

## ATIVIDADE DA GLUCOSE-6-FOSFATO DESIDROGENASE ERITROCITÁRIA EM POPULAÇÃO DE ÁREA MALARÍGENA DE SÃO PAULO (IGUAPE)

Sueli B. ITSKAN e P. H. SALDANHA

### RESUMO

Estudou-se a atividade da glucose-6-fosfato desidrogenase e respectivo padrão eletroforético, em 88 indivíduos (59 mulheres e 29 homens) da população de Iguape. A dosagem foi espectrofotométrica sendo as variantes eletroforéticas identificadas através de eletroforese em gel de amido. A população estudada apresentou 63% de indivíduos com histórico de malária. Deficiência enzimática ocorreu em 6,8% dos homens e 3,3% das mulheres. Duas mulheres apresentaram atividades enzimáticas altas sendo classificadas como hiperativas. A dosagem da atividade enzimática revelou uma variação de 6,10 — 16,19, média  $10,24 \pm 0,46$ , nos homens; 5,90 — 24,20, média  $13,26 \pm 0,53$ , nas mulheres. A variação total foi de 5,90 — 24,20, média  $12,26 \pm 0,37$ , excluídos os deficientes e hiperativos. O estudo das variantes eletroforéticas revelou a presença de variante A(+) em um indivíduo de raça negra. Quanto às hemoglobinopatias, somente uma mulher apresentou o caráter siclêmico (AS). A média da atividade da G6PD na população de Iguape diferiu significativamente das populações caucasóide, negra e japonesa de São Paulo, usando o mesmo método de dosagem enzimática. Entretanto, comparada com a média de Índios do Xingu, não mostrou diferenças significantes. As comparações entre os grupos com e sem histórico de malária não revelaram diferenças significantes, tanto na frequência de deficientes quanto na média de atividade enzimática. A alta atividade da G6PD encontrada na população de Iguape, bem como entre os Índios, parece ser devida a uma característica genética dessas populações.

### INTRODUÇÃO

Anemias hemolíticas seguidas à ingestão de favas (*Vicia faba*) e de drogas anti-maláricas (8-aminoquinoleínas) são devidas a um defeito enzimático nos eritrócitos, que determina deficiência em G6PD. A enzimopenia transmite-se de acordo com um padrão de herança ligado ao cromossomo X (BROWNE<sup>7</sup>; CHILDS & col.<sup>8</sup>; SINISCALCO & col.<sup>33</sup>; ADAM<sup>1</sup>; PORTER & col.<sup>26</sup>).

São conhecidas até o momento cerca de 60 variantes enzimáticas definidas por suas características bioquímicas: grau de ativida-

de enzimática, mobilidade eletroforética, termoestabilidade, Km, pH ótimo (BOVIN<sup>4</sup>).

Os padrões eletroforéticos mais comuns nas populações humanas são o B(+), lento, e A(+), rápido. Os fenótipos são identificados de acordo com suas mobilidades eletroforéticas. O padrão B(+) é comum nos povos mediterrâneos caucasóides e americanos de origem européia; o padrão A(+), é específico da raça negra. A enzima deficiente presente em negros é denominada A(-) e a B presente em caucasóides, variante Mediterrânea.

A frequência de deficientes em G6PD varia nos diferentes grupos étnicos alcançando valores altos nos povos do Mediterrâneo e da África (BOIVIN<sup>4</sup>).

Com base na distribuição dos indivíduos deficientes nas áreas malarígenas tropicais e subtropicais, MOTULSKY<sup>19</sup> propôs que o caráter deficiência estabeleceria vantagens seletivas em relação à malária, determinando a sua distribuição geográfica.

