

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE LETRAS
DEPARTAMENTO DE LINGUÍSTICA GERAL E ROMÂNICA



**Tradução Científica de *The Thalassaemia Syndromes* –
Reflexão sobre Questões Terminológicas e
Estratégias de Tradução**

Tânia Isabel Madeira Simões

MESTRADO EM TRADUÇÃO

2012

UNIVERSIDADE DE LISBOA
FACULDADE DE LETRAS
DEPARTAMENTO DE LINGUÍSTICA GERAL E ROMÂNICA



**Tradução Científica de *The Thalassaemia Syndromes* –
Reflexão sobre Questões Terminológicas e
Estratégias de Tradução**

Tânia Isabel Madeira Simões

TRABALHO DE PROJECTO DE MESTRADO EM TRADUÇÃO

Orientado por Professora Doutora Madalena Colaço

e por Professora Doutora Ana Afonso

2012

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Faculdade de Letras da Universidade de Lisboa, pela oportunidade que me concedeu de frequentar o Mestrado em Tradução.

Agradeço à minha orientadora, Prof.^a Doutora Madalena Colaço, por ter acreditado neste trabalho, pelo seu sentido crítico e pelos preciosos conselhos.

Agradeço à Prof.^a Doutora Ana Afonso, por ter aceitado co-orientar este trabalho, pela disponibilidade e apoio constantes e pela prontidão e paciência com que respondeu às minhas inúmeras questões.

Agradeço à Raquel, pela ajuda na obtenção dos textos que foram objecto de tradução neste trabalho e pela amizade.

Agradeço ao Humberto, pelo encorajamento, pela compreensão e pelo carinho.

Agradeço aos meus pais, por tudo.

RESUMO

O presente trabalho de projecto concilia a tradução de dois capítulos de uma obra ainda não traduzida para o português – intitulada *The Thalassaemia Syndromes*, da autoria de D. J. Weatherall e J. B. Clegg, publicada pela Blackwell Science em 2001 (4^a Ed.) – e a elaboração do respectivo relatório.

A escolha deste texto justifica-se pela escassez de literatura em língua portuguesa existente na área da talassémia. Ao mesmo tempo, resulta de uma vontade de realçar a importância da tradução de textos especializados na divulgação do conhecimento científico.

Os capítulos traduzidos – originalmente intitulados *Historical perspectives: the many and diverse routes to our current understanding of the thalassaemias e Thalassaemia: classification, genetics and relationship to other inherited disorders of haemoglobin* – são apresentados sob a forma de anexo.

O relatório foi elaborado a partir da análise de um conjunto de aspectos decorrentes do processo tradutológico, centrando-se, fundamentalmente, em questões relacionadas com a tradução de terminologia especializada. O comentário à tradução realizada salienta as diversas dificuldades com que o tradutor se depara na transposição da terminologia do inglês para o português. Para além de uma breve caracterização de cada um dos problemas encontrados ao longo da tradução do texto, são também apresentadas e fundamentadas as estratégias adoptadas para a sua resolução. As soluções sugeridas reflectem uma preocupação constante com a necessária equivalência de sentidos entre as duas línguas, bem como com a qualidade do texto de chegada.

A originalidade deste trabalho é reforçada pela apresentação, em anexo, de um glossário bilingue que reúne os termos da área em questão encontrados no texto traduzido, muitos deles ainda não atestados nas bases de termos e dicionários consultados, que poderá constituir um auxílio a futuras traduções.

PALAVRAS-CHAVE

Tradução científica; Estratégias de tradução; Terminologia; Língua especializada; Equivalência

ABSCTRACT

This research project combines the translation of two chapters of a work not yet translated into Portuguese - entitled *The Thalassaemia Syndromes*, written by D. J. Weatherall and J. B. Clegg, published by Blackwell Science in 2001 (4th Ed) - and the preparation of its report.

The choice of this text is justified by the lack of literature in the Portuguese language in the existing area of thalassaemia. It is, at the same time, the result of a desire to emphasize the importance of the translation of specialized texts in the dissemination of scientific knowledge.

The translated chapters - originally titled *Historical perspectives: the many and diverse routes to our current and correct understanding of the thalassaemias* and *Thalassaemia: classification, genetics and relationship to other inherited disorders of hemoglobin* - are presented in the form of attachment.

The report was drawn from the analysis of a number of issues arising from the process of translation, focusing mainly on issues related to the translation of specialized terminology. The review stresses the various difficulties that the translator faces in transposing terminology from English into Portuguese. Apart from a brief description of each one of the problems encountered during the translation of the text, the strategies adopted to address them are also presented and grounded. The suggested solutions reflect the continuing concern with the necessary equivalence of meaning between the two languages, as well as the quality of the target text.

The originality of this work is reinforced by a bilingual glossary, presented in the form of attachment, that meets the terms of the area in question found in the translated text (many of those terms are not certified in the terminology databases or in the dictionaries consulted), which may be an aid to future translations.

KEYWORDS

Scientific translation; Translation Strategies; Terminology; Specialized Language; Equivalence

ÍNDICE

Agradecimentos	i
Resumo	ii
Abstract	iii
Índice	iv
0. INTRODUÇÃO	1
1. ENQUADRAMENTO DO PROJECTO	7
1.1. Para uma definição de tradução	7
1.1.1. Breve contextualização	7
1.1.2. Sobre a natureza da tradução e o papel do tradutor	8
1.1.3. Problemas de tradução	11
1.1.4. As diferentes acepções de tradução	11
1.1.5. Síntese	12
1.2. Tradução e Ciência	13
1.2.1. Breve contextualização	13
1.2.2. Tradução científica versus tradução técnica	15
1.2.3. O texto científico: definição e caracterização	16
1.2.4. A tradução de terminologia científica: harmonização e normalização terminológica	19
1.2.4.1. O português como língua de ciência	20
1.2.5. Síntese	24

1.3. A tradução de textos médicos	25
1.3.1. Os tipos de texto médico.....	25
1.3.2. Os problemas da tradução médica	31
1.3.3. O tradutor de textos médicos	32
1.3.4. Síntese	34
1.4. Síntese geral.....	34
2. QUESTÕES TERMINOLÓGICAS DECORRENTES DA TRADUÇÃO DA OBRA	37
2.1. Terminologia e línguas de especialidade	38
2.1.1. A tradução de termos especializados e o conceito de equivalência terminológica	40
2.1.2. Recursos disponíveis para a tradução de termos especializados ...	44
2.1.3. Síntese	46
2.2. A tradução de termos especializados complexos e a gramática das línguas	47
2.2.1. A ordem de palavras no interior de termos complexos.....	48
2.2.2. Alterações estruturais na tradução de termos complexos	51
2.2.3. Síntese	52
2.3. Sinonímia Terminológica	52
2.3.1. Sinonímia intralinguística	55
2.3.2. Sinonímia interlinguística ou equivalência interlinguística.....	59
2.3.3. Síntese	61
2.4. Empréstimos interlinguísticos ou estrangeirismos	61

2.4.1. Traduzir ou não traduzir?	62
2.4.1.1. Latinismos e helenismos	63
2.4.1.2. Anglicismos.....	65
2.4.1.3. Formas abreviadas.....	71
2.4.2. Síntese	73
2.5. Os falsos amigos	75
2.5.1. Síntese	81
2.6. As expressões idiomáticas	82
2.6.1. Síntese	87
2.7. Síntese geral.....	87
3. GLOSSÁRIO.....	91
4. CONCLUSÃO.....	95
5. BIBLIOGRAFIA	101
5.1. Bibliografia geral	101
5.2. Bibliografia do domínio.....	105
5.3. Sitologia.....	106
6. APÊNDICES	109

0. INTRODUÇÃO

O presente projecto de tradução surge no âmbito do Mestrado em Tradução, proporcionado pela Faculdade de Letras da Universidade de Lisboa. No seguimento do seminário de Tradução do Texto Científico em Inglês¹, que permitiu adquirir as bases necessárias para a concretização deste projecto e que muito serviu de motivação, optámos pela realização de uma tradução original de um texto científico e pela elaboração de um relatório dessa tradução.

Quem envereda pelos caminhos da Ciência sabe que será obrigatoriamente confrontado com textos científicos escritos na língua inglesa. Assim, faz todo o sentido escolher esta como língua fonte. Por outro lado, a importância de uma tradução científica e técnica de qualidade na língua portuguesa serve de incentivo à produção de um trabalho deste género.

A talassémia foi o tema eleito. Trata-se de uma hemoglobinopatia, isto é, uma doença que ataca a hemoglobina, uma substância presente nos glóbulos vermelhos responsável pelo transporte de oxigénio para todo o corpo. As anomalias da hemoglobina podem provocar anemia grave e os glóbulos vermelhos que contêm hemoglobina anormal podem deformar-se e perder a capacidade de fornecer a quantidade adequada de oxigénio aos tecidos. As hemoglobinopatias são doenças genéticas, hereditárias e não contagiosas, até à data incuráveis. A talassémia caracteriza-se pela falta de equilíbrio na produção de uma das quatro cadeias de aminoácidos que compõem a hemoglobina. Os diferentes tipos de talassémia classificam-se consoante a cadeia de aminoácidos que é afectada e o número de genes defeituosos. São, regra geral, difíceis de diagnosticar.

Segundo o Ministério da Saúde (2004), as hemoglobinopatias são as doenças hereditárias graves que apresentam maior prevalência em todo o mundo e constituem, ainda hoje, um importante problema de saúde pública. As populações de origem mediterrânica, africana e oriental são as mais afectadas. Em Portugal, a distribuição é heterogénea, embora as zonas Centro e Sul do País revelem um nível de incidências mais elevado. As hemoglobinopatias graves mais comuns em território nacional são a drepanocitose, a talassémia- β maior e a talassémia- β intermédia. Visto que Portugal é um país mediterrânico e o principal destino dos imigrantes provenientes de regiões com

¹ Este seminário ocorreu durante o 2º semestre do ano lectivo de 2009/2010.

alta prevalência destas patologias (países africanos, subcontinente indiano, Timor e Brasil), foi criado, em 1986, o Programa Nacional de Controlo das Hemoglobinopatias (PNCH), em cooperação com a Organização Mundial da Saúde e coordenado pelo Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, tendo como objectivos a prevenção, o diagnóstico e o tratamento das formas graves das hemoglobinopatias. A acentuação dos fluxos migratórios internos e dos fluxos imigratórios provenientes das regiões anteriormente mencionadas, bem como de outras áreas com elevada prevalência de hemoglobinopatias, como, por exemplo, a Europa de Leste, conduziu à recente revisão da metodologia de rastreio e à adequação dos procedimentos de apoio.

Para além da criação deste Programa, surge, em 1992, a Associação Portuguesa de Pais e Doentes com Hemoglobinopatias (APPDH), cujos esforços visam melhorar a qualidade de vida dos doentes. A APPDH possibilita o convívio entre os doentes que se encontram dispersos pelos vários hospitais, promovendo a troca de experiências, na esperança de adquirir um maior conhecimento acerca destas patologias que permita um tratamento mais eficaz.

Em 2009, é apresentado o primeiro estudo sobre hemoglobinopatias realizado em Portugal, intitulado *A Realidade das Hemoglobinopatias em Portugal: Caracterização Nacional e Percurso de uma Inserção Profissional*. Este estudo foi levado a cabo pela investigadora Ana Azinheira, no âmbito de dois estágios na APPDH, durante os anos de 2006 e 2007, mediante inquérito a doentes com talassémia e drepanocitose. Elaborado sob uma perspectiva sociodemográfica, as conclusões resultantes deste estudo permitiram redefinir políticas sociais no contexto da Saúde, da Educação e do Emprego (CiênciaHoje®, 2009).

O presente projecto de tradução pretende complementar esta série de esforços, que, embora notáveis, são ainda escassos. Trata-se de explorar o conceito de Tradução nas vertentes educativa e social, fazendo-a desempenhar um papel relevante na acumulação de conhecimento relativo a uma determinada área, para o bem de uma dada sociedade. Neste caso, aposta-se essencialmente na educação médica, pois é dos médicos que depende a prevenção das doenças e a correcta instrução das populações em assuntos de saúde pública.

Assim, o texto original foi retirado de uma obra considerada obrigatória na biblioteca de todo e qualquer hematologista: *The Thalassaemia Syndromes*, de D.J. Weatherall e J.B. Clegg, publicada em 2001 pela Blackwell Science (4ª edição). Tal como o título permite prever, esta obra descreve as síndromes talassémicas. Destina-se

principalmente a profissionais de saúde, dedicados quer à prática clínica quer à prática laboratorial, situando-se na zona de convergência entre a hematologia, a imunologia, a genética e a bioquímica médica. Dada a extensão da obra e as limitações de um trabalho desta natureza, só foi possível traduzir dois dos 16 capítulos constituintes: o 1º Capítulo, intitulado *Historical perspectives: the many and diverse routes to our current understanding of the thalassaemias*, que corresponde à 1ª Parte, onde é feito o enquadramento histórico das talassémias, e o 3º Capítulo, intitulado *Thalassaemia: classification, genetics and relationship to other inherited disorders of haemoglobin*, retirado da 2ª Parte, que versa sobre a biologia das talassémias. A escolha destes dois capítulos justifica-se pelo facto de que, em conjunto, funcionam como uma introdução à temática da talassémia, útil a quem se relaciona com esta área pela primeira vez. O 2º Capítulo foca aspectos relacionados com a estrutura, a função, a síntese e o controlo genético da hemoglobina. Apesar da importância inegável desta matéria no campo da talassémia, considerámos que o 3º Capítulo se integrava melhor no âmbito deste trabalho, por abordar aspectos específicos da doença. Os autores são dois nomes de referência, ambos médicos e investigadores ingleses, especialistas na base molecular e clínica das talassémias: D.J. Weatherall e J.B. Clegg.

A execução da tradução do texto seleccionado representou um verdadeiro desafio, pois as fontes bibliográficas existentes são algo escassas. Não existe nenhuma obra escrita em português europeu ou traduzida para esta língua que seja inteiramente dedicada à talassémia ou às hemoglobinopatias em geral. Na verdade, as informações encontradas reúnem-se em breves capítulos ou consistem em simples referências, por vezes dispersas, em obras de iniciação a áreas de conhecimento mais vastas. Outra dificuldade acresceu a esta situação: foi necessário separar os textos em português europeu dos textos em português do Brasil, já que a linguagem e a terminologia usadas são muito distintas. Foi com a mesma diligência que se acedeu a sítios na Internet, um serviço cada vez mais importante no campo da investigação, confirmando sempre a fidelidade dos conteúdos. Por último, recorreu-se à ajuda indispensável de profissionais entendidos na área em questão.

No que diz respeito ao relatório da tradução, optámos por abordar essencialmente as questões de carácter terminológico emergentes durante o processo tradutivo. Estamos cientes de que, na actual era da globalização, a terminologia desempenha um papel crucial na rapidez e eficácia da comunicação científica, assegurando a compreensão e divulgação do conhecimento em ambientes mono e

multilingues. Espera-se, por isso, que a produção terminológica seja capaz de acompanhar a evolução científica a igual velocidade. A análise terminológica e a criação de glossários de termos especializados são formas de intervenção direccionadas para a concretização desse objectivo. A realização de estudos terminológicos beneficia os especialistas dos diversos domínios científicos, o público leigo interessado na ciência e profissionais de outras áreas, como, por exemplo, redactores, documentalistas, tradutores e intérpretes. Tendo em atenção que o presente projecto se realiza no âmbito da Tradução, pretendemos focar as questões terminológicas decorrentes da tradução da obra *The Thalassaemia Syndromes*, identificando alguns dos obstáculos mais comuns a nível léxico-semântico e léxico-sintáctico que o tradutor enfrenta, e completar o nosso trabalho com a construção de um glossário com os termos mais relevantes do texto traduzido.

A concretização da tradução e a elaboração do relatório e do glossário resultam do esforço de pessoas de três diferentes áreas. Com efeito, o presente projecto reflecte o carácter pluridisciplinar da Tradução, uma vez que foi desenvolvido sob a orientação de um profissional da área da Linguística e sob a co-orientação de um profissional ligado à Medicina e, mais especificamente, à Talassémia.

Os objectivos deste projecto de tradução são:

- Contribuir para uma maior reflexão sobre os aspectos associados à tradução do texto científico, o que é conseguido através da exposição e discussão das questões terminológicas decorrentes da tradução no respectivo relatório.
- Contribuir para o desenvolvimento de uma terminologia na área em questão, o que passa pela uniformização das nomenclaturas científicas em português europeu (este projecto inclui, para o efeito, um glossário de termos).

Para além da presente «Introdução», este projecto de tradução é constituído por dois capítulos centrais, por uma «Conclusão» e por apêndices, que englobam o texto traduzido e o glossário.

O primeiro capítulo - «Enquadramento do Projecto» - é composto por quatro subcapítulos.

O subcapítulo 1.1., intitulado «Para uma definição de tradução», fornece uma breve contextualização histórica e teórica da tradução, abordando aspectos relevantes sobre a natureza da tradução e o papel do tradutor e referindo alguns dos problemas comuns do processo tradutivo. No último ponto deste subcapítulo, discute-se, ainda, a questão da polissemia do termo *tradução*.

O subcapítulo 1.2. descreve a relação entre «Tradução e Ciência», inserindo a tradução de textos especializados no contexto da História da Tradução. Neste subcapítulo, faz-se a distinção entre tradução científica e tradução técnica. Apresentam-se, ainda, as características gerais do texto científico e, finalmente, debate-se a questão da normalização da terminologia científica e da sua importância em termos de uniformização.

No terceiro subcapítulo - «A tradução de textos médicos» -, enumeram-se e descrevem-se sinteticamente os principais tipos de redacção médica. Em seguida, especificam-se os problemas que assistem à tradução de textos médicos e avalia-se a atitude ideal de um tradutor de textos médicos.

O subcapítulo 1.4. funciona como uma «Síntese geral», destacando as ideias mais relevantes do primeiro capítulo.

O segundo capítulo - «Questões Terminológicas Decorrentes da Tradução da Obra» - contém sete subcapítulos.

No subcapítulo 2.1., subordinado ao título «Terminologia e línguas de especialidade», definem-se alguns conceitos importantes do domínio da tradução de textos especializados e mencionam-se os recursos disponíveis para a tradução de termos especializados.

No subcapítulo 2.2. - «A tradução de termos especializados complexos e a gramática das línguas» -, demonstra-se como, por vezes, a tradução de termos especializados com uma estrutura interna complexa implica alterações de carácter sintáctico, decorrentes de diferenças entre as línguas. Esta demonstração é realizada a partir de exemplos encontrados no texto traduzido no âmbito deste trabalho.

O subcapítulo seguinte - «Sinonímia terminológica» - aborda a questão da equivalência terminológica quando esta ocorre dentro da mesma língua (sinonímia intralinguística) ou entre línguas diferentes (sinonímia interlinguística). Ao longo desta secção, procede-se à justificação de algumas opções tomadas durante a tradução do texto no que diz respeito à tradução de termos especializados.

O subcapítulo 2.4. trata a questão dos «Empréstimos interlinguísticos ou estrangeirismos», discutindo se é mais adequado traduzir ou não traduzir os latinismos, os helenismos, os anglicismos e as formas abreviadas estrangeiras que surgem nos textos especializados. São, nesta secção, apresentadas e motivadas as opções tomadas na tradução realizada no âmbito deste trabalho, que pretendem conciliar a inteligibilidade do texto com a evolução das línguas (neste caso, o português europeu) em termos da fixação de uma terminologia especializada.

No subcapítulo 2.5., intitulado «Os falsos amigos», alerta-se para a existência de denominações formalmente semelhantes, mas que possuem significados diferentes e que constituem, por isso, um obstáculo à tarefa do tradutor.

O subcapítulo 2.6. - «As expressões idiomáticas» - destaca a problemática da tradução das expressões idiomáticas, expressões que se encontram cristalizadas na língua e cultura de um povo e que possuem uma certa opacidade semântica, tornando-se frequentemente um problema para o tradutor.

No último subcapítulo - «Síntese geral» - procede-se à sinopse dos tópicos abordados ao longo do segundo capítulo.

Na «Conclusão», resumem-se as questões centrais que dominaram este projecto.

Este trabalho inclui ainda uma secção com a listagem da bibliografia e da sitologia consultadas durante o período de elaboração do projecto, terminando com os apêndices atrás referidos.

1. ENQUADRAMENTO DO PROJECTO

Antes de iniciar a análise da tradução do texto seleccionado para o efeito, julgámos ser útil fazer uma breve abordagem teórica a questões relacionadas com Tradução e, em especial, com a tradução científica. Desta forma, começamos por tentar compreender o conceito de *tradução*, delimitar o papel do tradutor e reflectir sobre os problemas com que este se depara enquanto procura realizar uma boa tradução. De seguida, discutimos a relação entre Tradução e Ciência, procurando determinar o que é a tradução científica, quais as características gerais dos textos científicos e qual a importância de uma terminologia científica uniformizada, com especial referência ao caso da língua portuguesa. Por fim, entramos no universo particular da tradução de textos médicos, abordando questões relacionadas com os tipos de redacção médica existentes, os problemas comuns da tradução de textos médicos e aquilo que se espera do tradutor deste tipo de textos.

