades neoplásicas e as cardiovasculares, apresentando uma prevalência que varia de 1,5 a 4,2 por mil habitantes. Quase certamente, há mais esquizofrênicos fora que dentro dos hospitais e, sem dúvida, calcula-se que, em qualquer momento, de cada quatro leitos hospitalares, um está ocupado por doente esquizofrênico. A Associação Psiquiátrica Americana define esquizofrenia como um grupo de desordens que se manifesta por distúrbios específicos do comportamento, humor e pensamento. Estes são caracterizados por alteração da formação de conceito, a qual pode levar a falsas interpretações da realidade, e, às vezes, a idéias delirantes e alucinações que, freqüentemente, parecem ser psicologicamente autoprotetoras. As mudanças de humor incluem ambivalência, respostas emocionais inadequadas e perda da empatia com os outros (Gonçalves & Gonçalves, 1986).

Se discussões consistentes existem em torno do conceito clínico da esquizofrenia, maior ainda é a multiplicidade das evidências e entendimentos sobre sua etiologia e fisiopatologia (Boatman & Szurek 1974).

Inumeráveis teorias foram aventadas para explicar a síndrome de esquizofrenia, mas quase todas foram postas de lado, após fruírem um período favorável. A maioria foi parcial ou fragmentária, propondo-se talvez a explicar todos os fenômenos clínicos, mas, de fato, baseados em séries limitadas de observações, ignorando o resto (Wing, 1978).

Nesta pluralidade de fatores intervenientes, Bucher & Terzis (1980) distinguem *globalmente dois campos etiológicos, que recebem a preferência dos pesquisadores em função das premissas e interesses de cada um. De um lado, temos a abordagem que se orienta mais nas ciências exatas, nas áreas de bioquímica, da neurofisiologia e da genética; de outro, os que se inspiram das ciências humanas. Aqui se destacam principalmente quatro dimensões: a família e sua influência, com ênfase na aprendizagem ou na*

*comunicação; o social (p. ex., a noção de "papel social") e os conflitos interpessoais; a análise dos conflitos e a problemática existencial do esquizofrênico.*

Mais especificamente, em termos de hereditariedade, Becker (1968) sistematiza o que se poderia considerar como princípios básicos:

1) Um grande problema que se coloca a respeito é o já discutido fato de que não há uma concordância sobre o conceito da esquizofrenia e se ela envolve ou não fatos diferentes sob a mesma nomenclatura. Responde o autor ser esta exatamente uma razão importante pela qual os geneticistas devem se dedicar ao estudo deste agravo.

2) Do ponto de vista mais estritamente genético, a grande dificuldade existente a respeito é o fato de que é possível trabalhar apenas com o fenótipo esquizofrenia e não seu genótipo. Excluindo ou incluindo os grupos marginais, as psicopatias atípicas e pouco claras, os casos isolados e as psicopatias esquizóides, poder-se-iam obter cifras mendelianas; porém tais manipulações se baseiam essencialmente no fenótipo e, portanto, são especulativas.

3) É de se esperar que o conceito de hereditariedade contra ambiente esteja definitivamente superado ou substituído pelo reconhecimento de uma combinação e interação de fatores ambientais e hereditários. Tal esclarecimento é, sem dúvida, bastante difícil, dado que o ambiente não é apenas um fator controlável ou homogêneo e que só há poucos anos começou-se a penetrar definitivamente nas bases dos mecanismos de heranças.

De fato, recentemente, Cleninger (1987) refere que técnicas de análise multivariada permitiram a derivação de indicadores multifatoriais de antecedentes tanto biológicos quanto sociais da moléstia, ao mesmo tempo que avanços consistentes na análise segregacional e no poder dos testes de associação com marcadores de DNA confirmaram a presença presuntiva de loci maiores que influenciam uma suscetibilidade específica.

