

À

Dértia,

minha meiga e encantadora esposa,
com todo o meu amor.

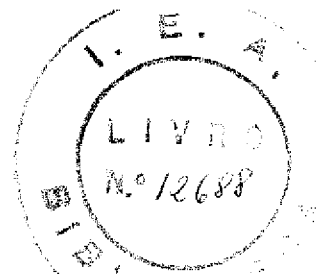
A Silvia Regina, Ademar e Belini Augusto ,
meus filhos.

À memória de meus pais, Bellini e Castora.

A meus irmãos Newton, Moacir, Paulo, Lineu,
Jose Domiciano e Luci, suas esposas e ~~fa-~~
lhos.

A meus amigos.

Ao bom e generoso povo capixaba.



INDICE

I. AGRADECIMENTOS	9
II • INTRODUÇÃO « 0 . . »	13
III. PESQUISAS EM ÁREAS RADIOATIVAS	18
111.1 - Pesquisas em Animais	20
111.2 - Minas de Urânio e Pontes Radioativas	21
111.3 - Cancer e Leuce	
111.4 - Malformações Congênitas	25
111,6 - Pesquisas no Brasil	29
IV. ANÁLISE E DISCUSSÃO DO MATERIAL E MÉTODOS.	31
IV.1 - A <u>Região</u> Analisada	32
IV.1,1 - A Escolha, das Áreas de Estudo.	34
IV,1,2 - As Localidades Estudadas	35
IV.2 - Metodologia <u>da</u> Ohtencão de Dado^s	36
IV,2,1 - Constância na Obtenção de Dados	38
IV.2,2 ~ O Problema do Diagnóstico	39
IV.2.3 - O Controle da Obtenç ão de Dados.....	40

IV, 4 - Metodologia de Análise do Dados »
IV.4.1 - Conceito de Carga Genética
IV.4.2 - O Método de Morton, Crow e Muller
IV.4.3 - O Método de Ferreira-Maia e Freire-Maia.... •
IV.4.4 - As Variantes de MCM e FM
IV.4.5 - O Modelo de Regressão Múltipla
V. ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS FATORES DE RESOLUÇÃO
V.1 - A Dose Cumulativa *
V.2 - O Número de Indivíduos
V.3 - O Número de Características
V.4 - A Coleta de Informação
V.5 - As Populações Controles
V.6 - Os Níveis de Endocruzamento
V.7 - Outras Informações
VI. ANÁLISE DO EFEITO DO ENDOCRUZAMENTO PELO MODELO LOGOÍSTICO
VI.1 - Carga Genética e Grupo Étnico
VI.1.1 - Excluindo os Estrangeiros
VI.1.2 - Incluindo os Estrangeiros
VI.2 - Carga Genética e Radioatividade Natural
VI.2.1 - Excluindo os Estrangeiros
VI.2.2 - Incluindo os Estrangeiros
VI.3 - Dano Expresso na Classe Controle (F = 0)

VII. ANÁLISE DA MORTALIDADE E DA MORBIDADE PELO |OD|LO DA RE-

"VXXa X o oocü{££0 o o e ' o o o o o o o « B « o o o « i i » « a o i » o f i « o o a i » o o o o * # « e < o «	95
VXX # 2 - "os RO SU-X-fccí(3-0 S a o o * 6 c o o c « o < > < > S 0 9 o < > o » o o « o o 0 » o o < r o c » 0	96

VIII. CARGA GENÉTICA E E^IOATIVIDAJB NATURAL° DISCUSSÃO 109

VIII.1 - <u>Carga</u> Genética Não Relacionada à <u>Radioatividade</u>	110
VIII.1.1 - Endocruzamentos Materno e Paterno ..	111
VIII.1.2 - Endocruzamento do Zigoto o	114
"VXXI * X# 2 • X — ¹ GrS £) CclÇ 00 S « a o a o c o o o a o a o o o o a a c ~ X 4"	
VIII.1,2.2 - Abortos	116
VIII.1.2.3 - Natimortos e Mortalidade Pré-	
VIII.1.2.4 - Mortalidades PÓs-Natal e	
VIII.1.2.5 - Anomalias	119
VIII.1.2.6 - Proporção Sexual	121
VIII.1.2.7 - Esterilidade e Infertilidade.	122
VIII.1.2.8 - Anormalidades em Geral	122
VIII.1.3 - Mutacional ou Segregacional?	123
VIII.2 - <u>Efeito</u> da I^di_oativi_dade_ Najtural	124
VIII.2.1 - Uma Visão Comparativa	124
VIII.2.2 - Carga Genética, uma Medida Indireta.	129
VIII.2.2.1 - Natimortalidade	131
VIII.2.2.2 - Mortalidades PÓs-Natal e	
T O £ £ X 6 * o 9 « o e a s 0 o c » 0 0 « « * * » a o < »	13 3
VIII.2.2.3 - Mutacional ou Segregacional?,	133

VIII.2.3 - Uma Medida "Direta."	134
VIII.2.3.1 - Proporção Sexual	135
VIII,2,3»2 - Abortos	136
VIII.2.3.3 - Mortalidade Infantil	139
VIII.-2.4 - Uma Hipótese de Trabalho	139
VIII»2.5 - O Homem: Um Caso Especial	141
IX, UMA TENTATIVA DE SÍNTESE E DA CONCLUSÃO	144
IX»1 - A Hipótese de Trabalho	146
XI. GENERAL SUMMARY.	158
XII« SISIIIOG"IIA.IPIÁ.	152

I. ÂG-RADEC IM3NI OS

Este é, na realidade, um trabalho de uma grande equipe.

Resultou do esforço e da colaboração de um grande número de pessoas. Na realidade, milhares de pessoas, incluídas aqui as famílias que amavelmente nos receberam em seus lares e pacientemente e com espírito de colaboração foram entrevistadas.

É impossível um agradecimento pessoal a todos os que, de uma forma ou de outra, uns mais, outros menos, colaboraram para a boa realização deste trabalho. Apenas alguns, os que julgo terem tido maior oportunidade de cooperar e que realmente cooperaram, são aqui mencionados. Meu agradecimento muito sincero e muito cordial é* extensivo a todos, no entanto.

É um prazer poder aproveitar mais esta oportunidade para externar um reconhecimento ao Professor Dr. Newton Freire-Maia, pela maravilhosa experiência que foi trabalhar em permanente contacto com ele durante cerca de 10 anos. A orientação, o estímulo e a colaboração que ele sempre me deu, a paciência com que ele guiou meus primeiros e demorados passos nos fascinantes caminhos da pesquisa científica, as lições que permanentemente dele venho recebendo sobre um verdadeiro amor à ciência e à verdade, sua dedicação (realmente integral) à docência e à "pesquisa, sua camaradagem e seu espírito de equipe, sua enorme capacidade de fazer amigos, sua sinceridade, sua bondade, sua honestidade, seu idealismo - como agradecer tudo isso a quem tudo me deu, provavelmente até mesmo sem sentir que me estava dando um tesouro?

A fase de coleta de dados foi realizada quando eu era Pes-

qáisador junto ao Laboratório de Genética Humana (atual Departamento de Genética) da Universidade Federal do Paraná. A excelente experiência que obtive nesse que é o maior centro de pesquisas de Genética Humana da América Latina (no dizer de F.A. Sáez) foi, sem dúvida, um fator de fundamental importância, principalmente no cuidadoso e metódico delineamento do plano de obtenção de dados.

A Comissão Nacional de Energia Nuclear financiou grande parte do projeto, incluindo toda a fase de coleta de dados. O Prof. Carlos Chagas foi o supervisor geral dos projetos brasileiros de estudos em áreas com altos níveis de radioatividade natural, e os Profs. F.X. Eoser e Th. I. Cullen, além de me prestarem vários esclarecimentos, forneceram-me seus dados sobre níveis de radioatividade natural das localidades estudadas.

A Fundação Serviço Especial de Saúde Pública prestou eficiente colaboração, quer cedendo-me uma sala e todas as facilidades de sua Diretoria Regional em Vitória, quer cedendo-me ainda os meios de transporte e motoristas utilizados na fase de coleta de dados. Cabe aqui um registro especial à dedicação e interesse sempre demonstrados pelo Dr. Josó Chaves, Chefe da Diretoria Regional da FSESP no Espírito Santo. Sua colaboração foi realmente inestimável e amigável.

O Departamento Estadual de Saúde do Espírito Santo cedeu-me várias de suas funcionárias, que trabalharam como Entrevistadoras. Foi uma colaboração igualmente indispensável, pois somente elas possuíam algumas das qualidades necessárias para uma obtenção de dados com fidelidade, e sem distorções. Cabe, aqui, também, um registro especial a essas Entrevistadoras, Therezinha Guilherme, Maria do Carmo Moraes Costa, Cleusa Bassetti, Lúcia Bacellar, Joselda de Carvalho, Jacy Rodrigues, Judith da Silva, Emmerich, e Alcina Rozemberg, bem como aos motoristas Attilio Neves Pimentel e Nelson Rodrigues, estes da FSESP. Durante vários meses trabalharam comigo, demonstrando sempre elevado senso de responsabilidade, enorme dedicação, e grande eficiência.

O Departamento Nacional de Endemias Rurais cedeu-me temporariamente um jipe para o trabalho de campo, solucionando um problema de emergência, com a falta de condução a certa altura da coleta de dados.

A Comissão de Genética Humana da Sociedade Brasileira de Genética discutiu e aprovou meus planos de pesquisa, o que me deu uma tranquilidade e uma segurança confortadoras para a realização do projeto.

Já-agora na fase de análise dos dados, prestou-me valiosa colaboração o Centro de Cálculo Numérico da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, o qual me cedeu parte de suas instalações nas quais, durante meses, trabalhei com uma equipe na codificação dos resultados. Essa equipe, trabalhando sob minha constante supervisão era constituída pelos então Acadêmicos de Engenharia: Ivan Jelinek Kantor, Fernando Shiosaki, Giuseppe Palmisano, István Simon, José Carlos Paes, José Messias de Oliveira Eilho, Takassi Tashiro, Orishio Kumavama, e Ricardo Villarroel.

O Centro Regional de Pesquisas Educacionais "Prof. Queiroz Eilho"¹⁵, graças principalmente à colaboração da Prof.ª Lybia Bruno e sua equipe, ficou responsável pela perfuração e verificação dos cartões usados no computador.

Os Profs. Newton Freire-Maia, Lysandro Santos Lima, Amylcar G. Gigante, e Israil Cat, além de eu próprio, constituíram a Comissão mixta de geneticistas, clínicos e pediatra, encarregada de classificar as anomalias de acordo com um provável ou improvável componente genético importante em sua etiologia.

A programação e análise dos dados foi realizada, com grande eficiência, pelo Prof. Henrique Krieger e pelo Dr. Ivan Jelinek Kantor, tendo sido utilizados os computadores do Instituto de Física da Universidade de São Paulo e do Centro de Cálculo Numérico da Escola Politécnica da mesma Universidade. Sou particularmente grato ao Prof. Krieger, pela excelente colaboração prestada e pela assessoria

era problemática de análise de regressão múltipla, assunto em que se especializou sob orientação do Prof. Newton E. Morton.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) propiciou os recursos financeiros necessários à análise dos dados.

Os Colegas, Estagiário e Funcionários do Departamento de Genética, da Faculdade de Ciências Médicas e Biológicas de Botucatu, mantêm um clima sadio de franca amizade, compreensão e boa vontade para a realização de trabalho científico e atividades docentes. São eles os Professores Luiz Edmundo de Magalhães, Dértia Villalba Freire-Maia, Jehud Bortolozzi, Wilham Jorge, Élton Rodrigues Silva e Edmundo Jose de Lucca; o Acadêmico Aguinaldo Gonçalves e os Funcionários Angelina J. Spernega, Carmem Helena Mamede, Pedro G. Faulin, Antônio G. Monteiro, Cleuza J. Faulin, Hermínio Seraphim, Hélio Listoni e Nilton O. Razera. Agradeço particularmente às Srtas Angelina J. Spernega e Carmem Helena Mamede, pelos serviços datilográficos deste trabalho, e sou grato ainda ao Acadêmico Aguinaldo Gonçalves, estagiário do Departamento, pela tradução inglesa do Sumário Geral ao Sr. J.P.S. Mulford, Chefe, e aos funcionários da Seção de Documentação Científica, pela reprodução fotográfica das figuras; à Srtã Sueli Serra, Secretária do Departamento de Pedagogia, pela colaboração nos trabalhos datilográficos ao Sr. José Carlos C. Carreira, Encarregado, e aos demais funcionários da Oficina Gráfica, que imprimiu este trabalho.

Finalmente, uma citação particular e comovida ao bom, hospitaleiro e generoso povo das localidades estudadas, sem cuja colaboração amiga este trabalho jamais teria sido realizado.

À parte dos Agradecimentos, porém intimamente ligado a eles, um preito de amor e carinho por minha esposa Dértia, compreensiva, dedicada, companheira, colaboradora, e incentivadora.

À Dértia dedico este trabalho. Que ela, sem dúvida, compartilhará com a maior alegria de nossa vida; nossos filhos.

II. INTRODUÇÃO

"Man's most precious trust is his genetic heritage, upon which must depend the health and orderly development of future generations".

World Health Organization(1957) ^{1º0}

O estudo do efeito genético das radiações pode ser e realmente tem sido abordado sob vários aspectos, uma vez que envolve uma série enorme de diferentes problemas, muitos dos quais ainda não estão solucionados, senão parcialmente.

As numerosas informações obtidas nesse campo, principalmente nos últimos vinte anos, levaram sistematicamente às mesmas conclusões básicas, ou seja, as radiações produzem mutação e qualquer dose de radiação é potencialmente mutagênica. Parece razoável se concluir, portanto, que a radioatividade natural se constitui em um elemento (provavelmente de certa importância) na evolução dos seres vivos, incluindo o homem. Essa conclusão envolve naturalmente o reconhecimento de que os níveis relativamente baixos de radioatividade natural são potencialmente mutagênicos, e portanto potencialmente deletérios.

Infelizmente, no entanto, existe um ponto de vista que ainda não é admitido por algumas autoridades responsáveis. Tendo em vista que, em alguns países, a "dose genética significativa" é inferior à irradiação natural média, já se concluiu, por exemplo, que "a ra-

diophotographio n'exposo à aucun danger gonetiquo" (Gornoz-Rieux, 70

Gervois, Fournier, Spy o Sorgoant, 1962). Com baso nosso parocor, ja so afirmou que "la radiophotographie systómatiquo du thorax, pra tiquóo solon los régios proconisóos par la Commission, no comporta pas do risque gonetiquo ou sons.tiq.uo pour la santo publique", ou -quo "lo depistago radiophotographiquo doa maladies. du thorax n'offro au cun dangor et doit otro gónoraliso sons rostriction", ou ainda quo "la radiophotographie du thorax.., n'offre aucun dangor pour los pa? sonnos oxaminoes, notanmont pour los onfants d'âgo scolaire et los adolescents" (Commission do la Radiologie et doo Exame ns Systómati-quos, 1960¹⁰),

É verdade quo as investigações levadas a efeito até agora não puderam demonstrar, do maneira categórica, uma relação direta entro radioatividade natural, de um lado, o mortalidade ou norbida-do, de outro, embora alguma evidencias a esse respeito já tenham sido obtidas» Baturalnor.to 6 muito difícil obter-se uma demonstra - ção direta o indiscutível desse toòricavionto predito efeito, DG SEIO porque a frequência do mutação espontânea por geração 6 muito "alta" para quo pudesse sor explicada exclusivamente pola radioatividade qa 183

bionto (ver discussão do assunto eri von Borstol, 1969 , con res - salva d sua obsorcação evidontononto exagerada do quo "background ra diation will net account for the crigin of spontaneous mutations").

O problema 6 da maior complexidade, e, evidentemente, tam- bón ó da maior importância, não aporias teórica, nas inclusive práti ca, A carga do mutações existente nas populações humanas não pede ser encarada apenas sob o aspecto de uri importante problema cientí- fico nos estudos da evolução do hciaom., Ela representa sofrimento o dor, em escala humana (faliorto, 1970¹⁰), Embora o estudo desse pro bloma seja altamente conploso, sua importância faz com que sejam do sejávois Desço investigações que no máximo poderão levar a conclu - soes a scron acoitas doim.ro de certos limites o con as devidas res- salvas ,

Embora já sejam conhecidos os efeitos biológicos de altas doses de radiação, comparativamente pouco se pode concluir com segurança a respeito dos efeitos da exposição intermitente do homem a níveis de radiação relativamente baixos. Vários trabalhos foram realizados, por exemplo, a respeito da análise genética da descendência de médicos e técnicos profissionalmente expostos à radiação (Mach e Lawrence, 1953¹⁰³; Crow, 1955¹⁰¹; Tanaka e Okhura, 1958¹⁷⁵; Kitabatake, 1960¹⁴⁴; Schull, 1963¹⁵³; Freire-Maia, Eroiro-Maia e Quelce-Salgado, 1965¹⁵; revisão em Leonard, 1968¹⁶¹), mas os resultados obtidos não são muito claros e nem sempre são concordantes (ver análise crítica em Soltsor, 1959¹⁶¹).

82

A análise da radioatividade natural (Kastner, 1968¹⁶⁹) e o principalmente dos altos níveis existentes em certas áreas do globo e de seus possíveis efeitos biológicos tem se constituído, por conseguinte, em um campo de estudos bastante promissores. Isso se deve principalmente ao fato de que esses estudos podem envolver populações relativamente grandes que, durante gerações, não apenas estiveram expostas a uma dose externa acima da média geral, mas também os tiveram sujeitas a uma dose interna, através da absorção e inalação de radioelementos. Algumas poucas áreas no mundo parecem especialmente indicadas para esses tipos de estudos (Gopal-Ayengar, 1957^{7A}; World Health Organization, 1959^{2,91}), sendo que algumas delas estão localizadas no Brasil (Roser e Cullen, 1952¹⁴²).

O estudo das populações que vivem em áreas com altos níveis de radioatividade natural, a par de sua importância, no entanto, uma enorme complexidade (Stevenson, 1958¹⁶⁹ e World Health Organization, 1959¹⁹¹). Basta dizer que o desenvolvimento do método mais indicado para essa situação (o método prospectivo) representaria um projeto de longo prazo (digamos, de 10 a 20 anos), o emprego de uma equipe especializada e bem treinada, e o gasto de uma verba considerável. E, no entanto, ainda se poderia chegar a resultados conclusivos,

Ha vários anos era opinião geral entre os geneticistas humanos "brasileiros (eu inclusive) que um projeto prospectivo não deveria (e mesmo dificilmente poderia) ser realizado no Brasil» Era ainda nossa opinião que um projeto retrospectivo, embora apresentando uma serie de deficiências "bem conhecidas o embora pudesse levava resultados inconclusivos, poderia o deveria ser realizado. Além disso, se bom planejado o executado, muitas das deficiências inerentes ao método poderiam ser minimizadas, o a experiência ganha com sua execução poderia ser de grande importância no planejamento de um eventual projeto prospectivo. Mais ainda: acreditávamos que, além do seu aspecto "radioativo", o projeto retrospectivo poderia trazer algumas contribuições interessantes no campo da genética de populações humanas, contribuições essas que estão, direta ou indiretamente, ligadas ao problema do efeito genético das radiações. A realização de um projeto retrospectivo nos pareceu, portanto, perfeitamente justificada.

O pouco conhecimento que temos sobre os efeitos genéticos das radiações em populações humanas, conhecimento esse obtido mais através de inferências teóricas do que ~~efe~~ situações reais (ver Crow, 1957¹ e Ereira-Maia, 1957² por exemplo), fez suspeitar que dificilmente seriam detectadas as mutações induzidas pelos altos níveis de radioatividade natural. Nenhuma conclusão prévia, no entanto, poderia ser tirada, na base exclusiva desses conhecimentos teóricos. A obtenção e análise de dados reais, embora so constituindo um trabalho que apresentava uma serie de dificuldades a serem vencidas, o embora envolvendo a possibilidade de levar a resultados inconclusivos, parecia ser a mais promissora via do ataque ao problema. Na realidade, várias investigações (algumas das quais serão aqui rapidamente mencionadas) já foram ou estão sendo realizadas, com o intuito de estudar o efeito da radioatividade natural em seres humanos.

Muitos pesquisadores estão conscientes (como é o meu ca

so) de que urra série de fatores pode perturbar ou viciar os resultados e as possíveis conclusões. No entanto, provavelmente todos estamos de acordo em que, num campo de tamanha importância teórica e prática, é preferível se chegar a resultados sujeitos a algumas críticas, e a conclusões a serem aceitas dentro de certos limites, do que não se obter informação alguma.

III. PESQUISAS EM ÁBEAS RADIOATIVAS

"Populations under chronic radiation must be studied both for their own interest and to predict the genetic consequences of increasing levels of radiation".

111
N.E. Morton (1961)

A revisão que será feita, conquanto rápida por força das circunstâncias, é relativamente completa e atualizada(*).

Como se verá, envolve diversos trabalhos realizados em diferentes regiões do mundo, tentando correlacionar os níveis de radioatividade natural com a ocorrência do câncer (em geral, ou tipos específicos), leucemia, malformações congênitas (em geral, ou específicas), distúrbios neuro-vegetativos, proporção sexual, mortalidade, e desenvolvimento físico, além de outras características. Algumas experiências com animais serão também mencionadas.

(*) Para tanto, empreendemos uma verdadeira "caçada" bibliográfica, fazendo consultas a revistas e índices bibliográficos, e inclusive utilizando-nos de serviços especializados, tais como o "Medlars Search Request", da "National Library of Medicine" (USA), a Biblioteca Regional de Medicina da Organização Pan-Americana da Saúde (São Paulo), o "Science Information Exchange", da "Smithsonian Institution" (USA).

O leitor interessado nas pesquisas com plantas poderá consultar os trabalhos de Mistry, Gopal-Ayengar e Bharathan (1965)^{10^}, Mericle e Mericle (1965)¹⁰⁷ e Eao (1966)¹³⁸. Sobre o assunto Mericle e Mericle têm uma expressão "bastante motivadora": "...exposure leveis from natural terrestrial radiation can be of potential genetic and ecology importance to bighly radiosensitive plant populations," Aliás grande número de trabalhos tem sido publicado sobre radioecologia, o que pode ser verificado pelas listas de bibliografias selecionadas (ELement, 1962⁸³, 1965⁸⁶, 1966⁸⁷).

Naturalmente, não está no oscôpo do presente trabalho discutir os vários resultados obtidos, alguns deles contraditórios; outros sujeitos a severas críticas quanto à metodologia, à analiso, o à conclusão; todos provavelmente sujeitos a explicações alternati - vas ou complementares. O que se pretendo aqui é apenas dar uma vi - são gorai do problema, mostrando qual o tipo de análise que tem si - do usado.

Tanto quanto soja do meu conhecimento, até hoje nenhuma pesquisa foi realizada com o objetivo de estudar a carga genética atuando em populações humanas que vivem em áreas com altos níveis de radioatividade natural. Nom nenhum outro trabalho foi realizado com um sentido epidemiológico tão profundo o amplo, cobrindo uma popula - ção tão grande numa coleta de dados, "in loco", especialmente plane - jada para tal fim, o, portanto, com todos os cuidados devidos. Nem nenhuma outra pesquisa considerou, como aqui so faz, as variáveis concomitantes que podem afetar e distorcer os resultados. Nossas ca - dições, o presente trabalho parece ser único.

Por esse motivo, a revisão aqui apresentada é de cunho ge - ral, abarcando o maior número possível de pesquisas sobre efeitos das radiações naturais, sem descer a pormenores de cada caso.

111,1 - Pesciisag em Animais

9

Blaylock, Auerbach e Nelson (1964) estudaram larvas do Chironomus tontans coletadas em uma área natural tornada radioativa artificialmente (dejetos do Laboratório Nacional de Oak Ridge), tendo concluído que "chronic low-level irradiation from radioactive waste was increasing the variability of chromosomal aberrations without significantly increasing the frequency",

76

G-runeberg (1964) analisou uma série de características em ratos que habitam, uma região com altos níveis de radioatividade natural no sul da Índia, não tendo encontrado nenhuma evidência de efeito genético. Sua conclusão final: "Whereas our findings thus give no positive indication of genetic damage to the rats living on the strip, they do not rule out the possibility of induced mutations lurking beyond the reach of our method". Posteriormente, foi publicado um trabalho mais completo (Grttneberg, Bains, Berry, Riles, Smith e Weiss, 1966), e a mesma conclusão foi tirada: "...there is no evidence for significant differences between irradiated and control populations for the characters investigated" (medições dentárias e esqueléticas, variações esqueléticas não-métricas, fertilidade e mortalidade pré-natal)..

Interessantes pesquisas foram realizadas com culturas de paramécio e de drosófila submetidas a condições experimentais em que havia falta, de radiação natural, tendo sido constatadas diminuições significativas do desenvolvimento (Planei, Soleilhavoup, Blanc, Fontan e Ilxador, 1966; e Planei, Soleilhavoup, Giess e Tixador, 1969).

Relativamente ao experimento, portanto, a radiação natural funcionou, no nosso caso, como "alto" nível de radiação. Essas bem planejadas experiências levaram à seguinte conclusão principal: "les modifications de croissance que nous avons observées sont bien liées à l'absorption partielle des radiations ionisantes naturelles par

les dispositifs de protection et permet de conclure que ces radiations exercent, malgré leur très faible intensité, une action biologique de caractère apparemment favorable" (Planel, Soloilhavoup, Gloss e fixador, 1969¹³⁵),

III.2 - Minas do Urânio e Pontos Radioativos

Problemas ligados à toxicidade, danos, saúde e segurança em minas de urânio já foram devidamente analisados por vários autores, não cabendo aqui comentá-los. O leitor interessado poderá consultar Kamatn e Somasundaram (1958)⁸¹, . Simpson, Stewart, Yourt e Bioy (1959)⁸², Somayaji e Murthy (1962)⁸³ e o relatório sobre "Radiation Exposure of Uranium Minors", publicado em 19-67? o qual contém 1300 páginas de depoimentos e referências (Ajpu Ooper, 1968).

Um dos primeiros estudos sobre o efeito da radioatividade natural em seres humanos foi realizado entre os operários das minas de urânio da região de Schneeberg (Alemanha) e Joachimsthal (Tchecoslováquia). Fazendo uma revisão crítica dos dados até então obtidos,

101 %
Lorenz (1944)⁸⁴ chegou à conclusão de que cerca de 50% dos mineiros morriam de carcinoma dos pulmões, o radônio parece ser a principal (porém não a única) causa dessa tão alta frequência.

No Canadá, a mortalidade por câncer não é um problema evidente entre os operários das minas de urânio (Cipriani, 1955⁸⁵). Isso foi explicado, pelo menos em parte, pelo fato de que em geral os mineiros não trabalham nas minas durante muito tempo, as condições de trabalho nas minas são boas, e não existem comunidades estáveis nas vizinhanças das minas.

Uma investigação realizada sobre as condições de saúde dos trabalhadores em casas do tipo das fontes de radioatividade natu-

ral de Tskhaltubo revelou uma elevada frequência de problemas de caráter neuro-vegetativo, tais como vertigens, dores de cabeça, indolência, rápida fadigabilidade, e sono diurno, além de insônia noturna« Aqueles fenômenos eram mais evidentes durante as horas de trabalho, decrescendo depois gradualmente, tendo sido considerados como devidos a pequenas doses de radônio em combinações com altas temperaturas e umidade (Khubutiya, Eurashvili, Kahauridza, Khavtasi e Kahuliya, 1962⁸³).

Estudando a causa de morte de um grupo de mineiros do urânio nos Estados Unidos, Wagoner, Archer, Carroll, Holaday e Lawrence (1964)

encontraram um aumento de dez vezes na frequência esperada de câncer do aparelho respiratório. Com a exclusão da idade, fumo, herança, erros de diagnóstico, e outros, os autores foram levados à conclusão de que a evidência obtida "implicates airborne radiation in the genesis of this increase in respiratory cancer".

17

Numa revisão recente sobre o assunto, Cooper (1968) concluiu enfaticamente haver "an association between the underground mining of uranium and an increased incidence of lung cancer", Considerou ainda como altamente provável que os principais fatores etiológicos sejam o radônio e seus derivados, podendo outros fatores (principalmente o cigarro) agir sinergisticamente ou como co-carcinogênicos.

Realizando estudos citogenéticos numa área da Áustria em que há fontes térmicas radioativas, Eisner, Pohl-Rüling e Pohl (1971)

encontraram uma sugestão de aumento de aberrações cromossômicas nos trabalhadores do centro de tratamento (balneário), que é o local de maior nível de radiação.

Além desses estudos feitos na espécie humana, é interessante mencionar ainda aqui o trabalho realizado por Kraus (1957) na região dos depósitos uraníferos de Katanga, onde encontrou algumas anormalidades em miriápodos, tendo concluído ser "... very pro-

bable, "but in no way certain, that damage exists here as a consequence of the natural radioactivity of the sub-soil".

111,3 - gânger e_ Leucemia

Bugher e life ad (1958)¹ fizeram um estudo de sete anos sobre a ocorrência de tumores ósseos malignos nos Estados Unidos, tendo concluído que "there is no indication that background radiation exposure has any bearing whatever on the incidence of this category of neoplasm".

Analizando os resultados preliminares de um estudo sobre a correlação entre fatores ambientais o frequência do câncer no Con
96

dado de Washington, Lawrence o Chen (1959) observaram que "the relatively small number of higher background readings seemed to fall in line with election districts showing the elevated cancer rates as calculated by the biometricians".

A existência de uma relação linear entre frequência do câncer o doso do radiação somente se justificaria, segundo Blum (1959)² como uma tentativa do primeira aproximação. Segundo elo, haveria uma inflexão ascendente nas baixas frequências do câncer, de modo que estimativas baseadas, na extrapolação linear tenderiam a minimizar o efeito do aumento da dose. Segundo Blum, "there is no justification for assigning a "safe" upper limit for environmental ionizing radiation as regards the genesis of cancer".

Analizando os atestados de óbitos da região de West Devon, Inglaterra, Allen-Price (1960) verificou que os dados obtidos concordavam com a hipótese de que "cancer in this area is indissolubly connected with water-supplies", tendo sugerido a possibilidade do que "the radioactivity of the water may be a factor of importance",

No entanto, observou que os dados eram insuficientes para uma conclusão definitiva, o assunto foi retomado por Abbatt, Lakey e Matliias (1960)**", os quais confirmaram que "some waters are highly radioactive in this area", mas também consideraram seus dados ainda insuficientes "to allow a satisfactory statistical analysis".

Armstrong (1954)^p relacionou vários trabalhos realizados na Inglaterra, País de Gales, França e Holanda, mostrando uma associação entre frequência de mortes por câncer e características do solo e, especificamente, elementos do solo (para uma revisão geral do assunto, ver também Armstrong, 1962[^]). Usando os mais modernos métodos de análise e estudando uma área cuidadosamente selecionada na

5

Islândia, no entanto, Armstrong (1964) chegou à conclusão de que "there are no consistent and significant differences in the element contents of plant and water samples from stomach cancer and control farms". O complexo problema é discutido devidamente em seu trabalho, que conclui admitindo a possibilidade de outras possíveis conexões entre solo o câncer, tais como "organic compounds, radionuclides, or pathogenic organisms".

159

Segall (1964) realizou um estudo sobre mortalidade por leucemia e radioatividade natural nos estados de Maine, New Hampshire e Vermont, tendo concluído que "no statistically significant association was observed between mortality from leukemia and radiogeological category". No entanto, admitiu que seus dados não rejeitavam inteiramente a hipótese de que a mortalidade por leucemia possa variar de acordo com a radioatividade natural, pois, concluiu: "It seems unlikely that such a hypothesis could be adequately tested in the United States where geographic variation in background radiation is relatively small".

Um projeto de estudos está presentemente sendo realizado pelo Serviço de Saúde Pública dos Estados Unidos em uma área abrangendo quatro estados (Wisconsin, Minnesota, Illinois e Iowa), em

que ocorrera relativamente altas concentrações de radium na água, Uma das finalidades do projeto é estudar a frequência de câncer ósseo. Análises preliminares não haviam revelado excesso aparente de mortes por câncer ósseo na área. em estudo (Samuels, 1964¹⁰).

189

Willey (1964)" não encontrou qualquer evidência que pudesse correlacionar a radioatividade natural em Cornwall (Inglaterra), com níveis de até dez vezes a media nacional, e a taxa local do leucemia.

1.3.3 Congênitas

Analizando os certificados de nascimento o atestados do morto no Estado de Nova York (excluindo a cidade do mesmo nome), e classificando os municípios do acordo com a presença provável ou improvável do altos níveis do radioatividade natural, Gentry, Parldiurs
50

e Bulin (1959)¹¹ constatarem uma maior incidência de malformações congênitas na área provável, Com exceção do mongolismo, que apresentou incidência igual, a frequência de malformações congênitas foi sistematicamente maior, na área provável, para cada tipo de malformação. Agrupados os condados do Estado em seis regiões geográficas, mais uma vez foram constatadas frequências consistentemente maiores nas localidades prováveis. Seleccionadas algumas localidades com altas e com baixas taxas de malformação, foi realizada uma pesquisa, epidemiológica local, tendo os autores chegado à conclusão de que fatores tais como radiação usada com finalidade médica, rubéola, condições sócio-econômicas e consanguinidade, dentre outros, não poderiam explicar as diferenças nas taxas de malformação. Concluíram então: "It would appear desirable to consider radiation as a causal agent¹¹.

Usando dados relativos aos estados dos Estados Unidos e a vários outros países do mundo, obtidos através do "Vital Statistics of the U.S." e do "United Nations Demographic Yearbook", o admitindo quo a radioatividade natural seja inteiramente produzida pela radiação cósmica, Wesley (1960¹⁸⁷ \ v. também 1960¹⁸³) pretendeu ter encontrado uma correlação positiva entre incidência de malformação congênita e radioatividade natural. Infelizmente, o autor nem sequer levou em conta a possibilidade de que diversos fatores poderiam explicar, pelo menos em parte (mas provavelmente a grande parte), das diferenças encontradas. Uma violenta crítica a esse trabalho foi publicada por Spiers, Burch, e Rood (1960).
166

Esses autores observaram, por exemplo, que uma demonstração de Wesley "is largely speculative", uma conclusão "has no observational support" e um cálculo (96% das malformações congênitas seriam causadas por radioatividade natural) "is as fallacious as it is misleading".

Usando também dados de estatística vital dos Estados Unidos, Kratchman e Grahm (1960) classificaram as frequências do morte por malformação congênita de acordo com o Condado e o Estado, e tentaram correlacioná-las com o ambiente geológico. Concluíram que as áreas com concentrações do material radioativo acima da média talvez apresentassem uma taxa de mortos por malformação congênita também acima da média. Esses autores estavam cientes da existência de uma série de fatores extrínsecos, e até mesmo consideraram seus dados "extremely tenuous". No entanto, acharam os resultados "sufficiently provocative to encourage more detailed investigations".

79

E realmente isso aconteceu, pois "provocaram" Henle (1960) a estudar, mais detalhadamente, o Condado de Benton, "Washington", o qual havia mostrado a maior incidência de mortes por malformação congênita, de acordo com o trabalho de Kratchman e Grahm (1960)⁹⁹. Considerando as variações nas taxas de nascimento, taxas de mortalidade e distribuição etária das populações, Henle (1960) concluiu que "the incidence of congenital malformation deaths was not higher for

Bonton County than for the United States".

Segall, MaeMahon e Hannigan (1964)¹⁰ estudaram áreas selecionadas dos Estados do Maine, New Hampshire e Vermont (USA), relativamente a trinta e duas categorias de malformações congênitas (sete sistemas principais), taxa de nascimentos vivos, e mortalidade fetal e infantil. Sua conclusão final foi a seguinte: "No evidence of consistently elevated rates for all malformations or of a consistent increase in risk with respect to any individual category of malformations. No differences found in births to residents of the high bedrock radioactivity area".