Vários trabalhos mostraram correlação entre distribuição geográfica de malária e deficiência em G6PD (ALLISON<sup>2</sup>; SINISCALCO & col.<sup>32</sup>; CHOREMIS & col.<sup>9</sup>. Entretanto, outros trabalhos mostraram resultados contrários a hipótese proposta por MOTULSKY (BEST<sup>5</sup>; KIDSON & GORMAN<sup>14</sup>; SHEBA & col.<sup>30</sup>; MESSERSCHMITT & SUAUDEAU<sup>18</sup>; LE-BENSZTAJN<sup>16</sup>; PELLICER & CASADO<sup>22</sup>).

#### OBJETIVOS DO TRABALHO

Antes da campanha de erradicação da malária em São Paulo, as comunidades do litoral Sul do Estado apresentavam um índice elevado dessa endemia. Por este motivo, foi escolhido o município de Iguape para estudar a incidência de indivíduos deficientes e as variantes eletroforéticas da glucose-6-fosfato desidrogenase, a fim de colher dados que permitam verificar a hipótese da proteção dos deficientes em áreas malarígenas.

Além disso, sendo a população de Iguape bem miscigenada do ponto de vista racial, o trabalho visa a contribuir para a ampliação do conhecimento da distribuição geográfica de deficientes e variantes eletroforéticas da glucose-6-fosfato desidrogenase.

O mapeamento geográfico de deficientes em G6PD é importante para a Organização Mundial da Saúde e outras organizações afins, no sentido de conhecer as regiões de maior incidência de deficientes. Essas regiões podem constituir um problema de saúde pública uma vez que as drogas contra a malária são agentes desencadeantes de hipersensibilidade com conseqüentes seqüelas clínicas.

#### MATERIAL E MÉTODOS

Foram estudados 88 indivíduos, residentes em Iguape, sendo que 25 homens eram bran-

cos, 3 negros e 1 amarelo (japonês); 50 mulheres eram brancas, 1 amarela e 8 mestiças. Das mulheres mestiças, 5 eram descendentes do cruzamento entre branco e negro, 1 de branco e índio e 2 de mulato e índio.

As amostras de sangue foram colhidas por punção venosa e colocadas em frascos com ACD, conservadas em gelo no prazo máximo de 48 horas, sendo transportadas, a seguir, ao laboratório.

A dosagem da atividade enzimática foi feita no hemolisado livre de estroma, utilizando-se o método espectrofotométrico, com leitura da variação da densidade óptica a 340 m $\mu$ , em espectrofotômetro Cary 14 de registrador automático, régua de 0 a 0,2 (densidade óptica) em compartimento termostaticado a 25°C. A mistura de dosagem foi a de ZINKHAM & col.<sup>36</sup>, modificada (WHO<sup>37</sup>).

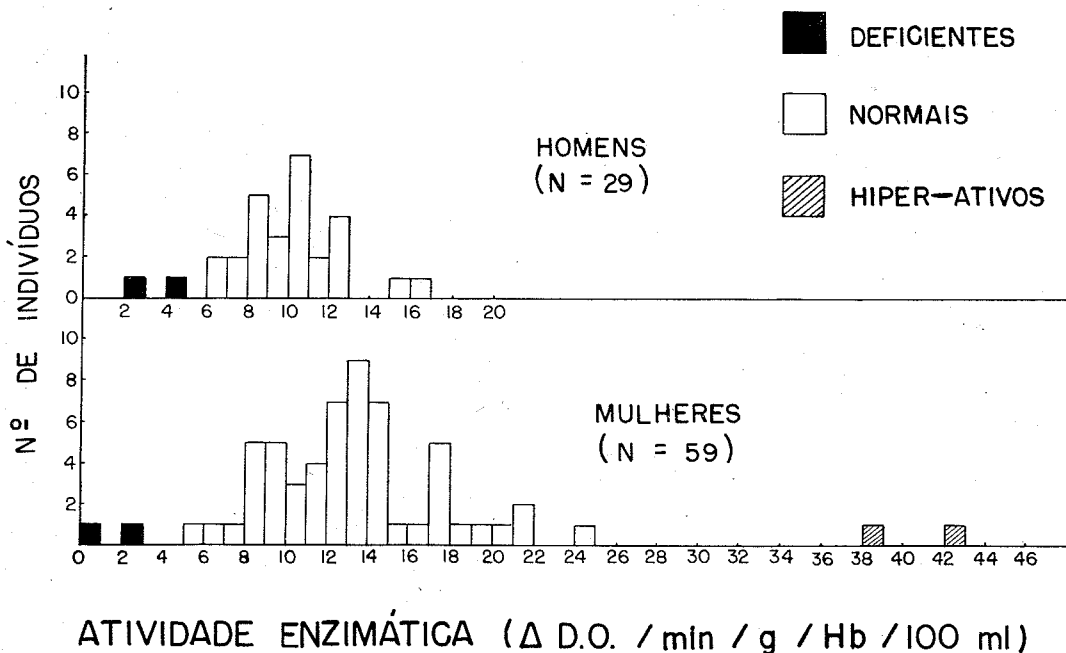
A unidade de atividade foi definida como a quantidade de enzima que produz uma variação na densidade óptica de 1,0 por minuto a 340 m $\mu$ . A atividade foi estabelecida como a unidade referida em relação à concentração de hemoglobina por gramas por cento ( $\Delta DO/min./g/Hb\%$ ), conhecida por unidade clínica.

