

## CAPÍTULO 4. O ESTUDO DE CARACTERES QUALITATIVOS EM GÊMEOS

A investigação de um caráter qualitativo em gêmeos baseia-se na análise da proporção de gêmeos MZ e DZ nos quais apenas um dos elementos de cada par manifesta esse caráter (*pares discordantes*) e de gêmeos em que isso não ocorre (*pares concordantes*). Ela se baseia, também, no princípio de que, excetuando as anomalias relacionadas à gestação e ao nascimento, os gêmeos podem representar a população geral, isto é, a frequência de um caráter observado em gêmeos não difere daquela observada nos indivíduos da população geral.

Se o caráter qualitativo que é objeto de estudo for freqüente na população, ter-se-á, numa amostra de gêmeos colhida aleatoriamente, que os pares MZ e DZ concordantes incluirão tanto aqueles em que os dois elementos exibem o caráter em estudo (++) quanto aqueles em que ambos não o manifestam (--). Se, entretanto, o caráter for raro, como é o caso de numerosas doenças constitucionais e degenerativas, a amostra de gêmeos será averiguada a partir de indivíduos que manifestam esse caráter, isto é, por intermédio de *propósitos*, também chamados de *casos índice* ou *casos probantes*. Em outras palavras, quando o caráter é raro, os pares concordantes incluem apenas aqueles em que esse caráter se manifesta em ambos os elementos de cada par (++) , visto que os pares sem o caráter em estudo (--) não são averiguados.

Visto que a amostra de gêmeos é colhida aleatoriamente para o estudo de caracteres freqüentes, não haverá, nesse caso, distorções de averiguação, o que poderá ocorrer no estudo de caracteres raros. Para corrigir as distorções de averiguação nos dados a respeito de gêmeos com caracteres qualitativos raros, como é o caso de doenças, Allen (1970) recomendou que, nos levantamentos feitos em registros hospitalares, se leve em conta a proporção de pares concordantes averiguados independentemente (I), isto é, aqueles em que os dois elementos do par foram registrados independentemente, diferenciando-os, assim, dos concordantes em que apenas um único elemento do par apareceu no registro (U). Chamando de D a proporção dos pares discordantes, tem-se, segundo Allen (1970), que a proporção corrigida de propósitos concordantes é obtida a partir de

$$C = \frac{2I + U}{2I + U + D}$$

Allen (1970) também demonstrou que para não haver distorções em relação à proporção de pares de gêmeos concordantes, basta calcular

$$CP = \frac{2I + U}{2I + U + 2D}$$

onde CP designa a *concordância de pares*.

Para exemplificar, consideremos que em um levantamento feito nos registros de um hospital tivessem sido encontrados 4 pares MZ concordantes em relação a uma anomalia, tendo sido ambos examinados ( $I = 4$ ), enquanto que 32 MZ foram concordantes, mas apenas um tivesse sido examinado ( $U = 32$ ). Suponhamos, ainda, que nos registros desse hospital, tivessem sido encontrados 20 pares MZ discordantes em relação à anomalia ( $D = 20$ ). Nesse caso, estimaríamos que a proporção de concordância de propósitos em 66,7% e a de concordância de pares (CP) como sendo de 50%, pois  $C = 0,666\dots$  e  $CP = 0,5$ .

Por serem os pares MZ geneticamente idênticos, pode-se inferir que, neles, a proporção de concordantes em relação a um caráter qualitativo, será tanto maior quanto menor for a participação do ambiente na expressão desse caráter. É por isso que, se um caráter depender, fundamentalmente, do genótipo, 100% dos pares MZ serão classificados como concordantes. Assim, por exemplo, por ser a determinação dos grupos sanguíneos eritrocitários dos sistemas ABO, Rh, MNSs e outros, praticamente não influenciada pelo ambiente, os pares MZ são sempre concordantes em relação aos grupos desses sistemas sanguíneos.