III.5 - Outras Pesquisas(»)

Usando dados de registro de batismo (para análise da proporção sexual ao nascimento e da mortalidade peri-natal), registro de morte (mortalidade), registro de casamento (consanguinidade), e registros municipais (causas de morte), Cianferrari, Serra, Morganti,

72

Gualandri, Bonino e Arena (1963) estudaram uma área, na Itália, em que os níveis de radioatividade natural são relativamente altos (cinco vezes o normal), comparando-a com uma área controle previamente escolhida. Os autores dessa investigação, embora não demonstrassem, admitiram que, relativamente às condições sócio-econômicas, as duas áreas eram semelhantes, tendo observado, porém, que a frequência de casamentos consanguíneos era maior na área controle. Os dados analisados não mostraram nenhuma diferença significativa na proporção sexual ao nascimento ("...non si dimostra alcuna differenza significativa). Proporção sexual, mortalidade, câncer, leucopenia, desenvolvimento físico, dermatoglifos, maneirismos e outras características normais.

tiva nella frequenza delle nascite maschili..."). Em relação à área controle, a área irradiada apresentou frequência significativamente "menor" de mortalidade precoce (natimortalidade + mortalidade no primeiro mês de vida)5 idade média de falecimento significativamente maiorj e frequência de mortes por câncer significativamente maior. Este ultimo problema, aliás, foi posteriormente reanalisado por Gian-
71

ferrari, Serra., Morganti, Gualandri e' Bonino (1962) , os quais confirmaram que "...the observed proportion of deaths from cancer is higher than the expected one in every age-group; however, the increase is significant only in the 61-80-year age-group", Todos esses resultados foram aceitos pelos autores italianos com as devidas cautelas e ressalvas.

Analizando os registros de nascimento e de morte de uma pequena aldeia, com altos níveis de radioatividade natural, na região de jáchymov, URSS, Marsálek, Míller e Kubát (1962) ^{1 0 ^} encontraram uma proporção sexual de 1:1, o que foi considerado "unusual".Hão foi encontrada evidência de efeito da radioatividade natural sobre a mortalidade infantil. A "alta" frequência de câncer do estômago (19;-) poderia levar á suspeita de um efeito deletério da radioatividade natural e especialmente da água usada na alimentação. No entanto, o número de casos encontrado é extremamente pequeno (4- em 21 autópsias), o que torna essa "suspeita" bastante frágil.

Analizando duas vilas na Ilha de Chilwa (Niasalândia),Téir
186

(1962) encontrou uma diferença marcante na contagem de glóbulos brancos, tendo concluído que "the cases of leucopaenia in the test village could be due to exposure to radiation".

Estudando uma possível- correlação entre mortalidade neo-na
7*5
tal e radioatividade natural, na realidade Grahn e Eratchman(1963) chegaram à conclusão de que o peso da evidência - histórica, experimental e clínica -, "strongly suggests that the reduced partial pressure of oxygen is responsible for the reduced fetal growth and subsequently increased neonatal death rate".

Novikov (1967) estudou duas aldeias na União Soviética e não encontrou evidências de efeito de pequenas concentrações de urânio na água sobre a saúde da população. Seus resultados não mostraram efeito na mortalidade infantil, proporção sexual, mortalidade por câncer e outros principais tipos de doenças, taxa de morbidade populacional por câncer e peso das crianças. Infelizmente, não consegui obter o trabalho original (publicado em russo), e o resumo que consultei é insuficiente para se julgar do mérito da pesquisa.

Estudando o desenvolvimento físico de recém-nascidos. de Pyatigorsk, Dubinsky (1969) concluiu que os altos níveis de radiação gama natural "had no unfavorable effect on the intrauterine development of foetus". O resumo, em inglês, contém apenas 3 linhas e não apresenta nenhuma outra informação.

2

Ahuja, Sharma e Ahuja (1971) estudaram dermoatoglifos, canhotismo, maneiras de se cruzarem os braços e se trançarem os dedos, e tipos de hélice e lóbulo da orelha, em uma amostra de 74 indivíduos do sexo masculino, em uma área radioativa, e 72 do mesmo sexo em área controle, no Estado de Kerala (Índia). "No significant differences could be demonstrated between the experimental and the control populations with respect to the frequencies of the traits under study" (Ahuja, Sharma e Ahuja, 1971).

III.6 - Pesquisas no Brasil

Na reunião de investigadores no campo do estudos em áreas com altos níveis de radioatividade natural, realizada, em 1961 no Rio de Janeiro, o Prof. Jesus S. Moure, da Universidade Federal do Paraná, apresentou algumas informações preliminares sobre a ocorrência de microcrustácea, micro-isópodos, o abelhas, na região de Guarapari.

Infelizmente, no entanto, o projeto não teve prosseguimento (Mouro, 1971, ¹³⁰ » pess.).

Estudando a frequência de cromossomos II que, em homozigose, afetam a viabilidade ou a esterilidade do *D. willistoni*, Toledo 181

Pilho (1963) não encontrou diferenças significativas entre os resultados obtidos em Guarapari (Espírito Santo) e os descritos por Pavan e cols., em áreas normais (Pavan, Cordeiro, Dobzhansky, Dobzhansky, Malogolowkin, Spassky e Wedel, 1951 / s Pavan e Knapp, 1954¹³⁰ 5 ver recente revisão em Pavan e da Cunha, 1967¹²⁹). A conclusão do autor foi que "pela presente amostra e pelo método usado, verifica-se que não foi possível detectar o efeito da radiação de fundo de Guarapari, em populações naturais de *Drosophila willistoni*".

Freire-Maia e Freire-Maia (1967)¹³¹ analisaram os dados obtidos pelo Departamento Estadual de Saúde do Espírito Santo, relativamente a mortalidade e outras estatísticas, tendo classificado 15 localidades em 3 grupos (Controle, Intermediário e Radioativo), de acordo com seus níveis médios de radioatividade natural. Em um total superior a 45.000 indivíduos em cada grupo, não foi encontrada menor proporção sexual no grupo Radioativo. As incidências de cegueira e surdo-mudez congênitas também não foram maiores no grupo radioativo do que nos demais. A área radioativa apresentou uma menor taxa de mortalidade (natimortalidade e mortalidade infantil) que as outras áreas.

Análises citogenéticas vêm sendo desenvolvidas por Barcinski e colaboradores em populações humanas expostas no Brasil a altos níveis de radioatividade natural. Os resultados preliminares (Barcinski, 20

Abreu, Kayath, Fonseca e de Almeida, 1972) não mostraram qualquer diferença significativa em relação à amostra de Araxá e Tapira. No grupo de Guarapari-Meáipe, no entanto, os dados obtidos mostraram um aumento considerável no número de anéis e dicêntricos, além de também significativo aumento nas aberrações do tipo "uma quebra", sugerindo fortemente a presença de contaminação interna".

IV. ANÁLISE E DISCUSSÃO DO MATERIAL E MÉTODOS

"... regression techniques provide not only the most powerful statistical tool but the most logical one in the analysis of data from consanguinity studies",

W.J. Schull (1961)¹⁵².

Embora já tenha sido apresentada anteriormente uma rápida visão geral do projeto (Ereire-Maia, 1961³⁴), e tenha sido feita uma discussão específica sobre a metodologia empregada (Ereire-Maia, 1969³⁶), o presente trabalho apresenta uma análise mais completa do assunto, revendo informações e, principalmente, acrescentando elementos novos»

Alem de uma descrição geral da região analisada e da metodologia de obtenção e análise dos dados, discutirei também uma série de fatores estranhos que poderiam alterar os resultados, ou pelo menos dificultar sua análise, tais como os problemas ligados à constância na obtenção de dados, o diagnóstico de anomalias e doenças, e outros»

Dentro da orientação de discutir, em linhas gerais, toda a problemática do projeto, analisarei ainda os possíveis erros e falácias e os fatores de resolução (estes, por conveniência, serão tratados em um capítulo à parte).

IV*1 — A Região Analisada

O Brasil apresenta dois tipos de áreas com altos níveis de radioatividade natural, produzidos por concentrações anormalmente elevadas de urânio e/ou tório em suas rochas e solo,

Um desses tipos é o chamado zona de areia monazítico,, no Estado do Espírito Santo, estimando-se geralmente em 20,000 o número de pessoas expostas. O outro tipo, a região de intrusivos vulcânicos, em Minas Gerais, tem uma densidade demográfica extremamente baixa (a região mais importante aí, Morro do Ferro, é completamente desabitada), Nessas condições, nosso projeto limitou-se ao estudo da primeira zona,

Essa região tem sido exaustivamente estudada pelos físicos nos últimos dez anos, não cabendo aqui, naturalmente, uma revisão do assunto, por extremamente vasto e apenas indiretamente ligado ao nosso projeto. Naturalmente, algumas considerações se fazem indispensáveis, nas o leitor interessado deverá consultar os diversos trabalhos de Roser, Cullen, Penna-Eranca, e colaboradores, catalogados na Bibliografia. Uma descrição dos aspectos geográficos da região foi

78

feita por Guerra (1957) e uma sinopse estatística de todo o Estado do Espírito Santo foi publicada recentemente pelo Instituto Brasileiro de Estatística (1970) •

80

A fim de medirem e mapearem o campo de radiação externa, Roser e Cullen utilizaram-se de uma combinação de câmara de ionização e cintilômetros portáteis (para detalhes, ver Roser e Cullen, 1958¹⁴, 1962¹⁵). Percorreram 6.000 km, desde o norte do Estado do Rio até o sul da Bahia, atravessando todo o Estado do Espírito Santo. Desta forma, conseguiram descobrir populações que vivem em áreas com altos níveis de radiação natural (em geral, 4-5 vezes o normal), e, ao mesmo tempo, populações controles (Roser e Cullen, 1962¹⁵)»

Em algumas localidades (principalmente Meaípe e Guarapari, justamente as mais radioativas), Eoser e colaboradores fizeram medições detalhadas em ruas, praias e edifícios. Utilizaram ainda dosímetros, para medida da dose diária de radiação recebida pelas pessoas, e filtros de ar, para estudo da contaminação atmosférica, além de análises do ar expirado» Esses resultados, se permitem, de um lado, uma avaliação mais precisa da exposição às radiações nessas localidades, por outro têm um alcance muito limitado, pois não podem ser extrapolados para as demais localidades incluídas em nosso projeto» De qualquer modo, alguns resultados não podem deixar de ser mencionados, pelo menos para que se enfatizem, mais uma vez, a complexidade do problema, e especialmente a grande variabilidade na exposição humana às radiações.

1» Em Guarapari, não se encontrou evidência de material contaminado nas casas mais primitivas, porém as casas mais modernas às vezes foram construídas com areia radioativa (a quantidade usada, no entanto, variou enormemente)» Os maiores níveis de radiação foram verificados nas praias, onde alguns "pontos quentes" mostraram níveis de até 2,0 mr/hr« Mas naturalmente os níveis detectados na Mibra, fábrica de separação da monazita, foram ainda mais elevados (4,00 r/hr). Os níveis médios de radioatividade no Espírito Santo variaram de 0,09 a 1,15 roentgen por ano (a dose anual para Nova York é de 0,09)« As duas principais ruas de Guarapari, densamente povoadas, apresentaram inúmeros "pontos quentes". As pessoas que utilizaram dosímetros receberam doses diárias de radiação que variaram de 0,01 até mais de 1,00 **mr/hx** (a maioria oscilou de 0,02 a 0,30). (Segundo Cullen e Eoser, 1963.²⁶)» Em Guarapari, a dose média anual foi calculada em 630 mr (Cullen, 1970²⁵),

2. Há alguma contaminação pelo tório nas pessoas examinadas em Guarapari, mas os resultados são ambíguos. As mulheres e as crianças pequenas devem receber as maiores doses, não se considerando, naturalmente os homens que trabalharam na Mibra ou em suas próxi-

midades? alguns comerciantes devem receber doses menores, e os pescadores, menores ainda, (Segundo Roser, Kegel, Hainberger, Cullen e Drew, 1964¹⁴⁶).

3» A região de areias monazíticas deve ter uma população de cerca de 20,000 pessoas expostas a níveis de radiação que variam de 0,03 a 1,00 mr/hr. Os níveis de radiação nas ruas de Guarapari variam de 0,1 a 0,2 mr/hr, e nas casas, até 0,6 mr/lir, enquanto em Meaipe sobem até 1,0 mr/hr (para comparação, cite-se que o mais alto nível de radiação natural relatado no mundo ocorre em Morro do Ferro, MG: 3,2 mr/hr), (Segundo Penna-Franca,, Almeida, Becker, Emmerich, Roser, Kegel, Hainsberger, Cullen, Petrow, Drew e Eisenhud, 1964¹³¹)*

4, Somente pequenas quantidades de alimentos são produzidas nas áreas radioativas, e, além disso, os resultados mostraram absorção biológica iránima (Penna-Franca e Freitas, 1963)» o que levou a um maior enfoque na análise dos efeitos da radiação externa (na outra grande região brasileira radioativa, especificamente em Araxá, a exposição deriva principalmente de alimentos contaminados, os quais podem apresentar níveis de até 100 vezes o normal). A água provém de montanhas próximas, e não da zona radioativa, (Segundo Cullen , 1970²⁵),

5, Os resultados preliminares da análise dos dosímetros revelaram que, em Guarapari, 30\$ dos indivíduos estavam expostos a doses de radiação que variavam de 400-600 mr/ano (64\$, de 200-800), sendo que 23\$ se expunham a doses superiores a 1,000 mr/ano, e alguns até mesmo a doses superiores a 2,000 mr/ano. (Segundo Cullen, 1965²

IV»1.1 — A Escolha das Áreas de Estudo

Como nosso interesse era estudar as populações que habitam as áreas com os mais altos níveis de radioatividade natural, a escolha dessas populações baseou-se nos dados fornecidos pelos físicos.

Através de vários contactos pessoais e da análise dos dados publicados pelos Profs» F. X, Eoser e I, L, Cullen, do Instituto de Física da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, pude seleccionar as áreas de estudo.

Usando ainda os dados físicos, e depois de ouvido o ponto de vista da Fundação Serviço Especial de Saúde Pública (Diretoria Regional do Espírito Santo), pude escolher algumas localidades, próximas às áreas irradiadas(*), e que serviriam de controle. Essa escolha se baseou unicamente em informações gerais sobre tamanho da população, nível sócio-econômico, assistência médica, constituição étnica,, etc, Nunca foi levada em consideração qualquer informação sobre mortalidade, morbidade, causas de morte, etc. Na realidade, somente depois de obtidos todos os nossos dados, é que procurámos conhecer algumas informações estatísticas obtidas pelo Departamento Estadual de Saúde do Espírito Santo (Freire-Maia e Freire-Maia, 1967^{4-1N}) «

IV.1,2 - As localidades Estudadas

A Fig.1 mostra as localidades estudadas» Por "localidade", entendemos as cidades ou vilas com suas áreas urbanas e suburbanas, mas excluindo sua área rural» Essa exclusão é justificada pelo fato de que não foram feitas medições radiométricas nas áreas rurais, de modo que não temos informações sobre seus níveis médios de radioatividade natural. Além disso, a obtenção de dados em área rural apresenta uma série de dificuldades materiais (que dificilmente poderiam ser contornadas ou vencidas), e as populações do campo e das cidades apresentam uma série de diferenças de vária ordem (socioeconómica,

(-X-) p., conveniência, chamaremos simplesmente de áreas (ou populações) "irradiadas" as áreas (ou populações) que vivem em áreas com altos níveis de radioatividade natural.

étnica, cultural,, etc,)).

Dentro dos limites da localidade, todos os esforços foram feitos para se entrevistarem todas as famílias ali residentes, inclusive procurando famílias que residiam em casas um pouco afastadas da zona suburbana, ou localizadas em locais de difícil acesso (Figs, 2/5)

IV.2 - Metodologia da Obtenção de Dados

Todos os dados foram obtidos através de visitas familiares, feitas por uma equipe de entrevistadoras, a maioria das quais pertence ao Departamento Estadual de Saúde do Espírito Santo, Embora tenhamos usado uma técnica própria, o método geral de entrevistas é o mesmo adotado pelo "National. Health Survey" dos Estados Unidos ("The Health Interview Survey")» Uma análise comparativa dessa técnica com 172'

outras usadas para obtenção de dados foi feita por Szklo (1969) • De acordo com Linder (citado por Szklo), as entrevistas se constituem na melhor maneira de se obterem dados sócio-econômicos e demográficos a respeito de problemas de saúde do indivíduo e das implicações da enfermidade sobre sua vida e sua família.

Nossas entrevistadoras foram previamente submetidas a intenso treinamento teórico e prático. O treinamento teórico consistia de explicações sobre a maneira de entrar em contacto com as pessoas, o modo de entrevistar, a correção de questionários contendo erros, a maneira de descobrir alguns erros, etc. Essa parte teórica foi sempre realizada na sala de reuniões da Fundação Serviço Especial de Saúde Publica, em Vitória (Fig«6)» A parte prática, consistindo de trabalho de campo, foi realizada nos arredores de Vitória* Consistia de várias fases. Em uma fase inicial, as entrevistadoras assistiam a entrevistas realizadas por mim» Posteriormente, as entrevistadoras eram divididas em grupos. Dentro de cada grupo, havia um revezamento

para a realização da entrevista, sempre sob rainha direta supervisão» Durante essa fase, às vezes uma entrevistadora fazia as perguntas e ela, e mais uma ou duas anotavam as respostas, que, mais tarde, no es critério da ESESP, eram conferidas, sendo anotados e corrigidos os erros.

Durante a fa.se de treinamento, algumas entrevistadoras foram dispensadas, por não preencherem os requisitos exigidos, tendo sido finalmente escolhidas as que melhor desempenho tiveram. Somente depois que julguei estarem as entrevistadoras escolhidas com um bom treinamento, e aptas a realizarem bem a coleta de dados, é que iniciámos o trabalho de campo na área que nos interessava.

Durante o treinamento, nos arredores de Vitória, tivemos oportunidade de testar um questionário previamente estudado. Como era de se esperar, várias modificações (para melhor) foram realizadas. Ao se iniciar a pesquisa, tínhamos plena convicção de que estávamos usando um questionário altamente eficiente, que seria manipulado por uma equipe bem preparada para realizar esse trabalho. Nas visitas familiares, as entrevistadoras liam as perguntas escritas no questionário, e, de acordo com as respostas, elas mesmas preenchiam o questionário. Na grande maioria das vezes, a principal pessoa entrevistada era a esposa ou o marido, o que dá razoável fidedignidade às respostas. Apenas algumas perguntas (relativas às condições da casa, grupo étnico do casal, e endereço) eram respondidas pela própria entrevistadora» Quando acontecia (raramente) que o informante noto sabia, dar uma resposta que a entrevistadora imaginava saber, ou então dava uma suposta informação incorreta, a entrevistadora anotava o que julgava estar certo., porem sempre especificando que se tratava de uma opinião sua., não da pessoa entrevistada.

IVV2-Í - Constância na Obtenção de Dados

Apesar de todos os meus esforços a fim de manter a mesma equipe durante todo o trabalho de campo, isso só foi possível parcialmente. Inicialmente, contei com três entrevistadoras. Cerca de um mes depois de iniciada a coleta de dados, uma entrevistadora adoeceu e teve que deixar a pesquisa. Preferi, então, aumentar a equipe, selecionando mais cinco entrevistadoras, todas pertencentes ao Centro de Saúde de Vitória. Pouco antes de se encerrar a fase de coleta de dados, uma outra entrevistadora (pertencente à primeira equipe) também se retirou da pesquisa. Naturalmente, essas alterações na equipe não eram desejáveis. No entanto, varias razões (que serão discutidas nas páginas seguintes) parecem indicar claramente que tais pequenas modificações não exerceram praticamente nenhum efeito na coleta de dados.

A manutenção da mesma equipe durante o trabalho de campo é importante a fim de se evitar variação no método de obtenção de dados. Se, no entanto, as entrevistadoras forem devidamente instruídas para evitarem, tanto quanto possível, qualquer contribuição pessoal subjetiva, ou seja, se as entrevistadoras forem especialmente treinadas a desenvolver um método objetivo de obtenção de dados, então qualquer mudança na equipe praticamente não terá significado algum. Isso foi exatamente o que fiz. A fim de ter uma idéia mais segura sobre a constância na coleta de dados, ao fim do trabalho de campo submeti as entrevistadoras a um questionário especial, com instruções severas para que dessem suas respostas individuais, cuidadosas e conscientemente. Uma das perguntas do questionário era a seguinte. "Durante o trabalho de campo, você entrevistou as pessoas da mesma maneira, ou você mudou o método de fazer as perguntas, ou a ênfase em algumas questões? Quais as mudanças que você fez?"» As respostas mostraram que nenhuma mudança, foi feita*

IY.2.2 .- O Problema do Diagnóstico

33

Em meu plano preliminar de pesquisas (Freire-Maia,1960), assim como no relatório de Frota-Pessoa (1959) « foi prevista, a organização de duas equipes básicas para obtenção de dados. Essas equipes trabalhariam conjuntamente, nas mesmas localidades, sob minha supervisão direta, e com a colaboração de mais um geneticista e uma secretária. Cada equipe básica consistiria de dois médicos (um pediatra e um clínico-geral) e duas assistentes sociais. Eventualmente, outros especialistas ou assistentes poderiam ser contratados, assim como um antropólogo social, no caso em que não fosse realizada, à parte, uma pesquisa sociológica, Esses planos infelizmente não puderam ser realizados.

Contei apenas, como já foi dito, com algumas entrevistadoras, Embora fossem bastante eficientes (algumas eram enfermeiras, outras assistentes sociais), naturalmente elas não tinham o treinamento e os conhecimentos necessários para darem diagnóstico, Ainda que elas tivessem o conhecimento necessário, no entanto, isso resolveria apenas parcialmente o problema. Como diagnosticar, por exemplo, as causas de morte? Ou as anomalias de pessoas falecidas ou ausentes? Essas deficiências são inerentes ao método retrospectivo empregado.

Dentro de nossas limitações, no entanto, procurámos fazer o melhor. As entrevistadoras foram instruídas a descreverem, da melhor maneira possível, as anomalias e causas de morte. Além disso, um grande número de anomalias pôde ser fotograficamente documentada algumas delas em detalhe (Figs.8/13). Terminada a coleta de dados , as descrições de anomalias e as fotografias foram examinadas por uma equipe constituída por dois geneticistas, dois clínicos e um pediatra. Essa equipe procurou principalmente classificar, as anomalias de acordo com um "provável" ou "improvável" componente genético em sua

etiologia. Levando-se em conta ainda que as anomalias foram separadas em dois grupos, de acordo com a gravidade das mesmas, verificasse-se que pudemos classificar as anomalias em quatro grandes grupos.

IT.2,3 r- 0 Controle da Obtenção de Dados

Durante todo o trabalho de campo, cada questionário preenchido era imediatamente verificado por mim (ocasionalmente por uma ou outra das melhores entrevistadoras). Como resultado dessas verificações "in loco", vários enganos puderam imediatamente ser corrigidos, várias informações puderam ser completadas, e descrições de anomalias puderam ser melhoradas. Uma frequência relativamente alta de questionários apresentou enganos, e foi devolvida para correção. Na realidade, no entanto, a imensa maioria dos enganos era de somenos importância, graças à eficiência das entrevistadoras. De qualquer forma, no entanto, eu havia instruído as entrevistadoras de que todas as perguntas eram importantes, de modo que qualquer engano que aparecesse, em qualquer questão, deveria ser corrigido.

Apesar de essa verificação ter sido realizada com muito cuidado, ela sozinha não seria suficiente para apontar todos os erros e enganos, tanto por parte da entrevistadora como por parte da pessoa entrevistada. A fim de se obter uma idéia da magnitude dos erros não verificados, no fim da coleta, de dados, em cada localidade, uma amostra da população era novamente entrevistada. Nessa pesquisa de verificação, havia uma preocupação no sentido de que nenhuma entrevistadora entrevistasse famílias que já havia entrevistado anteriormente. Era minha intenção, dessa forma, testar as informações dadas pelo informante, e testar a eficiência das entrevistadoras. A análise preliminar dessa pesquisa de verificação (comparando os questionários aí obtidos com os questionários originais) revelou a existência de diferenças quase sempre sem nenhuma importância. Em uma

pesquisa retrospectiva, como a nossa, a ocorrência de diferenças de menor importância é fenômeno perfeitamente normal.

IV.3 - Erros e Falácias

Existem dois tipos de erros e falácias que podem aparecer em pesquisas como a nossa.

Um deles, que é praticamente específico para as áreas em estudo, resulta de uma imperfeita compreensão da cultura do povo. A fim de evitar ou minimizar esse tipo, tornei as seguintes providências que, parece-me, resolveram satisfatoriamente "bem o problema. (a) como não sou intimamente familiar com a área em estudo, nunca entrei em contacto directo com as pessoas investigadas; (b) como a grande maioria das informações provavelmente proviria das esposas (como realmente aconteceu), a equipe para obtenção de dados consistiu unicamente de entrevistadoras; (c) a maioria das entrevistadoras tinha uma experiência anterior em entrar em contacto com pessoas, entrevistá-las e compreender algumas expressões locais; (d) todas as entrevistadoras pertenciam à classe sócio-econômica média-baixa, tal como a maioria das pessoas entrevistadas,

A segunda classe de erros e falácias é comum a investigações em grande escala. Agrupadas nessa categoria, uma comissão de especialistas da Organização Mundial de Saúde (World Health Organization, 1959¹⁹¹) relacionou as seguintes fontes de erro;

(a) "O problema de se manter uniformidade na entrevista quando existe um grande número de entrevistadoras".

Esse problema já foi analisado em um capítulo anterior, e a conclusão a que cheguei foi que, devido à permanente orientação e aos rigorosos treinamentos a que foram submetidas as entrevistado -

ras, os erros introduzidos são, provavelmente insignificantes.

(b) " O problema de a entrevistadora saber a que população pertence a pessoa entrevistada".

Esse é realmente um problema da maior importância. Basta que se lembre que, existindo diferenças no modo de obtenção de dados nas populações controles e irradiadas, qualquer conclusão está sujeita a ser considerada espúria. Desta forma, tomámos todos os cuidados a fim de que a obtenção de dados fosse o mais constante possível, durante todo o trabalho de campo.

Antes mesmo de ser iniciado o trabalho de campo, e durante todo ele, várias providencias foram tomadas a fim de se evitar que as entrevistadoras, a imprensa, a população em geral, e inclusive algumas autoridades indiretamente ligadas ao projeto, soubessem de nosso interesse em estudos de efeito da radiação. Para todos os efeitos, nosso projeto foi apresentado (principalmente às entrevistadoras e às populações estudadas) como sendo destinado a estudar, única e exclusivamente, problemas de saúde pública e saneamento (na realidade, isso não estava muito longe da realidade). Para tanto, sempre omiti, o fato de que o projeto estava sendo financiado pela Comissão Racional de Energia Nuclear, e sempre dava a entender que os responsáveis únicos pela sua realização eram a Fundação Serviço Especial de Saúde Publica e o Departamento Estadual de Saúde do Espírito Santo (os quais, inegavelmente, prestaram excelente cooperação),

A fim de conhecer o pensamento das entrevistadoras sobre as finalidades reais da pesquisa, no questionário a elas apresentado ao final da coleta de dados constava a seguinte pergunta "Por que nós escolhemos algumas localidades para estudo, e não outras? Você acha que existem razões pelas quais algumas localidades foram escolhidas? Quais são as razões? Quais são as localidades?" Apenas uma entrevistadora pensou que estivéssemos interessados em estudar a influência do grupo étnico, ancestrais estrangeiros, ou, radioatividade, sobre a

frequência de anomalias, abortos, ou natimortos (*)• Ela chegou a essa conclusão porque acreditava que "a coisa mais importante nesta pesquisa está relacionada com anomalias, abortos e natimortos", tendo ainda verificado, ao final da pesquisa, que nós havíamos estudado localidades com diferentes frequências de grupos étnicos, e localidades situadas no interior e no litoral. Como exemplo de localidade com alta radioatividade natural, ela apenas mencionou Guarapari, a única geralmente conhecida como radioativa (nós estudamos várias).- Quando perguntada, sobre os fatores que ela acreditava, serem responsáveis pela ocorrência, de abortos ou natimortos, a entrevistadora respondeu que tais fatores seriam "deficiência orgânica,, estado emocional e psíquico, ou acidente". Nota-se que ela não mencionou radioatividade,

Concluindo, pode-se dizer que, na realidade, não apenas as entrevistadoras mas também as populações analisadas não tiveram qualquer suspeita de um interesse em estudos de radiação. A única entrevistadora que pareceu demonstrar uma leve suspeita a esse respeito , na realidade não prestou muita atenção ao problema, que deve mesmo ter passado praticamente despercebido a ela, durante a fase de coleta de dados. Se existisse, no entanto, alguma dúvida de que ela poderia entrevistar diferentemente em Guarapari e nas outras localidades estudadas, basta referir que ela afirmou categoricamente que (a) "sempre fiz as perguntas da mesma maneira" e que (b) "durante todo o trabalho de campo, sempre entrevistei as pessoas da mesma maneira, e não fiz nenhuma alteração".

(c) "O problema de que observações intensivas dificilmente podem ser continuadas durante muito tempo sem que a população se altere de alguma maneira".

(*) Todas as demais entrevistadoras responderam que não sabiam a respeito, ou então que essas localidades haviam sido selecionadas em diferentes áreas (norte, sul, etc), a fim de se obter uma visão geral da situação do Estado,

A alteração que a comissão de especialistas da OMS suspeitou ser a mais provável de ocorrer seria consequente do fato de que, com o tempo, a população ficaria cada vez mais inteirada dos objetivos da investigação. Esse problema não me parece ser de alguma importância no caso presente. Parece-me que ele se aplica, mais a investigações a longo prazo, ou seja, durante vários anos,

Nosso trabalho de campo (incluindo as fases de treinamento) durou, ao todo, 10 meses. Além disso, a coleta de dados em cada localidade era feita em um ritmo intensivo, de tal forma que todos os dados eram obtidos em poucos dias. Calcula-se que o tempo médio de permanência da equipe em cada localidade seja, apenas de 10 dias. É natural que, nas cidades maiores (como Guarapari), o tempo foi proporcionalmente maior. Nessas cidades, no entanto, devido ao seu tamanho, era bem possível que a maioria das pessoas habitando um certo bairro nem mesmo tomasse conhecimento de que, em outro bairro, uma equipe de entrevistadoras estava, há alguns dias, fazendo uma pesquisa de saúde pública.

Dentro da linha de orientação no sentido de evitar que a população se inteirasse, com certa profundidade, sobre nosso projeto, nenhuma publicidade foi feita anteriormente à chegada ou durante a permanência da equipe em cada cidade. Na realidade, até mesmo as entrevistadoras não eram informadas com antecedência sobre qual seria a próxima localidade a ser estudada. É possível que uma publicidade bem organizada pudesse preparar um ambiente favorável à obtenção de dados, mas não me pareceu interessante correr o risco de chamar demasiado a atenção para a pesquisa, a fim de que suas finalidades reais permanecessem ignoradas. Além do mais, a cooperação recebida por parte da população foi excelente, sob todos os aspectos. Isso pode ser explicado, em grande parte, pela natural receptividade e compreensão das populações estudadas, mas também pela bem treinada e altamente devotada equipe de entrevistadoras.

IV.4 - Metodologia de Análise dos Dados

Depois de obtidos todos os dados, foram eles devidamente codificados por uma equipe especialmente treinada (Fig*7), a fim de serem processados no computador eletrônico através dos métodos apropriados»

IV.4.1 - Conceito de Carga Genética

51

*

De acordo com Freire-Maia (1966) , a carga genética representa o preço que a população paga para poder manter-se geneticamente heterogênea e modificar-se com o correr do tempo. "A moeda, é feita de morteSj esterilidade e anomalias" - diz êle»

A expressão "carga_genética" tem sido usada, pelo menos, 51

com dois sentidos diferentes, de acordo com Freire-Maia, 1966 (o leitor interessado nos aspectos gerais, biológicos e conceituais, poderá consultar Wallace, 1970)« Neste trabalho, ela, é considerada em sua conceituação mais ampla, significando "o conteúdo total ou parcial de variantes genéticos, capazes de, por qualquer forma, produzir qualquer tipo de malefício em uma população, assim diminuindo o valor adaptativo médio dessa população em relação ao valor adaptativo de seus melhores ge no tipos" (Freire-Maia, N., 1971. conuress.) .Na realidade, estarei me referindo mais frequentemente a uma carga, genética parcial, ou seja,, àquela que emerge claramente na descendência de casamentos consanguíneos, sendo constituída possivelmente por genes mantidos em equilíbrio por mutações recorrentes. Nesse caso seria, pois, uma carga predominantemente mutacional.

Conforme o conceito aqui adotado, a carga genética será em geral expressa através do número médio de equivalentes letais (ou de trimentais). por gameto. A conceituação matemática de "equivalente le

tal" foi dada por Morton, Crow e Muller (1956)¹¹⁵, sendo que Morton (1960)⁵⁰ generalizou o conceito para genes deletérios em geral (equivalentes detrimen-
tais). Um equivalente letal corresponde a um letal recessivo com penetrância completa, ou a um grupo de genes deletérios recessivos em número tal que, dispersos na população, produzem, em média, o mesmo efeito de um letal completo. Assim sendo, um letal completo equivale a dois se nd.-letais que matam 50\$ cada um, ou a três que matam 33\$? etc, "Um equivalente letal por gameto" foi denominado "um leton" (Freire-Maia, 1964⁵⁰).

Vários métodos já foram desenvolvidos para se estimar a carga genética revelada na descendência dos casamentos consanguíneos (Freire-Maia, 1960³⁷, e Freire-Maia, 1964³⁸). Os mais eficientes são o de Morton, Crow e Muller (1956)¹¹⁵ e o de Freire-Maia e Freire-Maia^{37 38} » (ver Freire-Maia, 1970³⁷), os quais dão resultados praticamente idênticos. Considerando que o tratamento separado das cargas mutacional e segregacional "caused a surprising amount of confusion", Morton (1969³⁷) apresentou um modelo mais geral.

IV.4.2 - O Método de Morton, Crow e Muller

A teoria de Morton, Crow e Muller (MCM) parte do princípio de que a probabilidade de um determinado zigoto sobreviver ao efeito detrimental dos alelos mutantes localizados em um loco específico e' dado por

$$1 - Fqs - (1-F)q^2s - 2q(1-q)(1-F)sh,$$

em que s é a probabilidade de morte no homozigoto mutante, e h mede o grau de dominância. Desta forma, Fqs é a probabilidade de morte por homozigose resultante do endocruzamento, (1—F)q²s é a probabilidade de morte por bomozigose não-resultante do endocruzamento, e 2q(1—q)(1--F)sh é a probabilidade de morte no heterozigoto.

Admitindo-se que as diferentes causas de morte (genéticas e ambientais) são independentes quanto à ação (não-sinergísticas), a fração de sobreviventes a todas as causas de morte será dada por

$$S = T \prod (1 - x)^{1 - Fqs - (1-F)q^2s - 2q(1-q)(1-F)sh} ,$$

em que x é a probabilidade de morte por causa ambiental específica, e o produto leva em conta todas as causas de morte ambientais e todos os locos com alelos mutantes.

Admitindo que o número de causas de morte é grande, e que as probabilidades individuais são pequenas, o que é razoável, MCM admitem a seguinte aproximação

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

ou

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

em que $A = \sum x + \sum q^2 s + 2 \sum q(1-q)sh$, e $B = \sum qs - \sum q^2 s - 2 \sum q(1-q)sh$.

Uma estimativa do número de letões (na realidade, uma sub-estimativa) é dada, portanto, por B , enquanto A é uma estimativa do dano expresso na classe com $F = 0$. As estimativas de A e B podem pois ser obtidas através da regressão ponderada, em F , do logaritmo natural da frequência de sobreviventes.

A análise de nossos dados foi feita utilizando-se um programa escrito em Fortran IV para o computador IBM-1620.