1.1. Para uma definição de *tradução*

A tradução existe porque os homens falam línguas diferentes. Ela nasceu da mera vontade que os homens tinham de comunicar com outros povos de língua e cultura diferentes, e foi crescendo, até se converter ela própria numa área pluridisciplinar.

Nesta secção, procede-se a um breve enquadramento histórico e teórico da Tradução e identificam-se alguns dos nomes importantes da história da teoria e prática da Tradução. Indicam-se, igualmente, algumas das linhas de pensamento direccionadas na demanda do tradutor ideal e da tradução perfeita que surgiram ao longo dos tempos. À exposição de alguns dos problemas decorrentes do processo tradutivo, segue-se uma demonstração da polissemia conceptual do termo *tradução*.

1.1.1. Breve contextualização

Para nos auxiliar nesta breve contextualização, recorreremos a um nome marcante da área de estudo da Tradução: Steiner. Efectivamente, Steiner (2002: 272-275) embarca numa breve viagem pela história da teoria e prática da Tradução. O autor considera a existência de quatro períodos distintos, pretextando que as fronteiras entre eles não estão inequivocamente definidas. O primeiro período remonta à Antiguidade

Clássica de Cícero e Horácio, passa pela tradução da Bíblia para o Latim por S. Jerónimo e pela sua *Carta a Pamáquio* e termina com a publicação do *Essay on the Principles of Translation*, de Alexander Fraser Tytler, em 1792. Este ensaio marca o fim de uma época de orientação empírica, durante a qual as análises são baseadas na experiência imediata do tradutor em relação a um dado texto, e assinala o início do segundo período, em que se assume «uma abordagem hermenêutica, ou seja, a investigação do que significa “compreender” um caso de discurso oral ou escrito e a tentativa de diagnosticar o processo em termos de um modelo genérico de sentido» (Steiner 2002: 273). Os autores influentes desta fase são Schleiermacher, os irmãos Schlegel, Goethe, Schopenhauer, W. Benjamin, Ortega y Gasset e Larbaud. Para Steiner, o terceiro período começa no final da década de 40, altura em que são escritos os primeiros artigos sobre a tradução automática. É a entrada na era moderna, uma fase de colaboração intensa entre tradutores e de publicação de revistas direccionadas essencialmente para as questões da tradução. O autor considera que, «sob muitos aspectos, é neste terceiro período que nos encontramos ainda. As abordagens – lógica, contrastiva, literária, semântica, comparativa – [...] continuam a desenvolver-se. Mas certas diferenças de acentuação têm lugar a partir do começo da década de 1960» (*ibidem*:274): o retorno da investigação hermenêutica, a quebra de confiança relativamente à tradução automática, a realização do cariz interdisciplinar do estudo da teoria e prática da tradução e a elevação do nível de corroboração técnica dos trabalhos de tradução marcam o quarto período.

1.1.2. Sobre a natureza da tradução e o papel do tradutor

A procura da tradução ideal e do tradutor perfeito tem gerado um debate intemporal. Seguem-se apenas algumas das linhas de pensamento mais pertinentes da história da Tradução.

Cícero (106 a.C - 43 a.C) e Horácio (65 a.C - 8 a.C) foram os primeiros a estabelecer a distinção entre metáfrase, *i.e.*, o processo de transposição palavra a palavra de uma língua para outra, e paráfrase, *i.e.*, a tradução do sentido. Para os dois autores clássicos, o importante, na actividade de tradução, era respeitar o sentido da mensagem (Cf. Bassnett 2002: 48-51).

A tradução da Bíblia ressuscitou a discussão sobre a dicotomia entre tradução literal e tradução livre. S. Jerónimo (347 d.C - 420 d.C), padroeiro dos tradutores, ao

traduzir o Novo Testamento para o Latim, afirma ter optado por traduzir o sentido e não “letra a letra”, uma vez que o objectivo dessa tradução era o de espalhar a palavra de Deus. A traduzibilidade da palavra chegou a ser posta em causa devido a hesitações de ordem religiosa e espiritual. A decifração, a interpretação e a transcrição do discurso divino noutras línguas afigurava-se algo perigoso, maligno. É que, de acordo com o pensamento da época, quando a palavra é autêntica, não pode ser traduzida: isso seria encarado como uma blasfémia (Cf. Basnett 2002: 51-55 e Steiner 2002: 275).

Um dos primeiros escritores a desenvolver uma teoria da tradução foi o humanista francês Étienne Dolet (séc. XVI). Dolet (1540: 11-16) impõe as seguintes cinco regras ao tradutor, ressaltando a importância da interpretação e compreensão do texto original:

- 1) O tradutor deve entender perfeitamente o sentido e a matéria do autor.
- 2) O tradutor deve conhecer profundamente a língua do autor e a língua na qual se propõe traduzir.
- 3) O tradutor deve ser fiel ao sentido da frase e não à ordem das palavras.
- 4) O tradutor deve usar palavras de uso corrente na sua língua.
- 5) O tradutor deve observar a harmonia do discurso.

Dryden (séc.s XVII e XVIII), no Prefácio às *Epistles* de Ovídio (1725), reflecte sobre três tipos de estratégias usadas em tradução: a metáfrase, a paráfrase e a imitação. O autor renuncia à metáfrase, dizendo que não é possível que alguém consiga traduzir literalmente e bem em simultâneo, e à prática da imitação, que, segundo ele, nada mais é do que a apropriação e recriação do tema por parte do tradutor. Para Dryden, o método correcto para a tradução é o da paráfrase, o meio-termo que permite manter o sentido e o estilo do texto original sem roubar a autonomia do tradutor.

À luz do Estruturalismo Linguístico emergente no século XX, surge Roman Jakobson. Influenciado pela semiótica peirciana, Jakobson (2003) desenvolve a teoria de que a tradução é uma condição permanente e inevitável da significação, sendo que qualquer definição é já uma tradução. O autor sugere que, tal como distinguimos três

formas de interpretar o signo verbal, devemos reconhecer a existência de três tipos de tradução:

- 1) A tradução intralinguística ou **reformulação**, que consiste na interpretação dos signos verbais por meio de outros signos da mesma língua.
- 2) A tradução interlinguística ou **tradução propriamente dita**, que consiste na interpretação dos signos verbais por meio de outra língua.
- 3) A tradução intersemiótica ou **transmutação**, que consiste na interpretação dos signos verbais por meio de sistemas de signos não-verbais.

Jakobson não acredita em equivalência total, pois considera que até no interior de uma dada língua é muito raro encontrar sinónimos absolutos. De acordo com o autor, uma palavra (ou um grupo idiomático de palavras) «só pode ser plenamente interpretada por meio de uma combinação equivalente de unidades de código, isto é, por meio de uma mensagem referente a essa unidade de código» (Jakobson 2003: 65). As mensagens em uma dada língua serão substituídas por mensagens equivalentes em outra língua. Desta forma, a tradução é recodificação, é discurso indirecto.

A tradução também pode ser entendida como negociação: «Negoceia-se o significado que a tradução deve exprimir porque se negocia sempre, na vida quotidiana, o significado que devemos atribuir às expressões que usamos» - quem o afirma é Eco (2005: 89). Desta forma, o acto de traduzir implica reflexão e selecção, pois «se o significado de um termo é tudo o que se puder inferir da plena compreensão do texto, então em línguas diferentes termos aparentemente sinónimos permitirão ou não elaborar as mesmas inferências» (*ibidem*: 95). O autor referido afirma que o sentimento de perda pode ser compensado pela iniciativa de dizer um pouco mais, mas as traduções que dizem muito mais do que o texto original deixam de ser boas traduções para passarem a ser obras por excelência. Em todo o caso, para Eco, interpretar não é traduzir, mas é preciso interpretar para se poder traduzir. E traduzir nunca é *dizer a mesma coisa*, mas sim *dizer quase a mesma coisa*.

Assim, podemos asseverar que a tradução ideal é uma utopia. Não existe uma única tradução viável, mas muitas traduções igualmente possíveis.

1.1.3. Problemas de tradução

Como já mencionámos, a tradução perfeita não existe, é uma utopia. O processo de tradução é complexo e repleto de obstáculos que impedem o tradutor de cumprir a sua tarefa tão rápida e facilmente quanto seria desejável.

Nord (2005: 174-7) propõe uma classificação para os obstáculos decorrentes do processo de tradução. Antes de mais, a autora distingue as *dificuldades* de tradução, que dependem da experiência pessoal e do conhecimento que o tradutor possui sobre o assunto, dos *problemas* de tradução, que resultam das discrepâncias existentes entre os dois sistemas linguísticos e culturais com que o tradutor se propõe trabalhar. Partindo desta distinção, Nord procede à classificação dos problemas de tradução em quatro categorias. Primeiro, há que atentar nos problemas de índole pragmática, decorrentes de factores extratextuais, tais como o objectivo do texto original e a finalidade da tradução não servirem a mesma causa ou a existência de discrepâncias no tempo e no espaço. O tradutor pode também encontrar problemas relacionados com diferenças culturais específicas, como, por exemplo, a conotação de determinada palavra coincidir ou não nas línguas envolvidas no processo ou ao nível das normas e convenções de estilo. Os problemas derivados das diferenças linguísticas ocorrem, normalmente, de acordo com a autora, ao nível lexical ou da estrutura da frase. Nord menciona ainda a existência de problemas de tradução específicos de dado texto e cuja solução se aplica somente ao texto em questão e a nenhum outro.

A resolução dos problemas de tradução depende em larga escala do nível de conhecimentos e competências do tradutor. Atendendo às palavras de Delisle (1984: 124 *apud* Contente 2007: 272), o tradutor deve ser «um especialista da comunicação escrita, um técnico da língua, um redactor».

1.1.4. As diferentes acepções de *tradução*

Os dicionários são os mais velhos pilares do saber, aos quais recorremos em primeiro lugar quando precisamos de apreender o desconhecido. A informação vem neles apresentada sob a forma de verbete, ao qual nos habituámos a chamar *definição*. Pensar numa definição implica levar em consideração os contornos do objecto a ser definido, contudo, no caso de conceitos como *tradução*, a definição torna-se questionável, uma vez que não existe um referente que possa ser facilmente delimitado.

Relembrando Jakobson (2003) e a impossibilidade de alcançar a equivalência total, sendo *definição* uma forma de tradução, concluímos que *definir* acarreta sempre as perdas e os ganhos implicados no processo de tradução. Não obstante, e baseando-se claramente em Jakobson, Durão (2007) constrói uma definição de *tradução*:

Nesta tese, o termo *tradução* será entendido como uma actividade humana que, por essa razão, se encontra em constante transformação – como uma actividade de natureza, essencialmente, prática, um fenómeno, uno e indecomponível, de comunicação, que compreende a reformulação intralinguística, a conversão interlinguística e a transmutação intersemiótica de informação, ou conteúdos (geralmente apresentados sob a forma de documentos) de qualquer natureza, relacionados com um determinado contexto, para um contexto diferente e com uma ou mais finalidades específicas, por intermédio de um ou mais tradutores. O desempenho desta acção requer conhecimentos e competências especiais (*op. cit.*: 21-22).

Esta descrição completa outra mais simples e mais comum, segundo a qual *tradução* é a substituição de um dado termo de uma dada língua de partida pelo seu equivalente numa dada língua de chegada. Assim, *tradução* designa uma operação, um processo.

Todavia, também reconhecemos como *tradução* o produto final do acto de “recriação” levado a cabo pelo tradutor. Nesta perspectiva, *tradução* não é só o meio, é também o fim. É, ao mesmo tempo, processo e resultado.

A polissemia do termo *tradução* conduz ainda a outros significados: disciplina de estudo da tradução enquanto processo e resultado ou ramo de actividade que engloba os trabalhos de um tradutor.

Em suma, torna-se coerente falar na ambiguidade do termo *tradução*, devido à falta de contornos claros e rigorosos do termo polissémico.

1.1.5. Síntese

Neste breve enquadramento histórico e teórico da Tradução, esclarecemos que a tradução perfeita não existe, embora muitos teorizadores tenham ocupado o seu tempo a tentar definir regras e modos de abordagem, com o intuito de ajudar os tradutores a alcançá-la. Com efeito, a tradução é um processo complexo, sujeito à ocorrência de problemas específicos, em grande parte de índole linguística e cultural, que exige do tradutor um leque de conhecimentos e competências a vários níveis.

Ficou igualmente provado que o termo *tradução* é polissémico, podendo designar: (i) o processo pelo qual se transpõe um termo ou um texto de uma língua para outra, (ii) o resultado desse processo, (iii) a disciplina que estuda esse processo e esse resultado e (iv) o ramo de actividade dos tradutores.

1.2. Tradução e Ciência

A Tradução e a Ciência sempre tiveram uma relação complicada. Até ao século XX, as discussões teóricas sobre tradução debruçavam-se constantemente sobre questões relacionadas com a tradução literária, relegando para um plano inferior a tradução científica e técnica. Este desprezo reflectia-se no papel atribuído ao tradutor: o tradutor de textos literários era considerado um ser dotado de criatividade e engenho, enquanto o tradutor de textos científicos e técnicos era visto como realizando uma actividade quase mecânica, tendo apenas de lidar com questões de terminologia facilmente solucionadas com o recurso a equivalentes pré-estabelecidos. O interesse pela tradução científica e técnica começou, no entanto, a despontar no século XX e tem ganho, gradualmente, uma posição de relevo.

Nesta secção, faz-se uma revisão da bibliografia relativa à tradução científica e técnica como forma de enquadramento da mesma na história da Tradução. Depois, para melhor cumprir o objectivo deste trabalho, procede-se à distinção entre tradução científica e tradução técnica. A partir desta divisão, o trabalho foca-se na definição e caracterização dos textos científicos e na discussão sobre a necessidade de harmonização e normalização da terminologia científica.

1.2.1. Breve contextualização

A preocupação com a aprendizagem da tradução científica e técnica e a formação de tradutores científicos e técnicos é recente. Por esta razão, a bibliografia existente sobre a temática é escassa. Durão (2007) adianta uma revisão da bibliografia mais relevante sobre este tipo de tradução, seleccionando obras que explicitam no título *Tradução Científica e Técnica*. Apresentamos, em seguida, alguns desses títulos, organizados por ordem cronológica:

Entre as publicações mais relevantes, conta-se a de J.E. Holmstrom, *Scientific and Technical Translating and Other Aspects of the Language Problem*, editada em

1958, sob a alçada da UNESCO. Holmstrom considerou que o tradutor científico e técnico ideal deveria ser uma combinação entre linguista, especialista na matéria e autor: além de conhecer as línguas em questão, deveria possuir conhecimentos científicos na área em que se propõe traduzir, ser capaz de encontrar os equivalentes adequados e de avaliar e esclarecer as imprecisões de significado que possam existir.

Em 1968, Jean Maillot escreveu *A Tradução Científica e Técnica*, obra traduzida para o português do Brasil por Paulo Ronai em 1975. Maillot insistiu nas competências técnicas e linguísticas do tradutor científico e técnico, acrescentando a necessidade de precisão e rigor, principalmente no domínio da terminologia científica.

Em 1977, Isadore Pinchuck publicou *Scientific and Technical Translation*, uma obra orientada para a resolução dos problemas linguísticos decorrentes da tradução do alemão para o inglês. A autora aponta como competências essenciais dos tradutores as competências linguísticas, as de cultura geral, as de especialidade e as de tradução (que englobam competências de documentação, de terminologia, de tradução e de revisão).

Etienne de la Croix de Lavalette publicou, em 1982, a obra intitulada *Guide du Traducteur Scientifique et Technique*. A importância que o autor atribui ao conhecimento da(s) área(s) de especialidade científica(s) e técnica(s) e, por conseguinte, à necessidade de o tradutor se documentar no(s) seu(s) domínio(s) de trabalho é o ponto fulcral neste estudo.

Em 1993, Sue Ellen Wright e Leland Wright reuniram numa colectânea intitulada *Scientific and Technical Translation* vários ensaios sobre estilo e registo, abordagens autodidácticas, análise e tipologia textuais, terminologia e tradução automática, sempre na vertente da tradução científica e técnica.

Mais recentemente, em 2005, Vicent Montalt i Resurrecció publicou o *Manual de Traducció Científicotècnica*, obra dedicada a estudiosos, a estudantes e a tradutores profissionais, que contribui para uma aprendizagem, uma investigação e uma prática profissional mais reflexivas e mais holísticas.

Em Portugal, vão aparecendo publicações de actas dos seminários sobre tradução científica e técnica, organizados pela União Latina. Estes volumes dão-nos a conhecer as linhas de pensamento dos profissionais e dos estudiosos que neles participam.

Há ainda que mencionar a fundação de revistas direccionadas exclusivamente para a tradução especializada, como é o caso da *Confluências*, uma revista portuguesa disponível *online* desde 2008. Trata-se de um fórum no qual participa uma gama de

agentes do universo da tradução científica e técnica, de e para a língua portuguesa – de Portugal, do Brasil e de todos os outros países ou territórios onde se traduz do português ou para português. A fundação da revista *Confluências* deve-se à Prof.^a Doutora Rosário Durão.

Confirma-se, assim, a existência de bibliografia que aborda, especificamente, a tradução científica e técnica, mas verifica-se que é, por enquanto, pouco abundante.

1.2.2. Tradução científica *versus* tradução técnica

A fronteira entre *ciência* e *técnica* nem sempre é clara e, por isso, sempre se considerou a tradução científica e técnica como uma unidade.

Relativamente à distinção entre estas duas áreas, Gamero (2001) observa que, por definição, a *ciência* é um conjunto de saberes teóricos, enquanto a *técnica* é a aplicação prática desse conhecimento na exploração industrial e comercial. Resumindo o parágrafo original (Cf. *op. cit.*: 26), no qual são citados outros autores, admite-se que a função dos textos ditos científicos é a de veículo difusor dos referidos “saberes teóricos”, resultantes da investigação científica. Neste tipo de textos, dominam a descrição e a argumentação. Por outro lado, a elaboração de textos técnicos pretende, normalmente, fazer cumprir uma série de requisitos legais (os manuais de instruções, por exemplo) ou publicitar um produto ou uma marca (os folhetos informativos). Para isso, vale-se da descrição e da exortação. A autora conclui que, embora as diferenças entre os dois tipos de texto sejam inegáveis, a delimitação dos campos temáticos acaba, contudo, por ser arbitrária.

Numa tentativa de criar uma divisão temática dos domínios de especialidade que seja universal, a UNESCO desenvolveu, em 2005, um sistema que visa ordenar e classificar os documentos. Assim, seguindo este sistema de classificação, a tradução técnica refere-se à tradução dos documentos que se enquadram no campo das Ciências Tecnológicas e a tradução científica refere-se à tradução dos documentos que se enquadram nos campos da Matemática, Astronomia e Astrofísica, Física, Química, Ciências da Vida, Ciências da Terra e do Espaço, Ciências Agrárias e Ciências Médicas.²

² <http://investigacion.unsaac.edu.pe/archivosFEDU/codigos_unesco_detallado.pdf> [última consulta em Julho de 2011].

Desta forma, passa a ser possível estabelecer uma distinção mais eficaz entre tradução científica e tradução técnica, embora seja necessário manter a consciência de que as várias áreas temáticas podem cruzar-se, tal como refere Gamero (2001).

1.2.3. O texto científico: definição e caracterização

É possível encarar o texto científico em duas perspectivas, que se distinguem pela valorização do seu conteúdo ou dos seus objectivos e características internas. Assim, em sentido *estricto*, com base na classificação da UNESCO atrás referida, podemos considerar como científico o texto elaborado no âmbito das ciências puras; em sentido *lato*, um texto científico será, independentemente do tema, o que obedece a um conjunto de regras de cientificidade. A este propósito, Eco (1998) explica que o valor científico de um trabalho depende da forma como este respeita (ou não) os seguintes requisitos:

- 1) O objecto de estudo deve ser *«reconhecível e definido de tal modo que seja igualmente reconhecível pelos outros»*.
- 2) *«A pesquisa deve dizer sobre este objecto coisas que não tenham já sido ditas ou rever com uma óptica diferente coisas que já foram ditas»*.
- 3) *«A pesquisa deve ser útil aos outros. [...] Um trabalho é científico se acrescentar alguma coisa àquilo que a comunidade já sabia»*.
- 4) *«A pesquisa deve fornecer os elementos para a confirmação e para a rejeição das hipóteses que apresenta» (op. cit.: 51-6)*.

Para além disso, sempre que redigimos um texto científico, convém perceber a quem nos dirigimos, o que traz repercussões a nível da estrutura e do estilo. Na verdade, podemos pensar que os únicos leitores interessados serão os profissionais da área de especialidade do assunto tratado. Contudo, *«convém sempre contar com a divulgação do trabalho e este pode vir a ser procurado por profissionais de especialidades afins (médicos ou não), pode interessar ao público em geral e, depois de traduzido, pode ir parar às bibliotecas de Oxford ou da Costa do Marfim»*, esclarece Serrano (2004: 57).