À medida que aumenta a participação do ambiente na manifestação de um caráter, a concordância nos pares MZ diminui. É o caso, por exemplo, do lábio leporino associado ou não ao palato fendido, e da luxação congênita do quadril. Quando essas alterações são investigadas em gêmeos MZ nota-se uma proporção de concordância ao redor de 40% em relação a cada uma delas, porque a influência de fatores do ambiente na manifestação de ambas tem importância relevante.

A constatação de que a maioria ou a totalidade dos pares MZ é concordante em relação a um caráter qualitativo, entretanto, não é, por si só, condição suficiente para enfatizar a importância do genótipo na sua manifestação. Realmente, se um caráter

dependem de fatores do ambiente que agem sobre a maior parte da população, uma alta proporção de gêmeos MZ será concordante, simplesmente porque o caráter em estudo é manifestado pela maioria dos indivíduos que compõem a população estudada. Em vista disso, para demonstrar que o genótipo tem importância na manifestação de um caráter qualitativo é necessário provar que a proporção de pares concordantes em relação a esse caráter é significativamente maior nos pares MZ do que nos DZ, os quais, do mesmo modo que os irmãos gerados sucessivamente possuem, em média, metade dos genes em comum. *Evidentemente, se o caráter qualitativo depender do sexo ou da idade, os pares monozigóticos e dizigóticos a serem comparados deverão ser do mesmo sexo e pertencerem ao mesmo grupo etário.*

Para exemplificar, consideremos um estudo de gêmeos sobre sarampo, uma doença infantil que já foi muito freqüente, no qual se observou concordância em 96 dentre 98 pares MZ (98 %) e em 76 dentre 81 pares DZ (94 %). Apesar da alta proporção de concordância da manifestação do sarampo nos gêmeos MZ, esses dados não são suficientes para permitir a aceitação da hipótese de que o genótipo individual é importante para a manifestação dessa infecção, porque essa proporção também foi alta nos pares DZ e não diferiu significativamente daquela observada nos pares MZ ( $\chi^2 = 2,015$ ; G.L.= 1;  $0,10 < P < 0,20$ ).

Na literatura pertinente são numerosos os trabalhos em que as proporções de concordância de caracteres qualitativos verificadas em pares MZ e DZ serviram para o cálculo de um índice arbitrário (H), proposto por Holzinger (1929), e que foi denominado de *índice de herdabilidade de Holzinger*. Se simbolizarmos as proporções de concordância nos pares MZ e nos pares DZ por  $C_{MZ}$  e  $C_{DZ}$ , respectivamente, o índice de herdabilidade de Holzinger será calculado por intermédio de

$$H = \frac{C_{MZ} - C_{DZ}}{1 - C_{DZ}}$$

Para ilustrar a aplicação dessa fórmula, suponhamos uma reação serológica de etiologia desconhecida, que é positiva em 40% dos indivíduos e negativa nos restantes, independentemente do sexo e da faixa etária dos indivíduos. Se um pesquisador estiver interessado em investigar, por intermédio do estudo de gêmeos, se essa reação depende ou não de um componente genético importante, ele não terá necessidade de procurar indivíduos que apresentam reação positiva que possuem um irmão gêmeo, porque o caráter

em estudo é freqüente na população. Bastará pesquisar a reação serológica em questão em uma amostra de gêmeos coletada aleatoriamente, na qual a zigosidade será investigada para a classificação dos pares em MZ e DZ.

Consideremos que a amostra de gêmeos coletada incluiu 90 pares e que, dentre eles, 38 eram MZ e 52 DZ. Se os gêmeos MZ mostrarem 95% de concordância quanto à presença (++) ou ausência (--) da reação serológica, enquanto os DZ apresentarem 40% de concordância (++) e 60% de discordância (+-), o índice de herdabilidade de Holzinger será igual a 0,875 ou 87,5%, porque  $H = \frac{0,95 - 0,60}{1 - 0,60} = 0,875$ . Se a reação serológica em estudo mostrasse concordância igual a 100% nos pares MZ, o índice de herdabilidade de Holzinger dessa reação seria igual a 1 ou 100%, qualquer que fosse a proporção de dizigóticos concordantes (evidentemente menor que 100%), pois  $H = \frac{1 - x}{1 - x}$  é igual a 1 ou 100%.