IV, 4.3 - O Método de Freire-Maia e Freire-Maia

Uma maneira diferente de se estimar a carga genética foi

133

inicialmente sugerida por Penrose (1957) e devidamente corrigida por Slatis, Reis e Hoene (1958), para o caso especial de $F = 1/16$, tendo sido posteriormente generalizada por Freire-Maia e Freire-Maia

(1960⁵⁹, 1964⁶¹) (ver ainda Freire-Maia e Freire-Maia, 1965^{43, 44} e Freire-Maia, 1970^{37, 38}),

O método brasileiro parte do princípio de que as mutações deletérias existentes nos ancestrais comuns aos nubentes de um casamento consanguíneo encontram-se, em geral, em locos diferentes. Admitindo-se que haja, em média, um letal por gameto, a probabilidade de homozigose por descendência para qualquer alelo letal será dada por $F/2n$, em que n é o número de ancestrais comuns. Sendo igual a $2n$ o número de locos envolvidos em cada descendência endocruzada, a probabilidade de escapar à morte devida ao endocruzamento é igual a

$(1 - F/2n)^{2n}$. O efeito do endocruzamento pode portanto ser medido por

$$E = 1 - (1 - F/2n)^{2n},$$

em que E é um coeficiente de endocruzamento,

Se o número de letons for igual a 33, a probabilidade de sobreviver ao efeito do endocruzamento será dada por

$$S = (1 - E)^B,$$

equação essa que também pode ser expressa por $(1 - F/2n)^{2hB}$ (Freire-Maia e Freire-Maia, 1964⁶¹, 1965^{43, 44}).

Se a probabilidade de escapar à morte devida ao endocruzamento é dada por $(1 - pM^{\wedge})$ e a probabilidade, de sobreviver às outras causas de morte (genéticas e ambientais) é dada por $(1 - pA^{\wedge})$, a fração de sobreviventes a todas as causas de morte será dada aproximadamente por

$$S = 1 - pA_i - pM^{\wedge} + (pA_i)(pM_i).$$

Como não há ainda nenhum método para se conhecer o valor de $(pA^{\wedge})$, pode-se usar, em seu lugar, uma sua estimativa, ou seja, a probabilidade de morte em uma amostra sem endocruzamento (A). Nesse caso, a equação acima pode ser escrita como

$$1 - pM_i = S / (1 - A),$$

Como a probabilidade de escapar ao efeito do endocruzamento é dada tanto pela equação de quanto pela equação de $(1-pL)$, igualando-se seus termos resulta que

$$S = (1-A)(1-E)^B$$

$$\log_e S = \log_e (1-A) + B \log_e (1-E)$$

(Ereire-Maia, 1970 *)» As estimativas de A e B. podem pois ser obtidas através da regressão ponderada em $\log_e (1-E)$ do logaritmo natural do numero de sobreviventes.

A análise de nossos dados foi feita com o programa CARGA GENÉTICA, escrito em Fortran IV (cf. Freire-Maia e Freire-Haia, 1965⁴³) para o computador IBM-1620.

IV.4.4 - As Variantes de MCM e FM

Uma vez que, para baixos valores de uma variável (v) qualquer, $\log_e (1-v) \sim -v$, virtualmente as mesmas estimativas de A e B podem ser obtidas pelas aproximações

$$1 - S = A + BF$$

(Morton, Crow e Muller, 1956¹¹⁵) e

$$1 - S = A + BE$$

(Freire-Maia, 1970^{37, 138}).

Considerando que os valores de E e F são bastante aproximados uns dos outros, especialmente para baixos níveis de endocruzamento, tais como os que geralmente ocorrem em populações numanas, as duas variantes levam a resultados equivalentes na prática (Freire-Maia, 1970³⁸).

IV»4«5 - 0 Modelo de Regressão Múltipla

Quando, se quer saber se há alguma relação entre duas ou mais variáveis, tem-se um problema de correlação, No entanto, o coeficiente de correlação mede apenas a intensidade de uma relação entre variáveis, não podendo fazer previsões. Para tanto, usam-se os métodos de regressão, o mais simples dos quais (regressão linear) reduz-se a ajustar uma linha reta a um conjunto de pontos»

No modelo da regressão múltipla, a variável dependente apresenta uma variabilidade, medida, como variância, a qual pode ser decomposta em dois componentes, um devido à regressão e outro devido ao resíduo» A parte devida à regressão é explicada pela variação concomitante das variáveis independentes, enquanto o resíduo representa a parte que independe dos dados utilizados na análise (o resíduo representa pois a parte da variabilidade que não é previsível com base nas variáveis independentes).

O modelo geral de regressão múltipla que utilizamos pode ser representado pela equação

$$Y = a + b_1 x_1 + b_2 x_2 + \dots + b_j x_j + \dots + b_k x_k + e$$

em que Y é a variável dependente sob análise? a é a constante, ou intercepto múltiplo, representando o valor médio de Y quando $x_1, x_2, x_3, \dots, x_j, \dots, x_k$ são iguais a zero; b é o vetor de coeficientes de regressão parcial, com elementos $b_1, b_2, b_3, \dots, b_j, \dots, b_k$, medindo a variação média de Y para cada variação de uma unidade do x correspondente; e x represente, as variáveis independentes, com elementos $x_1, x_2, x_3, \dots, x_j, \dots, x_k$, as quais podem influenciar significativamente a estimativa, de Y.

A análise dos dados foi feita utilizando-se o programa REGAL, escrito em Fortran-IV, para o computador IBM 360/44 (Krieger, 1969). Depois de ajustado o modelo geral, com todas as variáveis independentes, foi realizada uma regressão escalonada ("stepwise regression") através da qual eram introduzidas, uma a uma, e em or-

dem decrescente,' as variáveis que contribuíam com as maiores somas de quadrados. Em cada caso, o modelo escolhido era sempre o primeiro, na ordem decrescente, que mostrava diferença não significativa entre a soma de quadrados de seu" resíduo e a soma de quadrados do resíduo do modelo geral. A partir daí, a introdução de outras variáveis não alteraria mais os quadrados médios da regressão, de maneira significativa (Krieger, 1966⁹⁰),

V. ANÁLISE E DISCUSSÃO DOS FATORES DE RESOLUÇÃO

De acordo com um relatório da Comissão Científica da ONU
132
sobre os efeitos da radiação atômica (United Nations, 1958), cinco pontos principais devem ser levados em consideração quando se estuda a descendência de pessoas irradiadas

- (a) a dose (cumulativa.) recebida pelos pais dos indivíduos em estudo;
- (b) o número de indivíduos cujos pais foram assim expostos;
- (c) o número de características de significação genética a serem estudadas;
- (d) o método com que serão obtidas informações sobre essas características;
- (e) a ocorrência de um grupo controle adequado.

Alem disso«, como nos propuzemos a estudar principalmente a carga genética revelada pelo endocruzamento, mais um item (f) deve ser acrescentados os níveis de endocruzamento das populações analisadas.

§.1 - A Dose Cumulativa

Em nosso caso presente, é bastante difícil se ter uma ideia segura sobre a dose cumulativa recebida pela população em estudo. Basta que se diga que é difícil até mesmo se ter uma ideia, da dose média atualmente recebida, uma vez que os níveis de radioatividade na-

tural não são uniformemente distribuídos ao longo de toda uma área, mas variam bastante, algumas vezes até abruptamente, dentro de uma mesma pequena área. Os dados de Roser e Cullen (1962)¹⁴⁴ mostram, por exemplo, que alguns lugares de Guarapari, distantes uns dos outros apenas alguns metros, apresentam marcantes diferenças em seus níveis de radioatividade natural, medidos em microroentgen por hora, tais como 40 e 170, 80 e 180, 60 e 200, 60 e 350, etc. Em vários lugares, basta se cruzar a rua para que se esteja submetido a níveis de radiação cinco a dez vezes maiores.

Acresce ainda o problema de que as pessoas são apenas parcialmente estacionárias, pois os lugares em que se encontram hoje não são necessariamente os mesmos em que se encontravam o ano passado, ou há cinco, dez ou vinte anos atrás. Como estimar pois a que níveis de radiação estiveram expostas as gerações passadas?

Uma solução possível para o presente caso (uma vez que é indispensável se ter uma idéia sobre o grau de exposição às radiações) é se estimarem os níveis médios de radioatividade natural nas localidades estudadas. Essas estimativas foram feitas, tomando-se por base os dados de Roser e Cullen, e os resultados são apresentados na Eig.14. Pode-se verificar facilmente que não existe uma separação bem clara entre o que poderíamos chamar de área radioativa e área controle. Se considerarmos, por exemplo, apenas dois grupos de localidades ("controle, de 7 a 22 μ r/hr? e "radioativo", de 27 a 133)? veremos que há uma grande variação nos níveis médios de radioatividade de ambos os grupos, e principalmente no radioativo.

Naturalmente, a simples estimativa do nível médio de radioatividade natural de uma localidade não resolve inteiramente o problema. Basta que se lembre a possibilidade de que pessoas que se encontravam, à época da coleta de dados, em localidades radioativas tivessem chegado recentemente de localidades controles, e vice-versa. A fim de se obter uma idéia da magnitude desse problema, e solucionar -

-lo pelo menos em parte, perguntávamos sempre a respeito das localidades em que cada pessoa o seus pais haviam nascido e morado, com indicações sobre o tempo de permanência nos vários locais de residência. Essas informações permitiram o estabelecimento de alguns códigos que indicam, de maneira relativa, a história radioativa de cada cônjuge e cada casal (Tab. 7.1). Nessa escala de valores, o melhor controle tem valor "0" (código "0"), e o mais irradiado, valor "1" (código 8), com todas as categorias intermediárias (Tab. V.2). Considerando-se a classificação de ambos os cônjuges, os casais podem ser incluídos, para análise, desde a classe "00" (melhor controle) até a "88" (mais irradiado), com todas as possibilidades intermediárias (Tab. Y.3)o

Tendo em vista o tamanho relativamente pequeno de cada código de "R" igual ou maior que 3 ($R \geq 0,375$), resolvemos agrupá-los em uma única classe, para as análises de características gerais da população. Da mesma forma, e levando em conta ainda a pequena diferença entre os códigos 1 e 2 (Tab. V.2) eles foram também agrupados. A classe de "R" igual a zero, sendo a maior de todas e praticamente igual ao total de todas as outras, permaneceu como uma classe separada. Desta forma, e levando em conta os valores agrupados de "R" para marido e mulher, os casais foram classificados em nove grupos, conforme mostra a Tab.V.4.

A análise comparativa dos coeficientes "R" médios (Tab. V.5) mostrou diferenças geralmente pequenas entre mulheres e maridos. Assim, por exemplo, nas classes R8 e RS os coeficientes médios para mulheres e maridos foram, respectivamente, 0,18 e 0,17; e 0,74 e 0,75. A maior diferença ocorreu nas classes 6 e 3, com coeficiente 0,57 para mulheres e 0,66 para maridos (nas demais classes comparáveis, os resultados mostraram, respectivamente, 0,19 e 0,18, nas classes 5 e 2; e 0,21 e 0,20, e 0,65 e 0,68 nas classes 7 e 4). O valor teórico máximo de "R" (1,00) naturalmente não poderia ser atingido, tendo sido 0,74, para mulheres, e 0,75 para maridos, os mais altos valores mé-

TABELA V.1. CRITÉRIOS PARA ESTABELECIMENTO DOS CÓDIGOS DA "HISTÓRIA RADIOATIVA" DOS CÔNJUGES E DE SEUS PAIS.

_____ "Historia radioativa"	<u>Cônjuge</u>	Pai	Mãe
Nasceu o sorapro morou om ANR (*)	4	2	2
Nasceu, mas rosidiu temporária - mento om ANR	1-3	1-2	1-2
Hão nasceu, iras residiu em ANR	0-3	0-1	0-1
Nasceu e/ou residiu em municí pio cuja sede e AHR	0-3		
Não nasceu e nem residiu em ANR ou município cuja sede é ANR	0	0	0

ANR = localidade com Alto Nível médio de Radioatividade natural.

(*) pelo menos, até a idade de nascimento dos filhos.

TABELA V.,2, CORRESPONDÊNCIA ENTRE OS CÓDIGOS DA HISTÓRIA
RADIOATIVA E OS VALORES DOS COEFICIENTES " R « .

Código	R
0	0,000
1	0,125
2	0,250
3	0,375
4	0,500
5	0,625
6	0,750
7	0,875
8	1,000
9	ignorado

TÁSELA V.3o CLASSIFICAÇÃO DOS CASAIS, DE ACORDO COM OS CÓDIGOS
DOS COEFICIENTES "R" ATRIBUIDOS AOS CÔNJUGES,,

Mallier	Marido									
	0		2	3	4	5	6	7	8	
0	00	01	02	03	04	05	06	07	08	09
1	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19
2	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29
3	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39
4	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49
5	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59
6	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69
7	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79
8	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89
9	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99

TABELA. V.4» CLASSIFICAÇÃO DOS CASAIS, DE ACORDO COM O VALOR DE "R" DA MULHER E DO MARIDO.

Classe	Mulher		Marido	
R1	0,000	(0)	0,000	(0)
R2	0,000	(0)	0,125 - 0,250	(1/2)
R3	0,000	(0)	0,375 - 1,000	(3/8)
R4	0,125 - 0,250	(1/2)	0,375 - 1,000	(3/8)
R5	0,125 - 0,250	(1/2)	0,000	(0)
R6	0,375 - 1,000	(3/8)	0,000	(0)
R7	0,375 - 1,000	(3/8)	0,125 - 0,250	(1/2)
R8	0,125 - 0,250	(1/2)	0,125 - 0,250	(1/2)
R9	0,375 - 1,000	(3/8)	0,375 - 1,000	(3/8)

Entre parênteses, estão indicados os códigos correspondentes a cada valor de "R",

TABELA V.5. COEFICIENTES "R" MÉDIO DA MULHER, DO MARIDO, E DO ZIGOTO, DE ACORDO COM A CLASSE DE "R" DO CASAL».

Classe	N	Mulher		Marido		Zigoto	
		n. X. i	R médio	n. X. x x	R médio	n. X. x x	R médio
R1	4415	—	0,000	—	0,000	—	0,000
R2	409	—	0,000	74,125	0,181	74,125	0,181
H5	582	112,125	0,193	—	0,000	112,125	0,193
R8	1030	184,750	0,179	178,875	0,174	363,625	0,177
R3	92	—	0,000	60,750	0,660	60,750	0,660
R6	126	72,125	0,572	~	0,000	72,125	0,572
R4	281	60,125	0,214	191,875	0,683	252,000	0,448
R7	405	262,250	0,648	80,500	0,199	342,750	0,423
R9	967	713,000	0,737	724,500	0,749	1437,500	0,743

n. = n2 de mulheres (ou maridos, ou casais) e o coeficiente

$$X_i = \frac{\sum X_i}{N}$$

dios calculados. Quanto aos coeficientes médios do casal (Talo. V.5), eles poderiam ser agrupados em cinco classes, a saber: 0; 0,18-0,19; 0,42-0,45; 0,57-0,66; e 0,74.

Analizando-se a distribuição dos coeficientes "E" dos zigos, por localidade (Tab. V.6), nota-se que não há uma correspondência perfeita entre "R" médio e níveis médios de radioatividade natural. Assim, embora o mais baixo (0,01) e o mais alto (0,73) valores de "E" médios tenham sido estimados para as localidades com nível mais baixo o mais alto de radioatividade natural, respectivamente, pode-se notar, praticamente em toda a escala uma alternância entre nível mais alto e mais baixo de R, com o crescente aumento do nível médio de radioatividade natural (Tab. V.6). Isso representa uma confirmação da conveniência de se usar o coeficiente "R", além dos dados a respeito dos níveis médios de radioatividade natural.

Y.2 - 0 Numero de Indivíduos

No total, analisámos 8.572 casais o 43.930 gestações.

A composição étnica dos indivíduos que constituem os casais está descrita na Tab. V.7? juntamente com os respectivos coeficientes R. Ho total da amostra, 61% dos pais são brancos. Note-se, no entanto, que essa relativamente baixa frequência se deve ao poso da amostra com $R = 0$, a qual, tendo uma frequência do 58% de brancos, representa, sozinha, cerca da metade da amostra total. Nas demais classes em que o marido apresenta valores do R iguais ou maiores que os da mulher, as frequências de brancos (56%-68%) são maiores que nas classes em que o marido tem valores de R menores que os da mulher (62%), sendo a diferença estatisticamente significativa ($Z = 16$; $gl = 1$; $P < 0,01$).

TABELA V.6, GOCIEIENTE "E" MÉDIO DO ZIGOTO, DE ACORDO COM A LOCALIDADE.

Localidade	X.n. 1 1	N	"E"
Conceição da Barra (7)	28,937	2539	0,011
Aracruz (8)	62,937	1585	0,040
Itapemirim (10)	71,625	1382	0,052
Itaciba, Vitória (10)	24,875	597	0,042
São Mateus (12)	95,375	6171	0,015
Nova Almeida (12)	137,312	1558	0,088
Bio Novo do Sul (12)	35,812	2413	0,016
Anchieta (14-)	207,437	1640	0,125
Iriri (14)	11,750	184	0,064
Piuma (15)	170,250	1711	0,100
Iconha (15)	42,375	960	0,044
Alfredo Chaves (17)	91,375	1273	0,072
Nova Venecia (18)	292,750	4762	0,061
Marataízes (19)	175,062	1293	0,135
Cariacica (21)	109,562	1694	0,065
Fundão (22)	112,187	1229	0,091
Muquçaba (27)	732,062	1953	0,375
Boena (33)	95,437	206	0,463
Itahapoama (35)	924,250	1700	0,544-
Barra do Itapemirim (39)	982,500	2413	0,407
Serra (42)	1231,187	2070	0,595
Guarapari (85)	1292,312	2919	0,443
Meaípe (133)	383,587	529	0,725

As localidades estão dispostas em ordem crescente de seus respectivos níveis médios de radioatividade natural (indicados entre parênteses), $n.$ = n2 de zigotos com coeficiente E médio dos pais igual X.; $N = 1^{n.}$

TABELA V.7,, GRUPO ÉTNICO DOS PAIS, DE ACORDO COM O COE EI CIENTE "R"
E OS GRUPOS DE LOCALIDADES

	Branços			Mulatos Claros		Mulatos Escuros + Negros	
	N	n		n		n	JL
RI	8830	5103	58	1766	20	1961	22
R2	818	548	67	150	18	120	15
R3	184	126	68	30	16	28	15
R4	562	374	67	103	18	85	15
R5	1164	726	62	256	22	182	16
R6	252	155	62	52	21	45	18
R7	810	500	62	165	20	145	18
R8	2060	1361	66	374	18	325	16
R9	1934	1304	67	356	18	274	14
To	16614	10197	61	3252	20	3165	19
• • 0 * * * 0 0 0 0 0 0 0 0 • • • • • 9 © « « « «							
L1+L2	12182	7355	60	2366	20	2461	20
L3	4444	2849	64	889	20	706	16
To	16626	10204	61	3255	20	3167	19

Analisando-se o grupo étnico dos pais, de acordo com as localidades estudadas (Tab. 7.7), verifica-se que as localidades controles e intermediárias apresentam uma frequência de brancos (60%) menor que as localidades radioativas (64%)? como seria de se esperar, sendo a diferença estatisticamente significativa ($\chi^2 = 19$; gl = 1; $P < 0,01$).

Analisando-se a nacionalidade dos avós dos pais estudados (Tab. V.8), verifica-se que há uma frequência relativamente alta (19%) de ancestrais estrangeiros nas localidades controles e intermediárias e uma menor frequência (8%) nas localidades radioativas ($\chi^2 = 1.024$; gl = 1; $P < 0,01$). A mesma situação geral pode ser vista com os dados a respeito do coeficiente "E". As maiores frequências de ancestrais estrangeiros (17%-19%) ocorrem nos baixos valores de "B", enquanto que nos maiores valores de "R" as frequências de ancestrais estrangeiros variam de 6% a 12% ($\chi^2 = 966$; gl = 1; $P < 0,01$). No total da amostra, há 16% de ancestrais estrangeiros. Como seria de se esperar, a frequência de ancestrais estrangeiros entre os brancos (21%, ou seja, 10.153/48.392) é bem maior que entre os não-brancos (3%, isto é, 479/18.112).

Relativamente ao coeficiente "R" dos casais, foram analisadas 42.593 gestações, assim distribuídas: R1 - 22,244; R2 - 1.936; R3 - 468; R4 - 1.394; R5 - 2,806; R6 - 655; R7 - 10.985; R8 - 5.654; R9 - 5.451. Como se verifica, os casais com R = 0 contribuíram com cerca de 52% do total das gestações, o que era de se esperar pois, do total de casais estudados, cerca de 53% têm R = 0 (cf, Tab. 7,7).

7.3 - O Número de Características

A probabilidade de se demonstrar um excesso significativo na

TABELA 7.8. FREQUÊNCIAS DE ANCESTRAIS ESTRANGEIROS, DE ACORDO COM O COEFICIENTE "R" E OS GRUPOS DE LOCALIDADES DOS PAIS.

	<u>n</u>	<u>N</u>	<u>fo</u>
H1	6593	35336	19
R2	599	3272	18
R3	37	736	12
R4	210	2248	9
R5	858	4656	18
R6	119	1008	12
K7	256	3240	8
R8	1410	8240	17
R9	495	7736	6
To	10627	66472	16
			1 * . . . o * o »
I1+L2	9130	48760	19
13	1504	17784	8
To	10634	66544	16

frequência de qualquer anormalidade genética, tomada isoladamente, é extremamente pequena, dados os níveis relativamente baixos de radioatividade natural existentes nas regiões radioativas, e também dado o tamanho relativamente reduzido das populações expostas, além de outros fatores. Desta forma, os estudos em áreas radioativas devem se concentrar na análise de características que possam ser influenciadas por mutação em vários locos, como é o caso da proporção sexual, das anomalias e da mortalidade em geral.

Cada "zigoto", dependendo do término da gestação, foi classificado em uma única classe, de acordo com a ordem seguinte;

- 1) Aborto (até o 6^o mês completo da gestação);
- 2) Natimorto (do 7^o mês de gestação ao nascimento);
- 3) Anomalia;
- 4) Mortalidade **pós-natal** (com sub-divisão em mortalidade no 1^o ano de vida, ou mortalidade infantil, e mortalidade pós-infantil).
- 5) Prematuridade;
- 6) Gestação e/ou parto anormal;
- 7) "Normal".

Naturalmente, cada classe é subdividida em duas outras, de acordo com o sexo, a fim de possibilitar a análise da proporção sexual. Na codificação dos dados, cada "zigoto" foi classificado ainda de acordo com a respectiva idade ou paridade.

De acordo com recente informe do um Grupo Científico (Organización Mundial de la Salud, 1970^{124*}), entende-se por "aborto" a interrupção da gravidez antes que o feto seja viável, ou seja, antes que ele seja capaz de levar uma vida extra-uterina independente. O conceito adotado neste trabalho coincidiu com o daquele grupo de especialistas, para os quais foi aceito como aborto o feto nascido da gestação de menos de 28 semanas (cerca de 7 meses). A partir dessa idade, o feto dará origem a um "nascido vivo" ou "natimorto".

Numa pesquisa como a que realizamos, o conhecimento da ta-

xa de abortos provocados dependerá, em alta dose, do grau de fidedignidade das respostas. É* impressão generalizada, no entanto, que a taxa de abortos provocados é muito pequena nas localidades estudadas, onde as limitações de ordem econômica, médica, religiosa, legal e moral são fatores de grande importância. Como se sabe, o aborto provocado constitui crime previsto em lei, de modo que não há o problema dos abortos induzidos legalmente. Existe, portanto, uma firme impressão de que a imensa maioria dos abortos analisados neste trabalho se refere a abortos espontâneos.

O conceito que adotámos para "anomalias" coincidiu, de certa forma, com o aceito para "malformación congénita", por um Grupo Científico da OMS, para o qual a expressão designa "una u otra de las muchas anomalias macroscópicas que pueden darse en el recién nacido, aun cuando no sean observables inmediatamente después del nacimiento"

126

(Organización Mundial de la Salud, 1970). As anomalias foram classificadas pela comissão de geneticistas e médicos em dois grupos: (a) anomalias que não parecem ter sido provocadas por agentes externos (acidentes de parto, doenças infecciosas após o nascimento, etc.); (b) demais anomalias. Dentro dessa classificação com certo interesse etiológico, distinguimos ainda duas outras sub-classes (Maior e Menor), usando um critério de certa forma subjetivo e pessoal, a fim de darmos uma certa conceituação de gravidade da anomalia. É claro que, em alguns casos, houve uma certa dificuldade em classificar devida-mente a anomalia, mas, tomadas em seu conjunto, não há dúvida que as anomalias puderam ser classificadas, "a grosso modo", em duas classes com características bem diferentes, com respeito à gravidade e à viabilidade.

Em resumo, as anomalias foram classificadas em duas classes, sob o provável ponto de vista etiológico, e cada uma dessas classes foi posteriormente subdividida em duas outras, quanto à sua gravidade, havendo pois, no total, quatro grandes grupos de anomalias. Além disso, dada a possibilidade de aproveitamento do código, várias

anomalias foram catalogadas separadamente, ou por serem relativamente comuns ou por serem devidas a mecanismos genéticos simples, e várias outras foram agrupadas por atingirem a mesma parte do corpo. A análise "in extenso" da possível correlação entre radioatividade natural, de um lado, e as diversas sub-classes de anomalia, ficará para um trabalho à parte, dada a sua extensão. Aqui, consideraremos as anomalias como uma única categoria.

Dada a natureza retrospectiva do método empregado no presente trabalho, o conceito de "prematuridade" adotado foi o referente ao nascimento de criança viva antes do termo, ou seja, com menos de 9 meses completos de gestação.

Na categoria de "gestação o/ou parto anormal", incluímos, como o próprio nome indica, todas as anormalidades desenvolvidas durante a gestação e o parto, com exceção naturalmente dos pequenos desvios da normalidade. Em análise posterior, essa categoria será devidamente detalhada.

A categoria "anormalidades em geral" inclui abortos, natimortos, mortos-solteiros, anomalias I e prematuros,

Para efeito do presente trabalho, a expressão "esterilidade" foi considerada como significando casais cujas mulheres não apresentavam gestação alguma, ficando o termo "infertilidade" para os casais sem nenhum filho nascido vivo. Essa conceituação precisa ficar sempre presente, a fim de serem evitadas confusões terminológicas, bem demonstradas em Informe de um Grupo Científico da OMS (Organización

123

Mundial de la Salud, 1969). Segundo esse Grupo, em demografia a palavra "fecundity" indica a capacidade de procriar, e "fertility" designa a reprodução efetiva; médicos e biólogos empregam indistintamente ambos os termos no sentido de capacidade de procriar; o para aumentar a confusão, em espanhol, francês e italiano esses termos se empregam, em demografia, com sentido contrário ao Inglês.

A proporção sexual, em todas as análises aqui feitas, como

de hábito, foi considerada como o número de machos dividido pelo total de machos + fêmeas ,

A fim de descrever, em termos gerais, a população estudada, subdividida em seus segmentos relacionados à história radioativa e ao grupo étnico, a Tab., 7.9 apresenta as diferentes frequências de abortos, natimortos, anomalia I, anomalia II, mortalidade antes do casamento, e anormalidades em geral, enquanto a Tab, 7.10 apresenta os dados referentes à proporção sexual de abortos, natimortos, nascidos vivos, mortos solteiros e anormalidades em geral.

Ho total, ocorreram cerca de 9\$ cie abortos, 3\$ cie natimortos, 1,3\$ de anomalias I, 0,7\$ cie anomalias II, 18\$ de mortos solteiros, e 30\$ de anormalidades em geral (Tab. 7, 9). Os dados mostraram que cerca de 28\$-30\$ das gestações detectadas não contribuem para a formação da geração seguinte.

Oonsiderando-se a classe E1 como controle, e reunindo-se em um único grupo todas as demais classes de E, verificam-se as seguintes frequências, respectivamente; aborto - 9,69\$ e 8,70\$; nati - morto - 2,90\$ e 3,30\$; anomalia I - 1,26\$ e 1,35\$; anomalia II - 0,6/ e 0,73\$; mortos solteiros - 18,26\$ e 18,57\$; e anormalidades em geral-30,15\$ e 29,87\$. Duas diferenças estatisticamente significativas foram detectadas: a frequência de abortos foi maior na classe controle $(X^2 = 12, \text{ gl} = 1; P < 0,01)$, enquanto a frequência de natimortos f_0 : maior no grupo irradiado $(X^2 = 5,54; \text{ gl} = 1; P < 0,02)$.

Relativamente ao grupo étnico, os casais foram agrupados em duas categorias: (G1), em que pelo menos um dos cônjuges era branco (geralmente, ambos) e (G2) em que ambos eram não-brancos (mulatoe e negros). Os resultados (Tab. 7.9) mostraram uma maior frequência de mortos solteiros no grupo G2 (22,75\$ contra 16,85\$) sendo a diferença altamente significativa $(X^2 = 163; \text{ gl} = 1; P < 0,01)$. Principalmente como efeito dessa situação, também foi detectada uma maior frequência de anormalidades em geral no mesmo grupo (33,60\$ contra 28,72\$), sen-

TABELA V.9. MOETALIDADE E MORBIDADE, DE ACORDO COM O COEFICIENTE "R" OU O GEUPO ÉTNICO DO CASAL

"E"		Abor-		Nati-		Anom.	Anom»		Mortos	Anorm.
"G"		tos	^N 2	mortos	^R 3	I	II	^{IT} 4	solteiros	Geral
		(*)		(*)		(#)	(*)		(fo)	(\$)'
E1	22124	9,69	22244	2,90	18817	1,26	0,64	18929	18,26	30,15
B2	1925	8,94	1936	3,67	1652	0,79	0,79	1665	15,68	27,43
E3	460	7,61	468	3,63	387	2,84	0,52	389	15,42	27,14
E4	1380	11,09	1394	2,73	1165	1,46	0,86	1175	19,23	31,92
B5	2788	9,43	2806	3,99	2323	1,16	1,08	2345	18,55	30,61
E6	646	6,50	655	3,36	550	2,36	0,73	554	20,76	30,99
E7	1972	7,51	1985	3,53	1726	0,81	0,52	1735	18,56	28,66
E8	5629	9,11	5654	3,31	4772	1,34	0,78	4804	17,44	29,32
E9	5412	7,98	5451	2,83	4672	1,56	0,56	4692	20,59	30,95
To	42336	9,22	42593	3,09	36064	1,30	0,68	36288	18,41	30,02
GI	31230	9,29	31451	3,06	26617	1,33	0,64	26776	16,85	28,72
G2	11108	9,00	11144	3,17	9453	1,23	0,80	9518	22,75	33,60

= n2 de gestações (para abortos); N₂ = n2 de gestações (para natimortos e anormalidades em geral)j N[^] = n[^] de filhos nascidos vivos (para anomalias.)⁵ N[^] = n[^] de filhos nascidos vivos menos n2 de anomalias I (para mortos solteiros).

T ABE LA Y. 10. IR0P0Rg£0 SEXUAL, DE ACÜBDO COM O COERCIENTE "E" OU O GRUPO ÉTNICO DO CASAL

"R«	Abortos		Natimortos		Naso,Yivos		Mortos soltéiros		Anorm»	Ge ral
»G»	N	<i>I</i> °	N		N		N	<i>lo</i>	N	*
R1	1214	59,97	626	55,91	18792	50,92	3459	53,74	5744	55,59
R2	72	58,33	68	66,18	1650	49,64	261	52,49	431	56,61
R3	15	86,67	17	76,47	387	52,45	60	63,33	107	64,49
R4	79	55,70	39	53,85	1157	50,91	226	53,10	375	54,67
R5	144	63,19	110	62,73	2323	51,74	435	54,02	736	56,66
R6	27	81,48	15	40,00	550	48,91	115	58,26	181	60,22
R7	94	61,70	69	59,42	1723	50,90	322	56,21	522	56,70
R8	257	61,05	181	60,22	4763	50,85	838	54,06	140'8	55,97
R9	244	55,33	149	57,72	4649	52,33	967	54,29	1504	54,92
To	2156	60,11	1274	58,08	35994	51,07	6683	54,09	11008	55,84
G1	1559	60,68	939	57,72	26567	51,27	4513	54,20	7690	55,92
G2	595	' 58,66.	334	59,28	9433	50,49	2167	54,04	3312	55,80

N = n2 de machos + femeas; \$ = frecuencia relativa de machos»

do a diferença significativa ($Z^2 = 93,5$ gl = 1; $P < 0,01$).

Quanto à proporção sexual (Tab, V.10), seu valor total é relativamente alto para abortos e natimortos (60\$ e 58\$), ficando ao nascimento em torno de 51\$, e concordando pois, em linhas gerais, com o observado em outros estudos. A proporção sexual dos mortos solteiros e a dos casos de anormalidades em geral ficam em torno de 54\$-56\$ (lab. V.10).

Considerando-se a classe H1 como controle, e agrupando-se uma única categoria as classes em que a mulher apresenta coeficiente E igual ou maior ao do marido ($H5 + R6 + R7 + R8 + R9$), verifica-se serem as seguintes as proporções sexuais, respectivamente: aborto 59,97\$ e 60,44\$; natimorto - 55,91\$ e 59,35\$; nascidos vivos - 50,92\$ e 51,42\$; mortos solteiros - 53,74\$ e 54,58\$; anormalidades em geral - 55,59\$ e 55,99\$. Nenhuma dessas diferenças mostrou-se estatisticamente significativa ao nível do 5% o mesmo ocorrendo com as diferenças nas proporções sexuais dos grupos étnicos (Tab, V.10), que também não se mostraram significativas.

V.4 - A Coleta de Informação

Esse problema já foi discutido anteriormente, mas algumas informações e comentários devem ser aqui acrescentados ou sumariados.

Como a unidade básica em genética humana é a família, nosso estudo se limitou exclusivamente à obtenção de dados familiares. Nas localidades selecionadas, as entrevistadoras visitaram praticamente todas as residências, mesmo aquelas de difícil acesso (Eigs. 2/5). O número de famílias que se recusou a colaborar foi insignificante, não passando de cinco. Por motivos diversos, poucas outras famílias também não entraram em nossa amostra.

Nem antes e nem durante a permanência da equipe nas localidades, foi feita qualquer publicidade, a fim de se evitar uma suspeita de nosso interesse em problemas de radiação. Na realidade, mesmo a própria equipe desconhecia previamente as localidades a serem estudadas, e somente era informada disso às vésperas de cada viagem.

Antes de ser iniciado o trabalho em cada localidade, no entanto, entrávamos em contacto com o Prefeito Municipal, ao qual solicitávamos autorização para fazer o levantamento de dados, destinados a estudar as condições locais de saneamento e saúde pública. Não há dúvida que obtivemos a melhor cooperação possível, graças à natural receptividade e compreensão do povo e das autoridades, à bem treinada e devotada equipe de entrevistadoras, e às instituições patrocinadoras da pesquisa (Pujadacão Serviço Especial de Saúde Pública e Departamento Estadual de Saúde). Por motivos óbvios, nenhuma referência foi jamais feita ao principal patrocinador do projeto, a Comissão Nacional de Energia Nuclear,

YJL2 ~ As Populações Controles

Em qualquer pesquisa, as populações controles ideais são aquelas que diferem das populações experimentais unicamente quanto aos fatores em estudo (em nosso caso, os níveis de radioatividade natural), assemelhando-se a elas quanto a todas as demais variáveis, tais como níveis sócio-econômicos, assistência médica, origem étnica, hábitos de vida, práticas culturais ou religiosas que afetam a reprodução, etc.

Em nosso caso específico, a descoberta de tais populações ideais somente poderia ser tentada através de um projeto de pesquisas tão complexo e mais amplo quanto o por nós realizado. E, no final das contas, depois de tanto esforço, dificilmente chegaríamos a

Lira resultado melhor que o obtido. Isso porque, dentro das limitações existentes, e aproveitando a experiência e conhecimento de causa do Escritório Regional da ESESP no Espírito Santo, e ainda os dados obtidos pelos físicos (Roser, Cullen, e colaboradores), procurámos seleccionar populações controles que (a) vivessem em localidades de níveis normais de radioatividade natural; (b) vivessem, tão próximo quanto possível, das populações irradiadas; (c) apresentassem, pelo menos aparentemente, condições sócio-econômicas similares às das populações irradiadas; (d) tivessem tamanhos aproximadamente iguais aos das populações irradiadas.

Apesar de todos os nossos cuidados, algumas discrepâncias foram detectadas, o que mostra que elas poderiam ter sido muito maiores caso esses cuidados não tivessem sido tomados. Nossa experiência confirma ainda o que todos sabem, ou deveriam saber, e que Francis Galton expressou muito bem quando disse que "impressões gerais nunca devem merecer confiança"...