Ceia (1995), Eco (1998), Serrano (2004), Azevedo (2006) e Estrela *et al.* (2006) são unânimes na definição das normas que caracterizam o estilo científico: simplicidade, clareza, precisão e brevidade.

A **simplicidade** torna o discurso científico acessível ao público em geral. O estilo da redacção científica dispensa adornos retóricos, preferindo o recurso a vocabulário comum e o uso de construções gramaticais simples, de períodos curtos e de parágrafos frequentes (Cf. Serrano 2004: 57).

A **clareza** do texto depende do factor *enunciação*³. Um texto é claro quando o leitor consegue captar facilmente a mensagem. Assim, as ideias devem estar bem organizadas para que o leitor consiga seguir o raciocínio e chegar às mesmas conclusões. De acordo com Serrano (2004: 58-62), a clareza do texto decorre do respeito dos seguintes princípios:

- 1) O autor do texto deve usar o passado quando se refere a coisas observadas ou executadas e o presente para as afirmações e generalizações de factos pré-estabelecidos.

- 2) A nível da terminologia, o autor do texto deve evitar recorrer a sinónimos e repetir o termo escolhido até ao final do texto, explicando a acepção que lhe atribui na sua investigação.

- 3) O autor do texto deve usar as siglas e as abreviaturas com moderação.

- 4) O autor do texto não deve utilizar as reticências ou o ponto de exclamação para emitir juízos de valor.

A **precisão** do texto científico está relacionada com a presença ou ausência de ambiguidades e de equívocos e com a tradução adequada dos nossos pensamentos ou dos pensamentos de outros autores para o papel. Torna-se imprescindível ao autor do documento verificar se todos os termos, dados, etc., estão a ser correctamente utilizados e entendidos. Esta questão prende-se ainda com a importância de uma citação bem feita,

³ «Em linguística, a *enunciação* é o acto de conversão da língua em discurso. Trata-se, pois, de um acto individual de actualização da língua num determinado contexto comunicativo» (Reis e Lopes 1998:122).

ou seja, com o facto de as ideias apresentadas por outros autores estarem devidamente referenciadas (Cf. Serrano 2004:63).

A **brevidade** na escrita consiste em fornecer apenas a informação essencial sem sacrificar a clareza ou a precisão do texto, o que, segundo Serrano, é possível se:

- 1) O autor evitar desenvolver ideias supérfluas para o trabalho.
- 2) O autor evitar repetir a mesma ideia em diferentes secções do trabalho.
- 3) O autor economizar em adjectivos e advérbios.
- 4) O autor evitar usar expressões que não acrescentem nada de útil ao discurso (ex.: *É interessante chamar a atenção para...*).
- 5) O autor evitar usar expressões que expressem emoções ou juízos de valor (ex.: *Ficámos surpreendidos ao constatar que...; É inadmissível que...*).

Diversos autores consideram que a mensagem do texto científico deve ser simples, clara, concisa e breve. Mas, para a transmitir de uma forma apelativa e eficaz, o autor será obrigado a recorrer a soluções linguísticas criativas comparáveis às da produção literária, que o tradutor tentará recriar. Na tradução de textos científicos, dizer que o estilo não é relevante equivale a dizer que os tradutores deste tipo de textos não têm as mesmas competências linguísticas e de escrita que os outros tradutores. Se entendermos que o estilo é a forma como escrevemos, a selecção de palavras que fazemos e o modo como estruturamos as frases, então o estilo torna-se uma das características mais importantes na tradução científica. Insistir na dicotomia científico *versus* criativo é, assim, desvalorizar o estudo e a prática da tradução. Afinal, por mais especializada que seja a linguagem utilizada na redacção de documentos científicos, terá sempre de se apoiar na sintaxe, na semântica e no léxico da linguagem geral.

1.2.4. A tradução de terminologia científica: harmonização e normalização terminológica

A terminologia desempenha um papel primordial no respeito pela concisão, precisão e adequação da comunicação especializada. A evolução da ciência, da tecnologia e da sociedade devia, idealmente, coincidir com a actualização instantânea da terminologia. Todavia, embora os avanços da tecnologia tenham permitido observar uma evolução da ciência terminológica, as diferenças entre os sistemas linguísticos inibem a modernização activa da terminologia. Para Cabré (1996), a solução deste problema passa pela normalização e pela planificação das línguas. Por um lado, há que organizar um processo de normalização que parta de uma situação explícita, que proponha objectivos concretos efectivados num dado espaço de tempo, que conte com os meios de difusão e os recursos de implantação adequados e que disponha de uma legislação que favoreça este processo de intercâmbio (Cf. *op. cit.*: 27). Por outro lado, impõe-se uma planificação coerente dos recursos linguísticos com vista à elaboração e disponibilização de modelos comunicativos adequados e à adaptação das línguas aos novos recursos tecnológicos (Cf. *op. cit.*: 28). A autora afirma ainda que uma planificação linguística adequada devia integrar um objectivo cultural, porquanto a língua é um produto cultural ao mesmo tempo que cumpre uma função de integração social, e um objectivo económico, tendo em conta que a língua participa nos fenómenos que permitem o desenvolvimento económico e industrial, numa mesma estratégia. Modernidade, flexibilidade e intercâmbio são os requisitos que asseguram a sobrevivência das línguas.

Posto isto, é possível pensar-se na harmonização e normalização da terminologia. O plano de Cabré engloba a investigação, a normalização, a difusão da terminologia normalizada, a implantação da terminologia normalizada, a avaliação constante do processo e a actualização permanente da terminologia como actividades fundamentais ao cumprimento dos objectivos enunciados (Cf. *op. cit.*: 41-42).

A aplicação de políticas de planeamento linguístico, como as projectadas por Cabré, obriga ao reconhecimento da importância da criação e da aceitação de neologismos⁴. Correia (1998), entendendo a neologia das línguas especializadas como

⁴ A neologia é o «processo de formação de novas unidades lexicais ou da atribuição de um novo sentido a uma unidade lexical já existente». Os neologismos são, portanto, o resultado desse processo. Considera-se

um «procedimento institucional, consciente e assumido, de criação de novas unidades com função denominativa», enumera as várias condições linguísticas e sociolinguísticas a que um neologismo deve obedecer, das quais destacamos as seguintes, por nos parecerem mais centrais: o neologismo «deve denominar um conceito estável, previamente delimitado de forma explícita e clara, com o qual deve manter uma relação de univocidade; deve ser breve e conciso; deve ser transparente; deve pertencer a um registo formal de especialidade; deve contar com a orientação de especialistas que orientem as propostas neológicas; deve assumir que uma forma inaceitável, mesmo que amplamente consolidada pelo uso, pode ser abolida; deve ser praticada ou, pelo menos, assistida por terminólogos com formação linguística» (Correia 1998: 64-65). A autora sublinha ainda que não é suficiente criar e normalizar os termos, sendo também imperativo que se proceda à divulgação das normas junto dos seus utilizadores mais directos.

1.2.4.1. O português como língua de ciência

A internacionalização da língua portuguesa tem necessariamente de envolver as políticas linguísticas atrás mencionadas, convenientemente adaptadas às especificidades de cada país pertencente ao espaço lusófono.

A urgência de uma terminologia científica harmonizada no espaço lusófono é real, pois esta poderá constituir, segundo Duarte (2010), «uma mais-valia em termos económicos, um importante instrumento de consolidação e de reforço da língua portuguesa nas organizações internacionais europeias, americanas e africanas a que pertencem países de língua oficial portuguesa e um meio privilegiado para veicular informação e construir conhecimento na comunicação especializada» (*op. cit.*:175-6). Com as iniciativas de harmonização terminológica, pretende-se fomentar a criação de um mercado livreiro uno dos estudantes do ensino superior e dos profissionais diferenciados de todos os países lusófonos e encorajar a elaboração e disponibilização, quer em papel, quer em recursos electrónicos, de bases terminológicas harmonizadas, para que todos usem os mesmos termos (Cf. Duarte 2010:175-9). Para além disso, as medidas pensadas permitiriam minimizar ou até eliminar as disparidades entre as

que um neologismo deixa de ser um neologismo quando surge referenciado em dicionários. In http://www.ait.pt/recursos/dic_term_ling/dtl_pdf/N.pdf [última consulta em Setembro de 2011].

terminologias usadas em Portugal e no Brasil, que são demasiadas⁵. De facto, segundo Mateus (2005),

As terminologias são instrumentos com função política no enriquecimento de uma língua, e não só quando se trata de terminologias bilingues ou multilingues que respondam às exigências de uma sociedade plurilingue. As terminologias que contemplam as variações da norma no interior de uma língua têm, elas mesmas, um papel a cumprir (*op. cit.*:5).

Essas medidas passam por seleccionar os termos consagrados pelo uso e por registá-los como variantes que denominam um mesmo conceito. Todo este trabalho deveria ser realizado por uma equipa da qual fariam parte especialista(s) da área científica e, obrigatoriamente, um terminólogo.

Foi a adesão de Portugal à então Comunidade Económica Europeia, nos anos 90, que veio acentuar a carência de estudos e de trabalhos de cariz terminológico, com o aparecimento da necessidade de tradução de documentos oficiais e do estabelecimento de equivalentes em português nas bases terminológicas internacionais existentes. Foi a partir desta altura que se assistiu ao incremento de cursos de terminologia e à realização de estudos terminológicos. Entretanto, foram igualmente surgindo vários projectos que visam o enriquecimento terminológico da língua portuguesa. Grande parte dos cursos e projectos aconteceram, e ainda acontecem, graças à colaboração dos investigadores da Associação de Informação Tecnológica (AiT)⁶, do Instituto de Linguística Teórica e Computacional (ILTEC) e do Instituto Camões. Podemos mencionar alguns, a título de exemplo:

1) O *VII Simpósio Ibero-Americano de Terminologia*, realizado em 2000, sob a alçada do ILTEC. O debate centrou-se no tema «Terminologia e Indústrias da Língua», tendo como foco a contribuição da terminologia no desenvolvimento das indústrias da língua.

2) Os cursos *Terminologia na Primavera e Terminologia no Outono*, realizados em Março de 2002 e em Outubro de 2003, respectivamente. Estes cursos foram da

⁵ «No domínio da ciência da linguagem, termos consagrados na tradição gramatical luso-brasileira são cada vez mais substituídos por traduções directas do inglês» (Duarte 2009:178).

⁶ Criada em 2000, por parceria entre o Instituto de Linguística Teórica e Computacional e a Fundação da Universidade de Lisboa.

responsabilidade da AiT e do ILTEC e pretenderam contribuir para a divulgação do trabalho terminológico nas suas diferentes vertentes, bem como para esclarecer diferentes aplicações da terminologia.

3) O projecto *Termináutica*, construído no ILTEC e finalizado em 2003, é um *corpus* que contempla textos especializados no domínio da Náutica, escritos em português. Trata-se de um *corpus* aberto, ao qual podem ser acrescentados textos relevantes em qualquer momento.

4) O projecto *Glossário da Sociedade da Informação*, desenvolvido pela Associação Portuguesa para a Promoção e o Desenvolvimento da Sociedade da Informação (APDSI). A elaboração deste glossário, que decorreu ao longo de 2005, surgiu no âmbito da Sociedade da Informação e do Conhecimento e contém os termos considerados mais relevantes na área.

5) O *Dicionário de Termos do Comércio Electrónico* (DTCE) é um projecto da AiT e da *ahp* – Application & Hosting Provider – que inclui 450 termos do domínio do comércio electrónico em português europeu e os seus equivalentes em inglês.

6) O projecto *Lextec – Léxico Técnico do Português*, financiado pelo Instituto Camões entre 2005 e 2009 e coordenado pela Professora Doutora Palmira Marrafa, disponibiliza um glossário que integra expressões linguísticas e as respectivas definições de 10 domínios especializados, uma base de textos que ilustram o contexto de uso das expressões em questão e uma rede conceptual que relaciona expressões que partilham o mesmo significado.

A construção de glossários e de dicionários de termos especializados é importante na medida em que contribui para a transmissão eficaz de conhecimentos dos diversos domínios de especialização em diversas línguas. Não podemos pensar que trabalhos deste género servem apenas o interesse dos especialistas da área em questão. Na verdade, esses serão, provavelmente, os menos beneficiados, uma vez que, enquanto especialistas, é suposto dominarem bem os termos da sua área e, por isso, o recurso aos glossários e dicionários de termos especializados servirá somente para esclarecer dúvidas pontuais. Conforme Correia (2005a) afirma, são dois os tipos de utilizadores

mais frequentes de glossários e dicionários de termos especializados: em primeiro lugar, tradutores e intérpretes e, em segundo lugar, outro tipo de profissionais (editores, chefes de redacção, jornalistas, divulgadores científicos), cujo trabalho consiste na difusão e divulgação de conhecimentos especializados, tornando-os acessíveis a um público não-especialista, mas que se interessa pelas temáticas em foco. Assim, a autora sugere que se proceda à produção de glossários e dicionários de termos especializados de cariz mais descritivo, ou seja, que apresentem, para além da definição do conceito, equivalente(s) em outra(s) língua, bem como informação linguística relativa aos termos (variação terminológica no tempo, no espaço e no contexto social) (Cf. *op. cit.*: 75).

Por fim, destacamos as linhas condutoras essenciais ao sucesso de um projecto terminológico apresentadas por Fernandes, Antunes e Correia (2007):

1) Uma intervenção terminológica séria pressupõe a combinação de uma abordagem descritiva com uma abordagem normativa ou normalizadora⁷.

2) Deve resultar da colaboração entre o terminólogo, o especialista do domínio e, quando existe, a entidade normativizadora.

3) Depende grandemente da sua qualidade, mas principalmente da divulgação e disponibilização do trabalho realizado.

4) Deve ser acompanhada de uma intervenção linguística, para que se possa assegurar a adequação da linguagem usada (*op. cit.*: 9).

Fernandes, Antunes e Correia (2007) insistem em que a base para a eficaz transmissão de conhecimento é a criação de glossários terminológicos “estáveis”, descritivos dos diferentes domínios e, sobretudo, acessíveis aos seus utilizadores.

⁷ Os autores, no referido trabalho, distinguem normativização (actividade desenvolvida por entidades legalmente instituídas e credenciadas para a imposição de normas) de normalização (actividade desenvolvida, no âmbito da língua, por entidades da sociedade civil que visam a sua harmonização) (Cf. *op. cit.*:1).

1.2.5. Síntese

Nesta secção, começámos por referir o recente interesse na área da tradução científica, confirmado pela apresentação de algumas das publicações mais relevantes na área desde os anos 60 até ao presente ⁸, seleccionadas por Durão (2007), de entre as que explicitam no título *Tradução Científica e Técnica*.

No que diz respeito à definição e caracterização do texto científico, verificámos o seguinte:

1) Seguindo o sistema de classificação da UNESCO para a uniformização das nomenclaturas científicas e técnicas, a tradução científica é entendida como a tradução de documentação elaborada no âmbito das disciplinas inseridas nos campos da Matemática, Astronomia e Astrofísica, Física, Química, Ciências da Vida, Ciências da Terra e do Espaço, Ciências Agrárias e Ciências Médicas. Se considerarmos esta classificação, concluímos que o texto científico é o texto redigido no âmbito das ciências puras.

2) Contudo, numa outra perspectiva, para um texto ser considerado científico deve obedecer a determinadas regras que lhe vão conferir o seu grau de cientificidade e, conseqüentemente, de credibilidade, independentemente da área de conhecimento que lhe está associada. Nesta perspectiva, o texto científico pauta-se por quatro princípios fundamentais para a sua compreensão e aceitação: simplicidade, clareza, precisão e brevidade.

Finalmente, chamámos a atenção para a necessidade de criar condições que permitam a uniformização, a normalização e a actualização da terminologia científica, com ênfase na criação e aceitação de neologias, apresentando algumas das medidas propostas por alguns autores, nomeadamente Cabré (1996) e Correia (1998). No que respeita à internacionalização da língua portuguesa, esta passa pela aplicação das medidas referidas, adaptadas à realidade de cada um dos países lusófonos. A promoção da língua portuguesa como uma língua de ciência pode revelar-se o impulso necessário

⁸ Efectivamente, após 2007 não surgiu nenhuma publicação dentro destes parâmetros digna de menção da qual tenhamos conhecimento.

para a valorização dos sectores científico-económicos nacionais. Apresentámos, para finalizar, alguns projectos terminológicos realizados neste sentido.

1.3. A tradução de textos médicos

Se a importância da investigação não é discutível, a comunicação e divulgação dos seus resultados é igualmente valiosa, pois de que servirão as descobertas se não chegam a quem as pode aplicar na prática? A tradução tem sido uma ferramenta fundamental na disseminação do conhecimento científico, visto que permite que as ideias de cada cientista sejam entendidas e, conseqüentemente, desenvolvidas em qualquer parte do mundo.

A existência do ser humano depende em grande parte de aspectos relacionados com a saúde, desde sempre motivo de profunda preocupação. Não admira, portanto, que esta seja uma das áreas mais estudadas e bem documentadas da História. Fischbach (1993) realça o facto de os registos mais antigos pertencerem à área da Medicina, pelo que ainda é possível encontrar vestígios das civilizações Grega e Romana na terminologia usada em Medicina. O autor sublinha a importância da tradução no enriquecimento do conhecimento científico e explica que a universalidade do tema (a anatomia e a fisiologia humanas são semelhantes em todo o mundo), o carácter uniforme da linguagem usada em Medicina e a disponibilidade da documentação médica justificam a atracção que a Medicina tem exercido junto dos tradutores.

A seguir, distinguiremos diferentes tipos de textos médicos. Posteriormente, faremos uma reflexão acerca dos problemas que normalmente ocorrem durante a tradução de textos médicos e da atitude ideal do tradutor deste tipo de textos.

1.3.1. Tipos de texto médico

Os textos médicos podem ser encarados como uma variante da documentação científica e, por isso, devem observar as quatro normas atrás referidas: simplicidade, clareza, precisão e brevidade. Estas normas serão, no entanto, seguidas em maior ou menor grau consoante o tipo de redacção médica em causa. Os tipos de redacção médica diferem entre si pelo modo como abordam o tema, conforme o público-alvo e consoante o seu objectivo. Segundo Serrano (2004), podemos considerar os seguintes tipos:

- 1) Relatório de actividade.
- 2) Relatório de investigação.
- 3) Apresentação oral (porque, embora se trate de comunicação oral, requer uma preparação escrita).
- 4) Artigo de divulgação.
- 5) Artigo científico.
- 6) Artigo de revisão.
- 7) Tese.
- 8) Monografia.
- 9) Livro de consulta.
- 10) Livro de divulgação.
- 11) Manual didáctico.
- 12) Editorial.

Contudo, esta lista não é exaustiva, conforme assevera o autor, apenas retrata os tipos de documentos mais comuns durante o percurso profissional de quem se dedica a esta área. Não faz parte do âmbito deste trabalho descrever aprofundadamente os diferentes tipos de redacção médica. Não obstante, julgamos que é fundamental que o tradutor perceba de que tipo de texto médico se trata para fazer justiça às intenções do autor e respeitar as características essenciais do mesmo. Deste modo, segue-se uma breve descrição dos tipos de redacção médica considerados acima, que se baseia nas indicações fornecidas pelo autor referido.

1) Relatório de actividade

O relatório de actividade é um documento que relata, de forma sucinta, o trabalho realizado por um profissional, um serviço ou uma instituição, durante um determinado período de tempo. É composto por uma introdução, um texto central, uma conclusão e, opcionalmente, por anexos. O discurso utilizado na redacção de um relatório de actividade deve ser simples, claro, preciso e breve (Cf. *op. cit.*:30, 293-307).

2) Relatório de investigação

O relatório de investigação corresponde a uma descrição detalhada dos passos seguidos no planeamento e execução de uma investigação original. A estrutura de um relatório de investigação obedece a um sistema lógico internacional conhecido como IMRAD: Introdução, Materiais e Métodos, Resultados e Discussão. Estas quatro secções constituem, juntamente com o título, o resumo e as referências bibliográficas, os elementos obrigatórios deste tipo de documento. A Introdução indica o tema do trabalho, justifica a sua importância, apresenta a metodologia seguida e os objectivos pretendidos. Estes aspectos podem surgir separados por parágrafos, se a introdução for curta, ou organizados em capítulos, se a introdução for mais extensa. A Introdução redige-se no presente, quando nos referimos a conhecimentos pré-estabelecidos, e no passado, quando são indicados os métodos utilizados. A secção Materiais e Métodos tem como finalidade tornar reproduzíveis as experiências realizadas durante o processo de investigação. Por isso, deve conter uma descrição precisa e detalhada dos materiais e dos métodos usados, redigida no tempo passado. O capítulo dedicado aos resultados tem como função descrever os dados obtidos durante a investigação, de uma forma clara, simples e concisa. Este capítulo também deve ser redigido no tempo passado. Na secção da Discussão procede-se à recapitulação dos resultados mais relevantes e à apresentação das respectivas conclusões, de uma forma clara e explícita. Nesta secção domina o tempo presente. Por fim, o resumo deve ser breve, relatando apenas o essencial da investigação, e deve ser autónomo, ou seja, deve ser elaborado de forma a poder ser divulgado individualmente. O relatório de investigação pode ser complementado por quadros e figuras e por anexos. Para além disso, pode ainda conter uma dedicatória, uma epígrafe e uma página de agradecimentos. Por ser um dos documentos mais importantes, senão mesmo obrigatório, na vida profissional de todo e qualquer investigador e porque é possível aplicar as técnicas de estruturação, redacção e apresentação deste tipo de documento a outros tipos de documento, o relatório de investigação mereceu uma apresentação um pouco mais longa (Cf. *op. cit.*: 31, 67-119).