Exemplifiquemos, agora, com um caráter raro. Consideremos que, ao investigar uma série grande de casos de estenose pilórica, um pesquisador tivesse encontrado 20 que possuíam um irmão gêmeo MZ e 30 que possuíam um irmão gêmeo DZ. Se a proporção de pares concordantes quanto à estenose pilórica fosse 65% nos pares MZ e de apenas 3% nos DZ, o pesquisador pode concluir que a estenose pilórica é uma malformação que depende de um componente genético importante para a sua manifestação, porque a proporção de concordância dessa alteração é significativamente mais alta nos gêmeos MZ do que nos DZ. Por outro lado, esses dados também sugerem que é grande a influência de fatores do ambiente para a manifestação da estenose pilórica, visto que 35% dos pares MZ foram discordantes no que diz respeito a essa alteração. Com base nesses dados, o índice de herdabilidade de Holzinger para a estenose pilórica pode estimado em 0,639 ou 63,9% porque  $H = \frac{0,65 - 0,03}{1 - 0,03} = 0,639$ .

Apesar de sua ampla utilização em Genética Humana, o índice de herdabilidade de Holzinger recebeu críticas negativas, por ser um índice completamente arbitrário. Visto que os gêmeos podem fornecer subsídios importantes a respeito da participação genotípica em doenças que não são monogênicas, vários autores se empenharam na criação de um método mais elaborado para estimar a participação desse componente. Esse método parte do

princípio de que essas doenças podem ser encaradas como um caráter de variação *quase-contínua* (Grüneberg, 1951,1952). Em outras palavras, a predisposição ou vulnerabilidade para a manifestação da doença teria, por hipótese, distribuição normal, mas a doença somente se manifestaria a partir de um determinado limiar. Com base nesse modelo, Falconer (1965) deu grande avanço metodológico para poder avaliar a herdabilidade de doenças a partir de estudos de consangüíneos de pacientes. O método de Falconer foi melhorado por Edwards (1969) e, posteriormente, Smith (1970, 1972,1974) dedicou-se à sua aplicação aos gêmeos.

A aceitação do modelo de variação quase-contínua para as doenças permite interpretar a proporção de concordância como correspondente a um coeficiente de correlação de predisposição à doença entre parentes, no caso entre gêmeos. Mas, para estimar esse coeficiente de correlação é necessário saber não apenas a proporção de concordância, mas, também, a freqüência da doença na população. A tabela 1.4, adaptada de Smith (1974) serve para mostrar como se estima esse coeficiente de correlação. Assim, por exemplo, suponhamos que a freqüência de uma doença na população seja 5 por 10.000, isto é, 0,0005 e que a porcentagem de concordância dos gêmeos com seus propósitos seja 40% ou 0,400 nos pares MZ e 3,8% ou 0,038 nos pares DZ. Nesse caso, a tabela 1.4 nos permitirá estimar em 0,9 o coeficiente de correlação de predisposição da doença nos pares MZ e em 0,5 nos pares DZ.

Por corresponderem a coeficientes de correlação intraclassa obtidos para caracteres quantitativos, vários autores consideraram plausível aplicar os coeficiente de correlação obtidos para os caracteres qualitativos na fórmula proposta de Holzinger para o cálculo da “herdabilidade” de caracteres quantitativos, isto é,  $\frac{r_{MZ} - r_{DZ}}{1 - r_{DZ}}$ . Assim, os dados de nosso exemplo serviriam para estimar a “herdabilidade” da doença estudada em  $\frac{0,9 - 0,5}{1 - 0,5} = 0,8$ . Evidentemente, existem autores, como Smith (1974), que se opõem à utilização dessa fórmula porque, como já foi explicitado no capítulo anterior, ela não permite estimar a herdabilidade propriamente dita.