Nossos resultados mostram algumas diferenças significativas entre as populações controles e irradiadas. Relativamente às condições da casa e aos níveis de instrução da mulher (labs. 7.11. e 7.12 as populações irradiadas se encontram em situação melhor que as controles, apresentando frequências significativamente menores ($Z^2 = 14$; $gl = 1$; $P < 0,01$; e $Z^2 = 11$; $gl = 1$; $P < 0,01$) de casas do baixo padrão (28\$ contra 34\$) o de mulheres analfabetas (41\$ contra 45\$).

7,6 - Os Níveis de Endocruzamento

Naturalmente nos restringiremos, aqui, às áreas estudadas, mas o leitor interessado no problema geral do endocruzamento no Brasil, com amplas referências bibliográficas, poderá consultar Preire-

TABELA V« 11, CONDIÇÕES DA CASA, DE ACORDO COM O "R" MEDIO

		Casa			
R	Medio	0,1*2	3,4,5	6,7,8	Total
O	n	827	888	745	24,60
		33,62	36,10	30,28	100,00
	n	416	444	363	1223
	lo	34,02	36,30	29,68	100,00
2/8	n	575	880	568	2023
		28,42	43,50	28,08	100,00
Total		1818	2212	1676	5706

T A B E L A V. 12. INSTRUÇÃO BA MCILHEE, DE ACÔBDO COM O "E" MEDIO

		Instrução da Huilier			Total
E	0	6	7/8		
Medio	n	2070	1447	1056	4573
	0	45,27	31,64	23,09	100,00
	n	768	584	43j5	1788
	's	42,95	32,66	24,39	100,00
2/8	n	887	752	525	2164
		40,99	34,72	24,26	100,00
Total		3725	2783	2017	8525

-maia. (1969)⁵².

O coeficiente médio de endocruzamento das gestações analisadas é dado na Tab. Y.13, separadamente por localidade, coeficiente "R", e grupo étnico.

Segundo Ereire-Maia (1957)^{46,47} ? o coeficiente médio de endocruzamento para o Estado do Espírito Santo seria da ordem de 0,0010,0020, ou seja, um pouco menor que a nossa média geral (0,0027). Entretanto, considerando que aquela estimativa, por falta de dados, foi feita a partir de resultados referentes a zonas limítrofes de outros estados, com grau de precisão "poor", podemos considerá-la como representando a mesma ordem de grandeza que a nossa média (ver Fonseca 32

Freire-Maia, 1970). A estimativa gorai para o Brasil (0,0020), obtida a partir do dados do 60 dioceses distribuído,s por quaso todos os estados (Eroiro-Maia, 1957⁴⁶), também ^{r r}6 comparável, pois, com nosso resultado, mesmo porque cerca de 40\$ da população brasileira apresenta o padrão "europeu" de nível médio de endocruzamento (Ereire*-Maia, 1957^{46x}).

As localidades radioativas apresentam um valor médio de E (0,0033) maior que as localidades controles (0,0023). Essa mesma situação geral pode ser vista de outra maneira quando se compara o coeficiente R9 (radioativo), com E = 0,0032, com o coeficiente RI (controle), com P = 0,0026.

Como se vê pela Tab. Y.13, a fração não-branca da amostra (aqui considerada a constituída por casais em que ambos os pais são não-brancos) apresenta um coeficiente médio de endocruzamento (0,0019) menor que o restante da amostra (0,0030), constituída por casais em que pelo menos um conjugó é branco,

Nossos dados indicam que os maiores níveis do endocruzamento nas áreas radioativas se devem, pelo menos em parte, à sua maior frequência do brancos, comparativamente às áreas controles.

TABELA V.13.COEFICIENTES MÉDIOS DE EMDOCRUZAMENTO, POR LOCALIDADE,
COEFICIENTE "R" E GRUPO ÉTNICO

Localidade	Nº de Gostações	F x 100
Controle	22,053	0,2255
Intermediário	8.493	0,3000
Radioativo	11.599	0,3283
Total	42.145	0,2688
Coeficiente "R"		
R1	22.028	0,2596
R2	1.905	0,2407
R3	468	0,0935
R4	1.378	0,2461
R5	2,804	0,2034
R6	,655	0,1073
R7	1.964	0,2820
R8	5.581	0,3335
R9	5.343	0,3204
Grupo étnico		
B x B, B x NB	31.051	0,2979
NB x FB	11.077	0,1875

A fim de caracterizar melhor a população analisada, algumas outras informações gerais obtidas na análise de regressão múltipla, podem ser acrescentadas.

Assim, o tempo médio de coabitação dos casais incluídos no estudo foi de $15,96 \pm 12,62$ anos; a idade média de casamento do marido foi de $27,41 \pm 8,10$, e da mulher, $20,96 \pm 5,59$ (Tab. VII.1).

O nível médio de instrução do marido, numa escala de 0-3, foi igual a $1,20 \pm 0,89$ (Tab. VII.1), e, da mulher, $0,95 \pm 0,90$ (Tab. VII.3).

O nível médio de radioatividade natural das localidades estudadas foi de $29,01 \pm 26,28$ $\mu\text{ir/hr}$ (Tab. VII.2), e o coeficiente H médio do zigoto foi igual a $0,23 \pm 0,29$ (Tab. VII.7).

11 uma escala de 0-1, em que 0 inclui a mulher, e 1 a exclui, o informante médio teve valor $0,12 \pm 0,33$, o que confirma que, na maioria dos casos, as informações foram prestadas pela mulher, sozinha ou com outros (Tab, VII.4).

O grupo étnico, codificado numa escala de 1-8, partindo de branco para negro, mostrou um valor médio de $2,97 \pm 1,84$ (Tab. VII.7).

As condições da casa, avaliadas de 0-8, apresentaram um valor médio igual a $4,16 \pm 2,40$ (Tab. VII.7).

VI. ANÁLISE DO EFEITO DO MDOCRUZAMENTO PELO MODELO EXPONENCIAL

O resumo de uma análise parcial e preliminar dos dados foi publicado recentemente (Preire-Maia, 1971). ...presentamos agora a análise completa, com todos os resultados.

Deve-se lembrar que, no modelo exponencial (adotado aqui), não são levadas em conta as variáveis concomitantes. 'Considerando-se que recente trabalho de Krieger e Proire-Maia (1971) sugeriu que "extraneous variation caused an underestimate of inbreeding effects", os dados a serem apresentados em seguida podem representar também uma sub-estimativa do efeito do endocruzamento.

71.1 - Carga_ Genética, o Grup_o Étnico

Como um primeiro ataque ao problema, e tendo em vista a elevada frequência de pessoas com ancestrais estrangeiros na população analisada, com distribuição heterogênea., resolvemos analisar os dados excluindo todos os casais que tinham pelo menos um avô(ou avó) estrangeiro.

Coma exclusão desses casais, no entanto, o número total de gestações incluídas na análise foi de 22.721, ou seja, caiu para a metade do tamanho total da amostra (43.930 gestações). Por essa razão, resolvemos fazer também uma análise incluindo todos os casais.

VI.1.1 -- Excluindo os estrangeiros

Nessa análise preliminar, em que foram excluídos os casais com avós estrangeiros, utilizámos apenas duas classes de E, a saber, $F = 0$ e $F > 0$ (médio), este último representando a média dos coeficientes de endocruzamento maiores que zero. O método empregado foi (de Eli.

As estimativas de B são apresentadas na Tab. VI.1, juntamente com os respectivos coeficientes médios do endocruzamento, as frequências da mortalidade, anomalias e outras anormalidades, e as estimativas do dano expresso na classe com $E = 0$ (A e SEPT).

Comparando-se apenas as duas classes extremas de grupo étnico (G-1 e G-3) pode-se verificar que a carga genética revelada como aborto não foi maior entre os não-brancos do que entre os brancos, e que, na mortalidade pré-natal, elas praticamente se igualaram (cerca de 1,4 leton). A carga analisada como mortalidade pós-natal e total e como anormalidades em geral também não foi maior entre os não-brancos. Na categoria Mortalidade Total + Anomalias, as cargas praticamente se equivaleram (cerca de 2 letons).

VI.1.2 - Incluindo os Estrangeiros

Os resultados obtidos a partir do total da amostra, ou seja, incluindo-se os casais com avós estrangeiros, estão apresentados na Tab. VI.2. Para comparações, utilizámos os métodos do MCM e PM, este último inclusive com o emprego apenas das classes de P maiores que zero (B_{++} , segundo MCM). Como era de se esperar, as estimativas obtidas pelos métodos MCM e EM foram, de um modo geral, muito próximas, sendo, na prática, equivalentes (Tab. VI.2).

Conforme se pode verificar (Tab. VI.2) as estimativas mos-

TABELA VI.1. CARGA GENÉTICA (B) DE ACCEDO COM O GRUPO ÉTNICO DO CASAL (---)

Classe	P x 10	N	n	B	A	SEPT
A B O R T O S						
G1	,00000	7.782	689			
	,4-1037	1.211	158	1,142	,089	,093
G2	,00000	6.795	574			
	,133228 »	464	54	1,063	,084	,088
G3	,00000	6.181	538			
	,42207	282	27	,226	,087	,091
N A T I M O R T O S						
G1	,00000	7.093	280			
	,40643	1.053	32	,230	,039	,040
G2	,00000	6.221	212			
	,34327	410	22	,594	,034	,035
G3	,00000	5.643	212			
	,41958	255	21	1,130	,038	,038
M O R T A L I D A D E P Ó S - U A I A L						
G1	,00000	6.615	1.233			
	,40473	983	213	,933	,186	,206
G2	,00000	5.827	1.246			
	,34688	367	72	- ,637	,214	,241
G3	,00000	5.244	1.227			
	,42478	215	48	- ,326	,234-	,267

- continua. -

(*) Excluídos os casais com avós estrangeiros, e agrupados em uma única classe os coeficientes de endocruzamento maiores que zero

TABELA VI.1. Continuação

Classe	F x 10	N	n	B	A	SEPT
M O R T A L I D A D E T O T A L						
G1	,00000	7*782	2,202			
	,41000	1,211	403	1,747	,283	,333
G2	,00000	6.795	2.032			
	,33200	464	148	,865	,299	,355
G3	,00000	6.181	1.977			
	,42200	282	96	,724	,320	,385
A N O M A L I A S						
G1	,00000	6.746	107			
	,40542	1.003	19	,077	,016	,016
G2	,00000	5.967	125			
	,34696	382	15	,542	,021	,021
G3	,00000	5.359	99			
	,41464	231	16	1,275	,018	,019
M O R T A L I D A D E T O T A L + A N O M A L I A S						
G1	,00000	7.782	2.309			
	,41000	1,211	,422	1,855	,297	,352
G2	,00000	6.795	2,157			
	,33200	464	,163	1,526	,317	,382
G3	,00000	6.181	2.076			
	,42200	282	112	2,283	,336	,409
A N O M A L I D A D E S E M G E R A I						
G1	,00000	6.915	2.497			
	,41162	1.068	461	2,828	,361	,448
G2	,00000	5.638	2,290			
	,33741	,414	,173	,587	,406	,521
G3	,00000	4.573	2,200			
	,42590	258	115	-1,539	,481	,656

TABELA VI.2. CARGA GENÉTICA (B + E.P.) DE ACORDO COM O GRUPO ÉTNICO DO CASAL

Classe	${}^B\text{MC}_M(i)$		$V^1)$		${}^B\text{FM}^{(2)}>$	
A B O R T O S						
G1	0,62	0,60	0,62	0,60	-0,13	0,99
G2	-0,24	0,73	0,20	0,88	-2,11	1,34
G3	0,32	0,49	0,31	0,50	1,22	1,03
N A T I M O R T O S						
G1	-0,01	0,08	-0,01	0,08	0,09	0,16
G2	-0,08	0,35	-0,004	0,376	-1,38	0,36**
G3	1,06	0,54*	1,05	0,53*	0,90	1,02
M O R T A L I D A D E P R É - N A T A L						
G1	1,29	0,81	1,28	0,80	-0,06	1,11
G2	1,00	1,39	1,43	1,45	-3,48	1,71*
G3	2,02	0,61**	2,00	0,61**	2,11	1,19
M O R T A L I D A D E P Ó S - N A T A L						
G1	1,32	0,37**	1,31	0,37**	1,46	0,76
G2	0,65	0,59	0,65	0,62	1,52	1,15
G3	0,81	0,28**	0,81	0,28**	0,09	0,46
M O R T A L I D A D E T O T A L						
G1	2,56	0,46**	2,54	0,46**	1,30	0,49**
G2	1,47	1,58	1,81	1,66	-0,57	2,84
G3	2,94	0,40**	2,92	0,39**	2,88	0,79**
A N O M A L I A S						
G1	0,17	0,11	0,17	0,11	-0,02	0,17
G2	0,59	0,22**	0,58	0,22**	0,48	0,38
G3	0,55	0,92	0,56	0,95	-1,02	0,80
A N O R M A L I D A D E S E M G E R A L						
G1	2,61	0,48**	2,59	0,47**	1,84	0,83*
G2	0,05	1,43	0,74	1,53	-0,78	2,90
G3	-0,09	0,94	-0,09	0,93	-0,02	2,03

(1) Métodos originais de Morton, Crow e Muller (MCM) e de Freire-Maia e Freire-Maia (FM).

(2) Variante excluindo a classe $F = 0$ (método de Freire-Maia e Freire-Maia).

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

traraia~se consistentemente diferentes de zero apenas para mortalidade total (G1 e G3) e anormalidades em geral (G1). Nenhuma das estimativas para aborto mostrou-se significativa, e, nos demais casos, as estimativas variaram de não significativas a duvidosas.

A análise comparativa das cargas genéticas nos vários grupos étnicos, estimadas pelo método FM, encontram-se na Tab. 71.3, na qual pode-se ver que apenas duas diferenças foram significativas, uma delas mostrando maior carga genética para a classe G3, em natimortos, e a outra maior carga para a classe G1 em anormalidades em geral (cf, Tab. 71.2, 71.3). Considerando-se o número de comparações feitas, dover-so-ia esporar uma diferença significativa por simples acaso. Além disso, deve-se notar que as estimativas para natimortos, na classe G1, e para anormalidades em Geral, na classe G3» não se mostraram significativamente diferentes de zero, e que há ainda uma possível inconsistência interna nos dados de natimortalidade na classe G3.

7.1.2 - Carga Genética e Radiação Natural

Pelo mesmo motivo já mencionado quando fiz a apresentação dos dados relativos à carga genética e grupo étnico, será analisada aqui, inicialmente, apenas uma fração da amostra total, constituída pelos casais cujos avós eram todos brasileiros. No entanto, tendo em vista que a limitação da análise apenas à fração brasileira reduziu consideravelmente o tamanho da amostra, o problema da carga genética e radioatividade natural também foi analisado utilizando-se todos os casais.

TABELA VI. 3. CARGA GENÉTICA E GRUPO BIOTÍPO: ANÁLISE ESTATÍSTICA(*)

C l a s s e	Comparação			t	P
Abortos	G1	X	G2	0,40	< 0,05
	G1	X	G3	0,40	
	G2	X	G3	0,11	
Natiimortos	G1	X	G2	0,03	
	G1	X	G3	1,98	
	G2	X	G3	1,62	
Mortalidade pré-natal	G1	X	G2	0,09	< 0,02
	G1	X	G3	0,72	
	G2	X	G3	0,34	
Mortalidade pós-natal	G1	X	G2	0,90	
	G1	X	G3	1,07	
	G2	X	G3	0,24	
Anomalias	G1	X	G2	1,69	
	G1	X	G3	0,41	
	G2	X	G3	0,03	
Anormalidades em geral	G1	X	G2	1,16	< 0,02
	G1	X	G3	2,57	
	G2	X	G3	0,47	

(*) Estimativas obtidas pelo método de Freire-Haia e Freire-Maia (of. Tab. VI.2, B (1)).

VI.2.1 - Excluindo os Estrangeiros

Da mesma forma que anteriormente, foram usadas apenas duas classes de coeficiente de endocruzamento ($E = 0$ e $E > 0$, este último sendo a media ponderada dos coeficientes maiores que zero). O método do análise empregado foi igualmente o de EM.

A Tab. VI.4 apresenta todos os dados necessários à análise do problema, a saber, classes de radioatividade; coeficientes do endocruzamento; frequências de mortalidade, anomalias, e outras anormalidades; estimativas da carga genética (B); o cálculos do dano expresso na classe de $E = 0$ (A o SEPT).

A simples análise da Tab. VI.4 revela que, em geral, a carga genética na classe irradiada (R2) não é maior que na classe controle (RO). Isso pode ser observado nas estimativas de B para Mortalidade pós-natal, Mortalidade total, Anomalias, Mortalidade total + Anomalias, e Anormalidades em Geral (respectivamente, -1,16 e 0,78; 0,65 e 1,54; 0,16 e 0,19; 0,80 e 1,89; e 0,97 e 1,435cf. Tab. VI.4). Ha uma aparente sugestão do carga diferencial para abortos.

VI.2.2 - Incluindo os Estrangeiros

Os resultados se encontram na Tab. VI.5, em que são apresentadas as estimativas do B calculadas pelos métodos MCM e EM, este último inclusivo com a variante em que se omite a classe de $E = 0$. Como se sabe, essa variante foi sugerida por MCM como um teste de nomenclatura, a fim de se verificar se os grupos consanguíneos e não-consanguíneos são comparáveis. A análise desses testes de consistência interna dos dados, em nosso caso, revelou apenas duas discrepâncias, quando uma já seria de se esperar por acaso (Tab. VI.5). É de se notar, no entanto, que em ambos os casos, houve estimativas negativas (-1,28 e 0,53 e -0,54 e 0,14), os quais apesar de significati-

TABELA VI. 4. CARGA GENÉTICA E HISTÓRIA RADIOATIVA (*)

Classe	F x 10	N	n	B	A	SEPT
A B O R T O S						
RO	,00000	10.283	899			
	,39684	918	106	,783	,087	,091
RI	,00000	4.688	426			
	,38951	456	53	,723	,091	,095
R2	,00000	5.793	478			
	,39150	583	80	1,563	,083	,086
1! A I I M O R T O S						
RO	,00000	9.384	341			
	,39544	812	36	,210	,036	,037
RI	,00000	4.262	179			
	,37851	403	16	,063	,042	,043
R2	,00000	5.315	185			
	,40173	503	23	,282	,035	,035
M O R T A L I D A D E P Ó S - N A T A L						
RO	,00000	8.774	1.868			
	,39557	743	176	,778	,213	,239
RI	,00000	3.943	810			
	,38891	364	79	,376	,205	,230
R2	,00000	4.971	1.032			
	,39523	458	78	-1,158	,208	,233

- continua -

(*) Excluídos os casais com avós estrangeiros e agrupados em uma única classe os coeficientes de endocruzamento maiores que zero.

TABELA YI.4. Continuação

Classe	P x 10	N	n	B	A	SEPT
M O R T A L I D A D E			T O T A L			
RO	,00000	10.283	3.108			
	,39700	,918	,318	1,639	,302	,360
RI	,00000	4.688	1.415			
	,39000	,456	148	,844	,302	,359
R2	,00000	5.793	1.695			
	,39200	583	181	,649	,293	,346
A N O M A L I A S						
RO	,00000	8.965	156			
	,39544	<i>JSZ</i>	19	,194	,017	,018
RI	,00000	4.026	77			
	,38124	,383	19	,824	,019	,019
R2	,00000	5.083	98			
	,39834	471	12	,158	,019	,019
M O R T A L I D A D E T O T A L + A N O M A L I A S						
RO	,00000	10.283	3.264			
	,39700	918	,337	1,894	,317	,382
EL	,00000	4.688	1.492			
	,39000	456	167	1,862	,318	,383
R2	,00000	5.793	1.793			
	,39200	583	193	,804	,310	,370
A N O M A L I D A D E S E M			G E R A L			
RO	,00000	7.382	3.460			
	,40356	728	,363	1,429	,469	,632
RI	,00000	4.089	1.598			
	,39106	445	178	,387	,391	,496
R2	,00000	5.659	1.937			
	»39042	567	208	,970	,342	,419

T A B E l á. VI.5. CARGA GENÉTICA (B+ E.P.) E HISTÓRIA RADIOATIVA

Classe	MCM'		!		m^x '		t (1 x 2)
A B O R T O S							
RO	0,39	0,49	0,39	0,49	-0,53:	0,71	1,07
E1	—	• -	0,08	0,34	1,38	0,73	1,61
R2	0,72	0,68	0,75	0,70	-1,28	0,53*	2,31*
I A I I M O R T O S							
RO	0,13	0,10	0,13	0*10	-0,01	0,18	0*68
RI	-0,32	0,07**	-0,33	0,02**	-0,79	0,27**	1,71
R2	0,44	0,33	0,43	0,33	0,65	0,62	0,31
M O R T A L I D A D E P R É - ñ A T A L							
RO	0,52	0*53	0,52	0,53	-0,53	0,75	1,14
RI	0,52	0,52	0,52	0,52	0,88	0,97	0,33
R2	1,20	0,77	1,19	0,77	-0,39	1,11	1,17
M O R T A L I D A D E P Ó S - N A T A L							
RO	1,59	0,32**	1,58	0,32**	1,52	0,65*	0,08
RI	1,00	0,40*	0*98	0,41*	1,86	0,60**	1,21
R2	-0,50	0,43	-0,49	0,43	0,17	0,90	0,67
M O R T A L I D A D E T O T A L							
RO	1,95	0,58**	1*94	0,57**	0,00	0,96	0,94
RI	1,32	0,60*	1,31	0,60*	2,59	0,95**	1,14
R2	0,53	0,47	0,53	0,47	-0,38	0,81	0,97
A H O M A L I A S							
RO	0*20	0,18	0,19	0,18	-0,07	0,27	0*83
RI	0,53	0,36	0,54	0,37	-0,54	0,14**	2,70*
R2	0,20	0,16	0,20	0,16	0,37	0,33	0,45
A N O R M A L I D A D E S E M G E R A L							
RO	2,56	0*79**	2,53	0,78**	0,79	1,19	1*23
RI	1,12	0,84	1,11	0,83	2,71	1*30*	1,04
R2	0,94	0,55	0,93	0,54	0,22	1,03	0,61

Obs. As estimativas foram obtidas usando-se os métodos de Morton, Crow e Muller (MCM), e de Ereira-Maia e Freire-Maia (PM), este ultimo utilizando-se todas as classes de P"(1) ou então omitiu do-se a classe-com E = 0 (2), correspondendo respectivamente a B e B— de MCM.

EP

Os valores de "t" foram calculados pelo computador a partir de B com 6 casas decimais.

* P < 0,05? ** P < 0,01.

vãmente diferentes de zero, não parecem ter sentido biológico (Schull 1959¹⁵¹; Marçallo, Freire-Maia, Azevedo e Simões, 1964¹⁰⁵). Dessa 101 ma, as discrepâncias encontradas poderiam significar, no máximo, que as estimativas de B devem ser menores que as obtidas pelos métodos 1101 e PH (1) (cf. Tab. VI.5). Ora, como essas estimativas não se mostraram significativamente diferentes de zero, as discrepâncias encontradas não alteram em nada a situação.

Apenas para natimortos (E1), mortalidade pós-natal (RO e RI e mortalidade total (R1), as estimativas de B mostraram-se consistentemente diferentes de zero, embora no primeiro caso com sinal negativo,

A análise estatística da carga genética relacionada à radioatividade natural encontra-se na Tab. VI.6. Das 18 comparações feitas, 4 revelaram diferenças significativas: em natimortos, a estimativa para R1 mostrou-se menor que as estimativas para E0 e B2; e em mortalidade pós-natal, a classe R2 mostrou estimativa menor que as classes RO e R1. Em ambos os casos há estimativas negativas (uma delas mostrou-se significativamente diferente de zero; a outra revelou inconsistência interna).

YI.3 - Dano Expresso na Classe Controle ($F = 0$)

As estimativas do dano panmítico, de acordo com o grupo étnico e a história radioativa do casal, encontram-se na Tab. VI.7. Para comparações, foram utilizados os métodos do MCM e PM. Nossos resultados atuais confirmam informações anteriores (Freire-Maia, 1964⁵⁰

38

Freire-Maia, 1970) de que o método MCM leva a superestimativas do dano panmítico. Conforma se pode verificar, as estimativas de MCM são idênticas aos valores obtidos para SEPT, no método PM. Ora, SEPT

não tem nenhum sentido genético per se, sendo apenas, tal como $A_{\wedge}$, uma "boa estimativa do A para "baixos valores deste $\wedge$ -(Ereira-Maia, 1970),Conforme se pode ver claramente na Tab, VI,7, com o aumento de A ocorre uma inflação nos valores de $A_{\wedge}$, e, concomitantemente, do mil SEPT.

TABELA VI.6. CARGA GENÉTICA E HISTÓRIA RADIOATIVAÍ ANÁLISE
ESTATÍSTICA (*)

Classe	Comparação			t	P
Abortos	RO	X	R1	0,52	
	RO	X	R2	0,4-2	
	R1	X	R2	0,85	
Natimortos	RO	X	R1	4,45	< 0,0001
	RO	X	R2	0,89	
	R1	X	R2	2,30	<0,03
Mortalidade pré-natal	RO	X	R1	0,002	
	RO	X	R2	0,72	
	R1	X	R2	0,73	
Mortalidade pós-natal	RO	X	R1	1,16	
	RO	X	R2	3,88	(0,0002
	R1	X	R2	2,49	(0,02
Anomalias	RO	X	R1	0,85	
	RO	X	R2	0,02	
	R1	X	R2	0,85	
Anormalidades em geral	RO	X	R1	1,25	
	RO		R2	1,68	
	R1	X	R2	0,18	

(*) Estimativas-obtidas pelo método de Ereira-Maia e Ereira-Maia
(of. Tab.VI.5, B (1)),

TABELA VI.7. DANO EXPRESSO NA CLASSE COM P = O, DE ACORDO COM O GRUPO ÉTNICO E A HISTÓRIA RADIOATIVA DO CASAL (*)

GRUPO ÉTNICO (G)				HISTÓRIA RADIOATIVA (R)			
Classe	•SICM	A PM	SEPT	Classe	'MOM'	'FM'	•SEPT
ABO R T O S							
G1	,099	,094	,099	RO	,101	,096	¿101
G2	,092	,087	,091	RI	—	,091	,096
G3	,093	,089	,093	R2	,085	,081	,085
N A T I L I O R T O S							
G1	,033	,033	,033	RO	,033	,032	,033
G2	,035	,034	,035	RI	,042	,041	,042
G3	,037	,036	,037	R2	,032	,031	,032
M O R T A L I D A D E P R É - N A T A L-							
G1	,099	,095	,099	RO	,134	¿125	,134
G2	,092	,087	¿091	RI	,135	,126	,135
G3	,094	,089	,094	R2	,116	,110	,116
M O R T A L I D A D E P Ó S - N A T A L-							
G1	,174	¿159	,174	RO	¿200	¿181	,200
G2	,216	,194	,216	RI	,189	¿173	,189
G3	,263	,232	,263	R2	,223	,200	,223
M O R T A L I D A D E T O T A L							
G1	,262	,230	,262	RO	¿327	,279	¿327
G2	,292	,253	,292	RI	,318	,272	,318
G3	,337	,286	,337	R2	,331	,282	,331
A N O M A L I A S							
G1	,018	,018	,018	RO	,018	,018	¿018
G2	,021	,021	,021	RI	,019	,019	¿019
G3	,018	,018	,018	R2	,020	,020	,020
- A N O M A L I D A D E S E M G E R A L							
G1	,451	,363	¿451	RO	¿568	,433	,568
G2	¿510	,399	,509	HI	¿480	,381	,480
G3	,639	,472	,639	R2	,410	,336	,410

(*) Estimativas obtidas através dos métodos de Morton, Crow e Muller (MCM) e de Preire-Maia e Preire-Maia (PM).

VII. ANÁLISE DA MORTALIDADE E DA MORBIDADE PELO MODELO

DA REGRESSÃO MÚLTIPLA

O modelo de regressão múltipla foi aplicado à análise de uma série de variáveis: gestações, abortos, natimortos, filhos nascidos vivos, anomalias, filhos masculinos nascidos vivos ("proporção sexual ao nascimento")? mortalidade infantil, mortalidade pós-infantil, esterilidade e infertilidade.

Oada uma dessas variáveis foi regredida em: tempo de cohabitação do casal, idades de casamento (do marido e da mulher), informante, coeficientes de endocruzamento (do marido, da mulher, e do zigoto), coeficientes "R" (da mulher, do marido, e do zigoto), nível médio de radioatividade da localidade, instrução (do marido e da mulher), condições da casa, informante, e grupo étnico. Além dessas, foram incluídas ainda as seguintes variáveis nas diversas análises de regressão: gestações, na análise de filhos nascidos vivos; gestações e filhos nascidos vivos, na análise de abortos; filhos nascidos vivos, nas análises de natimortos, anomalias, "proporção sexual", mortalidade infantil, e mortalidade pós-infantil. Foi analisado ainda o efeito da interação entre os coeficientes R e P (do marido, da mulher e do zigoto).

711,1 - O Código

Alem das variáveis facilmente compreensíveis, ou já definidas anteriormente, algumas outras foram usadas no modelo de regressão múltipla. Uma rápida conceituação de cada uma dessas variáveis independentes se faz necessária, pois.

Conforme já explicado anteriormente (secção V.1), cada zigoto, de acordo com sua história "radioativa", foi classificado em uma de 9 classes de coeficiente "R" (0; 0,125; 0,250; 0,375; 0,500; 0,625; 0,750; 0,875; 1,000),

O grupo étnico de cada indivíduo foi classificado como Branco (B), Branco-escuro (BE), Mulato Claro (MC), Mulato Escuro (ME) ou Negro (li). Os casais foram codificados da seguinte maneira:

BxMC, BExMC 3

BxME, BExME, BxN, BExN 4

MCxME, MCxN 6

De acordo com suas especificações, cada casa recebeu um conceito, que variou de 0 a 8, somando-se 2 pontos se tivesse água de rede pública, e 1 ponto para cada uma das seguintes características: paredes de tijolos; telhado de telhas; piso de tábuas ou assoalho; quarto de banho.

O nível de instrução foi classificado da seguinte forma:

Não lê, nem escreve 0

Lê ou escreve mal ou curso

primário incompleto (até 3º ano

Lê o escrevo boni, ou curso primário
 "completo" (4^a ou 5- anos) p
 Equivalente ou superior ao ginásio3

Os coeficientes de endocruzamento foram agrupados em 7 classes, indicadas em seguida, com as variações possíveis dentro de cada categoria: 0; 1/256 (ou < 0,0055); 1/128 (0,0055-0,0110); 1/64-(0,0110-0,0221); 1/32 (0,0221-0,0442); 1/16 (0,0442-0,0884); e 1/8 (0,0884-0,1768).

De acordo com a pessoa que prestou as informações, classificamos os questionários em duas classes: na primeira delas (0), a informante era a mulher (sozinha; ou com o marido; ou com outros; ou com o marido e outros) e, na segunda classe (1), a mulher não participava nem como co-informante, e as informações foram obtidas do marido; marido e outros; ou outros.

As anomalias foram consideradas como uma única categoria, e os indivíduos foram pois classificados como normais (O) ou anômalos (D).

VII.2 - Os Resultados

Conforme se pode verificar na Tab. VII.1, o número médio de gestação por casal foi estimado como 5,38 + 4,04, e o número de gestações mostrou-se positivamente dependente apenas do tempo de cohabitação ($b = 0,187 + 0,004$). Foi encontrado efeito negativo da idade de casamento da mulher ($b = -0,14 + 0,01$), da idade de casamento do marido ($b = -0,02 + 0,01$), e da instrução do marido ($b = -0,26 + 0,05$).

O número médio de aborto por casal (Tab. VII.2) foi estimado como sendo de 0,53 + 1,04, e a frequência de abortos está próxima de 105%. A ocorrência de abortos (Tab. VII.2), tiveram efeito positi

vo o número de gestação ($a = 0,74 + 0,01$), a instrução do marido ($b = 0,04 + 0,01$) e o nível de radiação ($lo = 0,0006 + 0,0003$), e, negativo, o número de filhos nascidos vivos ($b = -0,73 + 0,01$) e a interação R x 1 da Mulher ($h = -4,02 + 1,08$).

De acordo com a Tab. VII,3, o número médio de natimortos por casal foi igual a $0,18 + 0,58$, com o que pode-se estimar como sendo de 3,63\$ a frequência de natimortos. Apenas o tempo de cohabituação (positivamente $2 b = 0,005 + 0,001$) e a instrução da mulher (negativamente $b = -0,05 + 0,01$) apresentaram efeito significativo na ocorrência de natimortos (Tab, VII,3).

A Tab» VII»4 mostra que o número médio de filhos nascidos vivos, por casal, é igual a $4,67 + 3,57$, sendo pois de cerca de 87\$ a frequência de filhos nascidos vivos-. A análise da Tab. VII.4 mostra que o número de filhos nascidos vivos depende (positivamente) do número de gestações ($b = 0,803 + 0,005$), do tempo de cohabituação ($b = 0,016 + 0,002$) e do informante ($b = 0,16 + 0,05$). Foi detectado efeito negativo da idade de casamento da mulher ($b = -0,026 + 0,003$). O "efeito" (negativo) da interação R x í' do zigoto ($b = -6,59 + 3,37$) no número de filhos nascidos vivos mostrou um valor de "t" próximo ao nível de 5\$ de significância, porém abaixo dele.

O numero médio de anomalias nos filhos, por casal (Tab, VII» 5), mostrou-se igual a $0,10 + 0,36$, dando pois uma frequência de 2,1\$ de anomalias entre os filhos nascidos vivos, O número de filhos nascidos vivos ($b = 0,018 + 0,002$) e o Fdo zigoto ($B = 2,29 + 0,45$) mostraram ter efeito positivo no numero de anomalias (Tab, VII,5). Apresentaram efeito negativo o tempo de cohabituação ($b == -0,002 + 0,001$) e o informante ($b = -0,05 + 0,02$).

O número médio, por casal, de filhos masculinos nascidos vivos ($2,41 + 2,13$; cf, Tab. VII.6) levou a um cálculo da proporção sexual igual a 0,5165. O número de nascimentos masculinos vivos dependeu significativamente apenas do número total de nascimentos vivos

($lo = 0,509 + 0,005$).

A frequência de mortalidade infantil foi igual a 12\$ (o número médio de fillio morto no 12 ano de vida, por casal, foi $0,57 + 1,02$; cf. Tab. VII.7). Uma série de variáveis mostrou ter efeito significativo na mortalidade infantil (Tab. VII.7). Positivamente, o número de filhos nascidos vivos ($b = 0,164 + 0,005$), o grupo étnico ($b = 0,03 + 0,01$), o P do zigoto ($B = 3,19 + 1,39$), a idade de casamento da mulher ($b = 0,006 + 0,002$) e o R do zigoto ($b = 0,19 + 0,05$). negativamente, as condições da casa ($b = -0,02 + 0,01$), o nível de educação ($b = -0,002 + 0,001$), o tempo de eohabitação ($b = -0,004 + 0,001$), e a instrução da mulher ($b = -0,04 + 0,02$).

Oêrca de 9\$ dos filhos morreram depois do 12 ano de vida, e o número médio de filhos mortos nessa faixa etária, por casal, foi igual a $0,37 + 0,88$. A mortalidade pós-infantil (Tab. VII.8) dependeu positivamente do número de fillios nascidos vivos ($b = 0,087 + 0,004$), do tempo de eohabitação ($b = 0,014 + 0,001$), e do informante ($b = 0,25 + 0,03$). O tipo de casa teve efeito negativo na mortalidade pós-infantil ($b = -0,038 + 0,005$).

A Tab. VII.9 mostra, para a análise da esterilidade, efeitos significativos do tempo de eohabitação ($b = 0,0026 + 0,0003$), da idade de casamento da mulher ($b = -0,009 + 0,001$) e da idade de casamento do marido ($b = -0,004 + 0,001$). Cerca de 8\$ das mulheres casadas incluídas na amostra não tiveram nenhuma gestação.

A análise de regressão múltipla da infertilidade (Tab. VII,10) mostrou o mesmo quadro geral que o da esterilidade, ou seja, efeitos do tempo de eohabitação ($b = 0,0032 + 0,0003$) e das idades de casamento da mulher e do marido ($b = -0,011 + 0,001$ e $b = -0,005 + 0,001$, respectivamente). Cerca de 9\$ das mulheres casadas incluídas na amostra não tiveram nenhuma gestação ou, pelo menos, nenhum filho nascido vivo..