---

*In an attempt to contribute to a better understanding of the identity of Genetic Epidemiology, we review its conception, its field of influence, its appropriate methods and techniques and, at last, some of its applications. Genetic Epidemiology involves the study of genetic factors acting on diseases and on their*

*environmental interactions. These includes two major areas: a descriptive one, related to the distribution of such conditions in families and populations, to the epidemiologic surveillance and to the study of determinants; and another characterized by intervention, which is related to preventive measures. Because of the difficulty in considering all possible situations, especial attention is given to review some converging epidemiological and genetical methods and techniques. Among them, we stress the case studies on lab methodologies, as dermatoglyphics, and on quantitative procedures, as path analysis. Some studies are taken as examples for application, since they have been object of research in our country: leprosy, hydrargyrisism and schizophrenia.*

#### AGRADECIMENTOS

Embora toda e qualquer responsabilidade por eventuais impropriedades ou lacunas seja unicamente dos autores, é de se registrar o agradecimento aos colegas do Laboratório de Genética Médica da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, em particular a Professora Dra. Iris Ferrari e o Professor Paulo Cesar França, pela oportunidade de discussão de muitas das questões aqui tratadas

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. ANDERSON, T. W. — *An introduction to multivariate statistical analysis*. New York, John Wiley & Sons, inc. 374, p., 1958.
02. BECHELLI, L. M. & CURBAN, G. V. — *Compêndio de dermatologia*. São Paulo, Atheneu, 1987.
03. BECKER, P. E. — *Genética Humana*. Barcelona, Toray Ediciones. Vol. IV, 1968.
04. BEIGUELMAN, B. — Hereditariedade e lepra. *Tese de livre-docência*, Departamento de Genética e Matemática Aplicada à Biologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP — USP), 1969.
05. BOATMAN, J. J. & SZUREK, S. A. — Un estudio clínico sobre esquizofrenia infantil. In JACKSON, D. — *Etiología de la esquizofrenia*. Buenos Aires, Amarrortu, 29-42, 1974.

06. BUCHER, R. E. & TERZIS, A. — Ordem de nascimento e relacionamento fraterno de pacientes esquizofrênicos. *Arq. neuro-psiq.* 38 (1):53-64, 1980.
07. CEDERLOF, R. — *The method of twins in epidemiological studies on chronic disease*. Stockholm, Departament of Environmental Hygiene, National Institute of Health, 1966.
08. CLENINGER, C. R. — Genetic principles and methods in high-risk studies of schizophrenia. *Schizophr Bull* 13 (3):515-523, 1987.
09. CROCCI, A. J. — Problemas de classificação em uma de várias populações. Estudo da probabilidade de má classificação baseado na função discriminante linear. *Dissertação de Mestrado em Bioestatística, FMRP — USP, 1983.*
10. CURI, P. R.; PADOVANI, C. R.; NUNES, J. R. & MENDES, A. A. — Técnicas estatísticas em experimentos zootécnicos; exemplificação em medidas estruturais de coelhos. *Científica* 10 (1): 15-23, 1982.
11. GODOI, C. R. M. — *Análise estatística multidimensional*. I Simpósio de Estatística Aplicada à Experimentação — ESALQ-USP, Piracicaba, 187p., 1985.
12. GONÇALVES, A. — Genética em Medicina: metodologia eficiente na arte-ciência. *Rev. HC EM USP.* 30 (6): 463-465, 1975.
14. GONÇALVES, A. & FERRARI, I. — Epidemiologia e Genética: uma abordagem tentativa. *Ciência e Cultura* 34 (11): 1454 — 1457, 1982.
15. GONÇALVES, A. & FERRARI, I. — Agentes químicos e biológicos e teratogenia. *Rev. Bras. Saúde Ocup.* 39 (10): 32-35, 1982b.
16. GONÇALVES, A. & FERRARI, I. — Epidemiologia genética do hidrargirismo em atividades extrativistas no Centro-Oeste. *Manuscrito*, Disciplina de Genética Médica, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, 1988.
17. GONÇALVES, A. & GONÇALVES, N. N. S. — Esquizofrenia: Um conceito e uma realidade controversos. *J. bras. Psiq.* 32 (5): 312-322, 1983.
18. GONÇALVES, A. & GONÇALVES, N. N. S. — Dermatoglifos: principais conceituações e aplicações. *An. bras. Dermatol.* 59 (4): 173-186, 1984.
19. GONÇALVES, A.; RIBEIRO, M. A. C. L., OPROMOLLA, D. A.; PADOVANI, C. R.; GONÇALVES, N. N. S., BELINE, J. & CONSORTE, J. — Geração de função discriminante linear em dermatoglifos para detecção de grupos de risco em hanseníase. *An. bras. Dermatol.* 63 (5): 395-400, 1988.
20. HORN, N. & MORTON, N. E. — Genetic epidemiology in Menkes disease. *Genet. epidemiol.* 3 (4): 225-230, 1986.
21. KALTER, H. & WARKANY, J. — Congenital Malformations — etiological factors and their role in prevention. *N. Engl. J. Med.* 308 (8): 424-430, 1983.
22. KANAMORI, M.; MORTON, N. E.; FUJIKI, K. & KONDO, K. — Genetic epidemiology of Duchenne muscular dystrophy in Japan: Classical segregation analysis. *Genet. Epidemiol.* 4 (6): 425 — 32, 1987.