A análise eletroforética da enzima foi feita em aparelho horizontal em gel de amido preparado segundo SMITHIES<sup>34</sup>. Os tampões usados foram de tris-borato-EDTA de acordo com SHOWS & col.<sup>31</sup>. O tempo médio de corrida foi de 18 horas a 5 volts/cm, a 4°C. Após esse tempo, o gel foi cortado e a enzima localizada pela técnica do tetrazolium (SHOWS & col.<sup>31</sup>).

#### RESULTADOS

A distribuição dos níveis de atividade da G6PD é apresentada na Fig. 1.

Os indivíduos foram classificados quanto à atividade enzimática em deficientes, normais e hiperativos. Foram chamados de hiperativos quando a atividade enzimática excedeu de pelo menos 3 vezes a média da população estudada (12, 26).



ATIVIDADE ENZIMÁTICA ( $\Delta$  D.O. / min / g / Hb / 100 ml)

Fig. 1 — Distribuição dos níveis de atividade de G6PD de homens e mulheres da população de Iguape

Para os cálculos da dosagem enzimática foram excluídos os deficientes e hiperativos. A dosagem mostrou uma variação entre 6,10 — 16,19, com média  $10,24 \pm 0,46$ , nos homens; nas mulheres, a variação foi entre 5,90 — 24,20, com média  $13,26 \pm 0,53$ . No total da população, a variação foi entre 5,90 — 24,20, com média  $12,26 \pm 0,37$  (Tabela I).

A população estudada apresentou 63% de indivíduos com histórico de malária. Em

relação a deficiência enzimática, tivemos 6,8% entre os homens e 3,3% entre as mulheres. Dos quatro deficientes, somente um homem apresentou histórico de malária. Entretanto, a frequência de deficientes no grupo com histórico de malária não diferiu significativamente da frequência encontrada para o grupo sem histórico de malária ( $\chi^2 = 2,68$ ; g.l. = 1;  $0,10 < P < 0,20$ ).

A comparação das médias de atividade da G6PD em cada sexo e entre indivíduos com

TABELA I

Distribuição da atividade da G6PD na população de Iguape, em indivíduos considerados enzimaticamente normais

Sexo	N.º	Intervalo de variação	Média $\pm$ Erro padrão
Homens	27 (*)	6,10 — 16,19	$10,24 \pm 0,46$
Mulheres	55 (**)	5,90 — 24,20	$13,26 \pm 0,53$
Total	82	5,90 — 24,20	$12,26 \pm 0,37$

(\*) Excluídos da amostra dois deficientes

(\*\*) Excluídos da amostra dois deficientes e dois hiperativos

e sem histórico de malária, não revelou diferenças significativas ao nível de 5% de probabilidade (Tabela II).