TABELA VII.1. ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA DE GESTAÇÕES

$$Y = 5,3785 + 4,0369$$

$$a = 6,3641 + 0,0332$$

i	$\bar{X}$	+ D. P.	$\bar{Y}_i$	+ E. P.	t
Cohabitação	15,9560	12,6190	0,1871	0,0035	53,32**
Id.Cas.Mulhor	20,9610	5,5946	-0,1449	0,0087	16,64**
Ici.Gas.jjarido	27,4090	8,0996	-0,0226	0,0060	3,77**
Iiistr, Marido	1,2036	0,8948	-0,2595	0,0492	5,27**

ANÁLISE Di, VARIÂNCIA

Ponto do variação	gl	sq.		P
Regressão	4	33.803, 0	13.450,7	905,1
Resíduo	4.048	45.267, 0	9,3	
Total	4.852	79.070, 0		

*P < 0,05; **P < 0,01

TABELA. VII.2. ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA DE ABORTOS

$$Y = 0,57-67 + 1,0380$$

$$a = -0,0750 + 0,0033$$

X_i	X_i	D, P.	b_i	E.P.	t
Gestação	5,3785	4,0369	0,7365	0,0058	126,79**
Eil.Naso.Vivos	4,6746	3,5651	-0,7296	0,0066	111,03**
Instr. Laricio	0,9481	0,8990	0,0382	0,0079	4,87**
R X F Mulher	0,0005	0,0037	-4,0164	1,8772	2,14*
Nível cie Rad.	29,0100	26,2770	0,0006	0,0003	2,15*

ANÁLISE DA VARIÂNCIA

Fonte do variaçã.o.	gl	sq.	qm	F
Regressão	5	4.078,7	815,8	3.441,0
Resíduo	4.847	1.149,1	0,2	
Total	4.852	5.227,8		

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

TABELA VIJe 3 . ANÁLISE DE REGRESSÃO MULIIPLA DE ITATIMORTOS

$$t = 0,1762 + 0,5304 \quad a = 0,1478 + 0,0082$$

x_j	x_i	+ D, P,	Ta	+ E. P,	t
	i	-	i		
Cohabitaç•ão	15,9560	12,6190	0,0047	0,0007	7,19**
Instr, Mu-Uier	0,9431	0,8990	-0,0500	0,0093	5,40**

ANÁLISE DA VARIÂNCIA				
Ponte cie variação	gl	sq.	qm	P
3 gres	2	30,9	15,4	46,7
Resicreio	4.850	1.603,5	0,3	
Total	4.852	1.634,4		

* p < 0,05; ** P < 0,01

TABELA VII.4. ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA DE EILHOS NASCIDOS VIVOS

X = 4,6746 + 3,5651			a = 0,6352 + 0,0044				
	^x i	í	D.P.	.b _i	<u>+</u>	E.P.	t
Gestação	.5,3785	4,9369		0,8032	0,0049		164,40**
Cohabitação	15,9560	12,6190		0,0155	0,0015		10,22**
Id.Cas,Mulher	20,9610	5,5946		-0,0259	0,0028		9,26**
Informante	0,1218	0,3271		0,1648	0,0460		3,58**
R x E Zigoto	0,0007	0,0044		-6,5923	3,3742		1,95
ANÁLISE DA VARIÂNCIA							
Ponte de variação	gl		sq		qm		P
Regressão	5		56.389,0		11.278,0		10.352,0
Resíduo	4.847		5.280,3		1,1		
Total	4,852		61,669,0				

* $p < 0,05$; ** $P < 0,01$

TABELA VII. 5. ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA DE ANOMALIAS

$$Y = 0,0979 + 0,3593$$

$$a = 0,0415 + 0,0050$$

X. 1	X. í	+	D.P.	b.	+	E.P.	t
Eil»Nasc.Vivos	4,6746		3,5651	0,0183		0,0018	10,09**
E Zigoto	0,0026		0,0114	2,2876		0,4492	5,09**
Cohabitação	15,9560		12,6190	-0,0018		0,0005	3,50**
Informante	0,1218		0,3271	-0,0520		0,0156	3,33**

ANÁLISE DE VARIÂNCIA

Eonte de variação	gl	só.	••qm	P
Regressão	4	18,9,	4,7	37,7
Resíduo	4.848	607,6	0,1	
Total	4.852	626,5		

* P < 0,05? ** P < 0,01

TABELA VII.6. ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA DE EILHOS MASCULINOS
NASCIDOS VIVOS

$\bar{y} = 2.4142 \pm 2,1332$				$a = 0,0362 + 0,0085$			
$X.$ $\bar{y}$	$x.$ $\bar{y}$	$+$ $—$	D.P.	$b.$ $\bar{y}$	$+$	E.P.	t
Fil.Nasc.Vivos	4*6746		3,5651	0,5087		0,0045	112,46**
ANÁLISE DE VARIÂNCIA							
Fonte de variação	gl		sq.		• qm	• • • E	
Regressão	1		15.958,0		15.958,0		
Resíduo	4.851		6.121,2				12.647,0
Total	4.852		22.080,0				

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

TABELA VII.7. ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA DA MORTALIDADE INFANTIL

$Y = 0,5700i + 1,0212$			$a = -0,2112 + 0,0102$		
X_i	$\sum x_i^2$	D.P.	b_i	$\pm E$	t
Pil. Nas c. Vi vo s	4,674-6	3,5651	0,1643	0,0046	35,91**
Grupo _Étnico	2,9662	1,8432	0,0286	0,0071	4,04**
Casa	4,1605	2,4018	-0,0210	0,0060	3,53**
Nível de Rad.	29,0100	26,2770	-0,0019	0,0006	3,31**
Cohabitação	15,9560	12,6190	-0,0036	0,0013	2,88**
Instr.: Mulher	0,9481	0,8990	-0,0388	0,0158	2,46*
F Zigoto	0,0026	0,0114	3,1861	1,3890	2,29*
Id.Cas,Mulher	20,9610	5,5946	0,0055	0,0023	2,40*
R x F Zigoto	0,0007	0,0044	-5,0871	3,6061	1,41
R Zigoto	0,2303	0,2908	0,1898	0,0518	3,67**

ANÁLISE DE VARIÂNCIA

Fonte de variação	gl	sq	qm	F
Regressão	10	1.562,5	156,3	216,4
Resíduo	4.842	3.497,0	0,7	
Total	4.852	5.059,5		

* $p < 0,05$; ** $P < 0,01$

TABELA VII.8. ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA DA MORTALIDADE
PÓS-INEANTIL

$Y = 0,3656 \pm 0,8753$		$a = -0,1265 + 0,0092$			
x_i	$\bar{x} \pm$	b.	+ E.P.	t	
Fil, Nasc.Vivos	4,6746	3,5651	0,0868	0,0038	22,61**
Cohabitação	15,9560	12,6190	0,0135	0,0011	12,35**
Informante	0,1218	0,3271	0,2504	0,0330	7,59**
Casa	4,1605	2,4018	-0,0383	0,0045	8,49**

ANÁLISE DA VARIÂNCIA

Ponte de variação	gl	••sq••••	qm	
Regressão	4	996,6	249,1	
Resíduo	4.848	2.720,9	0,6	443,9
Total	4.852	3.717,5		

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$

TABELA VII.9. ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA DA ESTERILIDADE (§)

Y = 0*9217 + 0,2687			a = 1,1899 + 0,0035				
X. i	2.	+	D.P.	b ₁	+	E.P.	t
Itl.Cas. Mulher	20 ,9610		5,5946	-0,0093		0,0007	12,83**
Cohabitação	15 ,9560		12,6190	0,0026		0,0003	9,03**
Id.Cas. Marido	27,4090		8,0996	-0,0042		0,0005	8,33**

ANÁLISE DA VARIÂNCIA				
Ponte de variação	gl	sq	• qm	P
Regressão	3	34, 0	11,3	173,8
Resíduo	4.849	316, 3	0,1	
Total	4.352	350, 3		

(§) Do Casal.

* P < 0,05? ** P < 0,01

TABELA VII.10. ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA DA INFERTILIDADE (§)

$$Y = 0,9056 + 0,2924$$

$$a = 1,2156 + 0,0037$$

x_i	$x_{..}$	+	D.P.	b_i	+	E.P.
i	i			i	—	
Id.Cas. Mulher	20,9610		5,5946	-0,0111		0,0008
Cohabitaeeao	15,9560		12,6190	0,0032		0,0003
Id.Cas. Marido	27,4090		8,0996	-0,0047		0,0005
						8,64**

ANÁLISE DA VARIÂNCIA

Ponte de variação	gl	sq	qm	P
Regressão	3	47,2	15,7	
Resíduo	4.849	367,6	0,1	207,7
Total	4.852	414,8		

(§) Do Casal.

* $P < 0,05$ ** $P < 0,01$

VIII. CARGA GENÉTICA E RADIOATIVIDADE NATURAL: DISCUSSÃO

"Genetically, should we compare men to swine, or mice, or perhaps poultry? These data contradict. We must assess the risk to man from observations on man. And as yet the data on man are inconclusive".[^]

(W.J. Schull, 1963).

"Naturalmente ricerche di questo genere presentano le maggiori difficoltà al momento dell'interpretazione dei risultati e delle conclusioni!".[^]

(L. Gianferrari e cols., 1961),

O presente trabalho, dados os seus objetivos principais, pode na realidade ser discutido sob dois aspectos diferentes, porém intimamente relacionados: um, o da carga genética revelada pelo endocruzamento (materno, paterno ou do zigoto), não relacionada à radioatividade; outro, o do efeito da radioatividade natural sobre a mortalidade e a morbidade, medido "diretamente" ou através da análise da carga genética.

Em nossos dados, a carga genética revelada pelo endocruzamento, no modelo da regressão múltipla, mostrou-se significativamente diferente de zero apenas para anomalias e mortalidade infantil.(Tab. VIII.2). No entanto, no modelo exponencial, várias estimativas significativas foram detectadas, nos diferentes grupos étnicos e radioativos estudados (Tabs, VI.2 e VI.5)• Há necessidade, pois, que todos esses resultados sejam analisados ou discutidos, ficando implícitas,

sempre, todas as precauções e cautelas que devem envolver qualquer análise ou conclusão,

Itão se perca de vista também que, se por um lado, o modelo exponencial é, matematicamente, o mais exato, além de mais completo (por abarcar um maior número de dados), por outro lado, o modelo linear apresenta vantagens ponderáveis, por permitir a análise simultânea de uma série de variáveis concomitantes, que podem distorcer de maneira significativa os resultados. O considera-se, por isso, que os dois métodos se completam.

Chamo a atenção ainda para o problema referente às cargas genéticas negativas, ou melhor, estimativas negativas da carga genética. Resultados discutíveis podem ser obtidos se elas forem consideradas em seus valores aparentes ("face values"), daí a necessidade de serem devidamente compreendidas como valores biológicos, e não apenas matemáticos.

7III.1 - Carga Genética Não Relacionada à Radioatividade

Embora uma análise comparativa com resultados obtidos em outras populações se torne necessária, deve-se lembrar que uma comparação direta entre os resultados de diferentes investigadores é muito difícil, seja porque as classificações de morbidade e mortalidade são de certa forma arbitrárias, seja porque há grandes diferenças metodológicas, algumas do tal monta que podem até invalidar completa-

156

mente qualquer comparação (Schull e Noel, 1965). Encontram-se neste último caso, sem dúvida alguma, as antigas publicações dos chamados adeptos e inimigos da consanguinidade, a respeito dos quais "on est surtout frappé par l'ardeur des antagonistes" (Sutton, 1958), Considerando-se os vícios metodológicos, parece que apenas dois tra-

170

"bailios iiais antigos merecem ser citados: o de Bemiss, publicado em 1858, e o de Arner, de 1908 (reanalises em Morton, Crow. e Muller, 115 ' t r 1956), O primeiro deles, aliás, também não foi aceito por Schull 156 $\sim$ r $\sim$ e Neel (196-5) 5 'ob a alegação de que o método de averiguação em - pregado poderia resultar em efeitos espuriamente elevados do endocruzamento*

A discussão de nossos resultados sobre o efeito do endo - cruzamento será feita separadamente, primeiro para o caso dos ofei - tos materno e paterno, em seguida para o endocruzamento do próprio zi goto, o, finalmente, como uma tentativa do so determinar a respeito da natureza (mutacional ou segregacional) da carga genética.

YIII.1.1 - Endocruzamentos Materno e Paterno

A Tab. VIII.1 reúne todos os nossos resultados referentes à regressão dos endocruzamentos materno e paterno (coeficientes mé - dios de endocruzamento iguais, respectivamente, a $0,0023 \pm 0,0121$ e $0,0013 \pm 0,0095$). A primeira vista, poder-se-ia pensar que o endocru zamento materno tem um efeito significativo na ocorrência de anoma - lias ($b = 1,01 \pm 0,42$). Iio entanto, é de se notar que essa variável (endocruzamento materno) não entrou no modelo de regressão escolhido (Tab. VII.5), por não ter alterado, de maneira significativa, o qua - drado médio da regressão.

Em nossos resultados (Tab. VIII.1), a distribuição de b se fêz igualmente para valores negativos e positivos, não demonstan - do nenhuma tendência. O simples acaso possivelmente ó a explicação pa - ra o fato de.que aos valores negativos de b no endocruzamento mater - no correspondem geralmente valores positivos no endocruzamento pater - no e vice-versa.

Poucos trabalhos foram realizados a respeito dos endocru - zamentos materno e paterno, assim mesmo quase só em populações japo -

TABELA VIII.1 ANÁLISE DE REGRESSÃO MLÚTIPLA DE TODAS AS VARIÁVEIS DEPENDENTES, RELATIVAMENTE AOS ENDOCRUZAMENTOS MATERNO E PATERNO.

Y _i	Endocruzamento Materno (+)				Endo cruz amento P atero C++)			
	b _i	+	E.P.	t	b _a	+	E.P.	t
Gestações	0.7304	3,6392		0,20	-6,3128	4,6302		1,36
Abortos	1.2620	0,7261		1,74	-0,4156	0,7385		0,56
<u>Natim.or.tos</u>	-0,3314	0,8609		0,38	0,3603	0,8727		0,41
Filhos Nascidos Vivos	-1,3069	1,2362		1,06	1,2275	1,9305		0,64
Anomalias	1,0132	0,4197		2,41	0,2108	0,5371		0,39
Proporção Sexual	-0,9665	1,3334		0,72	0,0954	2,0843		0,05
Mortalidade Infantil	0.9426	1,0118		0,93	-1,1570	1,2909		0,90
Mortalidade Pos-Infantil	-1.5141	0,8890		1,70	-0,1429	1,3881		0,10
Esterilidade do casal	0,3966	0,3811		1,04	-0,3022	0,4727		0,64
Infertilidade do casal	0,3151	0,3257		0,97	-0,3039	0,4176		0,73

$$(+) \bar{X}_i + D.P. = 0,0023 + 0,01215 \quad (++) \quad T_i + D.P. = 0,0013 + 0,0095.$$

nêsas. Sirvam de exemplos as amplas e recentes análises que incluíram estudos sobre natimortos, mortalidade pré-reprodutiva, desenvolvimento físico, coordenação neuromuscular, pressão sanguínea, ação escolar, visão, audição, fertilidade e compensação reprodutiva (Schull, Nagano, Yamamoto, Komatsu, 1970¹⁵⁵; Neel, Schull, Yamamoto, Uchida, Yanase e Pujiki, 1970¹¹⁹; Neel, Schull, Kimura, Tanigawa, Yamamoto e Nakajima, 1970¹¹⁸ e Schull, "Furusho, Yamamoto, Nagano e Komatsu, 1970^{154v}"),

177

Embora Tanaka, Yanaso e Furusho (1964) tivessem encontrado um efeito do endocruzamento materno na taxa de infertilidade, sugerindo que a diferença pudesse ser atribuída à mortalidade diferencial de embriões, Tanaka, Ohtsuki e Furusho (1967) não encontraram efeito significativo do endocruzamento materno na mortalidade pré-natal, Schull, Furusho, Yamamoto, Nagano e Komatsu (1970)¹⁵⁴, levando em consideração o papel de fatores sócio-econômicos, não encontraram efeito significativo da consanguinidade na "net fertility", embora a subdivisão da amostra tenha revelado alguns resultados significativos. Uma sugestão de efeito do endocruzamento materno na mortalidade pré-reprodutiva foi apresentada por Schull, Nagano, Yamamoto e Komatsu (1970)¹⁵⁵, No Brasil, Krieger (1966)⁹⁰ encontrou efeito significativo da interação endocruzamento materno x paridade, na ocorrência de abortos, tendo concluído haver fortes indicações da existência de uma carga de incompatibilidade,

Uma análise comparativa dos poucos estudos até agora publicados na literatura parece ainda prematura, inclusive porque alguns autores não levaram na devida conta o efeito de variáveis concomitantes. De qualquer modo, nossos resultados não indicam nem sugerem qualquer efeito do endocruzamento materno ou paterno. Ainda que se encontrasse um valor significativo em nossas análises, ele poderia ser devido ao simples acaso, considerando-se que foram feitas 20 comparações (Tab, VIII,1),

VHI.1.2 - Endocruzamento do Zigoto

Não optando no escopo deste trabalho uma revisão do assunto, limitar-me-ei a algumas considerações de ordem geral, indicando ao leitor interessado particularmente a obra "The Effects of Inbreeding on Japanese Children", com mais de 400 páginas, de Schull e Neel (1965) e ainda os inúmeros trabalhos e revisões publicados nos últimos 15 anos, muitos deles catalogados em nossa bibliografia (além dos já citados, Morton, Crow e Muller, 1956^{11^}; BflòVh, 1957¹¹ Ssutter, 1958¹⁷⁰ 5 Tanner, 1958¹⁷⁸; Slatis e cols., 1958¹⁶⁴" ; Schull, 1958¹⁵⁰\$ Morton, ±960[^]®°, Barraí e cols., 1960°; Freire-Maia e cols., 1961^{^2}5 Morton, 1961¹¹¹; Salzano e cols., 1962^{1^7}; Serra e Soini, 1963 5 G-oldsclimdt e cols., 1963 7 j Preire-Maia o' Krieger, 1963 ^{SS}j Preire-Maia, 1963⁴⁹ 5 Tanaka, 1963¹⁷⁴ ; Preire-Maia e cols., 1963⁶³ 5 Preire-Maia e cols., 1964⁶ 5 Marçallo e cols., 1964^{10*5} ; Mi e cols., 1965^{10^} ; Schull o Neel, 1966^{1,5,7} ; Krieger, 1966[^] ^{QO} ; Kumar o cols., 1967⁹⁵ 5 £0 - borts, 1969¹³⁹ 5 Quolce-Salgado e Martelo, 1969¹³⁷ ; Preire-Maia o Azo vodo, 1970^{5,5,7} "56 Proiro-Maia o cols., 1970^{5,7} ; Preire-Maia, 1971³⁹ 5 Krieger o Proiro-Maia, 1971⁹² ; Krieger e cols., 1971⁹³ y'.

A Tab. YIII.2 reúne todos os nossos resultados referentes à análise de regressão múltipla do efeito do endocruzamento do zigoto (coeficiente médio igual a 0,0026 + 0,0114). Os efeitos significativos encontrados foram quatro vezes maiores que o teoricamente esperado por simples acaso.

A análise da carga genética pelo modelo exponencial encontra-se nas Tabs. VI,1 a VI.3, e VI.7.

VIII.1.2,1 - Gestações

Num mundo preocupado com o problema da explosão demográfica, e no qual cada vez mais o tamanho da família representa um peso

TABELA VIII. 2. ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA DO EFEITO DO ENDOGRUZAMENTO (+)

Y_i	a	+	E. P.	b_1	$\pm$	E. P.	t
Gestações	6,2004		0,0331	-3,7322		3,8862	0,96
Abortos	-0,1755		0,0033	0,3816		0,6211	0,61
Natimortos	0,2707		0,0082	-0,6740		0,9396	0,72
Partos Nascidos Vivos	0,6044		0,0044	0,7390		1,7073	0,43
Anomalias	0,0415		0,0050	2,2876		0,4492	5,09**
Proporção Sexual	0,0294		0,0085	-0,9555		1,4211	0,67
Mortalidade Infantil	-0,2112		0,0102	3,1861		1,3890	2,29*
Mortalidade Pós-Infantil	-0,1950		0,0092	0,7636		0,9518	0,80
Esterilidade do Casal	1,1781		0,0035	0,2748		0,3256	0,84
Infertilidade do Casal	1,2016		0,0037	0,4307		0,3502	1,23

(+) $X_i + D.P. = 0,0026 + 0,0114$. (*) $P < 0,05$; (* *) $P < 0,01$.

para o equilíbrio do nível de vida, parece haver interesse em se estudar um eventual efeito do endocruzamento no número de gestação. Nossos resultados (Tab. VIII.2) não indicam, porém, essa possibilidade. Eles podem ser interpretados, pois, como não indicando a existência de efeito detectável do endocruzamento na mortalidade fetal precoce.

VIII.1.2.2 - Abortos

No MODELO linear (Tab. VIII.2), não foi detectado efeito do endocruzamento na mortalidade pré-natal (abortos e natimortos), o que pode ser evidenciado, de maneira indireta, pela análise de regressão do número de filhos nascidos vivos, não diferente de zero.

Krieger (1966)⁹⁰ apresentou uma revisão completa sobre estudos a respeito do efeito do endocruzamento na ocorrência do aborto, fazendo referência a pesquisas no Brasil (seis séries de dados), Israel, Estados Unidos e Suécia. Sua conclusão de ordem geral foi que o valor comum de B deve estar em torno de 0,3, não sendo significativo. Esse resultado está muito próximo do obtido em nossos dados ($0,38 + 0,62$), o qual também não é significativo,

A mesma situação geral também é encontrada quando nossos dados são analisados separadamente de acordo com o grupo étnico, nenhuma das estimativas tendo se mostrado significativa (Tab, VI.2), Brancos e não-brancos apresentaram diferenças estatisticamente não-significativas nas estimativas de suas cargas genéticas (Tab, VI.3),
54 56
 confirmando pois os resultados de Freire-Maia e Azevedo (1967, 1970), Freire-Maia (1971)⁹¹, e Krieger, "Freire-Maia e Azevedo, 1971⁹²".

Embora sejam em grande parte desconhecidos⁹³ sabe-se que os fatores etiológicos envolvidos no aborto espontâneo formam um conjunto extenso, complexo e heterogêneo, incluindo distúrbios endócrinos e ginecológicos, acidentes, traumas psicológicos, incompatibilidade antigênica, genes letais, e aberrações cromossômicas (revisão em

Freire-Maia, 1970), Considerando-se os efeitos genéticos das radiações na produção de mortes embrionárias, parece que as aberrações cromossômicas são pelo menos 50-100 vezes mais importantes que as mutações genicas (Freire-Maia, 1970[^]). Dados recentes de Kuliev(1971)[^], por exemplo, mostraram cerca de 20% de anomalias cromossômicas em abortos espontâneos, frequência essa concordante com a aceita pela Organização Mundial de la Salud (1970)¹²⁴, que foi de 25%. Deve-se notar, no entanto, que há uma relação indireta entre idade do aborto, medida em semanas, e frequência de aberrações cromossômicas (Boué e Boué, 1971^{1?}).

Nossos resultados, mostrando não haver efeito do endocruzamento na ocorrência de abortos espontâneos, confirma pois a impressão geral de que genes letais recessivos desempenham papel de importância muito relativa.

VIII,1,2,3 - Natimortos o Mortalidade Pré-Natal

Das dezessete séries de dados catalogados por Krieger (1966)-[^] a respeito de natimortalidade (seis do Brasil, quatro do Japão, três da França e ainda, de Santa Helena, Suécia, Israel e Estados Unidos) nada menos que quatorze mostraram valores de B estatisticamente não significativos sendo que cinco se referem a valores negativos (numero esse muito próximo pois do teoricamente esporado admitindo-se -variação ao acaso).

No modelo linear (Tab, VIII.2) nosso resultado ($B = -0,67 + 0,94$) é, pois, consistente com a maioria dos dados da literatura,

No modelo exponencial, um possível efeito significativo do endocruzamento na ocorrência de natimortalidade em não-brancos (Tab. VI.2) é bastante duvidoso, seja porque a probabilidade (P) se encontra muito próxima ao nível de 5% de significância, seja porque o resultado não foi confirmado no teste de consistência interna. Por isso,

a mesma ressalva deve ser feita para a análise comparativa entre as cargas estimadas para Iprancos e não-brancos (Tab. VI.3), cuja significância deve ser de preferência rejeitada, antes que aceita mesmo com ressalvas. Essa interpretação inclusive está mais concorde com recentes análises a respeito do efeito do endocruzamento em brancos e não-brancos, todas elas levando à mesma conclusão geral, ou seja, que nada indica serem as cargas estatisticamente diferentes (Preire-Maia e Azevedo, 1967^s \ 1970^j ; Ereire-Maia, 1971³⁵ Krieger, Preire-Maia e Azevedo, 1971^{CR}).

Embora mais significativos, os dados referentes à mortalidade pré-natal (abortos + natimortos) repetem a mesma situação geral da natimortalidade (Tab. YI.2), Da mesma forma que para natimortos, o teste de consistência interna não confirmou a significância dos resultados. Além disso, a comparação entre os grupos étnicos não revelou qualquer resultado significativo (Tab. YI.3).

VIII. 1.2.4- - Mortalidades Pos-Natal e Total

Relativamente à mortalidade pós-natal (infantil + pós-infantil), nossos dados revelam valores significativos de B tanto em brancos (G1) como em não-brancos (G-3), mas não houve confirmação no teste de consistência interna (Tab. VI.2). Com a inclusão da mortalidade pré-natal, os resultados (mortalidade total, Tab. VI.2) passam a se mostrar consistentemente significativos.

No modelo da regressão múltipla (Tab. VIII.2), nossos resultados mostram um valor significativo para mortalidade infantil ($B = 3,19 + 1,39$), com uma taxa de mortes igual a 12\$, e um valor não-significativo para mortalidade pós-infantil ($B = 0,76 + 0,95$), com uma taxa de mortes igual a 8\$. Em sua recente revisão sobre o assunto, ^{v90}

Krieger (1966) observou que, em todas as populações com uma alta taxa de mortalidade pós-natal (acima de 25\$), a carga genética era

relativamente "baixa e não-significativa, o que explicou como sendo devido a uma diluição do efeito do endocruzamento pelas causas ambientais de morte (principalmente doenças infecciosas).

Considerando-se que nossos dados parecem mostrar inconsistência interna, os resultados significativos para mortalidade pós-natal perdem um pouco seu significado (deve-se notar, ainda, que, na análise exponencial da fração da amostra constituída apenas de casais com ancestrais brasileiros, as cargas estimadas nas classes G2 e G3 foram extremamente baixas°, cf. Tab. VI.1), Por outro lado, embora os dados relativos à mortalidade de infantil e pós-infantil apresentem aparentemente uma situação oposta à observada em outras populações, é de se notar que essas taxas de mortalidade não são inteiramente comparáveis à referida por Krieger, ficando, além disso, aquém do limite estabelecido por ele. Não se pode pois considerar nossos dados como contrários à hipótese sugerida.

Parece razoável admitir-se que a carga genética revelada como mortalidade, em nossos dados, na realidade é uma carga que xoredominantemente se revela como mortalidade infantil.

Branços e não-brancos não diferiram estatisticamente, nas estimativas do suas cargas genéticas reveladas pelo endocruzamento, o que concorda com as recentes conclusões do Freire-Maia e Azevedo (1967³⁴, 1970³⁸), Freire-Maia (1971)³⁹, e Krieger, Freire-Maia e Azevedo (1971)⁹³,

" VIII.1.2,5 - Anomalias

Na análise de regressão múltipla (Tab. VIII.2), foi detectado um efeito 'significativo do endocruzamento sobre a ocorrência do anomalias ($3 - 2,29 + 0,45$).

Embora o grupo étnico 0-2 (Tab. VI.2) tenha sido o único a confirmar essa significância, parece não haver maior evidencia de que

ele tenha sido o responsável principal pelo resultado obtido na análise de regressão múltipla. É de se notar, aliás, que o teste de consistência interna apresentou estimativa, não-significativa. Por outro lado, com exceção do teste de consistência interna dos dois outros grupos étnicos, todos os demais resultados apresentaram valores positivos (ainda que não-significativos). Deve-se observar, ainda, que a análise comparativa entre as cargas estimadas para os grupos étnicos não revelou diferenças significativas (Tab, VI.3).

156

Schull e Neel (1965), analisando "major morbid conditions", também encontraram um efeito significativo do endocruzamento, embora sua estimativa ($B = 0,58$) seja bem menor que a nossa. Nota-se, aliás, na literatura, uma variabilidade nas estimativas de B , desde valores tão baixos quanto 0,09 para malformações congênitas graves (Schull, 1958) até 5,79 para anormalidades em gorai, incluindo-se doenças infecciosas (Bemiss, 1858), com valores intermediários de 0,69 para deficiência montai (Bfitik, 1957)? 1,16 para anormalidade (Slatis, Beis o Hooie, 1958), 2,02 para anormalidade genética (B88k, 1957), o 2,21 para anormalidade (Suttor, 1958) (ver estimativas e referências em Morton, 1960),

Com a exclusão de três anomalias que não mostraram efeito
108

do endocruzamento. Mi, Azevedo, Krieger e Morton (1965) obtiveram um valor apreciavelmente pequeno (0,44), o qual talvez pudesse ser explicado, de acordo com os autores, como uma decorrência da alta taxa de mortalidade em sua amostra analisada, a qual não incluiu anormalidades entre os irmãos mortos. De acordo com Mi e cols., seus dados seriam sugestivos de que a maioria dos equivalentes detrimentais estimados em ambientes favoráveis se expressaria como "equivalente letal" em condições mais rigorosas. A mesma hipótese poderia também explicar os baixos valores (0,51, -0,37 e 0,11) encontrados em diferentes grupos étnicos estudados por Quelce-Salgado, Preire-Maia e Proire-Maia (1961)¹³⁶, os quais também excluíram de sua análise as anomalias dos irmãos mortos. Procedendo da mesma forma, porém estudando

uma população com nível de vida relativamente alto, Marçallo, Freire-Maia, Azevedo e Simões (1964) já encontraram um valor maior para B (1,76), o que concorda com a idéia apresentada. Nossos resultados, incluindo mortalidade na análise de anomalias, não servem para testar a hipótese aventada. De qualquer modo, depois de devidamente corrigida, a estimativa de M_i e cols. subiu para 1,69² ficando pois muito próxima da nossa e da média geral de outros estudos.

Como uma conclusão de ordem geral, pode-se dizer que nossa estimativa apresenta, sem dúvida, a mesma ordem de magnitude que as obtidas na maioria dos outros estudos, confirmando o efeito do endocruzamento na ocorrência de anomalias. Não há dúvida, porém, que se faz necessária uma revisão crítica, cuidadosa e meticulosa, sobre o problema.

§111.1.2,6 - Proporção Sexual

Embora no presente trabalho não tenhamos analisado a estrutura dos casamentos consanguíneos, Freire-Maia e Freire-Maia (1958¹⁰, 1959⁴² e 1961³⁰), numa ampla análise do problema no Brasil, mostraram que os resultados obtidos concordavam inteiramente com os modelos de populações estritamente panmíticas. Nesse caso, deve-se esperar teoricamente um excesso de fêmeas homozigotas (Macklin 1952¹¹).

Nossos dados (Tab, VIII.2) não mostram evidência de existirem genes letais parcialmente ligados ao sexo, pelo menos em número o/ou prevalência tais que alterassem significativamente a proporção sexual na descendência de casamentos consanguíneos ($B = -0,96 + 1,42$). Nossos resultados concordam pois com os obtidos por Schull (1958)¹⁵⁰,

* para genes recessivos parcialmente ligados ao sexo.

VIII.1.2.7 - Esterilidade e Infertilidade

Em nossos dados (lab. VIII.2), não encontramos efeito significativo do end o cruzamento na esterilidade e infertilidade ($B=0,27 + 0,33$ e $B = 0,43 + 0,35$ respectivamente), com o que concordamos com os resultados da grande maioria dos outros pesquisadores que estudaram o assunto (Bórk, 1957¹ N Slatis, Beis e Hoene, 1958¹ S Sutter, 1958¹⁷⁰ 5 Dronamraju e Khan, 1964²⁹ Marçallo, Freire-Maia, Azevedo e Simões, 1964¹⁰), discordando apenas de Bolinar (1960)² e Tanaka, Yanase e Eurusho (1964)¹⁷⁷

VIII.1.2.8 - Anormalidades em Geral

Os resultados (Tabs. VI.1 a VI.3) parecem indicar, em brancos (G1), uma carga significativamente alta e consistente ($B = 2,59 + 0,47$)? enquanto as baixas estimativas para as classes G2 e G3 se mostravam não-significativas (lab. VI.2). A análise da fração da amostra constituída apenas de casais com ancestrais brasileiros (lab. VI.1) mostra a mesma tendência. No entanto, a diferença significativa entre as cargas das classes G1 e G3 (Tab, VI.3) é muito duvidosa, por envolver estimativa negativa, além de outras razões já discutidas anteriormente.

Beve-se notar que "anormalidades em geral" representa uma categoria extremamente ampla e heterogênea, compreendendo a ocorrência, de mortalidade (abortos, natimortos, mortalidade infantil, e mortalidade pós-infantil), anomalias, anormalidades da gestação e do parto, e prematuridade. Essa classificação parece ser inconveniente, não só porque inclui variáveis muito subjetivas, como também porque o efeito do end o cruzamento provavelmente se concentra em alguns segmentos da classe, ficando a soma total sem sentido.

VIII.1.3 - Mutacional ou Segregacional?

A fim de se verificar se a carga atuante na descendência de casamentos consanguíneos é preferencialmente mutacional ou segregacional,
21

Crow (1958) desenvolveu um método, que simplesmente se reduz ao quociente de B pelo dano genético em uma população que se cruza ao acaso (dano panmítico). Este último parâmetro, porém, não pode ser estimado devidamente, dada a sua natureza complexa, de modo que, em seu lugar, tem-se usado o valor do A (B/A).

Sérias críticas têm sido feitas ao método proposto por Crow, o, ao mesmo tempo, sérias defesas têm sido apresentadas em seu favor.

O leitor interessado poderá consultar, por exemplo, Li (1963) ¹⁹⁹ e Crow (1963) ¹⁴⁵; Crow (1963) ¹⁴⁵; Schull e Heel (1965) ¹⁵; S Morton (1966) ¹¹³; Wallace, (1970) ¹⁸⁵, e Ereira-Maia, Krieger e Barrai (1971) ¹.

112

De acordo com a "hipótese mutacional" (Morton, 1963), a carga do endocruzamento é predominantemente mutacional quanto ao número de genes envolvidos. Aplicando-a ao homem, assim Ereira-Maia
67

Krieger e Barrai (1971) a definiram: "the load disclosed in the offspring of consanguineous marriages is composed of a majority of genes maintained in equilibrium, by recurrent mutation". Morton (1969) voltou a defender a mesma tese anterior, considerando que os resultados obtidos nos baixos valores de endocruzamento humano "support the genetic load hypothesis that the effects of low levels of inbreeding in a normally outbred population are mostly megaphenic (i.e., of major homozygous effect) and the mutational load hypothesis that these effects are largely due to detrimental idiomorphs maintained by recurrent mutation".

Na análise de anomalias pelo método de regressão múltipla (Tab. VII, 5) encontramos $B/A = 25$, valor esse que, sem dúvida, pode ser aceito como sugestivo de uma carga predominantemente mutacional. Aliás, nas análises pelo modelo exponencial, essa mesma tendência foi

encontrada, com valores iguais a 5, 9, 26, 28, 31 e 71 (labs. VI.1, VI.2 e VI.7). Por outro lado, a razão B/A para mortalidade infantil mostrou em geral valores bem mais baixos todos inferiores a 9, e alguns até com sinal negativo, no modelo exponencial (labs. VI.1, VI.2 e VI.7)? e igual a 6, no modelo linear (Tab., VII.7)«

Esses resultados parecem confirmar a impressão geral de que há um forte componente genético nas anomalias, e um forte componente ambiental na mortalidade infantil. Nessas condições, a razão B/A para anomalias pode ser aceita razoavelmente como representando a razão entre a carga do endocruzamento e a carga panmítica, e indicando pois, como bastante provável, que esteja em ação uma carga predominantemente mutacional. A razão B/A para mortalidade infantil representa, sem dúvida, uma sub-estimativa grosseira da razão entre a carga do endocruzamento e a carga panmítica, e, nessas condições, nada significa como expressão de uma carga segregacional (Freire-laiaErieger e Barrai, 1971⁶⁷).