3) Apresentação oral

Para que uma apresentação oral ocorra de modo eficaz e credível, é aconselhável que seja previamente planeada e escrita. É por esta razão que o autor inclui a

apresentação oral na lista de tipos de redacção médica considerada. A comunicação verbal pode consistir na transmissão de conteúdos didácticos (aulas e conferências) ou na apresentação de resultados originais de investigação (jornadas e congressos). Os princípios que sustentam a apresentação escrita devem orientar a apresentação oral, embora com a necessária adaptação resultante das diferenças entre os tipos de registo. O autor reconhece que, durante uma apresentação oral, a clareza é um fim difícil de atingir e que a redundância característica da oralidade pode ser vantajosa para a assimilação da mensagem por parte da audiência. Por outro lado, considera que pode revelar-se útil ampliar o grau de simplicidade do discurso, explicando com maior precisão os conceitos mais significativos para a investigação, de forma a despertar a atenção do público não especializado (Cf. *op. cit.*: 30, 227-241).

4) Artigo de divulgação

O artigo de divulgação tem como finalidade a transmissão de informação médica a um público leigo na matéria tratada, pelo que a sua redacção deve atribuir uma maior importância à simplicidade e à clareza do texto, excluindo o uso de termos especializados (Cf. *op. cit.*: 30).

5) Artigo científico

Quando o relatório de investigação é bem sucedido, o passo seguinte é, geralmente, a sua publicação numa revista da especialidade. Com efeito, é a publicação que confere ao relatório de investigação o estatuto de artigo científico. A divulgação e a perenidade são as características distintivas do artigo científico. Para que a publicação seja viável, é necessário submeter o documento original a uma leitura objectiva, eliminando a informação supérflua ou redundante para a situação e reorganizando a informação restante, sem comprometer a clareza e a precisão do trabalho (Cf. *op. cit.*: 31, 181-226).

6) Artigo de revisão

Serrano define o artigo de revisão da seguinte forma: «trabalho escrito que condensa e actualiza o que de mais importante foi descoberto e dito sobre determinado

assunto, reunindo, analisando e avaliando a informação já publicada sobre esse assunto» (*op. cit.*:243). Esta tarefa é, regra geral, delegada a um especialista na matéria em questão, capaz de realizar uma selecção criteriosa dos estudos dignos de serem avaliados e comentados e conhecedor dos princípios e técnicas epidemiológicas e estatísticas. Este tipo de trabalho pode interessar quer a formandos de Medicina, quer a profissionais especializados em Medicina ou noutras áreas afins. Assim, torna-se necessário adaptar o discurso a esta realidade, «o que se traduz por um estilo narrativo expansivo e geral, muito claro nos conceitos que introduz e que abdica, às vezes sacrificando a precisão do pormenor, da terminologia excessivamente técnica» (*ibidem*: 250).

7) Tese

A tese é o documento que permite obter o grau académico de “Doutor”, através da avaliação da capacidade do autor de realizar uma investigação original autónoma. Independentemente do tema abordado e da estrutura adoptada, o estilo da tese deve pautar-se pela simplicidade, pela clareza, pela precisão e pela brevidade, evitando o uso de frases e parágrafos longos, de um discurso rebuscado e de ideias supérfluas (Cf. *ibidem*: 34, 271-291).

8) Monografia

As monografias são livros que contêm informação pormenorizada sobre o tema tratado e que recorrem a uma linguagem muito especializada. O público-alvo é constituído essencialmente pelos especialistas da área abordada na monografia. Estruturalmente, assemelha-se ao artigo de revisão, diferindo deste na extensão (Cf. *ibidem*: 36).

9) Livro de consulta

«A finalidade de um livro de consulta é fornecer ao leitor uma compilação, exaustiva e precisa, de informação sobre um determinado tema» (*ibidem*: 36). Exemplos de livros de consulta: enciclopédias e tratados.

10) Livro de divulgação

Tal como acontece com o artigo de divulgação, o livro de divulgação destina-se a transmitir conhecimentos médicos a leitores não especializados. Independentemente do tema tratado, a linguagem utilizada deve estar adaptada ao público em geral, evitando o uso de termos especializados, e existe uma maior liberdade discursiva, de forma a tornar a leitura mais agradável e compreensível (Cf. *ibidem*: 37).

11) Manual didáctico

Embora escrito por especialistas, o manual didáctico deve ser redigido a pensar nos formandos da área em questão. Convém, por isso, recorrer a uma linguagem mais simples e pouco especializada, mas clara, apresentando sempre as definições dos termos utilizados, e abordar os temas de uma forma mais abrangente, excluindo os pormenores excessivos (Cf. *ibidem*: 37).

12) Editorial

A redacção de um editorial é um privilégio reservado apenas a determinados profissionais, os quais Serrano apelida de «*autoridade na matéria*» (especialista que já publicou vários artigos originais sobre o tema em questão). O editorial distingue-se dos outros tipos de textos médicos, pois permite ao autor: «expressar opiniões pessoais [...], divulgar informação não original, interpretar subjectivamente os trabalhos de outros autores e especular sobre o assunto de uma forma formalmente não fundamentada» (*ibidem*: 38).

É certo que alguns tipos de redacção médica ficaram de fora desta enumeração (por exemplo, o artigo especial, a bula médica, a recensão crítica de um livro científico, etc). Contudo, e acreditando nas palavras do autor no qual nos apoiámos, estes são os principais. Insistimos na importância da diferenciação dos vários tipos de redacção médica, atendendo às suas características específicas, como factor de relevo para uma boa tradução.

1.3.2. Problemas da tradução médica

Como referimos anteriormente, a partir do que é dito em Nord (2005), os problemas de tradução existem independentemente do tradutor. Eles derivam das diferenças entre as línguas de dois sistemas culturais distintos, sendo, por isso, até um certo ponto, independentes do tipo de texto que é objecto de tradução. Existem, no entanto, alguns problemas de tradução mais frequentemente associados à tradução de textos médicos. De acordo com Wijdeveld (2010), por exemplo, os problemas mais comuns em tradução médica a partir do inglês dizem respeito aos seguintes aspectos:

- a) Terminologia.
- b) Conotação e registo.
- c) Convenções culturais relativas ao uso da língua.

a) Terminologia

Em relação à terminologia, Wijdeveld considera que encontrar o termo médico adequado pode constituir um obstáculo à tradução, especialmente quando existe mais do que uma opção. Isto significa que o tradutor terá de considerar o grau de conhecimento do público a que se destina o texto para poder fazer a sua escolha.

Outra característica da terminologia médica é o uso de abreviaturas. O autor chama a atenção para o facto de as abreviaturas convencionais não constituírem o verdadeiro problema, pois a consulta de um dicionário ou de outras fontes pode ajudar a resolvê-lo com relativa facilidade, mas sim as abreviaturas específicas de um dado autor que não sejam aceites e usadas na generalidade.

Por fim, o uso da eponímia é problemático, pois não é uniforme. É possível que o epónimo⁹ não tenha, na língua alvo, a mesma denotação que possui na língua de origem.

⁹ Kocourek (1991) define *epónimo* como sendo uma unidade lexical cuja fonte é um nome próprio e explica que a criação de termos eponímicos tem motivação metonímica, derivando essencialmente da relação que se estabelece entre descobridor e descoberta, entre inventor e invenção, entre lugar e produto, etc.

b) Conotação e registo

Esta questão remete para possíveis discrepâncias na conotação dos termos, conforme o tipo de situação comunicativa em que são usados. O mesmo termo médico pode possuir um determinado significado conotativo quando usado em textos de especialidade e adquirir outro quando utilizado num registo não especializado.

c) Convenções culturais relativas ao uso da língua

Wijdeveld menciona que as convenções culturais se reflectem quer na conotação dos termos, quer na forma de expressar as ideias, nomeadamente em termos da organização da informação. De certa forma, esta questão aparece relacionada com as normas do estilo científico. A título de exemplo, nos textos médicos ingleses encontramos frases longas, com muita informação, enquanto os mesmos textos em português privilegiam as frases curtas e uma maior repartição da informação.

Naturalmente, para além dos problemas que referimos atrás, notados por Wijdeveld, haverá ainda a considerar, como referimos no início deste ponto, outras questões relacionadas com as gramáticas das línguas em questão, que poderão constituir problemas gerais de tradução, estando, por isso, igualmente presentes num contexto de tradução de textos médicos.

1.3.3. O tradutor de textos médicos

Who Makes a Better Medical Translator: The Medically Knowledgeable Linguist or The Linguistically Knowledgeable Medical Professional?

O'Neill (1998), uma médica com formação linguística, tenta responder a esta pergunta que serve de título ao seu ensaio. A autora parte do princípio de que todos os profissionais médicos sabem usar a linguagem da Medicina, uma vez que partilham o mesmo conhecimento básico, embora seja evidente que se tornem proficientes no «*dialecto*»¹⁰ específico das suas áreas de especialidade. Na sua análise, são avaliados os

¹⁰ O termo *dialecto* é usado pela autora no sentido de *língua de especialidade*, isto é, o vocabulário específico de um dado domínio científico, como iremos verificar mais adiante.

prós e os contras de contratar um médico ou um linguista para realizar um trabalho de tradução.

A autora começa por alertar para a hipótese de um tradutor não especializado poder alterar ou omitir determinado jargão médico ou certas frases idiossincráticas que caracterizam a linguagem da Medicina pelo facto de lhe parecerem fora do comum no contexto da língua geral. Se o fizer, o tradutor estará a contribuir para a difícil compreensão do texto por parte dos especialistas na matéria. Pode, inclusive, debilitar a credibilidade do texto. Existem, por outro lado, determinados termos médicos que foram evoluindo ao longo dos séculos e que hoje carregam consigo muita informação implícita, o que escapa facilmente ao entendimento de um leigo. A tradução incorrecta desses termos pode conduzir o leitor do texto a conclusões erradas.

Por outro lado, O'Neill crê que é comum os médicos possuírem hábitos de escrita e de reflexão sobre o funcionamento da sua língua materna inferiores aos de um linguista. Isto é problemático, podendo, por exemplo, levar o tradutor médico a apegar-se ao termo estrangeiro em vez de buscar o equivalente na sua língua, o mesmo podendo verificar-se ao nível da construção de frases. A autora vai mais longe, afirmando que a aptidão para a tradução por parte dos médicos é algo limitada porque, embora compreendam de forma excelente os conceitos científicos, poderão faltar-lhes competências linguísticas e culturais.

O'Neill faz ainda o levantamento de algumas opiniões de proprietários e/ou funcionários de agências de tradução acerca deste assunto. Este estudo permite-lhe chegar às seguintes conclusões:

1) Em primeiro lugar, não é fácil descobrir profissionais da Medicina disponíveis, sendo que a maioria dispõe de poucas horas para se dedicar à tradução.

2) Em segundo lugar, é rara a tradução médica realizada por um especialista dessa área que não necessite de correcção linguística.

3) Em terceiro lugar, são igualmente raras as traduções realizadas por tradutores não médicos que não contenham erros de natureza científica.

4) Por último, por vezes, um só médico não é suficiente para realizar uma boa tradução, questão que se prende com o já mencionado facto de, muito frequentemente,

os médicos apenas se sentirem confortáveis com o «*dialecto*» específico da sua área de especialidade.

Assim, em geral, os inquiridos concordam que o trabalho em equipa beneficia o processo de tradução. O facto de o processo tradutivo se desenvolver com a contribuição de um tradutor com uma boa formação em Linguística, o que assegura a avaliação dos problemas de interpretação e produção de texto, e o acompanhamento de um especialista na área em questão, o que garante a compreensão dos conceitos e ideias que compõem a mensagem do texto traduzido, é, sem dúvida, uma mais-valia para a concretização de uma boa tradução de um texto especializado. O trabalho em equipa envolvendo profissionais de diferentes áreas ou a formação multidisciplinar do tradutor parece, então, ser condição necessária a uma boa tradução de um texto especializado.

1.3.4. Síntese

Como verificámos, existem diversos tipos de texto médico, mas todos eles devem obedecer, com maior ou menor rigor, aos princípios atrás enunciados: simplicidade, clareza, precisão e brevidade. Os tipos de redacção médica diferem entre si pelo modo como abordam o tema, conforme o público a que se destinam e consoante o seu objectivo, o que influencia o estilo do discurso, devendo este aspecto ser tido em conta pelo tradutor.

Os problemas de tradução mais frequentemente associados à tradução de textos médicos encontram-se relacionados com aspectos terminológicos, com questões de conotação e registo e com as convenções culturais relativas ao uso da língua. Para que estes obstáculos sejam mais facilmente ultrapassados, é altamente recomendável o trabalho em equipa envolvendo profissionais de diferentes áreas ou a formação multidisciplinar do tradutor, o que reforça o carácter pluridisciplinar da tradução de textos especializados.

1.4. Síntese Geral

Vimos, no subcapítulo 1.1., que a história da Tradução se escreve com a ajuda de autores importantes, nomeadamente Cícero, Horácio, S. Jerónimo, Dryden, Jakobson, entre outros. Estes autores têm em comum o facto de procurarem desenvolver

uma teoria da Tradução que permita aos tradutores alcançar a tradução perfeita. Contudo, quer seja devido às diferenças entre as línguas, quer às diferentes interpretações possíveis por parte dos tradutores, somos levados a crer que não existe um única tradução viável, mas sim que existem várias boas traduções. A qualidade da tradução depende das capacidades do tradutor para ultrapassar os problemas inerentes ao processo tradutivo, normalmente resultantes das discrepâncias entre os dois sistemas linguísticos e culturais com que se propõe trabalhar.

Demonstrámos igualmente o carácter polissémico do termo *tradução*, que pode designar: (i) o processo pelo qual se transpõe um termo ou um texto de uma língua para outra, (ii) o resultado desse processo, (iii) a disciplina que estuda esse processo e esse resultado e (iv) o ramo de actividade dos tradutores.

De seguida, no subcapítulo 1.2., concentrámo-nos na área da tradução científica e técnica e apresentámos algumas das publicações que explicitam no título *Tradução Científica e Técnica* mais relevantes na área desde os anos 60, de forma a comprovar o interesse recente mas cada vez maior que esta área tem despertado nos estudiosos da Tradução. Porém, no âmbito deste trabalho, julgámos ser necessário distinguir entre tradução científica e tradução técnica, pelo que consultámos a tabela de classificação desenvolvida pela UNESCO para a uniformização das nomenclaturas científicas e técnicas, o que nos permitiu compreender a tradução científica como sendo a tradução de documentação elaborada no âmbito das disciplinas inseridas nos campos da Matemática, Astronomia e Astrofísica, Física, Química, Ciências da Vida, Ciências da Terra e do Espaço, Ciências Agrárias e Ciências Médicas.

Se considerarmos a classificação da UNESCO supramencionada, concluímos que o texto científico é o texto redigido no âmbito das ciências puras. Contudo, numa outra perspectiva, para um texto ser considerado científico deve obedecer a determinadas regras que lhe vão conferir o seu grau de cientificidade e, conseqüentemente, de credibilidade, independentemente da área de conhecimento que lhe está associada. Nesta perspectiva, considera-se que um texto possui um carácter científico se transmitir a mensagem de forma clara, simples, breve e concisa.

A clareza e a concisão de um texto científico dependem, em larga escala, do uso adequado de termos especializados. No entanto, a evolução científica e a actualização da terminologia especializada não se processam a igual velocidade, nem é possível falar de uma utilização uniforme da terminologia especializada. Por isso, considerámos importante incluir uma breve discussão sobre a necessidade de harmonização,

normalização e actualização da terminologia científica, referindo o trabalho realizado por Cabré (1996) e Correia (1998). As autoras propõem a planificação das línguas como plataforma para a investigação, difusão, implantação, avaliação e actualização de terminologia normalizada, sendo que a criação e a aceitação de neologismos passaria a ser um procedimento consciente, realizado por uma equipa constituída por especialistas da área e por terminólogos com formação linguística. A aplicação das políticas linguísticas idealizadas pelas autoras no espaço lusófono permitiria a promoção da língua portuguesa como uma língua de ciência.

Tendo em consideração o âmbito deste trabalho, decidimos que era conveniente focarmo-nos na redacção médica. Assim, no subcapítulo 1.3., observámos que os tipos de redacção médica diferem entre si pelo modo como abordam o tema, conforme o público a que se destinam e consoante o seu objectivo, o que influencia o estilo do discurso. Não obstante, devem obedecer, com maior ou menor rigor, aos princípios anteriormente enunciados: simplicidade, clareza, brevidade e concisão. Apresentámos apenas os tipos de documentos médicos mais comuns, fornecendo uma breve descrição para cada um. Por fim, retomámos a questão sobre os problemas de tradução e mencionámos os que surgem mais frequentemente associados à tradução de textos médicos. Estes encontram-se, em grande parte, relacionados com aspectos terminológicos, com questões de conotação e registo e com as convenções culturais relativas ao uso da língua. Concluímos que a concretização de uma boa tradução de um texto especializado depende do trabalho realizado em equipa, com a contribuição de profissionais de diferentes áreas, de modo a assegurar a qualidade do texto produzido ao nível da forma e do conteúdo.

2. QUESTÕES TERMINOLÓGICAS DECORRENTES DA TRADUÇÃO DA OBRA

A tradução, científica ou outra, realiza a ligação entre dois (ou mais) idiomas, cada um com características próprias que podem criar obstáculos à transposição da mensagem original. Este capítulo, dedicado às questões terminológicas decorrentes da tradução de uma parte da obra *The Thalassaemia Syndromes*, pretende dar conta de algumas das dificuldades com que o tradutor deste tipo de texto se depara a nível léxico-semântico e léxico-sintáctico. A nossa intenção passa por focar os aspectos relevantes do ponto de vista da tradução dita científica e não por fazer uma listagem das semelhanças e das diferenças entre as línguas em questão: a portuguesa e a inglesa. Assim, nesta parte do trabalho, serão descritas e justificadas as escolhas efectuadas na tradução dos termos encontrados em *The Thalassaemia Syndromes*.

No subcapítulo 2.1., abordaremos a temática da tradução de terminologia numa perspectiva mais geral, definindo conceitos importantes, como *terminologia*, *língua de especialidade*, *termo* e *equivalência*, e enumerando os recursos utilizados durante a realização deste trabalho na pesquisa de equivalências terminológicas.

No ponto seguinte, destacamos algumas questões que dizem respeito à interferência de aspectos sintácticos na tradução de termos especializados

No subcapítulo 2.3., apresentamos alguns casos de sinonímia intralinguística e interlinguística e discutimos a forma como a existência de vários equivalentes influencia o processo tradutivo.

De seguida, tratamos da questão dos empréstimos ou estrangeirismos, tentando perceber qual a melhor opção: traduzir o termo ou manter a forma na língua de origem. Distinguímos três tipos de empréstimos – latinismos, helenismos e anglicismos –, para os quais fornecemos definições e exemplos. Trata-se de uma questão que tem gerado alguma polémica, principalmente no que concerne a importação de termos do inglês, pelo que considerámos importante incluir neste capítulo uma breve reflexão sobre o assunto.

Os falsos amigos constituem igualmente um obstáculo à tradução, tornando-se com frequência numa fonte de erros de tradução. Apresentamos, por isso, no subcapítulo 2.5., alguns exemplos que mostram o cuidado que o tradutor tem de ter e os perigos de uma tradução por correspondência directa.

A tradução de fraseologias pode, também, levantar dificuldades à tarefa do tradutor, obrigando a uma tradução por equivalência, como iremos ter oportunidade de verificar na última secção deste capítulo.

Conforme observámos no subcapítulo 1.3.1. deste trabalho, no qual apresentámos e descrevemos alguns tipos de redacção médica, o tradutor deve ter em atenção as características específicas do tipo de texto que vai traduzir, de modo a reproduzir o texto original da forma mais fiel possível. O texto traduzido no âmbito do presente projecto de tradução foi retirado de uma obra monográfica, que, como vimos, contém informação pormenorizada sobre um determinado assunto e recorre a uma linguagem muito especializada. Por isso, durante a tradução do texto, optámos pelo recurso a termos muito especializados, atribuindo uma maior importância à clareza e precisão do texto.