Quanto aos resultados qualitativos da enzima, apenas um indivíduo masculino de raça negra apresentou a variante eletroforética identificada como A. Os demais homens e mulheres apresentaram o padrão eletroforético B.

O estudo eletroforético das hemoglobinas revelou a presença de uma mulher portadora do caráter falciforme (AS), apresentando o restante da população, hemoglobina normal, isto é, A.

## DISCUSSÃO

A variação da atividade da G6PD, na população de Iguape e em diferentes grupos raciais no Brasil já estudados pelo mesmo método de dosagem enzimática, (SALDANHA & col.<sup>27</sup>; LEBENSZTAJN<sup>16</sup>), são apresentados na Tabela III.

Verifica-se que as médias de atividade enzimática e intervalo de sua variação são maiores nas populações de Iguape e indígena, quando comparadas com as populações japonesa, caucasóide e negra.

TABELA II

Comparação entre as médias de atividade de G6PD em indivíduos com e sem histórico de malária

Grupos	N.º (*)	Média ± Erro padrão	t	g.l.	t crítico	Prob.
HOMENS:						
C/hist. malária	16	10,47 ± 0,60	0,62	25	2,06	> 0,50
S/hist. malária	11	9,91 ± 0,73				
MULHERES:						
C/hist. malária	37	13,24 ± 0,60	0,11	53	2,00	> 0,50
S/hist. malária	18	13,37 ± 1,06				
AMBOS OS SEXOS:						
C/hist. malária	53	12,40 ± 0,48	0,63	80	1,98	> 0,50
S/hist. malária	29	11,85 ± 0,77				

(\*) Excluídos os deficientes e hiperativos

TABELA III

Valores médios e intervalos de variação de atividade da G6PD observados na população de Iguape e outros grupos raciais no Brasil

População	N.º est.	Intervalo de variação	Média ± Erro padrão
Iguape	82	5,90 — 24,20	12,26 ± 0,37
Índios (*)	154	5,28 — 26,62	11,94 ± 0,29
Japoneses (**)	84	6,73 — 14,07	10,02 ± 0,18
Caucasóides (**)	109	6,12 — 14,80	9,51 ± 0,14
Negros (**)	57	4,01 — 13,51	8,79 ± 0,26

(\*) Parque Nacional do Xingu, LEBENSZTAJN, 1970

(\*\*) São Paulo — Capital, SALDANHA & col. 1969

A deficiência enzimática da G6PD varia nos diferentes grupos étnicos, sendo comum nos povos da África, Oriente e Mediterrâneo, concentrando-se, por alguma condição peculiar, nas regiões tropicais e subtropicais (BOIVIN<sup>4</sup>). A porcentagem de deficientes em Iguape foi de 3,3% nas mulheres e 6,8% nos homens; nos grupos brasileiros, já estudados pela mesma técnica, a frequência na população masculina foi de 1,4% nos caucasóides, 8,2% nos negros e nula nos japoneses e índios (SALDANHA & col.<sup>27</sup>; LEBENSZTAJN<sup>16</sup>).

As variantes mais comuns nas populações humanas são A (negro) e B (caucasóide). Em nossa amostra, a variante encontrada foi a B, sendo exceção um indivíduo de raça negra que apresentou a variante A.

A amostra estudada no presente trabalho apresentou quatro deficientes (2 homens e 2 mulheres), dos quais somente um (homem) tinha histórico de malária.

Não foram encontradas diferenças significantes entre as médias da atividade enzimática de indivíduos com e sem histórico de malária (Tabela II). Esses resultados per-

mitiram concluir que os valores enzimáticos são característicos da população e independem de fatores externos, como a malária.

Os resultados encontrados na população de Iguape não podem ser discutidos sem a avaliação dos componentes raciais nesta região. O conhecimento de seus grupos sanguíneos ABO e Rh (SALDANHA<sup>28</sup>), assim como a história demográfica do litoral Sul de São Paulo que serão utilizados para esse fim.