VII.1.2 - Efeito da Radioatividade Natural

Antes de discutirmos nossos resultados, parece conveniente uma breve discussão dos resultados de outros pesquisadores.

VIII.2.1 - Uma Visão Comparativa

Naturalmente, não caberia aqui uma análise crítica dos diversos estudos realizados em áreas com altos níveis de radioatividade natural.

Embora tais pesquisas sejam ainda em número relativamente reduzido, o fato é que elas constituem um conjunto extremamente hete-

rogêneo quanto à própria natureza do material estudado (planta, para mécio, díptero, rato, homem). Mesmo limitando--nos ao material humano, ainda assim nota-se uma heterogeneidade, quanto aos aspectos analisados (câncer, malformações congênitas, mortalidade, proporção sexual, aberrações cromossômicas). Acresce ainda, nesse caso, a existência de importantes diferenças metodológicas, de nível de radiação, de condições sócio-econômicas, além de outras, o que contribui, para tornar muito difícil qualquer análise comparativa. Aliás, a complexidade do problema é tão grande que não precisaríamos ir muito longe para comprová-la, pois nossos próprios resultados apresentam alguns aspectos aparentemente contraditórios, conforme discutiremos mais adiante,

Nessas condições, o máximo que se poderia fazer, numa tentativa de visão comparativa, seria limitar-nos aos aspectos de morbidade e mortalidade humanas, que foram objeto de nosso trabalho. Ainda aqui, conforme veremos, a área de atrito é bastante fértil.

Não se iluda, pois, com a limitação de nosso campo de comparações. Veja-se, por exemplo, o trabalho de Gentry, Parkhurst e Bu
69

lin (1959) , nos Estados Unidos, demonstrando a existência de uma maior incidência de malformações congênitas na área com uma "provável" presença de alto nível de radioatividade natural, ou ainda o de
88

Kratchman e Grahn (1960) mostrando uma maior incidência de mortos por malformação congênita em áreas americanas com concentrações de material radioativo acima da média.,

Ainda que se aceite que haja uma variação regional nas frequências de malformações congênitas, pois isso já foi demonstrado em outras pesquisas (em áreas não radioativas), o fato é que as variações nos níveis de radioatividade natural nos Estados Unidos são extremamente pequenas, constituindo-se, além disso, em apenas um de vários fatores que poderiam explicar as diferenças encontradas (Noel, 1969). Os resultados negativos de Henle (1960)⁷⁹ e Segall, Mac Mahon

e Hannigan (1964)¹¹⁵, a respeito também de malformações congénitas, coincidem com esse ponto de vista,

É verdade que mesmo resultados negativos podem sofrer dos mesmos vícios de interpretação que resultados positivos. Assim, por
18

exemplo, Craig e Seidman (1961) analisaram mais de uma centena de áreas metropolitanas dos Estados Unidos, classificando-as por altitude (como um índice de intensidade de radiação cósmica), mas o que realmente demonstraram foi não haver correlação consistente entre mortalidade por malformação congênita e altitude.

O problema todo, como se vê, resume-se a duas questões fundamentais, uma delas a respeito da exatidão dos dados, a outra referente à sua interpretação (Neel, 1969)¹¹⁶. Nem sempre, infelizmente, a discussão se prende apenas à interpretação dos resultados. O mesmo
18T 188

tipo de abordagem ao problema, feito por Wesley (1960), inclusive em escala mundial, apresentou deficiências tão graves que foi alvo de violenta crítica (Spiers, Burch e Reed, 1960¹¹⁷; Grahn e Kratchman, 1963¹¹⁸).
75

O mesmo se poderia dizer do trabalho de Marsálek, Miller e Kubát (1962)¹¹⁹, pretendendo considerar como "unusual" uma proporção sexual de 1:1 e considerando "striking" uma frequência de 4 casos de câncer (do estômago) em um total de 21 autópsias, sem maiores informações.

Deve-se notar, aliás, que os resultados "positivos" de Krat
88

chman e Grahn (1960) foram aceitos por esses autores apenas como provocativos de investigações mais detalhadas, pois eles estavam cientes da existência de uma série de fatores extrínsecos ("The reader should thus be aware that any comparison may contain a number of hidden biases"). Considerando que as malformações congénitas não são uniformemente diagnosticadas em todas as regiões, resolveram estudar a mortalidade neo-natal e o peso ao nascimento (Grahn e Kratchman,
75

1963¹²⁰). Encontraram uma taxa de mortalidade inquestionavelmente maior nas regiões montanhosas, nas quais, de um modo geral, há concentrações

de urânio muitas vezes maiores que o normal. No entanto, tendo em vista o aumento progressivo da frequência de prematuridade com a altitude, consideraram que o aumento na mortalidade poderia ser atribuída, em grande parte, a um menor peso ao nascimento. Analisaram os dados com base em três hipóteses (mutação induzida pela radiação, dano induzido no feto pela radiação, e depressão do desenvolvimento fetal induzida por hipoxia), e concluíram que tudo parecia indicar claramente que a pressão parcial reduzida de oxigênio fosse responsável pela redução do desenvolvimento fetal e, conseqüentemente, pelo aumento na taxa de mortalidade neo-natal. Muito pouco do excesso de mortalidade neo-natal poderia ser atribuído a fatores genéticos facilmente identificáveis, e a irradiação fetal direta não apresentou nenhum significado.

Análises parciais do problema, sem levar em conta as variáveis concomitantes, naturalmente apresentam algum valor, pelo menos como descritivas das situações prevalentes, mas sua interpretação deve ser aceita com restrições e cautelas. É a que aconteceu com o trabalho de Gianferrari, Serra, Morganti, Gualandri, Bonino e Arena (1963)⁷², na Itália. Estudaram eles uma pequena área com nível médio de radioatividade natural oêrca de cinco vezes maior que o normal. Analisaram exclusivamente registros oficiais (batismo, óbito, casamento), e, sem apresentarem dados a respeito, afirmaram que as duas populações (irradiada e controle) "sono abbastanza omogenee per le condizioni economico-sociali". Encontraram uma frequência significativamente maior de natimortos e mortos no 12 mês de vida na área "controle", e, como consequência, também uma idade média de morte significativamente mais baixo.. Para explicar esse resultado (de certa forma, inesperado) admitiram três causas possíveis. A primeira seria que, na área radioativa, uma frequência elevada de mutantes letais estaria agindo nos primeiros estágios do desenvolvimento embrionário e fetal, de tal forma que passariam despercebidos, o que levaria a uma aparente maior mortalidade neo-natal na área controle ("Ma tale ipo-

tesi di difficile verifica ha scarso valore operativo"). A segunda causa seria devida à maior frequência de casamentos consanguíneos próximos na área controle, relativamente à área radioativa. E, finalmente, os autores lembraram a importância de "fattori igienici" na determinação da taxa de mortalidade infantil. Reconheceram que seus dados, preliminares, deixavam muita incerteza e dúvida,

É interessante observar-se que, no Brasil, usando metodologia de certa forma semelhante, porém numa população muito maior e exposta a níveis maiores de radioatividade natural. Freire-feia e Freire-Maia (1967)⁴ numa análise preliminar, também obtiveram o mesmo resultado. Mostraram uma maior frequência de natimortos e mortalidade infantil na área "controle", quer analisando os dados separadamente, quer conjuntamente. Embora tivessem considerado interessante a coincidência de resultados, no Brasil e na Itália, insistiram em que tais estudos preliminares não deveriam ser aceitos como sugestivos de um efeito "favorável" da radioatividade natural nas taxas de mortalidade ("In studies such as these, a number of uncontrolled variables may conceal the true effect of radiation, or even invert it"). Freire-Maia e Freire-Maia chamaram ainda a atenção para o fato de que os dados oficiais geralmente não preenchem os requisitos necessários para um estudo comparativo de populações que vivem em áreas com altos níveis de radioatividade natural. Concluindo, afirmaram categoricamente que seus resultados não deveriam ser aceitos em seus valores aparentes, sem as cautelas devidas, e que eles melhor seriam considerados como provocativos de novas investigações.

Finalmente, restaria uma menção aos trabalhos, em andamento, a respeito da análise cromossômica em Guarapari e Meaípe, cujos primeiros resultados (Barcinski, Abreu, KJayath, Fonseca e de Almeida,

1972) parecem mostrar forte evidência de efeito devido à contaminação interna. Esses resultados, se confirmados no trabalho definitivo, sem dúvida representarão uma contribuição importante para a compreensão do problema, devendo notar-se que estão de pleno acordo com a too

ria radiogenética. Embora não tenhamos realizado análise citogenética em nossa pesquisa, é importante que esses resultados sejam mencionados, principalmente pelas implicações que as aberrações cromossômicas têm na ocorrência do aborto espontâneo (Ereire-feia, 1970⁵³ Organización Mundial de la Salud, 1970¹²⁴).

Embora não caiba, no momento, uma discussão do assunto, parece apropriada uma referência, aqui, a recentes pesquisas citogenéticas realizadas em Hiroshima e Engasaki. Uma delas, realizada em crianças cujos pais eram sobreviventes das explosões atômicas, não revelou associação entre cariótipos aberrantes e exposição às radiações (íferriishi, Awa, Kido, Miyaji, Hamilton e fetsui, 1971¹²⁰), mas a outra, realizada em sobreviventes fortemente expostos, mostrou um aumento na frequência de células com aberrações cromossômicas, induzidas pela radiação, proporcional à dose recebida (Awa, Nerriishi, Honda, Yoshida, Sofuni e Matsui, 1971). Interessante, nesse caso, é que as células com dicêntricos e anéis ocorreram em menor grau, contrariamente ao observado por Barcinski e cols. (1972). É claro que os resultados do Brasil e do Japão não são inteiramente comparáveis, entre outras razões pelo fato de que, no estudo japonês, não foram analisadas as pessoas que receberam doses relativamente baixas de radiação (1—99 rad), o que deverá ser feito em um próximo trabalho.

VIII.2»2 - Carga Genética, uma Medida Indireta

A análise da carga genética através do modelo exponencial (labs. VI.4, VI.5.e VI..6) não revelou efeito realmente indiscutível e claro da radioatividade natural.

Aparentemente, um único efeito (mortalidade pós-natal, e, como possível consequência, mortalidade total) poderia talvez ser sugerido pelos resultados» Além disso, a natimortalidade, se tomada em seu valor aparente, representaria, sem dúvida, uma situação inexplic-

cável. Os demais resultados simplesmente não indicam qualquer diferença entre as classes radioativas (na grande maioria dos casos, as próprias estimativas da carga genética revelaram-se não-significativas).

Assim, para abortos, nenhuma diferença significativa foi detectada nas cargas estimadas para as diferentes classes radioativas (Tab. VI.6). Além disso, a única estimativa significativa e, por sinal, negativa (R2, no teste de consistência interna? cf. Tab. VI.5) mostrou simplesmente não haver consistência interna nos dados, carecendo pois de qualquer significado (o que é confirmado pelo resultado da Tab. VI.4-, o qual é positivo e relativamente alto). A análise da fração (R38) mais Irradiada da classe R2 mostrou também uma estimativa positiva e não-significativa de B ($0,95 \pm 0,83$).

A mortalidade pré-natal não revelou nenhum resultado e nenhuma diferença significativa (Tabs. VI.5 e VI.6).

Relativamente a anomalias, não foi detectada também nenhuma diferença significativa na carga genética estimada para os vários grupos radioativos (Tab, VI.6). Aliás, um único efeito significativo do endocruzamento foi detectado (teste de consistência interna na classe R1), carecendo de qualquer importância, seja porque demonstrou haver inconsistência nos dados (Tab. VI.5), seja porque não concorda com o resultado da Tab. VI.4, seja porque não há uma explicação simples para uma classe radioativa intermediária ser diferente das demais, e seja ainda porque representa uma situação (valor negativo de B) oposta à descrita na literatura e em nossos próprios dados (Tab, VIII.2).

Da mesma forma, anormalidades em geral, em que pese a inconveniência de sua classificação, também não revelou nenhuma estimativa consistentemente significativa (Tab, VI.5), e nenhuma diferença entre as classes (Tab. VI.6).

VIII.2.2.1 - Natimortalidade

A análise da história radioativa mostrou um efeito significativo e consistente do endocruzamento na classe intermediária (E1), quer medido através dos métodos originais (MGM e PM), quer através do teste de consistência interna dos dados (Tab. VI.5). Nota-se aqui, porém, que os valores estimados para B são negativos (não confirmados na lab. VI.4), os quais são de certa forma inesperados, se tomados em seus valores aparentes ("face valúes").

Para explicar a carga negativa, que estimou para abortos, Bflök (1957)^r admitiu a possibilidade de abortos não detectados (menos de 3 meses) serem devidos a letais recessivos. No nosso caso, porém (carga, negativa para natimortos), a explicação de Bflök poderia ser adaptada no sentido de admitir-se que os letais recessivos estivessem agindo na fase anterior à da natimortalidade. Iremos, conforme já nos referimos, nossos dados não indicam efeito do endocruzamento na taxa de abortos.

A explicação mais plausível parece ser a de Schull(1959) 151
de que tenha havido variação de amostragem. Essa também foi a explica-
ção aceita por Marçallo, Ereire-Maia, Azevedo e Simões (1964) 105
para o valor negativo que obtiveram para o B de natimortos.

Nesses casos, portanto, a carga estimada para natimortalidade deveria ser considerada como muito baixa, próxima de zero e com valor positivo.

Essa conclusão parece ser importante, principalmente quando se recorda que as taxas de natimortalidade pouco têm decrescido com os progressos obstétricos, sendo essa, resistência atribuída geralmente a fatores biológicos (Sutter e Goux, 1964) 171. Baseados em amplo estudo de Potter e Adair, publicado em 1949? envolvendo quase 20.000 nascimentos em maternidade, aqueles autores estimaram que 50% das

causas de natimortalidade eram de origem materna, sendo os restantes 50\$ originários da constituição do feto. Em nossos dados, porém, não se evidenciou uma possível parte dessa co-responsabilidade (a devida aos endocruzamentos materno e fetal).

Relativamente à comparação entre os grupos irradiados, o que a análise estatística mostrou (Tabs. VI.5 e VI.6) é que a classe intermediária (R1) apresenta carga genética significativamente menor que a classe controle (R0) e a classe irradiada (R2). A mesma tendência foi encontrada na fração da amostra constituída de casais cujos avós eram todos brasileiros, ou seja, quando foram excluídos da amostra, total os casais com pelo menos um ancestral estrangeiro (Tab. VI.4).

Tomados em seus valores aparentes, esses resultados representariam provavelmente um contra-senso, pois certamente não há uma explicação simples para que as classes controle e irradiada apresentem cargas iguais, enquanto a classe intermediária apresente carga menor. Conforme já observamos, porém, a classe intermediária apresenta uma carga genética negativa, a qual, no entanto, apesar de significativamente diferente de zero, pode perfeitamente ser devida a uma simples variação casual, o que é evidenciado pela Tab. VI.4.

Acresce ainda que uma análise especial da fração mais irradiada da classe R2 ($B = 0,31 + 0,47$) não apresentou qualquer diferença significativa, relativamente às outras classes ($R0 \times R38; t = 0,385$ $R1 \times R38s \ t = 1,38$). Note-se ainda que a análise da mortalidade pré-natal (Tabs. VI.5 e VI.6) não mostrou também qualquer valor ou diferença significativos.

Embora se pudesse especular sobre eventuais explicações para os valores aparentes encontrados, é claro que seria prematura e sem sentido qualquer medida nesse sentido. A menos que novos dados venham confirmar esses resultados (o que é muito pouco provável) o efeito de variáveis concomitantes e o simples acaso certamente são as

mais prováveis e lógicas explicações para as diferenças encontradas.

VIII.2.2.2 - Mortalidades Pós-Natal e Total

A análise estatística dos dados referentes à mortalidade pós-natal (Tabs. VI.5 e VI.6) mostrou que a classe irradiada (R2) apresenta carga genética significativamente "menor" que as classes controle (RO) e intermediária (R1). Resultados semelhantes foram obtidos numa análise específica da fração mais irradiada da classe R2, ou seja, a sub-classe R38 ($B = -0,53 + 0,835 \text{ RO} \times R38_{st} = 2,39, P < 0,02; R1 \times R38; t = 1,64, P > 0,05$). As várias estimativas negativas da carga genética estimada para a classe e sub-classe irradiadas R2 e R38 (Tabs. VI.4 e VI.5) provavelmente indicam que, na realidade, a carga pode apresentar baixo valor, porém positivo (tal como sugere o teste de consistência interna; Tab. VI.5).

Bessa forma, os resultados obtidos aparentemente não contrariam uma hipótese de que a carga genética seja extremamente baixa na classe irradiada (R2), com cerca de 0,2 leton, e bem maior na classe controle (RO), com cerca de 1,5 leton, ficando a classe R1 numa situação Intermediária (1,0 leton). Essa mesma situação geral pode ser encontrada na análise da fração da amostra constituído, exclusivamente de casais com avós brasileiros (Tab. VI.4), em que as estimativas de B para as classes RO, R1 e R2 são, respectivamente, 0,78°, 0,385 e -1,16. A análise da mortalidade total (Tabs. VI.4 e VI.5) também mostrou a mesma tendência (1,64° 0,845 0,655 e 1,945 1,31° e 0,53, respectivamente).

VIII.2.2.3 - Ilutacional ou Segregacional?

Conforme já mencionado anteriormente (VIII.1.3), tem-se usado o quociente B/A como uma medida sugestiva da natureza predominan-

temente mutacional ou segregacional da carga genética (Crow, 1958²¹) «

Ra análise da carga genética relacionada à radioatividade, feita através do modelo exponencial (Tabs. VI.4, VI.5 e VI.7) jioss os dados revelaram, para as estimativas significativas, e em ambos os métodos MCM e EM, valores relativamente baixos de B/A (em geral entre 2 e 9).

Sabendo-se que o quociente de B pelo componente genético de A deve ser muito maior que 3/A, não se podendo infelizmente precisar quanto maior deva ser, os resultados acima são pouco ou nada indicativos. Eles devem ser considerados como situados numa faixa de incertezas, não fornecendo evidência alguma de que a carga possa ser predominantemente segregacional ou mutacional. Nessas circunstâncias, os dados não permitem uma comparação das naturezas das cargas genéticas estimadas para as frações irradiada e controle da amostra. A rigor, apenas quando se obtêm "altas" estimativas de B/A é que se poderia suspeitar de uma carga mutacional (Ereire-Maia, 1968⁶⁷, por exemplo, calculou $B/A = 1.102$ para a aquiropodia, anomalia que se comporta tipicamente de acordo com o modelo mutacional). Por outro lado, "baixos" valores nada significam como expressão de uma carga : segregacional (Preire-Maia, Krieger e Barrai, 1971⁶⁷).

VIII.2.3. - Uma Medida "Direta"

A análise do efeito da radioatividade natural, tomada como uma variável independente, medida "diretamente" (e não mais através do efeito do endocruzamento), pode ser sumariada tal como se encontra na Tab. VIII.3, que reúne todos os resultados significativos encontrados nas diversas análises de regressão múltipla (Tabs. VII.1 a VII.10).

VIII,2,3.1 - Proporção Sexual

Geralmente, considera-se a proporção sexual como uma medida adequada para estudo do efeito genético das radiações (Neel e
117

Schull, 1956). A teoria prevê que, na descendência de mães irradiadas, deverá diminuir a proporção sexual, aumentando (em menor grau) no caso em que o pai é que é irradiado» Quando ambos são irradiados, a proporção sexual também deverá ser menor que o normal.

Nossos dados foram analisados através de dois métodos diferentes (Tabs, V.10 e VII.6), sendo um deles o de regressão múltipla. Nesse modelo não se demonstrou qualquer efeito significativo da radioatividade natural,tendo o número de fillios masc, nascidos vivos dependido exclusivamente do número total de nascimentos vivos (lab.VII.6).

Considerando-se a classificação descrita na Tab. V.4, e admitindo-se a classe RI como controle e o total das classes, R3, 4, 6, 7, e 9, como irradiado, as proporções sexuais ao nascimento ($9.569/18.792 = 50,92\%$; e $4.371/8.466 = 51,63\%$, respectivamente) não se mos

2

traram significativamente diferentes ($S = 1,155$ gl = 1, $P / 0,05$). Agrupando-se em uma única, categoria as classes em que a mulher apresenta coeficiente R igual ou maior ao do marido (R5, 6, 7, 8, 9), e considerando-se a classe RI como controle, também não se demonstrou nenhuma diferença significativa nas proporções sexuais de abortos, natimortos, filhos nascidos vivos, filhos mortos solteiros e anormalidades em geral (Cap. V.3).

Em resumo, nossos resultados não mostram qualquer evidência de um possível efeito da radioatividade natural sobre a proporção sexual. Isso não é de se estranhar, no entanto, lluito pelo contrário, seria mesmo de se esperar que Isso ocorresse.

Em nosso caso, a irradiação é crônica, de baixo nível, e incide sobre uns população há pelo menos algumas gerações. No Japão,

com dose aguda, de alto nível, e com análise separada, do pai (ou mãe) irradiado, nenhum efeito significativo foi encontrado (Schull, 158 Neel e Hashizume, 1966).

Embora um efeito claramente significativo tenha sido demonstrado apenas em alguns poucos casos, o fato é que mais de trinta fatores foram descritos como influenciando a proporção sexual, dos quais a ordem de nascimento, a idade paterna e a idade materna foram os mais extensivamente estudados (ver referências em Teitelbaum, Ian teL e Stark, 1971). Esses autores, para demonstrarem um efeito(né gativo) muito pequeno da ordem de nascimento, analisaram 376 milhões de crianças, e calcularam que amostras menores que 500.000 provavelmente não demonstrariam nenhum efeito. E os próprios Teitelbaum e Mantel (1971)^{17º} confirmaram essa previsão, tendo, em compensação mos trado uma associação significativa (e positiva) entre proporção se - xual e variáveis sócio-econômicas, além de uma variação racial (ne - nhuma das duas tendo sido detectada em nossos dados, analisados no modelo de regressão múltipla5 Tab. VII.6).

Ao fazer uma análise crítica do problema da proporção se - xual como método de se estimarem os efeitos genéticos das radiações, 102 Lfining (s/d) concluiu, "until more is known about the various fac tors that might influence the sex-ratio, suoh estimates, for man,are completely unreliable".

VIIIo 2., 3.2 - Abortos

Os resultados obtidos no modelo de regressão múltipla apa - rentemente podem ser considerados como dúbios, ou, pelo menos, dis - cutíveis. Assim, não se demonstrou efeito significativo do endocruza mento materno ($b = 1,26 + 0,73$) e nem da história radioativa da mu - lher ($b = 0,16 + 0,11$), e, no entanto (Tab, VIII.3), o nível de radi ação mostrou efeito positivo ($b = 0,0006 + 0,0003$), enquanto a inte -

TABELA VIII.3. ANÁLISE DE REGRESSÃO MÚLTIPLA DO EFEITO DA
RADIOATIVIDADE NATURAL (+)

Abortos	$b_{\bar{x}}$	$\pm$ E.P.	
R x E da Mulher	-4,0164	1,8772	2,14*
Nível de Radiação	0,0006	0,0003	2,15*
Mortalidade Infantil			
R do Zigoto	0,1898	0,0518	3,67**
Nível de Radiação	-0,0019	0,0006	3,31**

(+) Resultados extraídos das Tabs. VII.1 a VII.10«

(*) $P < 0,05$; (**) $P < 0,01$.

ração R x P da mulher mostrou efeito negativo ($b = -4,02 \pm 1,88$). Neste último caso, não se poderia sequer pensar na possibilidade de ocorrência de uma "carga de incompatibilidade", pois, se assim fosse, deveria haver um aumento linear da carga com o coeficiente de endocruzamento da mulher e um decréscimo proporcional ao coeficiente de endocruzamento do zigoto (Crow e Morton, 1960²³), o que não ocorre.

Poder-se-ia imaginar (talvez apenas como um exercício mental) que o endocruzamento materno tivesse realmente um efeito (não detectado) na ocorrência de abortos, e que a radiação aumentasse esse efeito, de tal forma que a interação R x F materno tornasse o efeito detectável. A falta de efeito significativo do coeficiente R ou P, tomados isoladamente, poderia ser interpretada, teoricamente,⁹⁰

como simplesmente ocasional. Krieger (1966) encontrou, em seus dados, fortes indicações da existência de uma carga de incompatibilidade, em parte por causa do efeito significativo da interação P materno x paridade (poder-se-ia especular que, em nosso caso, uma análise dessa interação talvez levasse a um resultado significativo).

Há um ponto de fundamental importância, no entanto, o qual mantém essas considerações apenas no terreno da imaginação. O efeito do endocruzamento materno encontrado por Krieger (e teoricamente esperado no caso da carga de incompatibilidade) foi "positivo" enquanto em nosso caso, além de não ter sido encontrado efeito algum do endocruzamento materno, foi detectado um efeito "negativo" para a interação P x R materno.

Pode-se dizer, pois, que, embora um pequeno efeito positivo do nível de radiação sobre a taxa de abortos seja um fenômeno perfeitamente aceitável, com base no que se conhece em Radiogenética, o efeito negativo da interação R x P da mulher (tomado em seu valor aparente) não tem uma explicação simples e lógica.

VIII.2.3.3 ~ Mortalidade Infantil

Os efeitos significativos e opostos do nível de radiação e da história radioativa do zigoto sobre a mortalidade infantil (Tab. VIII.3) também representam situações de interpretação discutível.

É claro que, tal como em abortos, não se pode desprezar a possibilidade de que os resultados representem oscilações devidas ao puro acaso, ou que estejam em ação variáveis não incluídas em nossa análise.

Mas, feitas essas ressalvas, como interpretar os resultados aparentemente contraditórios?

VIII.2.4 - Uma Hipótese de Trabalho

Considerando-se os resultados obtidos na análise de regressão múltipla (Tab. VIII.3), parece conveniente lembrar-se que o nível de radiação da localidade e a história radioativa do zigoto (ou da mulher) representam medidas diferentes para um mesmo e único fenômeno físico: a radioatividade natural que atingiu o zigoto (ou a mulher) e seus ascendentes. Considerando-se os efeitos opostos do nível de radiação, com o coeficiente R do zigoto (mortalidade infantil) ou com a interação R x Ha mulher (abortos), qualquer explicação que se imagine para um efeito cairá provavelmente em contradição com o outro»

Diante dessa situação, resta pesar as duas medidas e verificar qual delas é a mais adequada para descrever as diferenças de exposição aos níveis de radioatividade natural,

O coeficiente "R" é uma medida de certa forma subjetiva (Tab. V.1), da quantidade de tempo em que um indivíduo e seus ascendentes estiveram expostos aos altos níveis de radioatividade natural. Ou se

ja, em termos de tempo relativo de exposição às radiações, foram consideradas 9 classes (Tab. V.2).

Por outro lado, o nível de radiação não levou em conta o tempo de exposição (admitindo, como uma aproximação, que fosse igual para todos na mesma localidade), mas, em compensação, considerou a quantidade de radiação, medida objetivamente através do nível . médio de radioatividade de cada localidade e representada em 18 classes(Eig. 14). Aparentemente, o nível de radiação representa pois uma medida mais adequada.

Nessas circunstâncias, e como uma hipótese de trabalho a ser testada, poder-se-ia admitir como reais as diferenças devidas aos níveis de radiação, descartando-se por ora as variáveis representadas pelo coeficiente B. De acordo com essa hipótese de trabalho, o efeito detectado na análise de regressão múltipla sumariada na Tab. VIII,3 se restringiria apenas ao nível de radiação, o qual mostraria um efeito positivo na ocorrência de abortos, e um efeito negativo na mortalidade infantil.

Como decorrência (e ainda como hipótese de trabalho), poder-se-ia postular que a menor mortalidade infantil nas áreas radioativas fosse uma consequência da maior taxa de abortos. Em outras palavras, a seleção se faria principalmente nos primeiros meses de gestação, e os embriões e fetos que conseguissem sobreviver a essa fase apresentariam maior viabilidade relativa, pelo menos no 1º ano de vida.

13

Bresler (1970) mostrou que a mortalidade fetal aumenta cumulativamente com o aumento do número de países de nascimento na geração dos bisavós. Considerou como provável explicação uma maior mistura de conjuntos gênicos, e, como consequência, um "genetic imbalance between loci". Nossos dados mostram que a área radioativa apresenta uma frequência menor de ancestrais estrangeiros (8%) do que as áreas controle e intermediária (19%). Embora os enfoques ao problema não se

jam exatamente comparáveis, a aplicação da conclusão de Bresler aos nossos resultados poderia significar que, na realidade, eles representam uma sub-estimativa do eventual efeito existente.

Os resultados não-significativos obtidos nas análises da carga genética revelada como abortos (Tabs, VI.5, VI.6 e VIII.2) indicam, sem duvida, que o eventual efeito da radioatividade natural não é devido a equivalentes letais que se manifestem na descendência de casamentos consanguíneos, já os resultados referentes à carga genética revelada como mortalidade pós-natal (Tabs. VI.5 e VI.6) aparentemente não contrariam essa possibilidade. Há evidências (VIII.2.2.2) de que a classe e sub-classe irradiadas (R2 e R38) apresentem um número bastante baixo de leton, apresentando a classe controle (RO) um número bem maior, Essas evidências devem ser aceitas com as devidas ressalvas, não podendo naturalmente ser consideradas como demonstrando que o eventual efeito da radioatividade natural sobre a mortalidade infantil se manifeste claramente na descendência de casamentos consanguíneos,

VIII.2,5 - O Homem Um Caso Especial

Depois de ter chegado à elaboração da hipótese de trabalho delineada acima, tomei conhecimento de uma brilhante análise teórica
185

do problema, apresentada por Yíallace (1970) , Parece que a hipótese aqui apresentada se constitui em uma tentativa de interpretação da carga genética humana em termos de valores humanos, tal como foi defendida por Wallace.

Geralmente considera-se, em carga genética, altas taxas de sobrevivência e de fertilidade como valores ideais, No entanto, embora talvez válido para as populações animais, como um todo, essa conceituação pode se mostrar completamente falha para a espécie humana. A humanidade encontra-se a braços com o extraordinário problema da

explosão demográfica e medidas urgentes de controle da natalidade toa sido propostas em escala mundial, numa tentativa de se controlar a ameaça da fome e da doença. Assim sendo, a idéia de que altas taxas de reprodução sejam vantajosas para a espécie humana torna-se simplesmente ridícula (além de evidentemente contraditória). Para a humanidade, a taxa ótima de reprodução não é certamente a mais alta.

185

Wallace (1970) exemplificou muito bem seu pensamento, reproduzido acima, ao imaginar um caso de polimorfismo balanceado na espécie humana, em que o heterozigoto teria um valor adaptativo 0,02 maior que o homozigoto "normal" ($s = 0,02$), medido através do número médio de filhos por casal. Admitiu ainda que todos os homozigotos "recessivos" morreriam um pouco antes da adolescência ($t = 1,00$). Nessas condições, sendo a frequência de equilíbrio do alelo "recessivo" igual a 0,02, uma criança em 2.500 morreria antes da puberdade como consequência da homozigose do alelo, em panmixia (o que corresponderia a 1-2 crianças por ano, numa cidade de 100.000 habitantes, ou cerca de 1.500 numa população de 100.000.000).

"Where is the advantage that compensates for this loss, the advantage that grants the polymorphic population its higher average fitness?" - pergunta Wallace. E ele mesmo dá a resposta-; "The advantage lies in the greater reproductive efficiency of the heterozygous parents".

Como naturalmente os filhos nascera como unidades, e não como decimais, a vantagem de 0,02 vai se manifestar pelo nascimento de um filho extra, em cinquenta casais heterozigotos. Raciocinou Wallace que a família "abençoada" com um filho a mais certamente não reconhecerá essa bênção, e, além disso, o filho extra não será indispensável para a sobrevivência da humanidade.

Nessas condições, pergunta de novo: "Where, though, is the advantage in terms of individual persons? Or, in terms of human values?".

Sim, qual seria essa "vantagem", em escala de valores numas, que compensaria os sofrimentos físicos e mentais causados pelo alelo "recessivo" nas pessoas afetadas, seus pais, irmãos e demais parentes e amigos? Qual a compensação que a sociedade receberia pela perda de um de seus membros?

"In my opinion, the advantage does not exist".

IX. UMA TENTATIVA DE SÍNTESE E DE CONCLUSÃO

"...to claim that we know more than we do know impedes scientific advance".

Th. Dobzhansky (1964)²⁷.

A esta altura, convém fazer-se uma síntese do que talvez haja de mais significativo (se é que há) nas várias tentativas realizadas para se demonstrar um teoricamente predito efeito dos altos níveis de radioatividade natural existentes em algumas regiões do mundo. A tarefa é, sem dúvida, extremamente complexa e difícil. Provavelmente falha, mas, mesmo assim, justificável, numa área em que tantas dúvidas e incertezas ainda existem.

Depois da análise crítica que foi feita dos dados da literatura, parece razoável concluir-se não haver qualquer evidencia aceitável de efeito significativo de altos níveis de radioatividade natural sobre a proporção sexual no nascimento e sobre a ocorrência de anomalias congênitas.

O presente trabalho, além de confirmar esses resultados negativos, estende a lista para número de gestações, natimortos, filhos nascidos vivos, mortalidade pós-infantil, esterilidade e infertilidade, além de carga genética revelada pelo endocruzamento como abortos, natimortos, mortalidade pré-natal, e anormalidades em geral.

Aparentemente, há evidências de efeito "'favorável"' dos altos níveis de radioatividade natural sobre a mortalidade precoce, incluindo natimortos e mortos no 12 mês de vida (Gianferrari, Serra,⁷²

Morganti, Gualandri, Bonino e Arena, 1963), e sobre a natimortalidade e a mortalidade infantil, analisados isoladamente ou em conjunto^{41 *}

(Freire-Maia e Freire-Maia, 1967). Infelizmente, os autores italianos não fizeram uma análise separada dos dois componentes da mortalidade precoce, nem apresentaram os dados que permitissem verificar-se se o "efeito" total era uma decorrência de efeito em ambos os componentes, ou devido a um efeito significativo em apenas um deles. De qualquer modo, considerando-se que ambos os resultados (Itália e Brasil) são preliminares e foram obtidos a partir de dados oficiais, sem qualquer análise de outras variáveis concomitantes, a "coincidência" pareceu apenas interessante.

Agora, com os resultados do presente estudo, uma hipótese de trabalho admite, de um lado, um possível efeito positivo da radioatividade natural sobre abortos (o único trabalho que fez tal tipo de análise), e, de outro lado, um (pouco provável) efeito negativo na mortalidade infantil. Dessa forma, os resultados anteriores parecem ter um pouco mais de consistência.

É claro que seria muito fácil e cômodo concluir-se que nos resultados são apenas "inconclusivos"...

Essa era a expectativa geral, considerando-se principalmente o tamanho relativamente pequeno da amostra, as diferenças também relativamente pequenas entre os vários níveis médios de radioatividade natural, e ainda os resultados inconclusivos de Hiroshima e Itaga-

(-") Obs. - A amostra estudada por Freire-Maia e Freire-Maia (1967)¹¹ coincide, apenas parcialmente, com a incluída no presente estudo, sendo uma fração desta.

salri. (iTeel e Schull, 1956¹¹⁷). Mais cio que "inconclusivos", no entanto, nossos resultados atuais parecem ser "provocativos".

IX.1 - A Hipótese de Trabalho

Diante das sérias restrições que podem ser feitas praticamente a todos os resultados publicados até agora, sem dúvida a hipótese de trabalho aqui levantada deve ser devidamente testada, tanto numa reanálise dos dados como através de outras pesquisas planejadas devidamente.