Tabela 1.4 Taxa de concordância dos propósitos em relação à frequência do caráter na população e ao coeficiente de correlação de predisposição à doença entre os gêmeos.

F r e q ü ê n c i a n a p o p u l a ç ã o										
r	0,0001	0,0005	0,001	0,005	0,01	0,05	0,10	0,20	0,50	0,80
0,1	0,001	0,002	0,003	0,011	0,019	0,074	0,133	0,241	0,532	0,810
0,2	0,002	0,004	0,007	0,021	0,034	0,105	0,172	0,284	0,564	0,821
0,3	0,004	0,010	0,014	0,037	0,055	0,143	0,216	0,331	0,597	0,833
0,4	0,009	0,020	0,028	0,062	0,086	0,188	0,266	0,381	0,631	0,845
0,5	0,018	0,038	0,051	0,098	0,129	0,244	0,324	0,436	0,667	0,859
0,6	0,036	0,070	0,090	0,151	0,187	0,310	0,390	0,496	0,705	0,874
0,7	0,070	0,125	0,152	0,226	0,266	0,392	0,468	0,565	0,747	0,891
0,8	0,138	0,221	0,255	0,336	0,376	0,495	0,563	0,645	0,795	0,911
0,9	0,291	0,400	0,434	0,507	0,542	0,637	0,689	0,750	0,857	0,937
0,95	0,459	0,558	0,585	0,642	0,670	0,742	0,779	0,823	0,899	0,956
0,99	0,736	0,789	0,789	0,841	0,845	0,885	0,898	0,922	0,957	0,981

Do exposto pode-se concluir, pois, que, os estudos de gêmeos também são ótimos para demonstrar que um caráter qualitativo depende de um componente genético importante, porque, nesse caso, é suficiente provar que a proporção de pares concordantes quanto a esse caráter é significativamente maior nos gêmeos MZ do que nos DZ. Já os resultados de todos os tratamentos dos dados, feitos posteriormente, visando ao cálculo da herdabilidade por intermédio do estudo de gêmeos serão sempre pouco precisos.

## REFERÊNCIAS

- Allen, G. Models of proband concordance rates for twins in clinical series. *Acta Genet. Med. Gemellol.* 19: 146-149, 1970.
- Edwards, J. H. Familial predisposition in man. *Br. Med. Bull.* 25: 58-64, 1969.
- Falconer, D.S. *Introduction to Quantitative Genetics*. Oliver and Boyd, Edimburgh, 1960.
- Falconer, D. S. The heritability to certain diseases estimated from the incidences among relatives. *Ann. Hum. Genet.* 29: 51-76, 1965.
- Grüneberg, H. Genetical studies on the skeleton of the mouse. *Proc. Roy. Soc. B* 138: 437-451, 1951.
- Grüneberg, H. Genetical studies on the skeleton of the mouse. IV. Quasi-continuous variations. *J. Genet.* 51: 95-114, 1952.
- Holzinger, K. J. The relative effect of nature and nurture influences on twin differences. *J. Educ. Psychol.* 20: 241-248, 1929.
- Mather, K. & Jinks, J.L. *Introdução à Genética Biométrica*. Traduzido por F.A. Moura Duarte, F. M. Sene, H. A. Rothschild, R. B. Lôbo, N. Mortari & A. P. Schlindwein. Sociedade Brasileira de Genética, Ribeirão Preto, SP, Brasil, 1984.
- Newman, H.H., Freeman, F.N. & Holzinger, K.J. *Twins, a study of heredity and environment*. Univ. Chicago Press, 1937.
- Smith, C. Heritability of liability and concordance in monozygous twins. *Ann. Hum. Genet.* 34: 85-91, 1970.
- Smith, C. Correlation in liability among relatives and concordance in twins. *Hum. Hered.* 22:97-101, 1972.
- Smith, C. Concordance in twins: methods and interpretations. *Am. J. Hum. Genet.* 26: 454, 1974.