Os grupos sanguíneos da população foram comparados com os encontrados nos grupos brasileiros: indígena (SALDANHA & col.<sup>29</sup>), caucasóide (OTTENSOOSER & col.<sup>21</sup>; FARIA & OTTENSOOSER<sup>12</sup>) e negros (FARIA & OTTENSOOSER<sup>12</sup>) (Tabela IV).

Os resultados obtidos para o sistema ABO não permitem constatar miscigenação do negro e indígena na população de Iguape. Entretanto, para o sistema Rh, os resultados sugerem a miscigenação com os grupos acima referidos. Os dados históricos, por sua vez, informam que os índios eram nativos da região, tendo sido os negros introduzidos como escravos no século XVIII (Enciclopédia dos Municípios Brasileiros<sup>11</sup>; PETRONE<sup>23, 24</sup>).

TABELA IV

Distribuição dos grupos sanguíneos ABO e Rh na população de Iguape e em diferentes grupos raciais no Brasil

População	N.º	Sistema ABO (%)				Autor(es)
		O	A	B	AB	
Iguape	88	48,9	36,4	10,2	4,5	SALDANHA, 1971
Índios	53	100,0	0	0	0	SALDANHA & col., 1971
Caucasóides	3978	47,8	39,3	10,0	2,9	FARIA & OTTENSOOSER, 1951
Negros	125	44,0	24,0	25,6	6,4	FARIA & OTTENSOOSER, 1951

População	N.º	Tipos Rh (%)					Autor(es)
		Rh <sub>0</sub> (ccDee)	Rh <sub>1</sub> (CDee)	Rh <sub>2</sub> (ccDE)	Rh <sub>1</sub> Rh <sub>2</sub> (CcDE)	rh (ccddee)	
Iguape	88	10,2	45,5	17,0	18,2	6,8	SALDANHA, 1971
Índios	53	3,7	37,8	9,4	49,1	0	SALDANHA & col., 1971
Caucasóides	138	5,8	55,2	10,1	11,6	15,2	OTTENSOOSER & col., 1948
Negros	125	31,2	34,4	12,8	10,4	8,8	FARIA & OTTENSOOSER, 1951

Comparando as médias de atividade enzimática entre as populações indígena e de Iguape verifica-se que não diferem significativamente. A comparação entre a média indígena

com as médias dos caucasóides, negros e japoneses revelou que os índios apresentam média mais alta, diferindo significativamente das outras populações (Tabela V).

TABELA V

Comparação das médias de atividade da G6PD de índios com outros grupos raciais do Brasil

Grupos raciais	Médias	t	g.l.	t crítico	Prob.
índio vs. Iguape	11,94; 12,26	0,12	232	1,96	> 0,50
índio vs. Caucasóide (*)	11,94; 9,51	7,49	261	1,96	< 0,001
índio vs. Negróide (*)	11,94; 8,79	8,08	207	1,96	> 0,001
índio vs. Japoneses (*)	11,94; 10,20	5,65	236	1,96	> 0,001

(\*) SALDANHA & col., 1969 e LEBENSZTAJN, 1970.

Valores altos de atividade enzimática foram encontrados em várias populações indígenas ou com elas miscigenadas (DERN<sup>10</sup>; TASHIAN & col.<sup>35</sup>; LEBENSZTAJN<sup>16</sup>). Desde que o fato não pode ser explicado por reticulocitose intensa ou anemia do tipo ferropriva (MARKS & col.<sup>17</sup>; DERN<sup>10</sup>; LEBENSZTAJN<sup>16</sup>), a atividade alta parece ser de origem genética. Poder-se-ia supor que no grupo indígena existam isoalelos que determinariam o aumento da atividade enzimática na população de Iguape. Além dos valores de atividade altos, foram obtidas dosagens enzimáticas com cerca de três vezes a média.

Os grupos sanguíneos e as médias de atividade mostraram claramente que a população de Iguape é miscigenada com o elemento indígena, devendo portanto, possuir os mesmos fatores genéticos supostos nos índios (isoalelos?), responsáveis pelo aumento da atividade enzimática.