2.1. Terminologia e línguas de especialidade

Como já mencionámos anteriormente neste trabalho, os projectos e as políticas de planificação linguística, que concorrem para a harmonização e difusão do conhecimento das línguas, incluem a normalização da terminologia. Segundo Fernandes, Antunes e Correia (2007: 1), «o modo como se estabelece a comunicação entre especialistas de um determinado domínio, ou entre especialistas e não especialistas, tem um papel decisivo na veiculação e eficácia de uma linguagem de especialidade».

Terminologia é um termo polissémico, sendo abordado pelos especialistas sob diferentes ópticas. No âmbito deste projecto, *terminologia* interessa-nos enquanto «um subsistema constituído por um léxico especializado que integra o sistema geral da língua, sendo este subsistema um reflexo da organização cognitiva e conceptual de áreas científicas, um meio de expressão e de comunicação de conhecimentos especializados» (Contente 2008:29). *Terminologia* define-se, desta forma, como um conjunto de termos que formam o vocabulário específico de uma língua de especialidade e que se integram no funcionamento da língua geral.

Também o conceito de *língua de especialidade* (ou *língua especializada*) tem sido objecto de várias propostas de definição. Não nos convém fazer uma análise exaustiva deste conceito, mas antes simplificar. Citamos, por isso, a explicação

apresentada em Contente (2008: 34), que nos parece suficientemente precisa e concisa, tendo em conta o âmbito deste trabalho:

A língua especializada é um subsistema autónomo que tem como objectivo a transmissão de conhecimentos especializados, em situações de comunicação (escritas ou orais) relativas a grupos socioprofissionais.

A língua de especialidade pode ser observada e analisada nas perspectivas específicas dos níveis linguísticos: fónico, morfossintáctico, sintáctico, lexical e textual. A componente lexical da língua de especialidade compreende as unidades lexicais especializadas, os termos e as unidades lexicais da língua geral. Uma língua especializada não se reduz a uma terminologia; as denominações especializadas (os termos) compreendem símbolos não linguísticos, mobilizando todos os recursos de uma língua natural.

Deduzimos, então, que a cada área de conhecimento corresponde uma língua de especialidade. Quanto mais especializada for a área em questão, mais restrito é o seu vocabulário específico. Não obstante, existem determinadas “zonas” de vocabulário comuns a várias áreas. Para além disso, as línguas de especialidade participam em alguns aspectos da língua geral. Distinguem-se dela, no entanto, segundo alguns autores (como Wimmer 1982:17 *apud* Contente 2008: 33), através das seguintes características:

- 1) Maior precisão.
- 2) Univocidade denominativa.
- 3) Maior economia.
- 4) Relação matéria/objecto.

Contente (2008) considera que o *termo*, ou *unidade terminológica*, é composto pela *denominação*, a forma externa, e pelo *conceito*, o significado. Segundo a autora, numa língua de especialidade, para um dado termo, existe apenas uma denominação correspondente a um conceito, estabelecendo-se assim uma relação monorreferencial. Um conceito pode ser representado por uma denominação simples ou complexa, sem que essa relação deixe de ser unívoca. Pode-se dizer que o termo é uma denominação especializada, isto é, trata-se de uma unidade lexical adstrita a um determinado domínio do saber. Relativamente a esta questão, é importante realçar que, como referimos atrás, muitos termos não são exclusivos de um único domínio científico, sendo que «há uma grande proximidade entre as polissemias de uma mesma forma em diferentes domínios;

são, por isso, designados de *termos multidomínios*» (*ibidem*: 38). A terminologia pura e delimitada é, portanto, neste sentido, uma ilusão, dado que o empréstimo de termos entre as ciências é uma realidade.

Sob a perspectiva de Correia (2005a), «os termos são, acima de tudo **unidades lexicais de facto**, que têm a particularidade de ocorrer em discursos especializados, assumindo neles significações específicas e podendo, em consequência, denominar conceitos científicos e/ou técnicos» (*op. cit.*: 74). Devemos, então, ter em consideração que os termos não ocorrem isoladamente, antes surgem combinados com outras unidades do discurso, ocorrendo em frases onde desempenham determinadas funções. A autora atenta ainda para o facto de as unidades lexicais especializadas surgirem em discursos sujeitos a variações (no tempo, no espaço, na sociedade), estando, por isso, sujeitos a uma análise que tem em linha de conta as circunstâncias da produção discursiva (níveis de especialização, público-alvo, objectivos da comunicação, etc.).

No que respeita à Medicina, que compreende uma variedade de disciplinas dotadas de uma dinâmica conceptual independente, a interdisciplinaridade que caracteriza a ciência fomenta a circulação dos conceitos, propícia à contaminação semântica, o que pode originar fenómenos de polissemia e de ambiguidade. Em consequência da evolução do conhecimento, devido a novas pesquisas e a novas descobertas, é também frequente surgirem novos conceitos ou dar-se a redefinição de conceitos pré-existentes. Contente (2008) designa este fenómeno por «*denominação terminocriativa*», considerando que a criação terminológica é, regra geral, motivada. A fixação da denominação e do conceito de um dado termo depende do consenso entre os especialistas do domínio em que esse termo se insere.

2.1.1. A tradução de termos especializados e o conceito de equivalência terminológica

A partir de exemplos do texto traduzido no âmbito do presente trabalho, podemos observar como se processa a tradução de termos especializados.

Procedendo à leitura do 1º Capítulo, que relata a história da talassémia, reparamos que esta é uma doença à qual têm sido atribuídos diversos nomes. Conforme a história do estudo da talassémia vai evoluindo, vão surgindo as várias denominações que a doença adquiriu ao longo dos tempos e consoante a sua localização geográfica.

A primeira descrição clínica da talassémia é atribuída a Thomas Cooley, o que motivou a formação de uma unidade terminológica através de eponímia: *Cooley's anaemia* (TP¹¹, Cap.1, p.9, fig.1.5). A tradução deste termo não ofereceu dúvidas, uma vez que a denominação equivalente – *anemia de Cooley* (TC, Cap.1, p.13, fig.1.5) – ainda é reconhecida nos dias de hoje, embora seja menos utilizada do que o termo alternativo *talassémia-β maior (major)*.

Ao aceitarmos a formação terminológica como um processo criativo, assumimos que a tarefa do tradutor não se esgota na procura de um equivalente adequado, antes se completa com o acto de (re)criar novos termos. Em *Why 'thalassaemia'?* (Cap.1, pp.9-10), Weatherall descreve a formação do termo *thalassaemia*, com motivação erudita a partir de formante grego: *thalassa-* (do grego *θαλασσα*, que significa *mar*) + *-haema* (do grego *ηαεμα*, que significa *sangue*). Os puristas preferiam *thalassanaemia*: *thalassa-* (*idem*) + *-anaemia* (do grego *αναιμα*, que significa *falta de sangue*). No primeiro caso, o equivalente é *talassémia*. Em relação ao segundo caso, tivemos a curiosidade de observar qual seria a denominação portuguesa se tivesse sido este o termo a subsistir e apelámos à criatividade, partindo da morfologia do português: seguindo a lógica dos puristas (*talassa-* (*idem*) + *-anemia* (*idem*)), formámos o termo *talassanemia*.

A tradução de terminologia manifesta-se como uma operação complexa e antagónica, já que, por vezes, a melhor opção passa por não traduzir. A título de exemplo, no texto original surgem algumas nomenclaturas que não estão na língua inglesa. Considerámos que não fazia sentido traduzir para a língua portuguesa as nomenclaturas que os autores não transpuseram para a língua inglesa. Mantivemos, portanto, nestes casos, as designações em latim e a terminologia italiana, traduzindo apenas os comentários que normalmente seguem os termos. Por exemplo, mantivemos o termo italiano *La Malattia di Rieti–Greppi–Micheli* e traduzimos apenas a descrição que o acompanha (assim, «*haemolytic jaundice with decreased red-cell fragility*» (TP, Cap.1, p.10) foi traduzido para «icterícia hemolítica com fragilidade reduzida dos eritrócitos» (TC, Cap.1, p.15)).

Admitimos que o propósito do subcapítulo *Consolidation of genetic data from the USA and Europe* (TP, Cap.1, pp.11-13) era o de apresentar e comparar algumas nomenclaturas referentes às talassémias utilizadas em diferentes línguas, o que parece

¹¹ Iremos usar, ao longo deste trabalho, as siglas TP e TC para designar *Texto de Partida* e *Texto de Chegada*, respectivamente.

ser confirmado pelo facto de as encontrarmos associadas aos nomes dos especialistas que as inventaram e de estarem assinaladas entre aspas¹² no texto. Desta forma, os termos *thalassaemia minor*, *thalassaemia major*, *leptocytosis*, *anaemia microcitica costituzionale*, *microcytemia* e *talassemia mínima* foram mantidos na forma original. Compreendemos que *microcytemia*, *anaemia microcitica costituzionale*, *talassemia minima* e *thalassaemia minor* se incluem na categoria da talassémia menor (*minor*) e que *leptocytosis* é uma doença subjacente tanto à talassémia maior (*major*) como à talassémia menor (*minor*). Com efeito, no nosso entender, a heterogeneidade das talassémias é proporcional à heterogeneidade das suas nomenclaturas, o que pode constituir um desafio para o tradutor com poucos conhecimentos na matéria.

Resumindo, na tradução de termos especializados, tal como na tradução em geral, a transferência de uma língua para a outra pode processar-se das seguintes formas: centrar-se na procura de um equivalente adequado, obrigar à (re)criação de novos termos ou passar, inclusive, pela manutenção do termo estrangeiro. Este processo implica uma avaliação da situação e uma decisão ponderada por parte de quem traduz, envolvendo questões que transcendem, por vezes, as competências do tradutor por implicarem conhecimentos especializados da área em que o texto se inscreve.

A terminologia, como já verificámos, é um instrumento de comunicação e de transferência do conhecimento científico entre especialistas numa ou em mais línguas, processo necessariamente transparente e livre de ambiguidades. Assim, a tradução de textos especializados envolve necessariamente a pesquisa de equivalências entre termos de duas línguas diferentes.

Idealmente, a equivalência deve estabelecer-se através do conceito e não do termo, com a plena concordância entre os elementos a nível linguístico, social, cognitivo, cultural, formal, etc. Contudo, tal como observa Manuelito (2005), cada língua efectua a classificação conceptual da realidade de um modo diferente, sendo que é frequente encontrar uma denominação correspondente a um conceito da língua de chegada que comporta um maior ou menor número de aspectos do que a denominação correspondente da língua de partida. Em Medicina, a diferença conceptual é reduzida devido à internacionalização da comunicação científica. A equivalência a nível semântico é o aspecto mais importante na tradução da língua de especialidade da Medicina.

¹² Preferimos usar a formatação em itálico para sublinhar os termos ou expressões pretendidas, relegando as aspas para as citações.

São raros os casos de equivalência total, em que os equivalentes fruem de uma *fidelidade semântica completa* (Cf. Kocourek 1991) e apresentam uma grande semelhança a nível gráfico e fónico. Os casos encontrados no texto de partida (Cf. Tabela 1) justificam-se pelo facto de tanto a língua portuguesa como a língua inglesa recorrerem frequentemente a termos de formação greco-latina.

Nas situações em que a equivalência é parcial, as marcas distintivas devem ser devidamente explicitadas através de procedimentos adicionais à transposição dos termos, que incluam comentários esclarecedores das diferenças quer denominativas quer conceptuais nas duas línguas. Esses procedimentos adicionais tomam, geralmente, a forma de notas do tradutor, que aparecem em rodapé ou no final do texto. Por considerarmos que o emprego da nota do tradutor distrai o leitor do texto e quebra a fluidez do discurso, optámos pela elaboração de um glossário bilingue, incluído no final do trabalho. O glossário fornece a explicação dos termos transpostos para a língua portuguesa mais relevantes na área da talassémia. A apreensão dos conceitos é facilitada pela leitura do texto, uma vez que os autores vão diluindo a informação no texto.

Tabela 1. Alguns casos de *fidelidade semântica completa* entre equivalentes.

INGLÊS	PORTUGUÊS
Adenine (Cap.3, p.125)	Adenina (Cap.3, p.127)
Alanine (Cap.1, p.22)	Alanina (Cap.1, p.38)
Anaemia (Cap.1, p.3)	Anemia (Cap.1, p.3)
Asthenia (Cap.1, p.4)	Astenia (Cap.1, p.5)
Chromosome (Cap.1, p.14)	Cromossoma (Cap.1, p.
Cytidine (Cap.3, p.125)	Cítidina (Cap.3, p.127)
Enzyme (Cap.1, p.15)	Enzima (Cap.1, p.24)
Guanine (Cap.3, p.125)	Guanina (Cap.3, p.127)
Glycine (Cap.1, p.22)	Glicina (Cap.1, p.38)
Haemoglobin (Cap.1, p.3)	Hemoglobina (Cap.1, p.3)
Syndrome (Cap.1, p.3)	Síndrome (Cap.1, p.7)
Thimine (Cap.3, p.125)	Timina (Cap.3, p.127)

Por fim, a questão da (in)traduzibilidade já não se coloca. Embora muitas palavras, tomadas isoladamente, não possam ser traduzidas de forma satisfatória, todas as frases são passíveis de o ser. Efectivamente, «nas situações em que não é possível encontrar na língua de chegada uma unidade neológica simples adequada, os tradutores e os terminólogos recorrem normalmente a paráfrases explicativas e a glosas contextuais, sendo ainda usual socorrerem-se de empréstimos ou mesmo de decalques procedentes da língua de partida» (Manuelito 2005:453).

2.1.2. Recursos disponíveis para a tradução de termos especializados

O primeiro cuidado a ter quando se faz pesquisa em tradução é confirmar se os textos que consultamos, para além de fidedignos, estão escritos na variedade linguística pretendida. De facto, a língua portuguesa, em virtude de factores históricos e culturais¹³, apresenta mais do que uma variedade linguística nacional. Durante a tradução dos termos do texto de partida, uma das dificuldades inerentes à descoberta de equivalentes na variedade falada em Portugal foi o confronto constante com formas do português do Brasil. O português europeu difere do português do Brasil em vários níveis, mas não o suficiente para impedir a compreensão e a comunicação entre os falantes das duas variedades. Porém, no que respeita à tradução, essas diferenças podem criar uma certa confusão, principalmente quando está em causa a tradução de termos especializados. Este cuidado é necessário durante a consulta quer de dicionários, enciclopédias e outras obras, quer de sítios na Internet.

Para a concretização da tradução terminológica, foram examinados textos de obras utilizadas no ensino universitário nos domínios da Genética, da Hematologia, da Imunologia, da Bioquímica e da Biologia Celular e Molecular¹⁴ e recorreu-se, como não podia deixar de ser, a dicionários e enciclopédias especializados, que constituem ferramentas imprescindíveis para o tradutor. Contudo, numa área dinâmica como a da Medicina, os termos emergentes nem sempre estão incluídos nos dicionários. É aqui que a Internet surge como fonte global de informação.

¹³ «Em línguas com larga história de expansão mundial e de mobilidade dos seus falantes nativos, observa-se a existência de variedades que se vão progressivamente fixando e autonomizando, até ser possível caracterizá-las como variedades locais ou mesmo nacionais» (Faria 2003:34). Nesta perspectiva, podemos distinguir a variedade europeia, a variedade brasileira e as variedades dos países africanos de língua oficial portuguesa.

¹⁴ Cf. a secção de Bibliografia do Domínio no final deste trabalho.

A Internet serve de fonte de informação para a desambiguação do uso de determinados termos e para a definição de termos menos comuns, sendo um espaço onde facilmente se verificam tendências e se esclarecem dúvidas linguísticas, como sucede com o sítio *Ciberdúvidas da Língua Portuguesa*. Por outro lado, já existem versões digitalizadas de dicionários especializados, bem como alguns glossários temáticos, revistas especializadas, repositórios e bibliotecas digitais, o que facilita a pesquisa e a contextualização terminológicas. São exemplos:

- <http://www.infopedia.pt/termos-medicos/>
Infopédia – Dicionário de Termos Médicos da Porto Editora
- <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt>
Médicos de Portugal, versão digitalizada do Dicionário Médico da Climepsi
- <http://iate.europa.eu/>
Iate, Base de Dados Terminológica da União Europeia
- <http://www.manualmerck.net/>
Manual Merck, Biblioteca Médica online
- <http://www.actamedicaportuguesa.com/>
Acta Médica Portuguesa, revista científica da Ordem dos Médicos
- <http://www.rcaap.pt/>
RCAAP – Repositório Científico de Acesso Aberto de Portugal

Os sítios acima mencionados gozam da vantagem de integrarem terminologia médica em português europeu.

A pesquisa por nós elaborada abrangeu igualmente sítios da Internet com conteúdo especializado em língua inglesa¹⁵, de modo a constituir-se um *corpus* bilingue comparativo por junção de textos de temática semelhante.

¹⁵ Cf. a secção de Sitologia no final deste trabalho.

A localização das páginas com informação de interesse pode ser efectuada através do recurso a motores de pesquisa, como o *Google* e o *Yahoo*. Inserindo uma ou várias palavras-chave ou até mesmo um excerto de um texto na página inicial do *Google* (o motor de pesquisa utilizado neste trabalho), o sistema irá seleccionar e apresentar uma lista das entradas relevantes.

Por vezes, as explicações encontradas não são suficientemente esclarecedoras ou podemos até não conseguir aceder à informação pretendida. Nos casos de dúvida ou de ausência de informação, a discussão com especialistas é uma mais-valia, pois são eles os mais aptos para avaliar o grau de transparência e adequação de uma denominação ao nível da informação especializada contida na mesma. Dada a escassa existência de literatura científica em língua portuguesa sobre talassémia, a temática deste projecto de tradução, optámos por socorrer-nos dos conhecimentos de um profissional da área, que acompanhou o processo de tradução deste trabalho. Aproveitamos para relembrar que o projecto de tradução que se apresenta é fruto da colaboração entre pessoas ligadas às áreas da Linguística, da Tradução e da Medicina, o que vem reforçar o carácter interdisciplinar da Tradução.

Como já vimos, as línguas de especialidade são instrumentos de comunicação de conhecimentos especializados entre profissionais e a terminologia é o seu elemento mais importante. Esta ideia surge salientada em Cabré (1996), que insiste na necessidade da utilização de uma terminologia estandardizada por esta favorecer a eficácia da comunicação especializada. Respeitando este juízo, orientámos a nossa tarefa para a procura de traduções já realizadas e de termos já traduzidos, o que constituiu uma tarefa difícil e morosa, numa tentativa de uniformizar a terminologia da área da talassémia. Após descoberto o termo adequado, o mesmo é mantido ao longo do texto, assegurando-se, desta forma, a coerência inter e intratextual.

2.1.3. Síntese

Nesta secção do trabalho, foi referido que a terminologia é um aspecto muito importante no que concerne a comunicação científica e que cada domínio científico possui vocabulário específico, isto é, uma língua de especialidade, o que facilita e agiliza a comunicação a vários níveis. Assim, na tradução de termos especializados, para que a comunicação científica se processe nestes parâmetros, o tradutor deve

ponderar bem as escolhas que faz: utilizar um equivalente adequado, (re)criar novos termos ou até mesmo não traduzir, mantendo o termo estrangeiro.

No que respeita à procura de um equivalente adequado, deve-se ter em consideração que, idealmente, a equivalência deve estabelecer-se através do conceito. No caso particular da Medicina, a diferença conceptual é reduzida devido à internacionalização da comunicação científica. Na tradução da língua de especialidade da Medicina, o conteúdo semântico é o que desempenha o papel mais importante, pois o essencial é transmitir a mensagem. Perante a inexistência de um equivalente adequado, quem traduz tem a possibilidade de recorrer a empréstimos ou estrangeirismos, decalques, paráfrases explicativas ou glosas contextuais. Neste projecto, considerámos útil acrescentar um glossário bilingue na parte final do trabalho.

Chamámos a atenção para a existência de diferenças entre a terminologia em português europeu e em português do Brasil. Devido a estas diferenças, durante a pesquisa de equivalências terminológicas, o tradutor deve sempre confirmar as suas fontes, quer estas sejam de papel ou electrónicas. Para além da consulta de obras importantes relacionadas com a área em questão, de dicionários temáticos e de enciclopédias especializadas, o recurso à Internet é muito importante, sobretudo quando a temática do trabalho a realizar se inscreve numa área caracterizada por uma dinâmica conceptual e terminológica, como é o caso da Medicina. Por outro lado, o trabalho em equipa com profissionais da área revela-se imprescindível, visto que são eles que possuem o conhecimento científico que permite assegurar uma tradução adequada e de qualidade. Por isso, o presente projecto de tradução é fruto da colaboração entre pessoas ligadas às áreas da Linguística, da Tradução e da Medicina, o que evidencia o carácter interdisciplinar da Tradução.

2.2. A tradução de termos especializados complexos e a gramática das línguas

Uma questão importante que decorre do levantamento de dados efectuado no âmbito deste trabalho diz respeito à interferência de aspectos sintácticos na tradução de termos especializados com uma estrutura interna complexa, nomeadamente: a ordem de palavras e aspectos de natureza estrutural.