23. KHOURY, M. J.; BEATY, T. H. & COMEN, B. H. — The interface of Genetics and Epidemiology, *J. chron Dis.* 39 (12): 963 — 978, 1986.
24. LILENFELD, A. M. — Problems and areas in genetic — epidemiological field studies, *An New York Acad Sci*: 797 — 805, 1971.
25. McKUSICK, V. A. — *Mendelian inheritance in man*. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1983.
26. MORRISON, D. F. — *Multivariate Statistical Methods*. Tokyo, McGraw-Hill Kogabusha, Ltd, 415p., 1976.
27. MORTON, N. G. — Some aspects of the Genetic Epidemiology of common diseases, *Proceed. Symp. on Gene-Envirom. Interact. in Common Dis*. Japan Medical Research Foundation, Tokyo, 1976.
28. MUTCHINICK, O. & LISKER, R. — Estudios sobre mutagenesis ambiental. Registro de malformaciones congénitas, *Gaceta Méd. Mex.* 116 (4): 177-180, 1980.
29. NEEL, J. V. & SCHULL, W. J. — *Human Heredity*. Chicago, Ill.: University of Chicago Press, 1954.
30. NEGRILLO, B. G. & PERRE, M. A. — *Métodos multivariados e aplicações*. II Simpósio de Estatística Aplicada à Experimentação Agrícola, Uel-Londrina, 91 P. 1987.
31. NOMURA, S. — *Epidemiology of Minamata Disease*. Study Group of Minamata Disease, Kumamoto University, Japan, 1968.
32. OPAS (ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE) — *Prevenção e controle de enfermidades genéticas e os defeitos congênitos*. Washington, publicação científica no. 460, 1984.
33. RAO, D. C.; VOGLER, G. P.; BOERCKI, I. B.; PROVINCE, M. A. & RUSSELL, J. M. — Robustness of path analysis of family resemblance against derivations from multivariate normality, *Hum hered* 37: 107-112, 1987.
34. ROTBERG, A. — Some aspects of immunity in leprosy: their importance in epidemiology, pathogenesis and classification of forms of the disease. *Rev. bras. leprol.* 5: 45-97, 1937.
35. ROTHMAN, K. L. — *Modern Epidemiology*. Boston, Little Brown, 1986.
36. SCHULL, W. J. & WEISS, K. M. — Genetic epidemiology: four strategies. *Epidemiol Rev.* 2: 1-18, 1980.
37. SHIELDS, E. D.; RUSSEL, D. A. & PERICAK-VANCE, Epidemiology of the susceptibility to leprosy. *J. Clin. Invest.* 79 (4): 1139-43, 1987.
38. SUSSER, M. & SUSSER, E. — Indicators and design in genetic epidemiology: separating heredity and environment. *Rev. Epidém, et Santé Publ.* 35: 54-77, 1987.
39. TERCENIO DE LAS AGUAS, J. — Genética en lepra. *In Congr. Ibero Latino-Amer. Dermatol.* VI., Barcelona, 1967.
40. WHO (WORLD HEALTH ORGANIZATION) — *Environmental Health Criteria 1: Mercury*. Geneva, 1976.
41. WING, J. K. — Clinical concepts of schizophrenia. In Wing, J. K. *Schizophrenia: towards a new synthesis*. London, Academic Press, 89-116, 1987.