Nota-se um estreito paralelismo entre deficiência em G6PD, hemoglobinopatias e malária, pois a distribuição de deficientes em áreas malarígenas coincide com a distribuição de hemoglobinas anormais, como S, C, E e talassemia  $\beta$  (OMS<sup>20</sup>).

Motulsky baseia-se, principalmente, em dados populacionais referentes ao paralelismo encontrado entre deficiência para a G6PD e a distribuição das áreas malarígenas mundiais. Todavia, até o presente, os dados experimentais são controversos tais como aqueles obtidos pela contagem de plasmódios em indivíduos normais e deficientes de áreas malarígenas (ALLISON & CLEYDE<sup>3</sup>; KRUAATCHUE & col.<sup>15</sup>; BOWMAN & FRISCHER<sup>6</sup>; PORTER & col.<sup>25</sup>; GILLES & col.<sup>13</sup>).

Os resultados, até o momento, não permitem nenhuma conclusão definitiva, uma vez que a alta incidência de deficientes em G6PD está quase sempre relacionada com a presença de hemoglobinopatias, comuns nas populações negra (HbS) ou mediterrânea (Talassemia  $\beta$ ).

Os deficientes não foram encontrados até o presente, em outras populações que não estivessem miscigenadas com os grupos do Mediterrâneo ou negróide. Portanto, a associação de malária e deficiência a G6PD, poderia resultar da concentração racial.

Em Iguape, a hemoglobina S e a variante eletroforética A mostram a presença do componente negro. Os deficientes B(-) indicam a mistura com o grupo mediterrâneo e

teriam sido introduzidos na população pela miscigenação, não tendo, provavelmente, relação com a malária da região.

A dinâmica que mantém a deficiência da G6PD nas populações em áreas malarígenas deve ocorrer por um mecanismo ainda não esclarecido, sendo controverso o proposto mecanismo de associação com a malária.

O estudo da atividade da G6PD, em áreas malarígenas, é de grande importância para a medicina preventiva. O conhecimento prévio de deficientes se faz necessário para evitar os efeitos iatrogênicos das drogas anti-maláricas. Para fins clínicos, é mais importante conhecer o componente racial do que o histórico de malária dos indivíduos da população, pois, como já foi discutido, a deficiência pode ter sido introduzida pela miscigenação.

#### SUMMARY

#### *Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase activity in malarial region population of São Paulo (Iguape)*

Distribution of erythrocyte G6PD activity and electrophoretic variants was investigated among 88 subjects (59 women and 29 men) in Iguape, which has previously been a hyperendemic malarial region. The study of G6PD was performed by spectrophotometric assay and G6PD variants were identified by horizontal starch gel.

The incidence of past history of malaria was 63% in the total population. The incidence of deficient people was 3.3% among females and 6.8% in males. Two hyperactive female subjects were found. Excluding the deficient and the hyperactives, the normal activity range among men was 6.10 — 16.19 with mean  $10.24 \pm 0.46$ . The corresponding range among women was 5.90 — 24.20, with mean  $13.26 \pm 0.53$ . The overall range was 5.90 — 24.20 with mean  $12.26 \pm 0.37$ . The variant A(+) occurred only in a Negro man. The Hb AS occurred in a White woman probably of Negro ancestry.

The average G6PD activity of the Iguape population was significantly higher than the normal mean values for Caucasians, Negroes and Japanese in São Paulo, Brazil, studied by the same technique. No statistically significant difference was found between Indians of Xingu and Iguape. Comparison between the groups with and without history of malaria did not reveal any significant difference, both in the frequency of deficient and in the average G6PD activity.

The higher activity of G6PD found in the people of Iguape as well as among Indians seems to be due to the genetical background of these populations.