2.2.1. A ordem de palavras no interior de termos complexos

Na língua de especialidade da Medicina, é possível encontrarmos denominações complexas que incluem, para além de item lexical, outro tipo de elementos na sua formação. As denominações deste tipo são designadas por *unidades braquigráficas*¹⁶. Esta situação aparece ilustrada nos seguintes exemplos, em que apresentamos excertos do texto de partida (a)) seguidos da tradução que propusemos (b)):

Exemplo 1

a) «In fetal life the **α -chain** and **γ -chain** loci are active and produce HbF. Later, **γ chains** are replaced by **β and δ chains**, which, on combination with **α chains**, form Hbs A and A₂» (TP, Cap. 1, p.15).

b) «Na vida fetal, os *loci* da **cadeia- α** e da **cadeia- γ** estão activos e produzem Hb F. Mais tarde, as **cadeias- γ** são substituídas pelas **cadeias- β** e **- δ** que, em combinação com as **cadeias- α** formam as Hbs A e A₂» (TC, Cap.1, p.24).

Exemplo 2

a) «By analogy with the haemoglobin Lepore it was suggested that the **$\gamma\beta$ chain** had arisen by unequal crossing over between misaligned chromosomes, such that the DNA coding for the **N-terminal** part of the **^A γ gene** had become fused to that coding for the **C-terminal** end of the **β gene**» (TP, Cap.1, p. 23).

b) «Por analogia com a hemoglobina Lepore, sugeriu-se que a **cadeia- $\gamma\beta$** seria o resultado de uma recombinação (*crossing over*) desigual entre cromossomas degenerados, de tal modo que o ADN que codifica para a parte **terminal-N** do **gene-^A γ** se teria recombinado com o que codifica para a extremidade **terminal-C** do **gene- β** » (TC, Cap.1, p.38).

¹⁶ *Braqui-* tem origem na língua grega e significa *breve, conciso, curto*. As unidades braquigráficas podem assumir diferentes formas, podendo ser «compostas por letras, por números ou por símbolos especiais (não-alfanuméricos), formadas por diferentes combinatórias desses elementos ou por meio do agrupamento de uma unidade linguística plenamente articulada com elementos braquigráficos» (Kocourek 1991:158).

Exemplo 3

a) « There are two main varieties of β thalassaemia, β^0 thalassaemia, in which no β globin is produced, and β^+ thalassaemia, in which some β globin is produced, but less than normal» (TP, Cap.3, p.124).

b) «Existem duas grandes variedades de **talassémia- β** : a **talassémia- β^0** , sem produção de **globina- β** , e a **talassémia- β^+** , com alguma produção de **globina- β** , mas menos do que o normal» (TC, Cap.3, p.125).

As unidades braquigráficas presentes nos exemplos demonstrados são formadas por elementos de vários tipos: caracteres do alfabeto romano (N, C), caracteres do alfabeto grego (α , β , δ , γ), números (0) e símbolos não-alfanuméricos (+). Alguns destes elementos são, na realidade, formas abreviadas. Vejamos:

- *Terminal-N* é a forma abreviada de *terminal-amina*.
- *Terminal-C* é a forma abreviada de *terminal-carboxílico*.
- *Cadeia- α* e *talassémia- α* são as formas abreviadas de *cadeia-alfa* e *talassémia-alfa*, respectivamente.
- *Cadeia- β* e *talassémia- β* são as formas abreviadas de *cadeia-beta* e *talassémia-beta*, respectivamente.

Todos os elementos braquigráficos apresentados têm uma função atributiva, comportando-se como adjetivos, pois atribuem determinadas propriedades ao elemento nominal ao qual surgem ligados, tornando a sua referência mais específica. Por outras palavras, existe um conjunto pré-estabelecido de informações implícitas sobre um dado conceito (características, localização, etc) subjacente a cada elemento braquigráfico. Recorrendo a este processo, é possível codificar uma grande quantidade de informação de uma forma breve, rápida e precisa.

Admitindo que o comportamento sintático e semântico dos elementos braquigráficos que ocorrem no interior de termos complexos é muito semelhante ao dos adjetivos atributivos, acreditamos que ambos devem ocupar a mesma posição em relação ao nome que qualificam. Em inglês, os adjetivos surgem, habitualmente, em

posição pré-nominal¹⁷. De facto, é essa igualmente a posição ocupada pelos elementos braquigráficos, como demonstramos nos exemplos transcritos do texto traduzido no âmbito deste trabalho. Em contrapartida, o português admite adjectivos quer em posição pré-nominal, quer em posição pós-nominal. A consulta de Mateus *et al.* (2003) permite verificar que a posição pré-nominal do adjectivo está normalmente associada a uma leitura subjectiva, enquanto a posição pós-nominal oferece uma leitura objectiva, mais restritiva e especificadora. Mateus *et al.* (2003) referem directamente os adjectivos técnicos (neste caso, seria mais correcto denominá-los *especializados*) e de tipo classificatório, explicando que estes assumem sempre uma posição pós-nominal (por exemplo, «um triângulo equilátero/*um equilátero triângulo», «a mulher portuguesa/*a portuguesa mulher» (*op. cit.*: 379)). Considerando que os elementos braquigráficos se inserem nas categorias referidas por Mateus *et al.* (2003), podemos afirmar que, em português, a sua posição mais adequada é a posição pós-nominal (o que já acontece em alguns casos, por exemplo, «linfotoxina-alfa» e «célula NK»).

No entanto, na pesquisa efectuada durante o processo de tradução relativamente a textos do género em língua portuguesa, constatámos que este tipo de elementos surge frequentemente em posição pré-nominal, o que se deve, provavelmente, à enorme influência da língua inglesa, que conduz a uma tradução directa do termo. Contudo, ao traduzirmos, optámos por transferir os elementos braquigráficos para a posição pós-nominal (Cf. exemplos (1b), (2b) e (3b)), pelas razões mencionadas atrás, uma vez que, a nosso ver, o processo de tradução envolve, necessariamente, uma adaptação à gramática da língua de chegada¹⁸.

Uma outra questão relacionada com a tradução das unidades braquigráficas diz respeito ao uso do hífen. Reexaminando os exemplos (1a), (2a) e (3a) apresentados atrás, verificamos que o uso do hífen não é regular no texto de partida. Na tradução destas unidades para o português, resolvemos uniformizar o uso do hífen e, assim, reforçar graficamente a ligação entre o elemento braquigráfico e o item lexical com o qual esse elemento se relaciona, como acontece com alguns termos já fixados da língua

¹⁷ Excluem-se, por não serem relevantes para este caso, as posições pós-verbal e pós-adverbial.

¹⁸ Estamos cientes de que esta opção de tradução é controversa, visto que nem todos os autores consideram a unidade braquigráfica como um elemento classificatório, isto é, que contém em si informação específica sobre o nome com o qual se relaciona, mas somente como um prefixo da designação química, que diferencia itens lexicais semelhantes sem, contudo, explicitar nenhuma informação acerca dos mesmos. Nesta perspectiva, assume-se que a unidade braquigráfica surge em posição pré-nominal, de acordo com as normas instituídas pela IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), a organização responsável pela uniformização das nomenclaturas químicas.

portuguesa (por exemplo, «alfa-fetoproteína» ou « α -fetoproteína», «beta-caroteno» ou « β -caroteno»¹⁹).

2.2.2. Alterações estruturais na tradução de termos complexos

Outra situação de interferência de aspectos sintáticos na tradução de termos complexos observada durante o processo tradutivo realizado no âmbito do presente trabalho (resultado, por um lado, do confronto com textos semelhantes e, por outro lado, do aconselhamento de um profissional da área) prende-se com a alteração estrutural de determinados sintagmas nominais. Em inglês, os termos nominais complexos podem ser constituídos por dois nomes justapostos, sendo o primeiro o que equivale ao tradicionalmente designado complemento determinativo²⁰: «*sickle-cell gene*», «*thalassaemia gene*», « *β -thalassaemia gene*». Em português, o complemento determinativo realiza-se através de um sintagma preposicional (iniciado pela preposição *de*) em posição pós-nominal, possibilitando as seguintes traduções: «gene da drepanocitose», «gene da talassémia», «gene da talassémia- β ». A preposição *de* pode veicular valores semânticos, como, por exemplo, posse, matéria, causa, meio, etc. Nestes casos, está em questão o valor de causa, sendo que as traduções acima transcritas deixam transparecer que o gene defeituoso é a causa da doença. Contudo, não é o gene defeituoso que causa a doença, mas sim a hemoglobina defeituosa que esse gene codifica. Assim, na língua de especialidade da Medicina, é frequente que sintagmas deste tipo sejam constituídos por um nome e por uma oração relativa restritiva, visto que permite uma maior explicitação da informação, o que justifica a nossa proposta de tradução. Seguem-se dois exemplos:

¹⁹ Se analisarmos estes casos de forma semelhante aos casos de « *α -chain*» e « *β -thalassaemia*», então assumimos que «fetoproteína-alfa» ou «fetoproteína- α » e «caroteno-beta» ou «caroteno- β » são as traduções mais adequadas em relação à gramática da língua portuguesa.

²⁰ Os chamados complementos determinativos são constituintes que, embora não correspondam a argumentos, ocupam a posição de complemento: «(...) mesmo os nomes comuns que não são predicadores semânticos podem vir acompanhados de constituintes que não só ocupam posições de complemento como têm em comum com os argumentos nominais o restringirem o conceito designado pelo nome; daí a designação tradicional de ‘complementos determinativos’» (Mateus *et al.* 2003:330).

Exemplo 4

a) «This critically important observation suggested that the action of the **thalassaemia gene** was to *reduce* the amount of HbA relative to HbS, i.e. there was ‘interaction’ between the two genes» (TP, Cap.1, p.16).

b) «Esta observação criticamente importante sugeria que o papel do **gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos** seria o de *reduzir* a quantidade de Hb A relativamente à de Hb S, isto é, denunciava a *interacção* entre os dois genes» (TC, Cap.1, p.25).

Exemplo 5

a) «In an individual who has inherited the **sickle-cell gene** from one parent and a **β -thalassaemia gene** (β^T) from the other (β^T/β^S) this pattern changes» (TP, Cap.3, p.127).

b) «Um indivíduo que tenha herdado o **gene que codifica para a hemoglobina dos drepanócitos** de um progenitor e o **gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- β** (β^T) do outro progenitor (β^T/β^S) vê este padrão alterado.» (TC, Cap.3, p.133).

De facto, as orações relativas restritivas têm um comportamento sintáctico e semântico semelhante ao dos complementos determinativos e ao dos adjectivos atributivos, pois «contribuem para a construção referencial da expressão nominal» (Mateus *et al.* 2003:655). Não podem ser separadas do antecedente por pausas (representadas graficamente por vírgulas), pois dessa situação resultaria um significado diferente. Assim, nos casos ilustrados acima, optámos pelo uso de orações relativas restritivas, de forma a respeitar o valor referencial da expressão nominal e a explicitar a informação que esta contém.

2.2.3. Síntese

Destacámos, nesta secção, algumas questões que dizem respeito à interferência de aspectos sintácticos na tradução de termos especializados complexos. Primeiro, discutimos a ordem pela qual devem surgir, na tradução para o português, os elementos que compõem os termos complexos que contêm as unidades braquigráficas. Considerámos que o elemento braquigráfico, cujo papel, em termos sintácticos e semânticos, é muito semelhante ao de um adjectivo atributivo, deve assumir, na língua portuguesa, uma posição pós-nominal e não, como em inglês, pré-nominal. De seguida, justificámos a nossa opção de traduzir certos termos complexos do inglês por expressões nominais que incluem orações relativas, que permitem uma maior explicitação da informação.

2.3. Sinonímia terminológica

Contente (2008) dedica uma parte do seu trabalho ao estudo da *sinonímia terminológica*. Referenciando vários outros estudos, a autora conclui que a sinonímia terminológica se baseia nas características da sinonímia da língua geral. Assim, existe sinonímia quando dois ou mais termos designam um mesmo conceito. A autora expressa ainda a necessidade de distinguir os verdadeiros sinónimos dos parassinónimos, que são unidades lexicais com uma significação aproximada, mas diferente. De facto, como refere a autora, «a sinonímia lexical entre termos ou sinonímia terminológica tem por objectivo os sinónimos terminológicos ou termos de uma série sinonímica formalmente diferentes, mas com a mesma significação, constituindo um *campo semântico comum*, onde é possível observar uma *sinonímia terminológica completa*» (*ibidem*:197-8). Quando existe sinonímia, a escolha do termo adequado depende da frequência do seu uso em discurso especializado.

Em terminologia, as diferenças entre sinónimos podem reflectir a variação e a diferenciação de níveis de especialização (Cf. Dubuc 1981 *apud* Contente 2008), tais como:

- i) A diferença entre sinónimos pertencentes a épocas e a registos diferentes.
- ii) A diferença entre os sinónimos utilizados por grupos de especialistas diferentes.

No texto que traduzimos, encontramos algumas ocorrências que ilustram estas diferentes situações. Assim:

i) Sinónimos pertencentes a épocas e a registos diferentes.

- Sinónimos associados a épocas diferentes:

Sickle-cell thalassaemia (talassémia drepanocítica) é a denominação actualizada de *microdrepanocytic disease* (microdrepanocitose), designação usada por Silvestroni & Bianco em 1946 (TP, Cap.1, p.16).

- Sinónimos associados a registos diferentes:

Para o termo inglês *pica* (TP, Cap.1, p.4), atestam-se dois equivalentes, *pica* (síndrome de) e *alotriofagia*, embora pertencentes a registos diferenciados. A palavra portuguesa *pica* surge em textos não especializados, direccionados a um público leigo. Por seu lado, o termo *alotriofagia* é usado em textos de carácter científico.

ii) Sinónimos utilizados por grupos de especialistas diferentes.

O termo inglês *disorder*, encontrado ao longo do texto, é um exemplo de termo multidomínio, ou seja, é um termo que se encontra inscrito em vários vocabulários especializados, logo, é utilizado por grupos de especialistas diferentes. Pelo contrário, em português, encontramos um equivalente distinto para diferentes línguas de especialidade, isto é, para diferentes domínios científicos. Vejamos alguns exemplos:

Mental disorder – Transtorno mental

Eating disorder – Distúrbio alimentar

Sexual disorder – Disfunção sexual

Blood disorder – Perturbação sanguínea

O tradutor deve, pois, adquirir a capacidade – resultado de um trabalho de pesquisa e de utilização de diversos tipos de recursos como os atrás mencionados – de

seleccionar o termo adequado a cada contexto, em situações em que se verifique sinonímia terminológica intra ou interlinguística.

2.3.1. Sinonímia intralinguística

Contente (2008: 185) define *sinonímia intralinguística* como a «sinonímia no interior de um mesmo sistema linguístico, em que a identidade conceptual das denominações concorrentes é fundamental», realizada pela presença de traços semânticos pertinentes ou pelo recurso «à rede conceptual do domínio e aos contextos discursivos de diferentes níveis de especialização em que os termos ocorrem».

Este tipo de sinonímia interessa-nos na medida em que a presença de variáveis denominativas do mesmo conceito dentro da mesma língua influencia o processo de selecção terminológica do tradutor. Seguem-se três casos exemplificativos desta situação:

i) O primeiro caso corresponde à utilização de *disease, illness, pathology e condition* e demonstra a possibilidade de um mesmo conceito possuir várias denominações em inglês e somente uma denominação em português.

Por um lado, a tradução de *disease* para *doença*, ilustrada no exemplo seguinte, é bastante óbvia:

Exemplo 6

a) «[...] for the ineffective erythropoiesis and shortened red-cell survival that characterizes all the severe forms of the **disease**» (TP, Cap.3, p.121).

b) «[...] pela eritropoiese deficiente e pela curta sobrevivência dos eritrócitos, que caracterizam todas as formas graves da **doença**» (TC, Cap.3, p.118).

Por seu lado, o uso de *illness* chegou a suscitar uma leve dúvida. A princípio, pensámos que *dolência* poderia ser a forma portuguesa equivalente a *illness*. A distinção entre a doença e a dolência, em que a dolência será a manifestação da dor e do sofrimento do doente, tem vindo a tornar-se fundamental no contexto da medicina centrada no doente e na família. Contudo, quando experimentámos inserir este conceito

no contexto em questão, verificámos que não se aplicava. Optámos, desta forma, por considerar que, mais uma vez, *doença* seria o equivalente adequado, como demonstra o seguinte exemplo:

Exemplo 7

a) «Based on clinical assessment, the thalassaemias can be divided into the *major* forms of the **illness** [...]» (TP, Cap.3, p.123).

b) «Com base na avaliação clínica, as talassémias podem ser divididas em duas formas maiores (*major*) de **doença** [...]» (TC, Cap.1, p.121).

A tradução de *pathology* é igualmente simples. Porém, convém perceber que *patologia* pode ter duas acepções em ambas as línguas: pode funcionar como sinónimo de *doença* ou referir-se ao estudo da origem e dos sintomas da doença. Neste caso, é a segunda acepção que conta, como comprova o exemplo indicado:

Exemplo 8

a) «The term ‘thalassaemia’ was first used by Whipple and Bradford in 1932 in their classical paper on the **pathology** of the **condition**» (TP, Cap.1, p.9).

b) «O termo *talassémia* foi usado pela primeira vez por Whipple e Bradford, em 1932, no seu estudo sobre a **patologia** da **doença**» (TC, Cap.1, p.14).

Note-se que, no exemplo de cima, *condition* foi também traduzido para *doença*.

Assim, em inglês, coexistem, pelo menos, três denominações diferentes – *disease*, *illness* e *condition* – a concorrer para o mesmo conceito, enquanto em português existe somente uma – *doença*. Neste caso, o tradutor dispõe de apenas um equivalente para substituir os três termos do texto original.

ii) Do mesmo modo, existem casos em que um termo inglês possui mais do que um equivalente em português.

Por exemplo, o termo *red cell* pode ser traduzido por *glóbulo vermelho*, *eritrócito*, *hemácia* e *célula vermelha*, sem perder qualquer traço da sua significação. O termo *célula vermelha* pode ser posto de parte logo à partida, pois trata-se de um decalque que não é usado no meio científico. Os restantes termos constituem, no entanto, possibilidades igualmente válidas. Neste caso, o que nos levou a optar pelo termo *eritrócito* foi o facto de, ao longo do texto, haver referências a processos de formação de eritrócitos normais e anormais (designados por termos como *eritropoiese* e *diseritropoiese*, respectivamente, como mostram as frases transcritas em seguida), em que as semelhanças denominativas (em termos morfológicos) entre os termos facilitam a correspondência e a compreensão do leitor.

Exemplo 11

a) «Indeed, the increased osmotic resistance of thalassaemic **red cells** has been an important diagnostic tool ever since Cooley's and Rietti's first observations» (TP, Cap.1, p.10).

b) «De facto, a elevada resistência osmótica dos **eritrócitos** da talassémia tem sido um instrumento de diagnóstico crucial desde as primeiras observações de Cooley e Rietti» (TC, Cap.1, p.15).

Exemplo 12

a) «Later, Finch *et al.* (1970) found that the degree of ineffective **erythropoiesis** in thalassaemia is probably greater than in any other disorder» (TP, Cap.1, p.38).

b) «Posteriormente, Finch *et al.* (1970) descobriram que o grau de ineficácia da **eritropoiese** na talassémia é provavelmente muito mais elevado do que em qualquer outra perturbação» (TC, Cap.1, p.69).

Exemplo 13

a) «In the end the best they could do was to describe the disorder as a form of 'metabolic **dyserthropoiesis**' » (TP, Cap.1, p.38).

b) «No final, o melhor que conseguiram fazer foi descrever a perturbação como uma forma de *diseritropoiese metabólica*» (TC, Cap.1, p.68).

iii) O terceiro caso relaciona-se com o uso especializado dos parassinónimos *discovery* e *finding* e respectivos equivalentes *descoberta* e *achado*.

Vejam-se os seguintes exemplos:

Exemplo 9

a) «In the early 1970s the **discovery** of an enzyme called reverse transcriptase in certain tumour viruses made it possible to [...] » (TP, Cap.1, p.49).

b) «Na década de 70, a **descoberta** de uma enzima designada por *transcriptase reversa* em certos vírus tumorais tornou possível [...]» (TC, Cap.1, p.45).

Exemplo 10

a) «[...] two groups of workers found substantial amounts of β -globin-like RNA sequences in the nucleus but not in the cytoplasm of red-cell precursors (Comi *et al.* 1977; Benz *et al.* 1978). These **findings** suggested that [...] (TP, Cap.1, p.50).

b) «[...] dois grupos de investigadores encontraram quantidades substanciais de sequências de ARN semelhantes às globinas- β no núcleo mas não no citoplasma dos precursores dos eritrócitos (Comi *et al.* 1977; Benz *et al.* 1978). Estes **achados** sugeriam que [...]» (TC, Cap.1, p.92).

A explicação da distinção entre estes termos teve de ser facultada por um profissional da área, pois não era, à partida, muito clara nem estava atestada nos glossários e bases terminológicas consultados. Desta forma, foi-nos transmitido o conhecimento de que a descoberta (*discovery*) envolve a aplicação de um método científico, ao passo que o achado (*finding*) acontece quase por acaso. Comprova-se que estes termos constituem um exemplo de parassinonímia, dado que possuem uma significação aproximada, mas diferente. O tradutor teria cometido um erro se tivesse traduzido *discovery* por *achado* e *finding* por *descoberta*.