A possível evidência de um efeito positivo dos altos níveis de radioatividade natural sobre a ocorrência de abortos poderá encontrar um apoio a mais nas análises citogenéticas, se se confirmarem os resultados preliminares de maior ocorrência de aberrações cromossômicas nas áreas radioativas. A possibilidade de um ponto de contacto entre os resultados citogenéticos e os familiares e populacionais se torna evidente quando se lembra que, em geral, cerca de 25% dos abortos espontâneos apresentam aneuploidias, contra apenas 2,5% dos abortos provocados e 0,5% dos fetos que chegam ao fim da gravidez (Organización Mundial de la Salud, 1970^{12^}).

Os resultados mostram ainda que a frequência de anomalias cromossômicas é muito maior nos abortos precoces do que nos que se produzem depois do primeiro trimestre, havendo uma variação de acordo com o momento de interrupção da gravidez.

Boué e Boué, (1971), por exemplo, encontraram uma frequência de aberrações cromossômicas igual a 24% em abortos de 7-12 semanas? 64%, de 4-6 semanas? e 72% antes da 4ª semana de gravidez.

embora não esteja ainda muito clara a patogenia dos fenômenos que conduzem ao aborto, parece que muitos casos se devem a mutações "de novo", sendo que, em certos casos, as anomalias cromossô-

micas provem de um transtorno da esperioatogênese, enquanto em outros são devidas a transtorno da gametogênese materna (Organización Mun-
124

dial de la Salud, 1970). O assunto vem sendo exaustivamente estudado nos últimos tempos, bastando que se mencione o fato de, no recente Congresso Internacional de Genética Humana, realizado em Paris (setembro de 1971), ter sido realizada uma Mesa Redonda especificamente sobre Anomalias Cromossômicas nos Abortos Espontâneos, além de terem sido feitas diversas Comunicações avulsas (ver programa do congresso e resumos publicados em "Excerpta Medica, International Congress Series n»233, 4' Congrès International de Genetique Humaine, Paris").

Dessa forma, o aparente efeito "favorável" da radioatividade de natural sobre a mortalidade perinatal e infantil poderia representar, de fato, uma compensação para um possível efeito deletério na ocorrência de abortos. Nessas condições, a radioatividade natural, de certa forma, atuaria como um agente seletivo, a favor dos embriões e fetos mais aptos, isto é, os que conseguem sobreviver aos primeiros meses de gestação. Além disso, atuaria como um agente evolutivo com valor humano, pois, geralmente, a perda de uma gestação se constitui em um sofrimento, em escala humana, muito menor que o representado pela morte de um filho. Nesse conceito, o efeito compensatório (se existente) poderia mesmo ser considerado como "favorável".

Deve ficar bem claro que a hipótese de trabalho aqui aventada representa, única e exclusivamente (como deve ser), uma simples possibilidade a ser testada em novas análises e pesquisas. Isso se aplica particularmente para o caso da mortalidade infantil, que, como é sabido, depende, em larga escala, de uma série de variáveis estranhas (condições sócio-econômicas, peso ao nascimento, tamanho da família, ordem de nascimento, prematuridade, e outras), representando inclusive um índice do nível de vida prevalente nos países em desenvolvimento (Organización Mundial de la Salud, 1970),
125

Sabe-se que no Brasil, de um modo geral, os brancos vivem em melhores condições sócio-econômicas que os não-brancos. Nossos dados indicam que estes apresentam, em relação àqueles, uma maior frequência de mortos solteiros e de anormalidades em geral (Tab. 7.9), o que confirma a impressão geral. Ora, sabendo-se que a classe controle apresenta menor frequência de brancos que as classes irradiadas² (57,79% contra 65,71%; $N_1 = 8.830$; $N_2 = 3.742$, respectivamente; $2 = 68,81$; $gl = 1$; $P < 0,01$), esse simples fato poderia explicar pelo menos parte da diferença de mortalidade infantil encontrada. Além disso, a análise das condições da casa e do nível de instrução da mulher mostrou, conforme já nos referimos, menores frequências de casas de baixo padrão e de mulheres analfabetas nas classes irradiadas, o que confirma a impressão de que as classes irradiadas devem apresentar melhores condições de vida que a controle.

Quando comparado à mortalidade infantil, parece que o resultado obtido para abortos tem um pouco mais de consistência, considerando-se que o feto está muito mais protegido no ventre materno que o filho em seu primeiro ano de vida. Além do efeito de duas variáveis evidentes (numero de gestações e de filhos nascidos vivos) e das duas ligadas ao problema da radioatividade natural, a instrução do marido teve efeito significativo (e positivo) na ocorrência de abortos (Tab. 7.11.2), o que talvez pudesse ser interpretado como indicação de uma certa taxa de abortos provocados.

Qualquer análise que não leve em conta a ação de variáveis concomitantes está fadada a levar a resultados espúrios, caso não se confirme a hipótese implícita de que as classes são comparáveis. Em nosso caso, conforme já discutimos no capítulo referente à metodologia, envidamos todos os esforços para que as localidades controles fossem comparáveis, o máximo possível, com as radioativas. E, no entanto, não fosse a análise das variáveis concomitantes, poderíamos ter chegado a um resultado (espúrio) exatamente oposto ao encontrado para abortos, que mostrou uma frequência de 9,69% (2.144/22.124) na

classe controle (E1), e 8,21\$ (8IO/9870) nas classes irradiadas (E1,
2
3j4s,657j9)j sendo a diferença estatisticamente significativa ($X^2 = 17,94$; $gl = 15$ $P < 0,01$).

Eb entanto, em nossa pesquisa, essas e outras variáveis con-
comitantes foram levadas na devida conta quando os dados foram anali-
sados pelo modelo de regressão múltipla. Demonstrou-se que, além do
grupo étnico e, evidentemente, do numero de filhos nascidos vivos, a
mortalidade infantil depende significativamente das condições da ca-
sa, tempo de coabitação, instrução da mulher, í do zigoto, e idade
de casamento da mulher (Tab. 7II.7). Particularmente importante pare-
ce ser o efeito negativo das condições da casa e do nível de instru-
ção da mulher, como uma medida (parcial) do efeito das condições só-
cio-econômicas.

Embora tenhamos analisado um número relativamente grande de
variáveis concomitantes, tendo detectado o efeito significativo de
várias delas, o que confirma serem elas fatores importantes na análi-
se dos dados, o fato é que não se esgota o elenco do variáveis que po-
dem influir significativamente na ocorrência de abortos ou na morta-
lidade infantil.

Concluindo, e repetindo, devo insistir? a hipótese de tra-
balho tem que ser entendida apenas como uma sugestão para novas aná-
lises e investigações.

IX.2 - As Perspectivas

Talvez se sinta a falta, neste trabalho, de uma discussão
de ordem teórica geral, particularmente quanto ao que se deveria es-
perar considerando-se o tempo e a dose de exposição, a estrutura po-
pulacional, a sensibilidade dos genes humanos às radiações, os resul

tados experimentais obtidos em outros organismos, os dados de Hiroshima e Nagasaki, além de outras variáveis e informações. Apesar de um possível interesse acadêmico, essa discussão dificilmente levaria a alguma conclusão objetiva,,

Esse entendimento encontra apoio em recentes revisões sobre a matéria. Assim, embora o Comitê Científico das Nações Unidas sobre os Efeitos da Radiação Atômica, em seu relatório de 1966, tenha chegado a algumas poucas estimativas, deve-se notar que elas foram apresentadas com grande ênfase nas "várias incertezas"⁵¹, nas "reservas com que devem ser tomadas em conta"⁵¹, e ainda no fato de estarem "relacionadas com os efeitos de tratamento agudo, com doses elevadas, das células reprodutivas masculinas no estágio espermatogonia"⁵¹ (ver tradução das conclusões do Comitê em Pavan e da Cunha, 1967).

Relativamente a um aspecto específico do problema,devem ser mencionadas as recentes e importantes pesquisas de da Cunha, Magalhães, Pavan e colaboradores (revisão e bibliografia em Pavan e da
129

Cunha, 1967), mostrando "que o problema da dinâmica das mutações recessivas em populações naturais (de *J. willistoni*, pelo menos) é mais complicado do que era suposto"⁵¹. Os resultados mostraram, por exemplo, que a taxa de eliminação de letais (espontâneos e induzidos) variou com as mudanças ambientais e com a frequência total dos próprios letais, evidenciando que, em situação normal de ambiente, são pequenos ou desprezíveis os efeitos desses genes em heterozigose,mas que em condições ecológicas adversas os genes letais diminuem, sensivelmente, a sobrevivência de seus heterozigotos. É claro que a distância da drosófila ao homem é muito grande para sequer se especular se essa é uma situação peculiar ou mais geral, Mas, de qualquer forma, fica a duvida,

Mais recentemente, Newcombe (1971) embora reconhecendo os progressos que têm sido obtidos nos estudos sobre a indução de mudanças genéticas pelas radiações, considerou que "there is still

great difficulty in assessing quantitatively the importance of such changes to man". Gomo causa dessa dificuldade, considerou diversas áreas de ignorância relacionadas à hereditariedade humana e à genética básica, e concluiu% "Before we can assess with any degree of assurance the impact of radiation-induced changes in the genetic materials, on the health and well-being of human populations greater understanding and quantitative knowledge in these particular areas will be needed". Por outro lado, ao fazer uma revisão sobre pesquisas recentes a respeito das taxas de mutação radio-induzidas em mamíferos e ao examinar a possibilidade de extrapolação, dos resultados para o

f

98

homem, assim concluiu Leonard (1971) . "on doit en conclure qu'il est difficile sinon impossible d'estimer d'une façon quantitative valable les dangers génétiques d'une exposition de l'homme aux radiations ionisantes".

Certamente crescerão mais ainda de importância as pesquisas destinadas a estudar os efeitos da radioatividade natural sobre a saúde humana, face aos recentes e, de certa forma, surpreendentes resultados obtidos na análise da alta sensibilidade do embrião e feto humanos a baixos níveis de radiação. Os resultados têm demonstrado, por exemplo, aumentos nas taxas de leucemia infantil (com consequente queda na distribuição da idade de morte), e ainda aumento nas taxas de natimortos, mortalidade neonatal e mortalidade infantil, em grandes grupos populacionais expostos a baixos níveis de precipita-

167

ção radioativa ou "fallout" (Sternglass, 1969), Analisando a incidência de mortes por malformações congênitas, em áreas próximas a locais com relativamente altos níveis de precipitação radioativa, Stern

16°

glass (1970) encontrou ainda "a striking rise and decline of deaths due to congenital malformations peaking generally some 4 to 6 years after major fallout incidents or known detonations". É claro que esses resultados deverão ser ainda confirmados em novas pesquisas, e é possível que os eventuais efeitos sejam do tipo somático (lembre-se que nossa análise não se restringiu aos aspectos genéticos, mas certamente incluiu possíveis efeitos somáticos). Diante de tais resulta

dosj no entanto, o melhor comentário que se poderia fazer seria repetir o que já foi dito por Kornberg (In Sternglass, 1969¹⁶⁷, p. 100); "I cannot but comment on this rather fantastic result. At most, a 5% increase in radiation dose was received, yet your analysis shows a linear increase of 60 to 100%".

Concluindo, nunca será demais insistir em que, numa área do estudo tão complexa, qualquer resultado, qualquer conclusão, o ato mesmo qualquer hipótese tem necessariamente de ser acobertado com as devidas ressalvas e cautelas» Nem todas as variáveis concomitantes podem naturalmente ser controladas, e o simples acaso, afinal de contas, continua como uma das mais prováveis explicações para as diferenças encontradas, embora haja outras» Parecem muito apropriadas, pois, as palavras de Lindell (1962)¹⁰⁰: "Those who check theoretical assumptions and formulae often forget that there is an infinite number of possible alternatives and that any formulated theory is only one of many speculations",

117

Aceitando o que Neel e Schull (1956) disseram na conclusão de seu trabalho no Japão, e adaptando (em parênteses) suas palavras à nossa situação atual, poderíamos dizer que "under circumstances where, on the basis of what is known concerning the radiation genetics of mammals, it appeared unlikely that conspicuous genetic effects of the (high levels of natural radiation) could be demonstrated, such effects have in fact not been demonstrated". Mais ainda: "on the basis of all that is known of radiation genetics, there is no real reason to doubt that mutations were produced in (areas of high background radiation)".

De qualquer modo, nossos resultados são suficientemente provocativos, pois caem justamente numa faixa de incertezas, não revelando claramente, mas também não deixando de sugerir a existência de efeito detectável da radioatividade natural.

Assim concluo o presente trabalho, que não encerra o assunto.

Muito pelo contrário, abrem-se amplas e importantes perspectivas para novas análises e novas investigações.

O "tema continua em aberto.

X - SUMÁRIO GERAL

Um princípio geralmente considerado como bem estabelecido, em Radiogenética, é o de que qualquer dose de radiação é potencialmente mutagênica, e, portanto, potencialmente deletéria. Nessas condições, admite-se que as taxas de mutação devam ser, teoricamente, maiores nas áreas do mundo que apresentam níveis relativamente altos de radioatividade natural, em comparação com as áreas consideradas normais. A demonstração prática desse efeito, no entanto, constitui-se em um problema da maior complexidade (Cap. II). Dada sua grande importância, no entanto, todos os esforços devem ser envidados para compreendê-lo da melhor maneira possível. Como uma tentativa nesse sentido, realizamos um estudo genético-epidemiológico, retrospectivo, em populações que habitam uma ampla área no Estado do Espírito Santo (e pequena parte do Estado do Rio de Janeiro), Brasil, compreendendo regiões radioativas e controles (Cap. II).

O presente trabalho é, de certa forma, único. Não havendo com que compará-lo especificamente, apresenta-se uma visão geral das pesquisas que vêm sendo realizadas, principalmente em populações humanas, em áreas consideradas radioativas (Cap. III). Essa revisão, embora sucinta, é relativamente completa e inclui estudos em minas de urânio e fontes radioativas, câncer e leucemia, malformações congênitas, mortalidade etc.

Uma das maiores complexidades de um projeto tal como o aqui descrito reside exatamente na maneira de se coletarem os dados, a qual poderá levar, sem dúvida, a resultados espúrios. A metodologia empregada é, não apenas apresentada em detalhes, mas, o que é mais im-

portante, e amplamente discutida (Cap. IV).

Nos termos em que foi colocado o problema por um Comitê Científico das Nações Unidas, vários pontos principais são analisados e discutidos, por serem importantes no estudo da descendência de pessoas irradiadas (Cap. V). São incluídos nessa análise, a dose cumulativa, o número de indivíduos, o número de características, a coleta de informação, as populações controles, os níveis de endocruzamento, sendo ainda apresentadas outras informações para caracterização da população estudada.

Os dados são apresentados em dois capítulos diferentes, num deles (VI) sendo feita a análise do efeito do endocruzamento através do modelo exponencial, relacionando-se a carga genética com o grupo étnico e a radioatividade natural, dividida a amostra em duas partes (numa delas somente se incluindo famílias com ancestrais brasileiros). No outro capítulo, com a mesma divisão da amostra em duas partes, são apresentados os resultados referentes à análise da mortalidade e da morbidade através do modelo de regressão múltipla (Cap.VII).

À Discussão dos resultados (Cap. VIII) é bastante ampla,, dada a própria natureza do estudo.

Não se demonstra qualquer efeito significativo do endocruzamento paterno ou materno (VIII.1.1) em uma série de variáveis dependentes (incluindo-se mortalidade e morbidade). Relativamente ao endocruzamento do zigoto, demonstra-se efeito significativo na mortalidade infantil (VIII.1.2.4) e em anomalias (VIII.1.2.5). A carga genética atuante como anomalias provavelmente se comporta no modelo mutacional, nada se podendo afirmar relativamente à carga manifesta como mortalidade infantil (VIII.1.3).

Uma análise crítica sobre os resultados descritos na literatura, relativamente ao efeito da radioatividade natural, é apresentada como uma visão comparativa (VIII.2.1). Não se demonstra, em nossos dados, qualquer efeito realmente indiscutível e claro da radio -

atividade natural, medido através da análise da carga genética(VIII., 2,2). No entanto, os resultados obtidos aparentemente são consistentes com a possibilidade de que, para natimortos, a carga genética seja menor na classe irradiada que na controle (VIII.2.2.2). Os dados são inconclusivos relativamente à natureza (mutacional ou segregacional) da carga genética relacionada à radioatividade natural(VIII. 2.2.3).

A análise "direta" do efeito da radioatividade natural é discutido (como deve ser) apenas para os casos em que foi encontrada significância estatística (VIII.2.3), embora uma referência seja feita à proporção sexual, cuja ausência de efeito significativo é explicada (VIII.2.3.1). A fim de explicar os resultados, de certa forma discutíveis, relativamente a abortos (VIII.2.3.2) e mortalidade infantil (VIII.2.3.3.), uma hipótese de trabalho é aventada(VIII.2.4), a qual admite, como possível, um efeito positivo da radioatividade natural na ocorrência de abortos, e um efeito negativo na mortalidade infantil (VIII.2.4). Como consequência, a menor mortalidade infantil nas áreas radioativas poderia ser uma consequência da maior taxa de abortos.

Faz-se uma referência à avaliação da carga genética numa - na, em termos de valores humanos (e não apenas biológicos), no sentido de que altas taxas de sobrevivência e de fertilidade não são, necessariamente, desejáveis para a humanidade (VIII.2.5).

Numa tentativa de síntese (IX), conclui-se não haver, na literatura, qualquer evidência aceitável de efeito significativo dos altos níveis de radioatividade natural sobre a proporção sexual ao nascimento e sobre a ocorrência de anomalias congênitas. O presente trabalho, além de confirmar esses resultados negativos, estende a lista para número de gestações, natimortos, filhos nascidos vivos, mortalidade pós-infantil, esterilidade e infertilidade do casal, além de carga genética revelada pelo endocruzamento como abortos, natimor

tos, mortalidade pré-natal;, e anormalidades em geral.

Numa tentativa de conclusão (IX), os resultados obtidos são considerados, em parte, "inconclusivos" (no sentido de que não levam a uma solução clara e definitiva), mas, muito mais que isso, são considerados "provocativos" de novas análises e novas investigações, por serem sugestivos da possibilidade de serem detectados os efeitos da radioatividade natural. Volta-se a discutir novamente a hipótese de trabalho apresentada (IX.1), insistindo-se em sua natureza de simples hipótese a ser testada, sendo feitas todas as ressalvas devidas, principalmente em relação à mortalidade infantil, que, como se sabe, é altamente dependente de fatores ambientais.

Finalmente, numa análise das perspectivas (IX.2), justifica-se a falta de uma discussão de ordem teórica geral, por ser considerada como de simples interesse acadêmico, dando-se as razões para tal ponto de vista. Conclui-se o trabalho com indicação das oportunidades que se abrem para os estudos sobre os efeitos dos altos níveis de radioatividade natural. O trabalho é concluído, mas o assunto não é encerrado. Muito pelo contrário, abrem-se amplas e importantes perspectivas para novas análises e novas investigações. O tema continua em aberto.

XI - GENERAL SUMMARY

A generally well accepted as well established principle In Radiogenetics is that any radiation dose is potentially mutagenic and, therefore, potentially detrimental,, In these conditions, it is admitted that the mutation rates should be, theoretically, greater in areas with relatively high levels of natural radioactivity than in the so considered normal areas. The practical demonstration of this effect, nevertheless, manifests a very complex problem. Considering its importance, however, all efforts must be accomplished in order to understand it in the best possible way. As a trial in this particular, we achieved a genetio-epidemiological, retrospective study in populations that inhabit a large area in the State of Espirito Santo (and a little part of the State of Rio de Janeiro), Brazil, composed by radioactive and control localities (Chapter II).

In a certain form, this study is unique. Having no specific comparison, it is a general view of the researches that have been accomplished, especially in human populations, in areas considered as radioactive (Ch. III). This review, although concise, is relatively complete and includes studies in uranium mines, cancer, leukaemia, congenital malformations, mortality, etc.

One of the most difficult points of a project as this one consists exactly of the way the data are collected, because, of course, spurious results may be reached. The methodology used is not only presented in detail, but, the most important, is largely discussed (Ch. IV).

As analysed by a Scientific Committee of the United Nations,

somo principal points of the problem are discussed, due to its importance in the study of the offspring of irradiated persons(Ch. V). It was included In this analysis the cumulative dose, collection of information, control populations, inbreeding levels, and other informations about the studied population.

Such data are presented in two different chapters. In chapter VI the effect of inbreeding is analysed through an exponential model, the genetic load being correlated with ethnic group and natural radioactivity, with sample divided Into two parts (in one only families with Brazilian ancestrais included). In chapter VII, sample also divided into two parts, results concerning the multiple regression analysis of mortality and morbidity are presented.

The discussion of the results (Oh. VjEljl) is somewhat broad, because of the own nature of the study, Ho significative effect of paternal or maternal inbreeding in a series of dependent variables (mortality and morbidity included) was demonstrated. Regarding the inbreeding of the zygote, a significative effect in the infantile mortality(vill.1.2.4) and in anomalies (VIII.1.2.5) is demonstrated. Genetic load acting as anomalies probably behaves according to the mutational model, but nothing may be affirmed about the load manifested as infantile mortality (VIII.1.3).

A critical analysis on the results from literature about the effect of natural radioactivity is presented in a comparative view (VIII.2.1). In our data no really clear effect of natural radioactivity is demonstrated, as measured by the genetic load (VIII.2.2). However, results are apparently consistent with the possibility that, for stillbirths, genetic load is lighter in the irradiated class (VIII.2.2.2). Bata are inconclusive about the nature (mutational or segregational) of the genetic load related to natural radioactivity (VIII.2.2.3).

The "direct" analysis of the effect of natural radioacti

vity is discussed (as it should be) only in the cases where statistical significance was found (VIII.2.3), although a reference to sex ratio and an explanation to the absence of significant effect are presented (VIII.2.3.1). In order to explain the results, in a certain way controversial, about abortion (VIII.2.3.2) and infantile mortality (VIII.2.3.3) a working hypothesis is suggested (VIII.2.4). It admits, as possible, a positive effect of natural radioactivity in the occurrence of abortions and a negative effect in infantile mortality (VIII.2.4). Therefore, the lower infantile mortality in radioactive areas could be a consequence of the higher rate of abortions.

A reference is made of the evaluation of our load of mutations in terms of human values (and not only of the biological ones), showing that high rates of survival and fertility are not, necessarily, desirable to the humanity (VIII.2.5).

In an attempt of synthesis (IX) it is concluded there is in the literature no acceptable evidence of significant effect of the high levels of natural radioactivity on sex ratio at birth and congenital anomalies. This paper, besides confirming these negative results, extends the list to number of pregnancies, stillbirths, children born alive, post-infantile mortality, sterility and infertility of the couple, besides the genetic load disclosed by inbreeding, as abortions, stillbirths, pre-natal mortality and abnormalities in general.

As a conclusion (IX), the results obtained are considered partly "inconclusive" (in the sense they do not represent a clear and definite solution), but, more than this, they are considered as "provocative" of new analysis and new investigations, because they suggest the possibility to detect the effects of natural radioactivity even in human populations. The working hypothesis is again discussed (IX.1), and its nature as a simple hypothesis to be tested is insisted; all the necessary restrictions reminded, specially about the infantile ;

mortality, which is largely dependent on environmental factors, as generally known.

At last, in an analysis of perspectives (12.2), the lack of a general and theoretical discussion is justified, for "being considered of only academical interest, its reasons being given. The paper is concluded by indicating the opportunities for studies about the effects of high levels of natural radioactivity. Paper is concluded, but subject not. On the contrary, wide and important perspectives are open to new analysis and investigations. The matter remains open.

XII. BIBLIOGRAFIA

1. ABBAIL, J.D., J.R.A., LAKEY, e D.J, MATHIAS, 1960. Natural Radio - activity in West Devon Water-Supplies. The Lancet, Dec. 10: 1272-1274.
2. AHUJA, Y.R., A. SHARMA, e M.R. AHUJA, 1971. Evaluation of Effects of Background Radiation on some Genetic Traits in the Inhabitants of Monazite Belt in Kerala, India. Excerpta Medica, International Congress Series n2 233 (4^a Congrès International de Gen.etiq.ue Humaine, Paris).
3. ALLEN-PRICE, E.D., 1960. Uneven Distribution of Cancer in Y/est Devon, with Particular Reference to the Divers Water-Supplies. The Lancet, June 4: 1235-1238, pp. 13-14.
4. ARMSTRONG, R.W., 1962. Cancer and Soil: Review and Counsel. The Professional Geographer, XIV (3) s 1-7 (sep.).
5. ARMSTRONG, R.W., 1964. Spectrographic Analysis of Pasture Grass and Drinking Water in Relation to Stomach Cancer Mortality in Iceland. Acta Agriculturae Scandinavica, XIV (1) : 65-76.
6. AWA, A.A., S. NERIISHI, T. HONDA, M.C. YOSHIDA, T. S0PUNI e T. MITSUI, 1971. Chromosome-Aberration Frequency in Cultured Blood-Cells in Relation to Radiation Dose of A-Bomb Survivors. The Lancet, II (7730): 903-905.
7. BARCINSKI, M.A., M.C.Ã.ABHEÜ. H. EAYATH, L.G» FONSECA, e J.O.C. de ALMEIDA, 1972. Análise Citogenetica em Populações Brasileiras Sujeitas a Altos Níveis de Radioatividade Ambiental. In "Radiogenética Humana", de N, Freire-Maia, "in press".

8. BARRAI, I., L.L. CAVALLI-SFOEZA e M. MAINABBI, 1960. Studio Pilota per la Determinazione degli Effetti della Consanguineità su Caratteri Esaminati alla Visita di Leva. Atti A.G.I., V: 317-331.
9. BLAYLOCK, B.G., S.I. AUERBACH e D.J. NELSON, 1964. Chromosomal Aberrations in a Natural Population of Chironomus tentans Exposed to Chronic Low-Level Environmental Radiation. Ph.D. thesis (University of Tennessee), Oak Ridge National Laboratory, OENL-3531, 78 pp.
10. BLUM, H.P., 1959. Environmental Radiation and Cancer. Science, 130: 1545-1547.
11. BÔÖK, J.A., 1957. Genetical Investigations in a North Swedish Population (The offspring of first-cousin marriages). Human Genetics, 21 (3): 191-223.
12. BOUE, J.G., e A. BOUË, 1971. Risultati di 1,000 Aborti Cariotipati. Excerpta Medica, International Congress Series n. 233 (4^a Congrès International de Génétique Humaine, Paris), p.32.
13. BEESLEE, J.B., 1970. Outcrossings in Caucasians and Fetal Loss. Social Biology, 17 (1): 17-25.
14. BUGHEE, J.C, e P.A. MEAD, 1958. Frequency of Bone Sarcoma in the United States in Relation to Low-Level Radiation Exposure. Manuscript, 6 pp.
15. CIPRIANI, A.J., 1955. Radiation Hazards in Uranium Mines. Canadian Mining Journal, Sept. (sep.).
16. COMMISSION DE LA RADIOLOGIE ET DES EXAMENS SYSTEMATIQUES, 1960. Compte Rendu de la Réunion de Septembre. Union Internationale contre la Tuberculose» Manuscript.

17. COOPER, W.C., 1968. Uranium Mining and Lung Cancer, *Journal of Occupational Medicine*, 10 (2): 82-88.
18. CRAIG, L. e H. SEIDMAN, 1961. Leukemia and Lymphoma Mortality in Relation to Cosmic Radiation. *Blood*, 17s 319 (Segundo Segall, MacMahon e Hannigan, 1964).
19. CROW, J.P., 1955. A Comparison of Petal and Infant Beaths in the Progeny of Radiologists and Pathologists. *American Journal of Roentgenology*, 73: 467.
20. CROW, J.P., 1957. Possible Consequences of an Increased Mutation Rate. *Eugenics Quarterly*, 4 (2): 67-80.
21. CROW, J.E., 1958. Some Possibilities for Measuring Selection Intensities in Man. *Human Biology*, 30 (1): 1-13.
22. CROW, J.P., 1963. The Concept of Genetic Load: A Reply. *The American Journal of Human Genetics*, 15 (3): 310-315«
23. CROW, J.P., e N.E. MORTON, 1960. The Genetic Load due to Mother-Child Incompatibility. *The American Naturalist* X0IT(879) s 413-419.
24. CULLEN, T.L., 1965. Preliminary Report: Dosimetry Survey in City of Guarapari, Brazil. *Manuscrito*, 2 pp.
25. CULLEN, T.L., 1970. A Study of Natural Radioactivity in Brazil. PUC, Nota Cientifica 10-70, 30 pp.
26. CULLEN, T.L. e F.X. ROSER, 1963. External Radiation Levels in High Background Regions of Brazil, *Manuscrito* (trabalho apresentado ao Simposio "The Natural Radiation Environment", Rice University, Houston, Texas), 18 pp.
27. DOBZHANSKY, Th., 1964. How do the Genetic Loads Affect the Fitness of their Carriers in Drosophila Populations?. *The American Naturalist*, XCVIII (900): 151-166.

28. DOLINAR, Z., 1960. Micro-Evolution among the Susak Islanders. In breeding, Sterility, Blood Groups and Red Hair.. Annals of Human Genetics, 24: 15-22.
29. DRQNAMRAJU, K.R. e P.M. KHAN, 1963. The Frequency and Effects of Consanguineous Marriages in Andhra Pradesh. Journal of Genetics, 58: 387-401.
30. DUBINSKY, R.A., 1969, Indices of the Physical Development of New-horns in Districts with Different Levels of Background Radiation. Gig. Sanit., 34: 44-48.
31. FISCHER, P., J. POHL-RÜL3ITG e E. POHL, 1971. Chromosome Studies on Persons Exposed to Increased Levels of Radon in the Environment. Excerpta Medica, International Congress Series n, 233 (4º Congres International de Génétique Humaine, Paris), pp. 67-68.
32. FONSECA, L.G. da, e N. FREIRE-MAIA, 1970. Further Data on Inbreeding Levels in Brazilian Populations, Social Biology, 17 (3)? 324-328,
33. FREIRE—MAIA, A., 1960. Projeto de Pesquisa de Genética Humana em ilhas Brasileiras com Altos Níveis do Radioatividade Natural. Manuscrito.,
34. FREIRE-Maia, A., 1961, Preliminary Report on a Current Pilot Research Project, Intended as a Preliminary to a Long Range Project of Human Genetics Studies in Brazilian Areas of High Background Radiation. Manuscrito WHO/249.61 (trabalho apresentado ao "Meeting of Investigators in the Field of Studies in Areas of High Natural Radiation", Rio de Janeiro), 9 pp»
35. FREIRE-Maia, A., 1968, Genética da Aquiropodia. tese de Doutorado, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 165 pp.

36. FREIRE-MAIA, A., 1969, Human Genetics Studies in Areas of High Natural Radiation., I, Methodology. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*, Roma, 18 (2) . 175-212.
37. FREIRE-MAIA, A., 1970. A New Estimate of Genetic Load from Inbreeding Data, *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*, 19 (4)'. 507-514.
38. FREIRE-MAIA, A., 1970. On a Method to Estimate the Genetic Effect of Consanguineous Marriages. *Revista Brasileira de Pesquisas Médicas e Biológicas*, 3 (1-2). 43-47.
39. FREIRE-MAIA, A., 1971. Inbreeding Load in Whites and Negroes; A Reappraisal. *Acta Geneticae Medicae et Gemellologiae*, 20 (1): 59-68.
40. FREIRE-MAIA, A., 1971. Human Genetics Studies in Areas of High Natural Radiation, II. First Results of an Investigation in Brazil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 43 (2).
41. FREIRE-MAIA, A. e DÉRTIA V. FREIRE-MAIA, 1967. Mortality Rates in a Brazilian Area of High Background Radiation (Preliminary Analysis Based on Official Records), *Anais da Academia Brasileira de Ciências*^ 39 (3/4): 467-469»
42. FREIRE-MAIA, A. e N. FREIRE-MAIA, 1959. A Estrutura dos Casamentos Consanguíneos em Várias Populações Brasileiras, com Especial Referência ao seu Efeito sobre a Distribuição dos Gens Ligados ao Sexo» *Anais da I Reunião Brasileira de Genética Humana*, Curitiba: 104.
43. FREIRE-MAIA, A, e N. FREIRE-MAIA, 1965. Estimativa do Efeito Genético dos Casamentos Consanguíneos. *Ciência e Cultura*, 17 (4): 539-547.

44. FREIRE-MAIA, A. e N., FREIRE-MÁIA, 1965, . Genetic Load and Unde -
tected Abortions. American Journal of Human Genetics, USA,
17 (1): 93-94.
45. FREIRE-MAIA, N., 1957. Effect of Inbreeding Levels of Populations
on Incidence of Hereditary Traits due to Induced Recessi-
ve Mutations, In "Effect of Radiation on Human Heredity",
1957, Genebra, pp. 151-156.
46. FREIRE-MAIA, N., 1957. Inbreeding in Brazil, American Journal of
Human Genetics, 9 (4): 284-298,
47. FREIRE-MAIA, N., 1957» Inbreeding Levels in Different Countries,
Eugenical News, IV (3): 127-138. .
48. FREIRE-MAIA, N., 1960. Deleterious Mutations in Man, Eugenics Quar-
terly, 7 (4): 193-203.
49. FREIRE-MAIA, N., 1963. The Load of Lethal Mutations in 'White and
Negro Brazilian Populations. II. Second Survey. Acta Ge --
netica et Statistica Medica, 13 (3): 199-225.
50. FREIRE-MAIA, N., 1964. On the Methods Available for Estimating
the Load of Mutations Disclosed by Inbreeding. Cold Spring
Harbour Symposia on Quantitative Biology, XXIX: 31-40.
51. FREIRE-MAIA, N., 1966, Carga Genética, o Preço da Evolução. In
"Elementos de Genética", org, por C« Pavan e A. Brito da
Cunha, Cia. Editora Nacional e Editora da Universidade de
São Paulo, 666 pp.
52. FREIRE-MAIA, N., 1969, Recherches sur les Mariages Consanguins au
Brésil, Population, 5º- 941-950,
53. FREIRE-MAIA, N., 1970, Abortions, Chromosomal Aberrations, and
Radiation. Social Biology, 17 (2) / 102-106,

54. PEEIEE-MAIA, IT. e J.B.C. AZEVEBO, 1967. Extraneous Variation in Inbreeding Studies. The American Journal of Human Genetics, 19 (5) 2 686-689.
55. FBJEIBJ3-M4IA, IT, e J.B.C. AZEVEDO, 1970. Inbreeding and Celibacy. Human Heredity, 20: 383-387.
56. FEE IRE-MA IA, N, e J.B.C. AZEVEBO, 1970» The Inbreeding load in Brazilian Whites and Negroes as Estimated with Sib and Cousin Controls, The American Journal of Human Genetics, 23 (1): 1-7.
57. FREIRE-MilA, K,, M.G-M, AZEVEDO-FIALHO e F.L.N. FBEIBE-MAIA, 1970. Inbreeding Load, as Estimated with Sib Control, in a Portuguese Population, Human Heredity, 20: 248-251,
58. FRSIRE-MA1., IT. e A. PREIRE-MAIA, 1958. Effects of the Structure of First Cousin Marriages on the Coefficient of Inbreeding for Sex-Linked Genes in Brazil. Proceedings of the X International Congress of Genetics, Canada, II: 89-90,
59. FRE IRE-MA IA, IT. e A. FREIRE-MAIA, 1960. Estimate of the Human Load of Mutations from Heterogeneous Consanguineous Samples. Science, 132: 1317.
60. FREJeRE-MAIA, IT. e A. FREIRE-MAIA, 1961. The Structure of Consanguineous marriages and its Genetic Implications. Annals of Human Genetics, 25: 29-39,
61. FREIRE-MAIA, N. e A. FREIRE-MAIA, 1964. Estimate of the Genetic Load Disclosed by Inbreeding. Genetics, 50 (4) : 527-529.
62. FREIRE-MAIA, IT., A, FREIRE-MAIA e A, QUELCE-SALGADO, 1961. Lethal Mutations In Brazilian Human Populations. Nature, 189 (4758): 80-81.