#### AGRADECIMENTOS

A Organização Mundial da Saúde, que subvencionou o projeto "Studies on G6PD in Human and Animal Populations" do qual faz parte o presente trabalho.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAM, A. — Linkage between deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase and colour-blindness. *Nature (Lond.)* 189:686, 1961.
2. ALLISON, A.C. — Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in red blood cells of East africans. *Nature (Lond.)* 186:531-532, 1960.
3. ALLISON, A.C. & CLEYDE, D.F. — Malaria in african children with deficient erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase. *Brit. Med. J.* 1:1346-1349, 1961.
4. BOIVIN, P. — *Introduction a l'étude des érythroenzymopathies*. In — *Enzymopathies Fascículo I*, 65-121. Paris, Masson & Cie, 1971.
5. BEST, W.R. — Absence of erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in certain Peruvian indian. *J. Lab. Clin. Med.* 54:791, 1959.
6. BOWMAN, J.E. & FRISHER, H. — Malaria, G6PD deficiency and sickle-cell. *Brit. Med. J.* 1:1378, 1964.
7. BROWNE, E.A. — The inheritance of an intrinsic abnormality of the red blood cell predisposing to drug-induced hemolytic anemia. *Bull. John Hopk. Hosp.* 101:155, 1957.

ITSKAN, S. B. & SALDANHA, P. H. — Atividade da glucose-6-fosfato desidrogenase eritrocitária em população de área malarígena de São Paulo (Iguape). *Rev. Inst. Med. trop. São Paulo* 17:83-91, 1975.