2.3.2. Sinonímia interlinguística ou equivalência interlinguística

O termo *sinonímia interlinguística* designa as diferentes denominações usadas para expressar o mesmo conceito em sistemas linguísticos distintos. Alguns autores preferem usar o termo *equivalência interlinguística*, considerando-o mais adequado ao contexto das línguas de especialidade (Cf. Contente 2008: 236).

Como já mencionámos, a relação de equivalência determina-se através da concordância conceptual entre termos, sendo que, no caso da língua de especialidade da Medicina, os elementos semânticos são fundamentais na correspondência terminológica e, conseqüentemente, no cumprimento da função cognitiva do discurso científico.

Dadas as especificidades dos sistemas linguísticos, nem sempre é possível estabelecer uma relação de equivalência precisa entre termos de línguas diferentes. À falta de um equivalente adequado na língua alvo, a solução de tradução passa frequentemente pelo recurso a um empréstimo ou estrangeirismo (questão que iremos discutir no ponto seguinte), a uma perífrase ou a uma paráfrase.

Apresentamos, de seguida, um exemplo em que recorremos a perífrase, ou seja, em que usámos mais palavras do que as originalmente empregues, para traduzir um termo (*alkali-resistant*), de forma a torná-lo mais inteligível. Esta alteração foi aconselhada por um profissional da área, com o intuito de, ao contrário do que acontece na frase original, tornar uma informação mais explícita, nomeadamente o facto de que a hemoglobina referida é resistente à desnaturação alcalina e não a qualquer outro processo. Senão, vejamos:

Exemplo 14

a) «In 1946 Vecchio noted that the haemoglobin of patients with Cooley's anaemia was more **alkali-resistant** than normal adult haemoglobin» (TP, Cap.1, p.16).

b) «Em 1946, Vecchio notou que a hemoglobina dos doentes afectados com anemia de Cooley era mais **resistente à desnaturação alcalina** do que a hemoglobina adulta normal» (TC, Cap.1, pp.24-5).

Em certos casos, foi tomada a decisão de adicionar um elemento extra ao equivalente para completar a significação do termo original. Vejamos os seguintes exemplos:

i) A inserção do prefixo *poli-* (que significa multiplicidade ou pluralidade) na tradução de *peptide chain* para *cadeia polipeptídica* resultou do facto de o termo *cadeia peptídica* ser, na verdade, uma simplificação do termo *cadeia polipeptídica*. Por uma questão de rigor, e de acordo com a consulta de um profissional da área, preferimos, neste caso, utilizar a segunda opção, como está ilustrado em seguida:

Exemplo 15

a) «In 1956 Ingram showed that globin consists of two identical half-molecules. These findings agreed beautifully with X-ray crystallographic evidence (Perutz *et al.* 1960); in short, both approaches suggested that each half-molecule is made up of two different **peptide chains**» (TP, Cap.1, p.15).

b) «Em 1956, Ingram trouxe a luz o facto de a globina consistir em duas meias-moléculas idênticas entre si. Estes achados correspondiam na perfeição à evidência demonstrada na cristalografia de raios-X (Perutz *et al.* 1960). Resumindo, as duas abordagens sugeriam que cada meia-molécula era composta por duas **cadeias polipeptídicas** diferentes» (TC, Cap.1, p.23).

ii) A alteração verificada no exemplo (16b) também resultou de aconselhamento por um profissional, justificando-se pelo facto de, para traduzir o termo *splenic anaemia*, ser mais correcto usar o termo *anemia hepato-esplénica* (criando-se, assim, um composto), dado que esta doença afecta não só o baço (*splen*), como também o fígado (*hepato*).

Exemplo 16

a) «In these and similar reports of children with **splenic anaemia** written at about this time, in some cases there is more than one affected family member, bone changes similar to thalassaemia, and generalized osteoporosis» (TP, Cap.1, p.5).

b) «Nesses e em outros relatórios semelhantes sobre crianças com **anemia hepato-esplénica** redigidos nesta altura, são referidos casos em que aparece afectado mais do que um membro da mesma família, com alterações ósseas semelhantes às da talassémia e com osteoporose generalizada» (TC, Cap.1, p.8).

2.3.3. Síntese

A designação *sinonímia terminológica* refere a relação entre termos formalmente diferentes, mas que possuem o mesmo significado. Quando o significado é aproximado, mas diferente, a relação entre os termos tem a designação de *parassinonímia*. Ficou definido que, nos casos em que existe sinonímia, a escolha do termo adequado deve depender da frequência do seu uso em discurso especializado.

Optámos por dividir esta secção em dois pontos, relacionados com dois tipos distintos de sinonímia: sinonímia intralinguística, exemplificada por situações em que existem duas ou mais denominações numa das línguas a concorrer para um mesmo conceito, e sinonímia interlinguística ou equivalência interlinguística, que designa o fenómeno de equivalência conceptual entre denominações de línguas diferentes, que pode suscitar um obstáculo à tradução quando um termo da língua de partida não encontra um termo equivalente adequado na língua de chegada. Por vezes, nestas situações, o tradutor vê-se obrigado a recorrer a perífrases ou sente a necessidade de adicionar elementos extra aos equivalentes para, desta forma, completar a significação do termo original.

2.4. Empréstimos interlinguísticos ou estrangeirismos

O *empréstimo* ou *estrangeirismo* corresponde a um termo estrangeiro introduzido no léxico de uma língua²¹. A integração e a aceitação do termo importado implicam a transferência do seu significado de origem. O empréstimo adopta-se e adapta-se a nível semântico e morfossintáctico.

Estes fenómenos são próprios das *línguas em contacto* (Cf. Almeida 2001: 10-18), uma noção geralmente associada a contextos bilíngues e multilíngues, resultantes

²¹ Os termos *empréstimo* e *estrangeirismo* são aqui usados para significar a passagem de palavras do léxico de uma língua para o léxico de outra. Para alguns autores, no entanto, estes termos designam fenómenos distintos: contrariamente aos estrangeirismos, os empréstimos implicam uma adaptação à gramática e à ortografia da língua que os importa.

do contacto sociolinguístico entre os falantes. Este tipo de contacto linguístico dá vida ao contacto entre culturas, em que a interferência linguística se revela factor de influência²². O intercâmbio linguístico e cultural que acontece a nível internacional é potenciado pelos avanços e pela multiplicidade das formas de comunicação global, que permitem que o contacto linguístico se efectue rapidamente, independentemente das fronteiras ou distâncias geográficas.

Assim, é o contacto entre dois sistemas linguísticos que propicia o aparecimento da *interferência linguística*, processo de invasão de uma língua por outra, de que resultam os empréstimos ou estrangeirismos. No caso da língua de especialidade da Medicina, a interferência lexical é também motivada pela rápida divulgação do conhecimento científico, que não é acompanhada a igual velocidade pelo processo de criação terminológica.

A adopção dos empréstimos ou estrangeirismos nem sempre é feita de bom grado. Villalva (2008) chama a atenção para o facto de ser comum «encontrar gramáticos e falantes que criticam ou rejeitam o uso de palavras não vernáculas, tendo até termos como estrangeirismo, decalque ou galicismo uma certa conotação pejorativa» e justifica dizendo «que se trata de um processo relacionado com a história social da comunidade linguística que os veicula e daquela que os acolhe» (*ibidem*:21).

2.4.1. Traduzir ou não traduzir?

Os tipos de empréstimos ou estrangeirismos mais comuns na língua portuguesa e presentes no texto objecto de tradução deste trabalho são os latinismos, os helenismos e os anglicismos. Na categoria dos empréstimos, surgem igualmente as formas abreviadas, pois muitas das siglas e acrónimos disponíveis em português são empréstimos. Neste ponto, iremos discutir se é mais adequado, nestes casos, usar o termo original ou propor uma tradução.

²² «O contacto entre línguas é um dos factores que mais contribuem para desencadear variação linguística a qual, ao ser progressiva e sistematicamente incorporada nos usos dos seus falantes, levará eventualmente a uma situação de mudança de alguns parâmetros da língua. [...] A mudança decorrente do contacto é realizada pelos falantes que, em contacto com outras línguas, tendem a aproximar-se progressivamente destas, sendo sujeitos a influências diversas, com especial expressão no léxico mas com eventual extensão a estruturas dessas línguas» (Mateus *et al.* 2003: 35-6).

2.4.1.1. Latinismos e helenismos

Os latinismos são «formas e construções de origem latina que não se adaptaram à língua portuguesa. Os latinismos lexicais distinguem-se dos vocábulos eruditos por se manterem inteiramente dentro da estrutura morfológica latina»²³.

As línguas clássicas são as principais fontes dos empréstimos ou estrangeirismos introduzidos no léxico da língua portuguesa, fundamentalmente no léxico científico. No texto traduzido no âmbito deste trabalho, os latinismos participam em:

- Nomes de povos - *Palaeoinsulara Mediterranea* (TP, Cap.1, p.33).
- Nomenclaturas de doenças - *anaemia infantum pseudoleucaemica* (TP, Cap.1, p.5) e *F. falciparum [malaria]* (TP, Cap.1, p.33).
- Designações de organismos - *Drosophila* (TP, Cap.1, p.32), *Zea* (TP, Cap.1, p.32) e *Streptomyces pilosus* (TP, Cap.1, p.42).
- Denominações relativas a fenómenos científicos, como *in utero* (TP, Cap.1, pp.22,37), *in vitro* (TP, Cap.1, pp.37,44), *locus/loci* (TP, Cap.1, pp.15,45/15,21), *continuum* (TP, Cap.3, p.121), *cis* e *trans* (TP, Cap.1 e 3, pp.46,129).

Estes vocábulos permanecem e continuam a ser utilizados na língua devido à influência do latim, que, durante vários séculos, foi usado «na liturgia, no ensino, na diplomacia e na ciência» (Villalva 2008: 24), sendo que «o recurso ao léxico do Latim continua a estar disponível, em particular na formação de compostos pertencentes a terminologias científicas» (*ibidem*: 25). O seu uso por parte dos falantes tem funções sociolinguísticas importantes, conferindo um maior prestígio e erudição a quem a eles recorre. Não carecem, por isso, de ser traduzidos.

A linguagem científica também utiliza frequentemente unidades lexicais provenientes da língua grega (helenismos), directamente ou por intermédio do latim, quase sempre sentidas como empréstimos ou estrangeirismos, e que são geralmente integradas no léxico como bases não-autónomas, ou seja, ocorrem no interior de palavras derivadas ou compostas, como explica Pereira (2005):

²³ In http://www.ait.pt/recursos/dic_term_ling/dtl_pdf/L.pdf [última consulta em Setembro de 2011].

Na análise da estrutura interna das palavras morfologicamente complexas encontramos um grande número de unidades morfolexicais (bases e afixos) de origem estrangeira, especialmente greco-latina, que, para além de fazerem parte de palavras existentes em português, continuam a ser utilizadas na produção de novas unidades lexicais. [...] Estas unidades morfolexicais provenientes das línguas clássicas convivem muitas vezes com unidades autóctones ou nativas, estabelecendo com elas relações de distribuição complementar: enquanto as unidades nativas podem ocorrer como palavras autónomas, as unidades de origem estrangeira e/ou [+ eruditas] são geralmente formas presas, usadas como bases em palavras derivadas e/ou em compostos “eruditos” (*ibidem*:82).

Daqui decorre a possibilidade de existência de mais do que uma denominação a concorrer para o mesmo conceito, o que vai causar efeitos na tradução. Os exemplos seguintes ilustram a situação de concorrência de termos com diferentes origens (latina e grega), que leva à necessidade de uma opção por parte do tradutor quanto à forma a adoptar:

i) O termo inglês *sickle-cell* pode ser traduzido por *células falciformes* (derivado do latim *falx, falcis*, que significa *foice*) ou por *drepanócitos* (*drepan(o)*- tem origem na palavra grega *δρεπανε*, que significa *foice*). Ambas as unidades terminológicas remetem para eritrócitos anormais com a forma de uma foice, dos quais resultam doenças graves. É certo que ambas as denominações são usadas pelos médicos. A preferência por uma das denominações vai influenciar a escolha relativa aos termos *sickle-cell anaemia*, *sickle-cell thalassaemia* e *sickle-cell trait*. Neste trabalho, optámos por traduzir *sickle-cell* para *drepanócito*, pelo que a tradução dos restantes termos se realizou por derivação, de modo a garantir a coerência terminológica e textual. Assim, os equivalentes empregues são: *drepanocitose*, *talassémia drepanocítica* e *traço drepanocítico*, respectivamente.

ii) Para o termo inglês *intracellular* (TP, Cap.1, p.38) concorrem os equivalentes *intracelular* e *endocelular*. O primeiro termo é composto pela unidade terminológica e pelo prefixo latino *intra-*, enquanto o segundo termo é composto pela unidade terminológica e pelo prefixo grego *endo-*, ambos com o mesmo significado. Portanto, qualquer das formas está correcta. Seleccionámos a primeira forma, pois aproxima-se mais da forma original.

2.4.1.2. Anglicismos

O termo *anglicismo* refere «qualquer facto da língua inglesa que aparece no português falado ou escrito»²⁴. Os anglicismos que iremos tratar são de ordem lexical.

A internacionalização de uma língua resulta fundamentalmente do protagonismo e da eficácia que esta adquiriu enquanto veículo de comunicação, informação e transmissão de cultura. Actualmente, nos inícios do século XXI, o inglês é a língua de maior influência no mundo. Esta realidade constata-se, por um lado, pelo elevado número de falantes nativos e, por outro lado, pelo crescente número de pessoas que a aprendem e a utilizam como segunda língua. São várias as circunstâncias extralinguísticas que ajudam a explicar a expansão do inglês como língua internacional. Do ponto de vista linguístico, a língua inglesa possui características que proporcionam a sua utilização e comunicação de forma fácil e rápida, o que se comprova pela constante promoção mundial através da música, televisão, informática, cinema, literatura, etc. A língua inglesa caracteriza-se (relativamente ao português) pela sua concisão e facilidade denominativa, aspectos valorizados no domínio científico (Cf. Almeida 2001: 10-18).

Ao longo da formação académica e científica, nomeadamente na área da Medicina, o contacto com literatura científica em língua inglesa é obrigatório e inevitável. Em primeiro lugar, porque a literatura científica em língua portuguesa é relativamente escassa, sendo que a maioria das traduções disponíveis é de origem brasileira. Como já mencionámos anteriormente, as diferenças terminológicas e gramaticais existentes entre as duas variedades do português são frequentemente um entrave à total compreensão dos conteúdos. Em segundo lugar, porque a Medicina é uma área dinâmica, cujos conhecimentos estão em constante evolução e são, necessariamente, de rápida divulgação. Os estudantes e os profissionais de Saúde que pretendam manter-se actualizados em relação aos progressos científicos são forçados a ler os artigos e as obras originais, regularmente editados na língua inglesa. Por consequência, acabam por adoptar os termos estrangeiros e por usá-los de forma sistemática.

Almeida refere que o recurso ao empréstimo ou estrangeirismo por parte do tradutor se deve, na maioria dos casos, «à incapacidade de este reproduzir de uma forma eficaz termos ou conceitos inexistentes ou culturalmente desconhecidos da língua de

²⁴ In http://www.ait.pt/recursos/dic_term_ling/dtl_pdf/L.pdf [última consulta em Setembro de 2011].

chegada». Segundo o autor, «o uso de estrangeirismos pode ser considerado como uma prática inversa à da tradução já que, em termos pragmáticos, não há qualquer equivalência ou “recriação” linguística». Esta posição justifica-se pelo facto de que, «no processo de importação lexical, dificilmente a transferência do significante estrangeiro reproduz, por si só, o seu significado, de tal modo que o tradutor ver-se-á obrigado a encontrar soluções que possibilitem a compreensão do termo ou conceito estrangeiro por parte do receptor». O autor considera que, se o contexto permitir a interpretação do termo estrangeiro, o recurso a tais soluções será dispensável. Caso contrário, o termo emprestado só será compreendido «se for já do uso corrente da língua ou ainda se pertence ao horizonte linguístico do falante a que se dirige a mensagem (referimo-nos ao conhecimento da língua estrangeira por parte do falante ou da sua experiência linguística dentro de determinada área específica propensa ao uso de anglicismos)» (*ibidem*: 80-81).

Correia (2005) adopta uma posição mais equilibrada relativamente a esta questão, não defendendo a rejeição automática de todo e qualquer empréstimo ou estrangeirismo, nem apoiando a sua aceitação acrítica. Assim, a autora defende o controlo e supervisionamento da entrada de termos estrangeiros nas linguagens de especialidade na língua portuguesa por parte dos especialistas de cada domínio de experiência e por terminólogos com formação linguística e de acordo com determinados critérios. Contudo, a autora afirma:

Se o fenómeno de importação de termos não constitui *per si* um dano, a verdade é que a sua entrada maciça numa determinada língua pode conduzir a uma descaracterização da mesma, inibindo a sua capacidade criativa e conduzindo à sua subalternização enquanto língua de comunicação científica e tecnológica e enquanto língua de comunicação internacional. Por outro lado, cada língua possui a capacidade e os mecanismos necessários à construção de neologismos passíveis de denominarem os conceitos que vão surgindo na sociedade, pelo que a entrada maciça de empréstimos numa língua é não apenas perniciosa, como claramente não constitui uma inevitabilidade (Correia 2005: 3).

Transportando a questão para a área da Medicina, manter os termos em inglês facilita a compreensão pelos médicos, mas dificulta-a para os estudantes, para os leigos e para toda e qualquer pessoa com poucos conhecimentos na língua inglesa. Por outro lado, uma tal opção impede, na linha do que foi referido por Correia (2005), o enriquecimento do português como uma língua de ciência nesta área. Embora o texto

traduzido no âmbito do presente trabalho se incluía numa obra dedicada essencialmente aos profissionais do campo da talassémia, este facto não deve constituir um impedimento a que a obra seja consultada por outros leitores interessados na matéria. Assim, na realização do presente projecto de tradução, “perdemos o medo” e optámos por traduzir para português todos os termos em inglês, o que levou à apresentação de algumas propostas de tradução de termos que não possuem uma forma consagrada em português. Contudo, tendo em mente a importância de o texto ser rápida e completamente compreendido pelos profissionais e tendo a consciência de que a fixação de termos novos resulta de um processo de integração e reconhecimento que não é imediato, conservámos, nos casos em que considerámos relevante, o termo original entre parêntesis.

Os exemplos que se seguem correspondem aos termos traduzidos que ocorrem habitualmente como empréstimos do inglês em textos científicos escritos em português. Além dos exemplos do texto de partida e do texto de chegada, acrescentamos exemplos retirados de outros textos que comprovam o uso dos empréstimos ou estrangeirismos em textos escritos na língua portuguesa. A tradução destes termos, não atestada nos glossários e bases terminológicas a que tivemos acesso, resultou fundamentalmente de um trabalho realizado em colaboração com um profissional da área.

Seguem-se, então, alguns exemplos:

i) *Gene cluster* ou *cluster of genes* – *Conjunto de genes*.

Em (17) e em (18), apresentamos excertos do texto de partida (a)) seguidos da tradução que propusemos (b)). O exemplo (19) atesta a ocorrência do estrangeirismo *cluster* num texto escrito em português.

Exemplo 17

a) «This is a rare disease that results from loss of either the whole or a major part of the β -like globin-**gene cluster** and its regulatory regions» (TP, Cap.3, p.124).

b) «Esta é uma doença rara que resulta da perda de todo ou de grande parte do **conjunto de genes (*cluster*)** da globina- β e das regiões reguladoras» (TC, Cap.3, p.126).

Exemplo 18

a) «Careful studies of families with different haemoglobin disorders led to an understanding of the genetic control of haemoglobin and, remarkably, to an almost complete description of the **clusters of genes** on different chromosomes that are involved» (TP, Cap.1, p.3).

b) «Rigorosos estudos efectuados em famílias com diferentes perturbações da hemoglobina contribuíram para a compreensão do controlo genético da hemoglobina e, de uma forma notável, para uma descrição quase completa dos **conjuntos de genes (clusters)** dos diferentes cromossomas envolvidos nestas perturbações» (TC, Cap.1, p.4).

Exemplo 19

«Como já foi referido, nos humanos, os genes do **cluster** MHC-I codificam para as cadeias α de dois grandes grupos de moléculas de MHC classe I [...] Existem também genes de MHC-I que são codificados fora do **cluster** [...]» (Arosa 2007:67-8).

ii) *Crossing over – Recombinação.*

Veja-se, em seguida, outro caso em que optámos pela tradução de um termo normalmente mantido em inglês em textos escritos em português. Em (20), apresentamos um excerto do texto de partida, seguido da tradução proposta. Em (21) e (22), a ocorrência do termo correspondente como estrangeirismo é atestada em dois textos paralelos.