63. FREIRE-MAIA, N., A» FREIRE-MAIA e A» QUELCE-SALGADO. 1963. The Load of Lethal Mutations in White and Negro Brazilian Populations. I* First Survey, Acta Genética et Statistica Medica, 13s 185-198,
64. FREIRE-MAIA, N., A. FREIRE-MAIA e A. QUELCE-SALGADO, 1965. Studies on the Offspring of Brazilian Physicians Working with Ionizing Radiation. Proceedings of the V Inter-American Symposium on the Peaceful Applications of Nuclear Energy, Inter-American Nuclear Energy Commission, Washington, pp, 133-136,
65. FREIRE-MAIA, N., M. A» GUARACIABA, e A. QUELCE-SALGADO, 1964. The Genetical Load in the Bauru Japanese Isolate in Brazil. Annals of Human Genetics, 27: 329-339.
66. FREIRE-MAIA, N., e H. KRIEGER, 1963. A Jewish Isolate In. Southern Brazil (Effective population, intermarriage, fertility, inbreeding, mortality, twinning, sex ratio, genetic load and total mutation rate)» Annals of Human Genetics, 27: 31-39.
67. FREIRE-MAIA, N., H. KRIEGER e I. BARRAI, 1971« The Capacity of Estimates of B/A to Discriminate Genetic Loads. In "Génétique et Populations", Institut National d'Études Démographiques, Presses Universitaires de France, pp. 83-91»
68. FROTA-PESSOA, O., 1959« Plano Preliminar de Pesquisa sobre os Efeitos Genéticos das Altas Radiações de Fundo sobre as Populações Humanas» Manuscrito.
69. GENTRY, J. T., E. PARKHURST, e G. V. BULIN, 1959. An Epidemiological Study of Congenital Malformations In New York State, American Journal of Public Health, 49 (4): 1-22 (sep.).

70. GESKEZ~ia-EUZj Ch., M. GER70IS, P, FOURNIER, E. SPY e Y, SEE-)
GEANT, 1962.. La Radiophotographie Systématique, méthode
élective pour la détection des maladies du thorax et no-
tamment des affections cardio-vasculaires. Sa parfaite
innocuité pour le patrimoine génétique. Bévue d'hygiène
et de médecine sociale, 10 (2). 145-153«
71. GIANFERRARI, L. . A, SEEEA, G. MORGANTI, V. GU ALAND El e A. BONI-
NO, 1962« Mortality from Cancer in an Area of High Back-
ground Radiation, Bulletin of the World Health Organiza-
tion, 26: 696-697.
72. GIANPERRARI, L., _A, SERRA, G, _MORGAN!I, V. GUALANDRI, A, BONI-
NO, e G.C. ARENA, 1963. Primi Risultati di Ricerche Gene-
tiche su Popolazioni Umane Esposte a Piccole Dos! Conti-
nue di Eadiazioni Ionizzanti di Origine Naturale, Procee-
dings of the Second International Congress of Human Gene-
tics, Istituto Gregorio Mendel, Roma, Vol, II: 1278-1290,
73. GOLDSCHI/EDT, E., T, COHEN, N. BLOCH, L. KELETI, e S, WART SKI,
1963. Viability Studies in Jews from Kurdistan. In " She
Genetics of Migrant and Isolate Populations", pp«183~195.
The Williams & Wilkins Co.
74. GOPAL-AYENGAR, A.R., 1957. Possible Areas with Sufficiently Bi-
ffèrent Background-Radiation Levels to Permit Detection
of Differences in Mutation Rates of "Marker" Genes. ^
Effect of Radiation on Human Heredity, WHO's 115-124.
75. GEAHN, D. e J. KEATCHMAN, 1963. Variation in Neonatal Death Ra-
te and Birth Weight in the United States and Possible Be-
lations to Environmental Radiation, Geology and Altitu-
d e • ^P³ American Journal of Human Genetics. 15 (4):
329-351.

76. GRUNEBERG, H., 1964« Genetical Research in an Area of High Natural Radioactivity in South India, Nature, 204 (4955)° 222-224.
77. GRUNEBERG, H., G. S, BAINS, R, J. BERRY, L, RILES, C, A, B, SMITH, e R, A. WEISS, 1966. A Search for Genetic Effects of High Natural Radioactivity in South India, Medical Research Council, Londres, 59 pp.
78. GUERRA, A, T, , 1957. Aspectos Geográficos do Sudeste do Espírito Santo. Revista Brasileira de Geografia, 2: 179-219.
79. HENLE, R, C, , 1960. A Study of Mortality from Congenital Malformation for Benton County, Washington. AEC Research and Development Report, Hanford Laboratories, Hff-66344 Rev, 31 pp.
80. INSTITUTO BRASILEIRO DE ESTATÍSTICA, 1970, Sinopse Estatística Espírito Santo» Eundação IBGE, Rio de Janeiro, 84 pp.
81. KAMATH, P, R. e S. SOMASUNDARAM, 1958. Toxicity and Handling Hazards of Natural Uranium, Atomic Energy Establishment Trombay, índia, AEET/HP/SM-3, 27 pp.
82. KASTNER, J., 1968, The Natural Radiation Environment. U, S. Atomic Energy Commission (Division of Technical Information), 46 pp,
83. KHUBUTIYA, V. A ., M. E, (Y e .) KURASHYILI, E. M. KAKAURIDZE, A. A. KHAYTASI, e T. A, KAKULIYA, 1962, Sanitary Hygienic Labor Conditions and the State of Health of Workers in the Bathhouses of Natural Radioactive Springs of Tskhaltubo. (Translation).Nuclear Science Abstracts, 16 (3)» sum. 3290,
84. KTTABAIAEE, T, , 1960. Sterility, Stillbirth, Infant Death, and Sex Ratio of Offsprings of Z-Ray YJorlcers* Nagoya Journal of Medical Science, 23 (3); 227-237.

85. KLEMER!, A. W., 1962. Terrestrial and Freshwater Badioeoology:a Selected Bibliography. U.S. Atomic Energy Commission, Division of Technical Information (TID-3910), 79 pp.
86. KLEMEET, A. W., 1965. Terrestrial and Freshwater Badioecologysa Selected Bibliography. U.S. Atomic Energy Commission, Division of Technical Information (TID-3910, Supp. 3), 115 pp.
87. KLEMENT, A. W., 1966. Terrestrial and Freshwater Badioecologysa Selected Bibliography. U.S. Atomic Energy Commissions Division of Technical Information (TID-3910, Supp.4), 128 pp.
88. KBATCHMAN, J. e D. GRAHN, 1960. Belationships Between the Geologic Environment and Mortality from Congenital Malformation. U.S. Atomic Energy Commission, Technical Information Service, TID-8204, 20 pp.
89. KRAUS, O., 1957. A Genetic Effect in Nature from the Radioactivity in Uranium Deposits? Natur und Volk, 87 (11); 399-401 (Traduzido pela equipe da biblioteca do Laboratorio Nacional de Oak Ridge,, USA),
90. KRIEGER, H., 1966, Inbreeding Effects in Northeastern Brazil. Ph. D. thesis (University of Hawaii), 140 pp.
91. KRIEGER, H«, 1969. Estudos sobre Seleqao Natural ao Nivel do Sistema ABO. Tese de Livre-Docencia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de Sao Paulo, 110 pp.
92. KRIEGER, II,, e N, FREI HE-MALA, 1971. Inbreeding Effects on Mortality in Portugal. Manuscrito.

93. KRIEGER, H., N, FREIRE-MAIA, e J. B. C, AZEVEDO, 1971. The Inbreeding Load in Brazilian Whites and Negroes. Further Data and a Reanalysis» The American Journal of Human Genetics. 23 (1): 8-16.
- 94* KULIEY, A, M., 1971. Cytogenetic Investigation of Spontaneous Abortions, Humangenetik, 12 s 275-283»
95. KCMAR, S., R, A. PAI e M. S. SWAMINATHAN, 1967. Consanguineous Marriages and the Genetic Load due to Lethal Genes in Kerala. Annals of Human Genetics, 31 > 141-147.
96. LAWRENCE, P. A. e W. Y. CHEN, 1959. A Project for Studying the Geographic Distribution of Cancer within a Single County as Related to Environmental Factors, American Journal of Public Health, 49 (5) : 668-674.
97. LÉONARD, A., 1968, Effets des Radiations sur l'Homme, Journal Belge de Radiologie, 51 (I)s 16-28,
98. LÉONARD, A., 1971. Données Récentes sur les Taux de Mutations Radio-Induites chez les Mammifères, Excerpta Medica, International Congress Series n, 233 (4- Congrès International de Génétique Humaine, Paris), p. 5»
99. LI, C, C, 1963. Decrease of Population Fitness upon Inbreeding, Proceedings of the National Academy of Sciences, 49 (4)s 439-445.
- 100» LINDELL, B., 1962. Assessing and Recording Human Radiation Exposure, Proceedings H⁹JEP. 2R "bne Hg9, of Vital and Health Statistics for Genetic and Radiation Studies. Geneva, pp» 63-75*

- 101« LORENZ, E., 1944. Radioactivity and Lung Cancer; a Critical Review of lung Cancer in the Miners of Schneeberg and Joachimsthal. Journal of the national Cancer Institute, 5« **1** (Segundo Simpson e cols., 1959? Progress in Nuclear Energy, Series XII, vol. I - Health Physics, 73-90).
- 102» HJNING, K. G., s/d. Sex-Ratio - An Unreliable Method for Estimations of Radiation Hazards. Manuscrito, laboratory of Radiation Genetics, Stockholm, Sweden, 22 pp.
103. MACHI, S. H» e P. S. LAWRENCE, 1955. National Survey of Congenital Malformations Resulting from Exposure to Roentgen Radiation. The American Journal of Roentgenology and Radium Therapy, LXXIII (3): 442-466.
104. MACELIN, M, T., 1952. Sex Ratios in Partial Sex Linkage. I. Excess of affected females from consanguineous matings. The American Journal of Human Genetics, 4? 14-30,
105. MRCALLO, P, A., N. PREI RE-MALA, J, B, C, AZEVEBO, e I, A, SIMOES, 1964. Inbreeding Effect on Mortality and Morbidity in South Brazilian Populations. Annals of Human Genetics. 27? 203-218.
106. MARSÁLEK, J., C. MO"LIER e M. KUBAT, 1962. Studies on the Health Status of the Population of a Small Agricultural Colony in a Region with Increased Radioactivity, Neoplasma, 9 (6)s 593-596.
107. MERICLE, L, W, e R, P. MERICLE, 1965» Reassessing the Biological Role of Background Terrestrial Radiation as a Constituent of the Natural Environment. Health Physics, 11: 1607-1620.
108. MI, M. P., E. AZEYEDO, H, KRIEGER, e N, E, MORTON, 1965. Malformations in Northeastern Brazil, Acta Genética et Statistica Medica. 15s 177-189.

109. MLSTRY, E. B., A. R. GOPAL-AYENGAR, e E» G» BHARAIHAN, 1965. On the Radioactivity of Plants from the High Radiation Areas of the Eerala Coast and Adjoining Regions. II. Studies on the Uptake of Alpha and Gamma Emitters, Health Physics, 11. 1459-1470.
110. MORION, N. E., 1960. The Mutational load Due to Detrimental Genes in Man. American Journal of Human Genetics, 12 (3)» 348-363.
111. MORION, N. E., 1961, Morbidity of Children from Consanguineous Marriages, In "Progross in Medical Genetics", pp. 261-291, Grune & Stratton, Inc.
112. MORION, N. E., 1963. The Components of Genetic Variability. In "The Genetics of Migrant and Isolate Populations", Williams & Y/ilkins, pp. 225-236.
- 113« MORTON, N. E., 1966, The Effects of Inbreeding on Japanese Children. W. J. Schull and J. V. Noel (Book Review). Eugenics Quarterly, 13 (3): 276-278,
114. MORTON, N. E., 1969. Human Population Structure. In "Annual Review of Genetics", vol. 3, pp« 53-74»
115. MORTON, N. E., J. P. CROW, e H. J. MULLER, 1956, An Estimate of the Mutational Damage in Man from Data on Consanguineous Marriages. Proceedings of the National Academy of Sciences, 42 (11)s 855-863.
116. NEEL, J. V., 1969. In "Appendix B" (Discussion), Freire-Maia , 1969³⁶.
117. NEEL, J. V. e W. J. SCHULL, 1956. The Effect of Exposure to the Atomic Bombs on Pregnancy Termination in Hiroshima and Na.gasa.ki. National Academy of Sciences - National Research Council, USA, 241 pp.

118. REEL, J. V., W. J. SCHÜLL, T. EEMURA, Y. TANIGAWA, M» YAMAMO -
TO, e A, NAEAJIMA, 1970. The Effects of Parental Consan -
guinity and Inbreeding in Hirado, Japan» III, Vision
and hearing. Human Heredity. 20: 129-155»
119. HEEL, J, V «, W, J. SCHULL, M* YAMAMOTO, S. UOHXDA, T. YARASE,e
R. FJJIJi 1970. The Effects of Parental Consanguinity
and Inbreeding in Hirado, Japan« II» Physical develop -
ment, tapping rate, blood pressure, intelligence quo -
tient, and school performance. The American Journal of
Human Genetics, 22 (3): 263-286.
120. REPiEiISHI, S,, A. A. AW A, A. KIDO, H. MIYAJI, H, B. HAMILTON e
T, MATSUI, 1971. Cytogenetic Study of the Offspring of
A-Bomb Survivors - A preliminary report. The J apañe se
Journal of Human Genetics, 15 (4): 294-295.
121. REWCOMBE, H, B,, 1971. Effects of Radiation on Human Popula -
tions, Excerpta Medica, International Congress Series
n. 233 (4° Congrès International de Génétique. Humaine,
Paris), p, 7#
122. ROVIKOV, Y, V,, 1967. Effect of Small Concentrations of Uranium
in the Drinking Y/ater on the Health of the Population
(em russo). Gig. San., 10: 33-40. Segundo resumo em Ex
cerpta Medica (Radiology), p. 287, n^ 1877, 1968.
123. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 1969. Factores Biológicos de,
la Reproducción Humana (Estudios sobre sus variaciones
en diferentes grupos de población). Serie de Informes
Técnicos n. 435, Ginebra, 44 pp.
124. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 1970, Aborto Espontáneo _ y_
Provocado, Informe de un Grupo Científico de la OMS. Se
rie de Informes Técnicos, n» 461, 55 PP»

125. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 1970. Programas de Análisis de las Tendencias y Niveles de la Mortalidad, Serie de Informes Técnicos n.º 440, Ginebra, 39 pp.
126. ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 1970, Factores Genéticos y Malformaciones Congénitas, Serie de Informes Técnicos n.º 438, Ginebra, 48 pp.
127. PAYAN, C., 1961, In Appendix B (Discussion), Freire-Maia, A., 1969.
128. PAYAN, C, A, R, CORDEIRO, N, DOBZHANSKY, TH, DOBZHANSKY, C, MALOGOLOWKIN, B, SPASSKY e M. WEDEL, 1951. Concealed Genetic Variability in Brazilian Populations of *Drosophila willistoni*, Genetics, 36: 13-30.
129. PAYAN, C, e A, B, DA CUNHA, 1967. Os Efeitos Genéticos das Radiações. Anais da Academia Brasileira de Ciências, 39 (Supl.), 115-128.
130. PAYAN, C, e E, P, KNAFF, 1954. The Genetic Structure of Brazilian Populations of *Drosophila willistoni*. Evolution, 8: 303-313.
131. PENNA-FRANCA, E., J. O. ALMEIDA, J. BECKER, M. EMMERICH, P. X. ROSEE, G, KEGEL, L. HAINSBURG, T. L. CULLEN, H. PETROW, R. T, DREW, e M, EISENBUD, 1964. Status of Investigations in the Brazilian Areas of High Natural Radioactivity, Manuscrito (trabalho apresentado à Reunião Anual da "Health Physics Society", Cincinnati, Ohio, USA), 50 pp,
132. PENNA-FRANCA, E. e O, G. de FREITAS, 1963. Radioactivity of Biological Materials from Brazilian Areas Rich in Thorium Compounds. *Nature*, 197 (4872): 1062-1065.

133. PENROSE, I. S», 1957. A Note on the Prevalence of Genes for Deleterious Recessive Traits in Man. Human Genetics, 21 (3): 191-223.
134. PLANET, H., J.-P. SOLEILHAVOUP, D. BLANC, J. PONTAN e R. TIXADOR, 1966. Essai de Demonstration Expérimentale de l'Activité Biologique des Radiations Ionisantes Naturelles. Bull. Acad. Se. Paris, 262: 2767-2770.
135. PLANET, H., J.-P. SOLEILHAVOUP, M.-C. GIESS, e R. TIXADOR, 1969. Le Role Biologique de l'Irradiation Naturelle. Bordeaux Médical, 1: 131-135.
136. QUELCE-SALGADO, A., N« PREIRE-IVIAIA, e A» PREIRE-MAIA, 1961, Deleterious Equivalents in Brazilian Whites and Negroes. Excerpta Medica, International Congress Series, 32: 383-384,
137. QUELCE-SALGADO, A, e NILDA MARTELLO, 1969» Mortalidade e Carga Genética atuante em Populações do Interior do Estado da Bahia, Ciência e Cultura^ 21 (2): 252-253.
138. RAO, K, R., 1966, Report on Kerala (India), a Region with High Background Radiation, Radiol, clin, biol., 35: 373-380,
139. ROBERTS, B, P., 1969. Consanguineous Marriages and Calculation of the Genetic Load. Annals of Human Genetics, 32: 407-410.
140. ROSER, P, X., e T. L. COTTLIN, 1958. On the Intensity Levels of Natural Radioactivity in Certain Selected Areas of Brazil, In "Radioactive Products in the Soil and in the Atmosphere", Comissão Nacional de Energia Nuclear, Rio de Janeiro, pp. 9-27*

141. HO SER, E. X. e T. I. CULMEN, 1961. Radiation Levels in Selected Regions of Brazil (Survey of Physical Methods and Data), Institute of Physics, Pontifical Catholic University, Bio de Janeiro, 15 pp.
142. ROSER, P. X. e T. L. CULIEN, 1962 . Radiation Levels in Selected Regions of Brazil. Anais da Academia Brasileira de Ciências. 34 (1) : 23-35.
143. ROSER, F, X., e T» L. CULLEN, 1962. Environmental Radioactivity in High Background Areas of Brazil. Institute of Physics, Pontifical Catholic University, Rio de Janeiro, 96 pp.
144. ROSER, P. X. e T. L, CULLEN, 1962. (Tabelas com os níveis médios de radioatividade natural no Espírito Santo). Manuscrito. Instituto de Física da Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro, 22 pp.
145. ROSER, P. X., G. KEGEL e T. L. CULLEN, 1963. Radiogeology of Some High Background Areas of Brazil. Manuscrito (trabalho apresentado ao Simpósio "The Natural Radiation Environment", Bice University, Houston, Texas), 21 pp.
146. BOSER, P. X., G. H. KEGEL, L. HAINBERGER, T. L. CULIEN, e R. T, DREW, 1964« A Sj*Ldv_ of Artificial and Natural Radioactive Contamination in Brazil. Instituto de Física, Pontifícia Universidade Católica., Rio de Janeiro, 83 pp.
147. SALZANO, P. M., P. A. MARÇALLO, N. FREIRE-MAIA e H, KRXEGER , 1962, Genetic Load in Brazilian Indians. Acta Genética et Statistica Medica, 12: 212-218,
148. SAMUELS, L. B», 1964. A Study^of Environmental Exposure to Radium in Drinking Water. Manuscrito, 16 pp.

149. SANGHVI, I. D., 1963. The Concept of Genetic Load: A Critique. The American Journal of Human Genetics, 15 (3):298-309.
150. SCHULL, W. J., 1958. Empirical Risks in Consanguineous Marriages: Sex Ratio, Malformation, and Viability, American Journal of Human Genetics, 10 (3): 294-343.
151. SCHULL, W. J., 1959. Inbreeding Effects on Man, Eugenics Quarterly, 6: 102-109.
152. SCHÖLL, W. J., 1961. Some Considerations on the Statistical and Mathematical Problems in Consanguinity Studies, Japanese Journal of Human Genetics, 6 (1): 12-20,
153. SCHULL, W. J., 1963. Hereditary Effects. Nucleonics, 21 (3): 54-57.
154. SCHULL, W. J., PURUSHOTTA, M. YAMAMOTO, H. NAGANO, and I. KOMATSU, 1970. The Effect of Parental Consanguinity and Inbreeding in Hirado, Japan. IV. Fertility and reproductive compensation, Humangenetik, 9: 294-315.
155. SCHULL, W. J., H. NAGANO, M. YAMAMOTO, and I. KOMATSU, 1970, The Effects of Parental Consanguinity and Inbreeding in Hirado, Japan, I, Stillbirths and prereproductive mortality. The American Journal of Human Genetics, 22 (3): 239-262.
156. SCHÜLL, W. J., and J. V. REEL, 1965. The Effects of Inbreeding on Japanese Children. Harper & Row, Publ., New York, 419 PP.
157. SCHULL, W. J., and J. V. NEEL, 1966, Some Further Observations on the Effect of Inbreeding on Mortality in Kure, Japan, The American Journal of Human Genetics, 18 (2): 144-152,

158. SCHULL, W. J. e J. Y. REEL e A. HASHIZUME, 1966. Some Further Observations on the Sex Ratio Among Infants Born to Survivors of the Atomic Bombings of Hiroshima and Nagasaki. The American Journal of Human Genetics, 18 (4) 028-338.
159. SEGALL, A., 1964. Leukemia and Background Radiation in Northern New England. Blood, 23 (2): 250-261,
160. SEGALL, A., B. MACMAHON, e M. HANNIGAN, 1964. Congenital Malformations and Background Radiation in Northern New England. Journal of Chronic Diseases, 17• 915-932.
161. SELTNER, R., 1959« The Application of Cohort Analysis to the Study of Ionizing Radiation and Longevity in Physicians. American Journal of Public Health, 49 (12): 1610-1620,
162. SERRA, A, e A. SOIRI, 1963. Studio sugli Effetti Disgenetici dei Matrimoni Consanguinei in alcune Popolazioni Italiane. Proc. IInd Intern. Conf. Human Genetics, Roma, I: 98-109.
163. SIMPSON, S. D., C. G. STEWART, G. R. YOUTT e H. BLOY, 1959. Canadian Experience In the Measurement and Control of Radiation Hazards in Uranium Mines and Mills. Progress in Nuclear Energy Series XII Vol. I - Health Physics, 73-90.
164. SLATIS, H. M., R. H. EISEN e R. E. HOERER, 1958. Consanguineous Marriages in the Chicago Region, American Journal of Human Genetics, 10 (4): 446-464.
165. SOMAYAJI, K. S. e S. V. MURTHY, 1962, Health and Safety in Uranium Mines, Atomic Energy Establishment Trombay, India, AEET/HP/SM-10, 52 pp.

166. SPIERS, P., P. BURCH e G. REED, 1960. Background Radiation as the cause of Congenital Malformations (note). International Journal of Radiation Biology, 2? 235.
167. STERNGLASS, E. J., 1969. Evidence for Low-Level Radiation Effects on the Human Embryo and Petus. The Proceedings of the 9th Hanford Biology Symposium ("Radiation Biology of the Petal and Juvenile Mammal"), Ü. S. Atomic Energy Commission (The Technical Information Division). 693-717.
168. STERNGLASS, E. J., 1970» Association between Changes in Congenital Malformation Mortality Rates and Nuclear Testing. Manuscrito (Testimony presented at the Public Hearing on Reactor Siting in the Long Island Sound Area under the chairmanship of Congressman Lester L. Wolff, New York City), 17 pp.
169. STEVENSON, A. C., 1958, Some Notes on the Possibilities of Useful Studies of the Populations Living on the Monazite Sand Beach Areas of Kerala and Madras in South-West India. WHO/RAD/2, manuscrito, 40 pp.
170. SUTTER, J., 1958. Recherches sur les Effets de la Consanguinité chez l'Homme. Biologie médicale, XLVTI (5)« 563-660.
171. SUTTER, J., e J.-M. GOUX, 1964. Lethal Equivalents and Demographic Measures of Mortality. Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology, Vol. XXIX; 41-50.
172. SZKLO, M., 1969. Inquéritos de Morbidade."Anais do Seminário : A Saúde da Comunidade (A Estatística como Instrumento de Trabalho)". Associação Brasileira de Escolas Médicas , Rio de Janeiro, pp. 255-312.

173. TANAKA, K., 1961. Genetic Effects of Chronic Ionizing Radiation on Man. Proceedings of "The Second International Congress of Human Genetics". Roma, II: 1234-1239.
174. TANAKA, K., 1963. Consanguinity Study on Japanese Populations. In "The Genetics of Migrant and Isolate Populations" , pp. 169-176. The Williams & Wilkins Co.
175. TANAKA, K., e K, OHEJIRA, 1958. Evidence for Genetic Effects of Radiation in Offspring of Radiological Technicians, Japanese Journal of Human Genetics, 3: 135-145»
176. TANAKA, K., N, OHTSUKI, o T, PÜRUSEO, 1967. Effects of Maternal Inbreeding on Prenatal Deaths in Man, Proceedings of the Japan Academy, 43 (8): 801-806,
177. TANAKA, K., T. YANASE, e T. PURUSHO, 1964. Effects of Inbreeding on Fertility in Man, A Preliminary Report. Proceedings of The Japan Academy. 40 (10): 852-856.
178. TANNER, R. E, S.,. 1958. Fertility and Child Mortality in Cousin Marriages, Eugenical Review, 49: 197-199.
179. TEITELBAUM, M. S. e N. MANTEL. 1971. Socio-Economic Factors and the Sex Ratio at Birth. Journal of bio sociological Sciences, 3: 23-41.
180. TEITELBAUM, MANTEL e STARK, 1971. Limited Dependence of the Human Sex Ratio on Birth Order and Parental Ages. The American Journal of Human Genetics, 23 (3): 271-280,
181. TOLEDO FILHO, S, A., 1963. Verificação Preliminar sobre a Frequência de Gens Letais em Populações de Drosophila willistoni que vivem em Regiões do Alto Nível de Radiação. Anais da Academia Brasileira de Ciências, 35 (1): 103-107.

182. UNITED NATIONS. 1958, Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation- Document A/3838, Annex H, 172.
183. von BORSTEL, R, C., 1969. On the Origin of Spontaneous Mutations. Japanese Journal of Genetics, 44 (1): 102-105.
184. WAGONER, J. K. , V. E, ARCHER, B, E. CARROLL, D, A. HO LAD AY, P, A. LAWRENCE, 1964. Cancer Mortality Patterns among U.S. Uranium Miners and Millers, 1950 through 1962. Journal of the National Cancer Institute, 32 (4): 787-801.
185. WALLACE, B., 1970. Genetic Load. Its Biological and Conceptual Aspects. Prentice-Hall, Inc., Concepts of Modern Biology Series, 116 pp.
186. WEIR, R, N., 1962. High Background Radiation on a Small Island. Nature, 194 (4025): 265-267.
187. WESLEY, J. P., 1960. Background Radiation as the cause of Patal Congenital Malformation. International Journal of Radiation Biology, 2: 97-118.
- 188» WESLEY, J. P., 1960, Background Radiation as the Cause of Patal Congenital Malformation, International Journal of Radiation Biology, 2: 333-334.
189. WILLEY, E,J.3., 1964. Investigations upon Possible Consequence of Local Radioactivity in Cornwall (Parts I and II) , Med. Offr., 112/ 9 • 130-133). Segundo resumo em Excerpt a Medica (Radiology), 19 (3): 186 (n2 824), 1965.
190. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1957. Effect of Radiation on Human Heredity. Genebra, 168 pp.
191. WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1959. Effect of Radiation on Human Heredity: Investigations of Areas of High Natural Radiation, WHO Technical Report Series n° 166, 47 pp.

XIII. F I G U R A S

Nota - Considerando-se o custo das figuras e ainda o fato de algumas delas nao serem essenciais para a compreensão do trabalho, foram suprimidas as Figs. 2/13, sendo mantidas apenas as Figs. 1 e 14, por serem indispensáveis.

Textos das Figuras suprimidas

Figs. 2/5 - Coleta de dados em algumas situações especiais.

Fig. 2 - Entrevistando fora da casa, por falta de acomodação interna.

Fig. 3 - Subindo o morro, para visitar algumas residências afastadas.

Figs. 4/5 - Atravessando um braço de mar, para entrevistar uma pequena vila isolada.

Fig. 6 - Visão parcial de reunião na Fundação Serviço Especial de Saúde Pública (Diretoria Regional do Espírito Santo, em Vitoria).

Fig. 7 - Codificação dos dados no Centro de Computação Eletrônica da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo.

Figs. 8/13 - Documentação fotográfica de algumas das anomalias estudadas.

1. MAPA DO ESTADO DO ESPÍRITO 3[^]1x0.

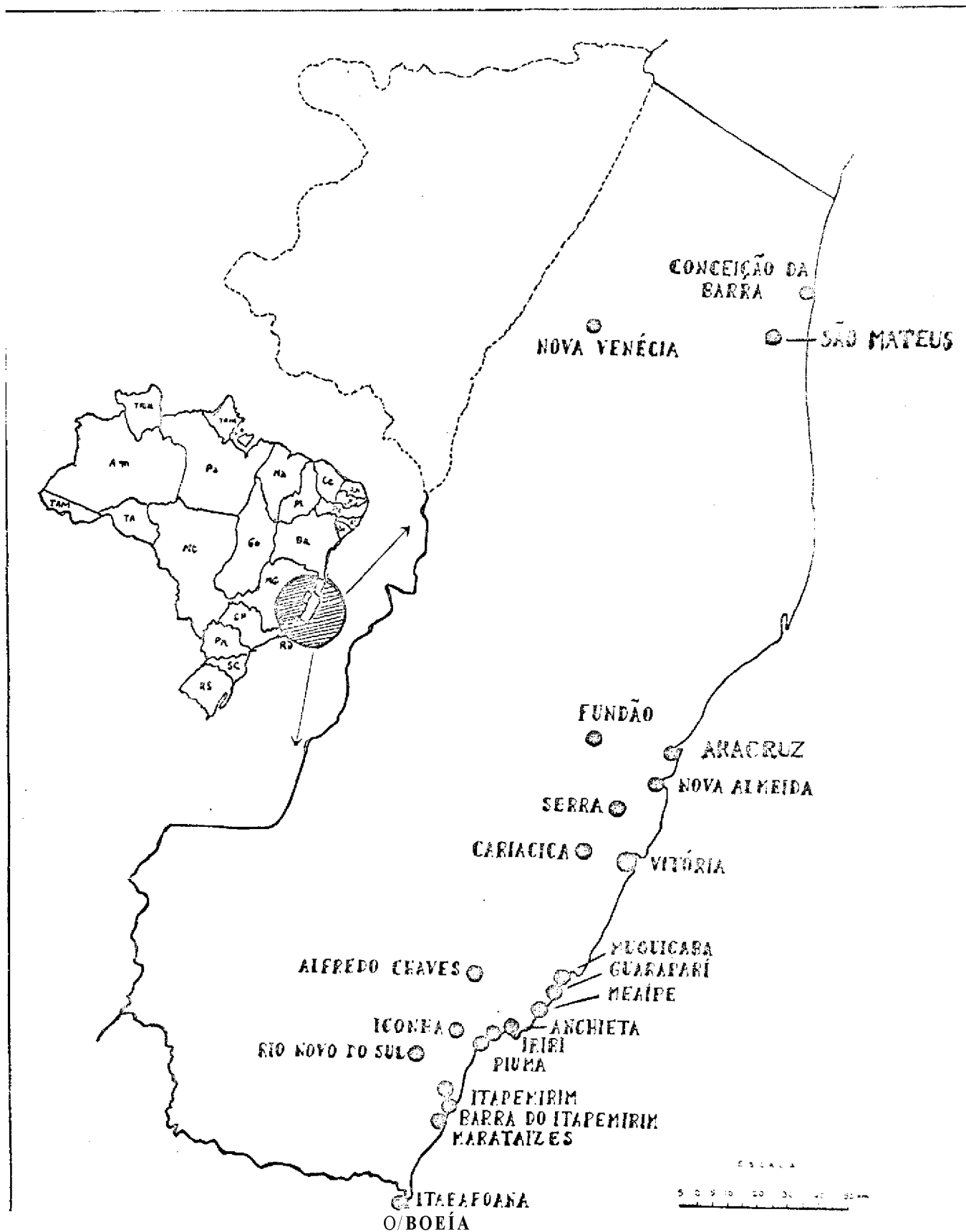
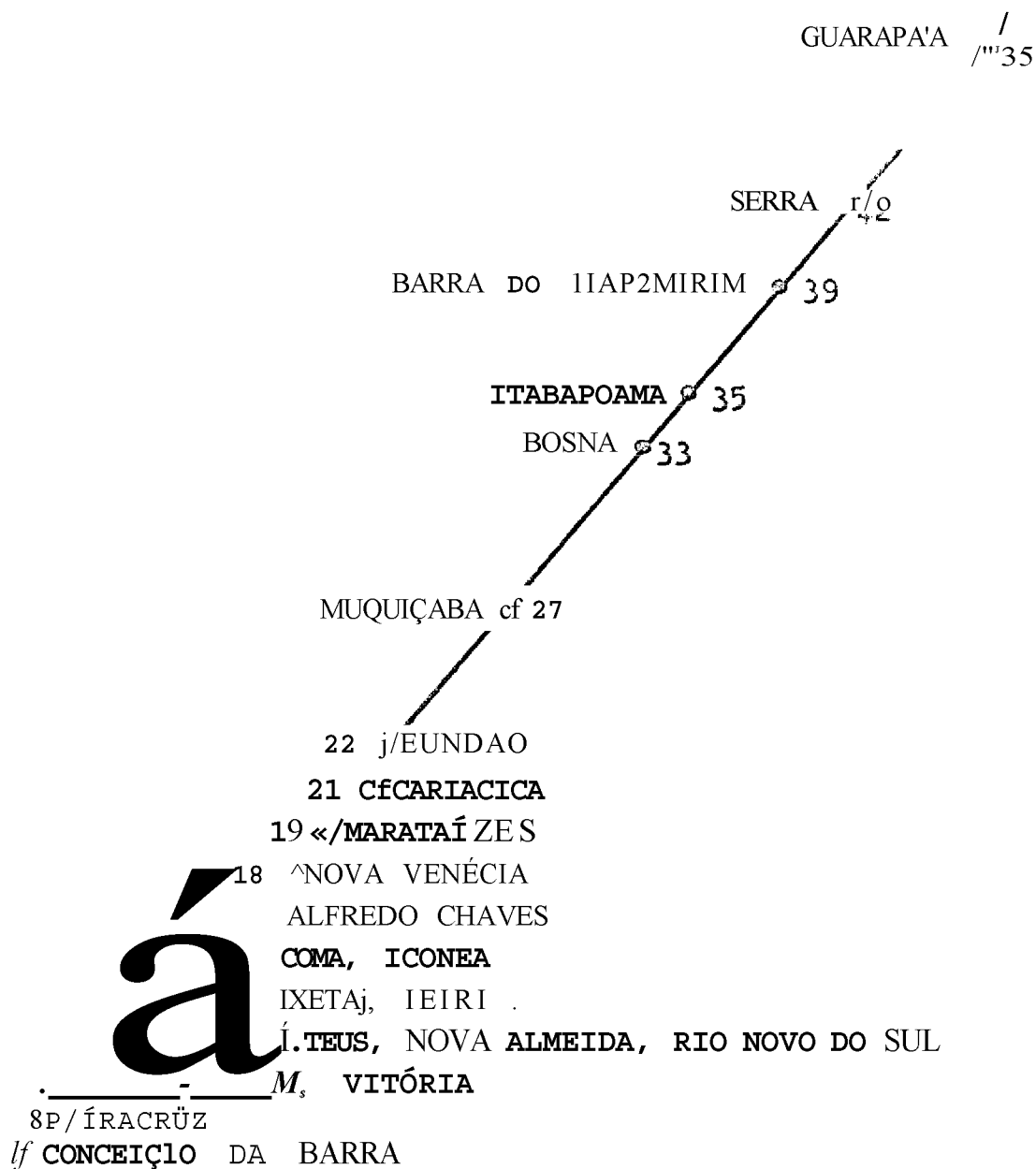


FIGURA 14

SISTEMA DE NÍVEIS MÉDIOS B3 RADIOATIVIDADE NATURAL
(MIGRO-RGENTGEN/HORA) NAS LOCALIDADES ESTUDADAS (*)

Índice &
133



A sata indica o nível geralmente considerado como normal.
(*) Estimativas baseadas em dados obtidos por Roser Cullen
e colaboradores (ver Bibliografia; e com. pess.