8. CHILDS, B.; ZINKHAM, W.; BROWNE, E. A.; KIMBRO, E.L. & TORBERT, J.V. — A genetic study of a defect in glutathione metabolism of the erythrocyte. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 102:21-37, 1958.
9. CHOREMIS, C.; ZANNOS-MARIOLEA, L. & KATTAMIS, M.O.C. — Frequency of glucose-6-phosphate dehydrogenase in certain highly malarious areas of Greece. *Lancet* 1:17-18, 1962.
10. DERN, R.J. — A new hereditary quantitative variant of glucose-6-phosphate dehydrogenase characterized by marked increase in enzyme activity. *J. Lab. Clin. Med.* 68:560-565, 1966.
11. ENCICLOPÉDIA DOS MUNICÍPIOS BRASILEIROS — Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística 28:410-412, 1964.
12. FARIA, R. & OTTENSOOSER, F. — Grupos ABO e tipo de Rh em pretos e mulatos de São Paulo. *Arq. Biol.* 35:68-73, 1951.
13. GILLES, H.M.; FLETCHER, K.A.; HENDRICKSE, R.G.; LINDNER, R. & ALLAN, N. — Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, sickling, and malaria in African children in South Western Nigeria. *Lancet* 1:138-140, 1967.
14. KIDSON, Ch. & GORMAN, J.G. — A challenge to the concept of selection by malaria in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Nature (Lond.)* 196:49-51, 1962.
15. KRUATRACHUE, M.; CHARAEULARP, P.; CHOUGHSUPHAJASIDDIM, T. & HARINASUTA, C. — Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase and malaria in Thailand. *Lancet* 2:1183, 1962.
16. LEBENSZTAJN, B. — Atividade da glucose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) em população indígena do alto Xingú. Tese de doutoramento apresentada à Escola Paulista de Medicina, 1970.
17. MARKS, P.A.; JOHNSON, A.B. & HIRSCHBERG, E. — Effect of age on the enzyme activity in erythrocytes. *Proc. Nat. Act. Sci. (Wash.)* 44:529-535, 1958.
18. MESSERSCHMITT, J. & SUAUDEAU, C. — Le défaut en glucose-6-phosphate-dehydrogénase en Algérie. *Presse Méd.* 75:1596, 1967.
19. MOTULSKY, A.G. — Metabolic polymorphisms and the role of the infection diseases in human evolution. *Hum. Biol.* 32:28-62, 1960.
20. ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD Hemoglobinopatias y transtornos afines. Informe de um grupo científico de la O.M.S. *Org. Mund. Salud. Ser. Inf. Técn.*, n.º 388, 1966.
21. OTTENSOOSER, F.; LACAZ, C. da S.; FERREIRA, H.C. & MELLONE, O. — Distribution of the Rh types in São Paulo (Brazil). *Blood* 3:696-698, 1948.
22. PÉLLICER, A. & CASADO, A. — Frequency of thalassemia and G6PD deficiency in five provinces in Spain. *Amer. J. Hum. Genet.* 22:293, 1970.
23. PETRONE, P. — A baixada do Ribeira. Estudo de Geografia Humana. Boletim n.º 283, Geografia n.º 14, São Paulo, Brasil, 1966.
24. PETRONE, P. — Regiões e paisagens do Estado de São Paulo. São Paulo, Editora Globo, 1967.
25. PORTER, I.H.; BOYER, S.H.; WATSON-WILLIAMS, E.J.; ADAM, A.; SZEINBERG, A. & SINISCALCO, M. — Variation of glucose-6-phosphate dehydrogenase in different populations. *Lancet* 1:895-899, 1964.
26. PORTER, I.H.; SHULZE, J. & McKUSICK, V.A. — Genetical linkage between the loci for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency and colour blindness in American Negroes. *Ann. Hum. Genet.* 26:107-122, 1962.
27. SALDANHA, P.H.; NÓBREGA, F.G. & MAIA, J.C.C. — Distribution and heredity of erythrocyte G6PD activity and electrophoretic variants among different racial groups at São Paulo, Brasil. *J. Med. Genet.* 6:48-54, 1969.
28. SALDANHA, S.G. — Comunicação Pessoal (grupos sanguíneos estudados na mesma amostra), 1971.
29. SALDANHA, S.G.; MATSUO, T.T.; Da SILVA, M.P. & SALDANHA, P.H. — Grupos sanguíneos em índios do Parque Nacional do Xingu. *Rev. Brasil. Pesquisas Med. e Biol.* 4:311-314, 1971.
30. SHEBA, Ch.; SZEINBERG, A.; RAMOT, B.; ADAM, A. & ASHKENAZI, I. — Epidemiologic surveys of deleterious genes in different populations groups in Israel. *Amer. J. Phys. Hlth.* 52:1101-1106, 1962.
31. SHOWS Jr., T.B.; TASHIAN, R.E. & BREWER, G.J. — Erythrocyte glucose-6-phosphate dehydrogenase in caucasians: new inherited variant. *Science* 145:1056-1057, 1964.
32. SINISCALCO, M.; BERNINI, L.; LATTE, B. & MOTULSKY, A.G. — Favism and thalassemia in Sardenia and their relationship to malaria. *Nature (Lond.)* 190:1179-1180, 1961.



33. SINISCALCO, M.; MOTULSKY, A.G.; LATTE, B. & BERNINI, L. — Gentica. Indagini genetiche sulla predisposizione al favismo: II. Dati familiari; Associazione genetica con il daltonismo. *Accademia Nazionale dei Lincei* 28:1-7, 1960.
34. SMITHIES, O. — Zone electrophoresis in starch gels and its application to studies of serum proteins. *Adv. Protein Chem.* 14: 65-111, 1959.
35. TASHIAN, R.E.; BREWER, G.J.; LEHMANN, H.; DAVIES, D.A. & RUCKNAGEL, D.L. — Further studies on the Xavante Indians. V. Genetic variability in some serum and erythrocyte enzymes, hemoglobin, and the urinary excretion of  $\alpha$ -amino-isobutyric acid. *Amer. J. Hum. Genet.* 19:524-531, 1967.
36. ZINKHAM, W.H.; LENHARD, R.E. & CHILDS, E. — A deficiency of G6PD activity in erythrocytes from patients with favism. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 102:169-175, 1958.
37. WORLD HEALTH ORGANIZATION — Standardization of procedures for the study of glucose-6-phosphate dehydrogenase. Report of WHO Scientific group. *Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser.*, n.º 366, 1967.

Recebido para publicação em 8/4/1974.