Exemplo 20

a) «By analogy with the haemoglobin Lepores it was suggested that the $\gamma\beta$ -chain had arisen by unequal **crossing over** between misaligned chromosomes [...]» (TP, Cap.1, p.23).

b) «Por analogia com a hemoglobina Lepore, sugeriu-se que a cadeia- $\gamma\beta$ seria o resultado de uma **recombinação** (*crossing over*) desigual entre cromossomas degenerados [...]» (TC, Cap.1, p.38).

Exemplo 21

«Após ocorrer replicação (na meiose), os cromossomas homólogos de cada par juntam-se e ocorre o “**crossing over**”, com troca de material entre si, normalmente numa, duas ou três regiões (Fig. IV.1). Em cada meiose humana há cerca de 50 “**crossing overs**”.» (Regateiro 2007:42).

Exemplo 22

«Diz-se, então, que as duas moléculas de dupla hélice originais sofreram *crossing-over* ou recombinação homóloga» (Videira 2008:699).

iii) *Nonsense mutation – Mutação truncante.*

Relativamente a este termo, apresentamos, em (23), um excerto do texto de partida seguido da tradução que propusemos. O excerto apresentado em (24) ilustra a ocorrência do termo correspondente em inglês num texto escrito em português.

Exemplo 23

a) «Homozygotes for a common Mediterranean **nonsense mutation** would have the following genotype: [...]» (TP, Cap.3, p.125).

b) «Os homozigotos para a **mutação truncante** (*nonsense*) comum no Mediterrâneo apresentariam o seguinte genótipo: [...]» (TC, Cap.3, p.127).

Exemplo 24

«As **mutações “nonsense”** resultam de alterações pontuais do DNA que convertem um codão que codifica para um aminoácido em codão “stop” no RNA

(UAA, UAG, UGA). A designação “**nonsense**” deve-se ao facto de o codão não especificar para nenhum aminoácido» (Regateiro 2007: 51).

iv) *Thalassaemia major and minor – Talassémia maior e menor.*

Como podemos observar através do exemplo (25), optámos pela tradução dos termos *thalassaemia major* e *thalassaemia minor* para *talassémia maior* e *talassémia menor*, respectivamente. No entanto, como está ilustrado em (26), estes termos são mantidos em inglês em vários textos portugueses.

Exemplo 25

a) «It was also clear that the milder, or intermediate, forms of thalassaemia are inherited, but their genetic relationship to **thalassaemia major and minor** remained nuclear» (TP, Cap.1, p.13).

b) «Estava também claro que a forma pouco grave, ou intermédia, da talassémia se transmitia por hereditariedade, mas a sua relação genética com as **talassémias maior (major) e menor (minor)** era ainda desconhecida» (TC, Cap.1, p.20).

Exemplo 26

«As talassémias também se classificam consoante a pessoa tenha um gene defeituoso (**talassémia minor**) ou dois genes defeituosos (**talassémia major**)» (Merck 2000:25).

v) *Splicing – Processamento de junção de exões.*

Mais uma vez, usámos sistematicamente um termo em português, como se pode ver na alínea b) do exemplo (27), embora se trate de um termo que é frequentemente usado como estrangeirismo, como se pode observar em (28).

Exemplo 27

a) « [...] the new intron sequence might lead to abnormal **splicing** of mRNA during the process in which introns are removed and exons joined together to form the definitive mRNA template» (TP, Cap.1, p.58).

b) « [...] a nova sequência do intrão poderia conduzir a um **processamento de junção de exões (*splicing*)** anormal do ARNm, durante o qual os intrões são eliminados e os exões são reunidos para formar um modelo definitivo de ARNm» (TC, Cap.1, p.105).

Exemplo 28

«O pré-mRNA contém sequências em *cis* essenciais para a reacção de ***splicing***» (Videira 2008:714).

O termo *splicing* foi particularmente complicado de traduzir, o que se justificou pela impossibilidade de encontrar um único termo capaz de englobar toda a significação do termo original. Este termo insere-se, deste modo, no grupo dos *xenotermos* (Cf. Contente 2008: 184-5), que engloba as formas estrangeiras para as quais não existem equivalentes. A solução passou pela criação de uma unidade terminológica com uma dimensão superior à do termo original. *Splicing* é o processo de junção dos exões (as sequências codificantes), realizado através da excisão dos intrões (as sequências não codificantes). O objectivo primário do processo é, portanto, unir os exões. Na realidade, a própria palavra *splicing* significa união, reunião, ligação, junção (são vários os equivalentes disponíveis), o que deve estar explícito na sua definição. Como *união*, *reunião* e *ligação* são termos de uso recorrente, optámos por empregar *junção*, numa tentativa de estabelecer uma distinção mais forte entre este processamento e outro qualquer do género.

2.4.1.3. Formas abreviadas

O conjunto de unidades a que se dá a designação de *formas abreviadas* inclui as siglas, os acrónimos e as abreviaturas.

Uma *sigla* é um «termo complexo abreviado ou nome formado a partir das letras iniciais dos seus elementos. Uma sigla forma uma sequência cuja pronúncia é alfabética, silábica ou ambas»²⁵.

Por sua vez, um *acrónimo* é um «termo complexo abreviado, formado de letras ou grupos de letras de uma palavra ou sequência de palavras, que se pronuncia como uma palavra»²⁶.

Finalmente, uma *abreviatura* é uma «grafia que permite economizar o espaço ou o tempo necessários para a escrita de uma palavra, mediante a omissão de certas letras; as letras omitidas podem, eventualmente, ser substituídas por um sinal convencional»²⁷.

As siglas, os acrónimos e as abreviaturas são unidades que ocorrem muito frequentemente nos textos científicos. Por uma questão de economia, após a introdução dos termos científicos, estes passam frequentemente a ser referidos de forma abreviada. A tradução dos termos ingleses para a língua portuguesa pode suscitar ou não alterações à forma abreviada. Segundo Santos-Gomes (2005), perante estas unidades, o tradutor tem duas opções: ou envereda pela tradução completa de termos e respectivas abreviaturas ou opta por traduzir o termo e manter a abreviatura na forma original. A autora defende a manutenção da forma abreviada original, pois não acredita que isso «contribua para o desvirtuamento da língua portuguesa e, para além disso, a utilização da mesma abreviatura transversalmente a diversas línguas automatiza o processo cognitivo de reconhecimento do termo e do seu significado, aumentando a eficácia ao nível da composição e da compreensão da expressão oral e escrita» (*ibidem*: 92).

Um problema maior se levanta no que respeita à tradução das formas abreviadas, que é aquele que se prende com a questão de serem convencionais ou específicas de um determinado autor. Felizmente, os casos encontrados no texto que traduzimos no âmbito deste trabalho enquadram-se na primeira situação. Contudo, deparámo-nos com formas abreviadas para as quais encontrámos equivalentes em português em textos de especialidade e com outras para as quais não fomos capazes de localizar nenhuma forma equivalente já atestada em português. Neste caso, a nossa opção foi usar a forma equivalente em português quando ela ocorre sistematicamente noutros textos e manter a forma original nas restantes situações (Cf. Tabela 2). Considerámos que, neste caso, não seria benéfico recorrer à estratégia utilizada em relação aos termos de empréstimo, pois

²⁵ In http://www.ait.pt/recursos/dic_term_ling/dtl_pdf/A.pdf [última consulta em Setembro de 2011].

²⁶ *Idem*.

²⁷ *Idem*.

a forma abreviada resultante poderia coincidir com alguma forma abreviada já existente na área, mas correspondente a outro conceito. Esta situação poderia dar origem a conflitos na relação entre formas abreviadas e formas por extenso e criar confusão no que respeita aos conceitos e, conseqüentemente, à mensagem a ser transmitida, o que seria incompatível com o objectivo do nosso trabalho.

Tabela 2. Formas abreviadas

INGLÊS		PORTUGUÊS	
Forma abreviada	Forma por extenso	Forma abreviada	Forma por extenso
CM	Carboscymethyl	CM	Carboximetil
DNA	Deoxyribonucleic acid	ADN	Ácido desoxirribonucleico
cDNA	complementary DNA	ADNc	ADN complementar
Hb	Haemoglobin	Hb	Hemoglobina
IVS	Intervening sequence		Sequência interveniente
IVS1	First intervening sequence		Primeira sequência interveniente
MED	Mediterranean	MED	Mediterrâneo
PCR	Polymerase chain reaction		Reacção em cadeia da polimerase
RFLP ²⁸	Hereditary persistence of fetal haemoglobin		Persistência hereditária da hemoglobina fetal
RNA	Ribonucleic acid	ARN	Ácido ribonucleico
mRNA	Messenger RNA	ARNm	ARN mensageiro
tRNA	Transfer RNA	ARNt	ARN transferência
SEA	South-East Asia	SEA	Sudeste asiático
Tap	Transporter associated with antigen processing		Transportador associado ao processamento de antígenos

²⁸ Deve ler-se *rif lip*.

2.4.2. Síntese

A questão dos empréstimos ou estrangeirismos é fundamental e de grande interesse no que diz respeito à tradução de termos. É o fenómeno das línguas em contacto, ou seja, o contacto entre dois sistemas linguísticos, que facilita o aparecimento de processos de interferência linguística. No caso da língua de especialidade da Medicina, a interferência lexical é também motivada pela rápida divulgação do conhecimento científico, que não é acompanhada a igual velocidade pelo processo de criação terminológica, o que favorece a importação de empréstimos ou estrangeirismos terminológicos.

Nesta secção, distinguimos três tipos de empréstimos ou estrangeirismos – latinismos, helenismos e anglicismos –, para os quais fornecemos definições e exemplos, discutindo se é mais adequado, nos casos apresentados, manter o termo original ou propor uma tradução.

Antes de mais, observámos que as línguas clássicas (latim e grego) são uma das principais fontes dos empréstimos ou estrangeirismos encontrados no léxico científico. Esses vocábulos continuam a ser utilizados, pois considera-se que o seu uso confere um maior prestígio e erudição a quem a eles recorre. Por esta razão, é possível encontrarmos termos de diferentes origens (latina e grega) a concorrer para o mesmo conceito, levando o tradutor a ter de decidir quanto à forma a adoptar.

Em seguida, admitimos que a língua inglesa é a língua de maior influência no mundo e, provavelmente por essa razão, no universo científico. Como vimos, ao longo da formação académica e científica e da vida profissional, nomeadamente na área da Medicina, o contacto com literatura científica em língua inglesa é obrigatório e inevitável. Esta situação é propícia à adopção e aceitação dos termos estrangeiros por parte da comunidade científica. Porém, o mesmo não sucede quando transportamos a questão para o meio da tradução, sendo que as opiniões sobre o assunto dividem-se. Alguns autores consideram que a importação dos termos estrangeiros por parte do tradutor é uma demonstração da falta de competências linguísticas. Outros acreditam que o recurso a empréstimos ou estrangeirismos é aceitável desde que controlado e tendo em conta determinados critérios. No presente projecto da tradução, optámos por traduzir todos os termos por considerarmos que, desta forma, o nosso trabalho poderá fornecer um contributo para a afirmação da língua portuguesa como língua de ciência. Esta opção foi possível graças ao acompanhamento de um profissional da área.

Referimos e exemplificámos os casos correspondentes a anglicismos que são utilizados em textos escritos em português.

Por fim, fizemos referência às formas abreviadas que ocorrem frequentemente nos textos científicos e que são utilizadas por uma questão de economia. O tradutor pode optar entre a tradução completa dos termos e das respectivas abreviaturas e a tradução do termo com a manutenção da abreviatura na forma original. Neste trabalho, decidimos usar a forma equivalente em português quando ela ocorre sistematicamente noutros textos e manter a forma original nas restantes situações, evitando, desta forma, o risco de duplicação de formas abreviadas com significados diferentes.

2.5. Os falsos amigos

O estudo etimológico das palavras revela as origens comuns das línguas europeias e comprova a existência de semelhanças no vocabulário dessas línguas. Esta situação é evidente no caso das línguas românicas, produto da mesma origem latina e de vários factores culturais e históricos. Contudo, a presença de vocábulos derivados do latim na língua inglesa é igualmente forte, principalmente no que diz respeito à terminologia científica. Isto deve-se ao facto de o latim ter exercido uma enorme influência sobre diversas línguas vivas, servindo de fonte vocabular para a ciência, a par com o grego antigo. Não é de estranhar, portanto, que as línguas portuguesa e inglesa exibam algumas semelhanças. Porém, pode acontecer que, enquanto numa língua as palavras conservam o significado de origem, na outra língua as mesmas palavras acabam por adquirir outras conotações, resultantes da evolução linguística e do impacto de outras culturas.

Linguisticamente, os pares de palavras que possuem o mesmo radical porque partilham a mesma origem etimológica designam-se por *cognatos*. Os cognatos que sofreram evoluções semânticas distintas e que apresentam, por isso, significados diferentes chamam-se *heterossemânticos*, sendo também reconhecidos pela denominação menos formal *falsos amigos*.

Durante o processo de aprendizagem de uma língua estrangeira, os falsos amigos constituem verdadeiras armadilhas linguísticas para os estudantes menos atentos. Para Vaz da Silva & Vilar (2004), isto pode acontecer por várias razões:

1) O facto de a estrutura externa de um dado signo linguístico ser «muito semelhante ou equivalente à de outro signo numa segunda língua [...] leva o falante a estabelecer uma correspondência de significados ou, aproveitando a terminologia, a acreditar numa relação de amizade semântica falsa» (*ibidem*: 3).

2) A dificuldade de atribuição do significado e do significante a um único signo linguístico corresponde a um lapso na aprendizagem por parte do falante ou estudante.

3) O simples facto de o falante se encontrar a trabalhar com duas línguas em simultâneo, sob um efeito de bilinguismo, implica o aparecimento a qualquer momento dos processos de interferência linguística, aos quais se vinculam os falsos amigos.

Estes mesmos aspectos podem, quanto a nós, surgir no plano da tradução:

1) A possibilidade de dois idiomas diferentes conterem no seu léxico unidades linguísticas externamente semelhantes pode levar o tradutor a estabelecer falsas analogias a nível do significado (Cf. alínea 1).

2) A dificuldade de atribuição do significado e do significante a uma única unidade linguística estorva a busca de um equivalente e pode conduzir a erros de tradução, demonstrando, neste caso, uma falha na formação do tradutor (Cf. alínea 2).

3) A tradução é uma actividade que envolve o contacto entre duas línguas, sujeitando o tradutor ao aparecimento de processos de interferência linguística, entre os quais os falsos amigos (Cf. alínea 3).

De facto, a denominação, ou seja, o aspecto externo dos falsos amigos, é o principal responsável pela formação de falsas analogias. A forma (gráfica e, por vezes, fonética) semelhante que os falsos amigos geralmente assumem gera confusão quanto ao significado. Eis um exemplo retirado da tradução de *The Thalassaemia Syndromes*:

Exemplo 29

a) «The Greek **physician** Caminopetros noted one possible reference to thalassaemia in Hippocrates' Coan Prognosis» (TP, Cap.1, p.4).

b) «O **médico** grego Caminopetros reparou numa possível referência à talassémia no tratado sobre *Prognóstico* de Hipócrates» (TC, Cap.1, p.5).

c) #«O **físico** grego Caminopetros reparou numa possível referência à talassémia no tratado sobre *Prognóstico* de Hipócrates»²⁹.

O tradutor mais incauto poderá tentar estabelecer uma correspondência entre a palavra inglesa *physician*³⁰ e a palavra portuguesa *físico* (Cf. 29c)), que serve hoje para nomear a pessoa que se dedica à Física. A tradução correcta é *médico* (Cf. 29 b)), aquele que se dedica à Medicina. O próprio contexto não favorece a desambiguação, salvo se o tradutor souber quem é Caminopetros.

Em virtude do carácter polissémico das palavras, alguns cognatos transformam-se em falsos amigos consoante o contexto ou o uso que os falantes fazem deles. Por outras palavras, um dado termo pode possuir um significado idêntico ao termo estrangeiro com o qual é comparado, mas esse significado pode ser desviado conforme o contexto em que ocorre ou a sua utilização social. Em relação a esta questão, Vaz da Silva & Vilar (2004) consideram que o contexto é um elemento importante na classificação dos falsos amigos pois, quer seja no âmbito do ensino/aprendizagem, quer seja no âmbito da tradução, é do contexto que depende a analogia linguística.

Durante a realização deste projecto de tradução, verificou-se esta situação, visto que a Medicina é um domínio com uma rede de significação muito própria. Na realidade, a língua de especialidade da Medicina utiliza um fundo lexical que se encontra também na língua geral, mas com acepções específicas.

Os exemplos que se seguem ilustram a situação acima mencionada:

²⁹ Nos exemplos que constam desta secção, usamos o símbolo # para significar que as frases assinaladas, apesar de bem formadas gramaticalmente, não correspondem a traduções adequadas.

³⁰ Note-se que o segmento *ph* corresponde foneticamente ao som [f].

i) *Disorder – Perturbação.*

A palavra *desordem*, a forma portuguesa mais próxima da original, não ocorre em nenhum contexto médico, sendo mais usada na língua geral. Neste caso, o seu uso iria alterar o sentido da mensagem, tornando-a incompreensível (Cf. 30c)). Como já vimos, *disorder* é um termo multidomínio com diversos equivalentes em português, cujo uso é determinado pelo contexto. Quando se trata de doenças relacionadas com o sangue, como as hemoglobinopatias, o equivalente correcto em português é *perturbação*, como está demonstrado no exemplo (30 b)):

Exemplo 30

a) «Later, Finch *et al.* (1970) found that the degree of ineffective erythropoiesis in thalassaemia is probably greater than in any other **disorder**» (TP, Cap.1, p.38).

b) «Posteriormente, Finch *et al.* (1970) descobriram que o grau de ineficácia da eritropoiese na talassémia é provavelmente muito mais elevado do que em qualquer outra **perturbação**» (TC, Cap.1, p.69).

c) #«Posteriormente, Finchetal. (1970) descobriram que o grau de ineficácia da eritropoiese na talassémia é provavelmente muito mais elevado do que em qualquer outra **desordem**».

ii) *Condition – Doença.*

Tal como já vimos anteriormente, a tradução adequada de *condition* é *doença*, embora este termo seja semelhante a outro – *condição* – que não se enquadra, no entanto, neste contexto, como se vê em (31):

Exemplo 31

a) «There is a **condition** well known to anthropologists called ‘porotic hyperostosis’ in which the structural and radiological changes in the skull are very similar to those of **severe thalassaemia**» (TP, Cap.1, p.4).

b) «A *hiperostose porótica*, uma **doença** bem conhecida pelos antropologistas, apresenta alterações cranianas estruturais e radiológicas muito semelhantes às da talassémia **grave**» (TC, Cap.1, p.6).

c) #«A *hiperostose porótica*, uma **condição** bem conhecida pelos antropologistas, apresenta alterações cranianas estruturais e radiológicas muito semelhantes às da talassémia *grave*».

iii) *Severe – Grave e Severity – Gravidade*.

Relativamente ao adjectivo *severe*, podemos traduzi-lo para *severo/a* quando nos referimos a pessoas. No entanto, no caso do exemplo (31), acima, *severe* está a qualificar a doença, logo o equivalente adequado é *grave*. Assim, veja-se a inadequação da tradução apresentada em d):

d) # «A *hiperostose porótica*, uma doença bem conhecida pelos antropologistas, apresenta alterações cranianas estruturais e radiológicas muito semelhantes às da talassémia **severa**».

Também o substantivo *severity* se traduz por *gravidade*, e não por *severidade*, neste contexto, como se pode observar no exemplo que apresentamos em (32):

Exemplo 32

a) «[...] a form of thalassaemia, probably one of intermediate **severity**, [...]» (TP, Cap.1, p.5).

b) «[...] uma forma de talassémia, provavelmente de **gravidade** intermédia, [...]» (TC, Cap.1, p.7).

c) #«[...]uma forma de talassémia, provavelmente de **severidade** intermédia, [...]»

iv) *Drug* – *Fármaco*.

Dado o contexto em que ocorre a palavra, seria possível traduzir *drug* de duas formas: *fármaco* ou *medicamento*. Optámos por *fármaco* e, por uma questão de coerência, mantivemos a nossa escolha ao longo do texto. *Droga* – o termo português mais próximo – é uma opção de tradução válida apenas para outros contextos, relacionados nomeadamente com a toxicoddependência ou o uso de substâncias ilegais, como acontece, por exemplo, na área do desporto.

Exemplo 33

a) «A control group was maintained simply on blood transfusion at a similar level to those that were receiving the **drug**» (TP, Cap.1, p.42).

b) «Um grupo de controlo foi mantido sob um regime de transfusões de sangue simples, a um nível semelhante ao dos que recebiam o **fármaco**» (TC, Cap.1, p.77).

c) #«Um grupo de controlo foi mantido sob um regime de transfusões de sangue simples, a um nível semelhante ao dos que recebiam a **droga**».

v) *Infusion* – *Perfusão*.

É fácil estabelecer uma analogia entre *infusion* e *infusão*, forma pela qual a palavra é traduzível noutros contextos. Contudo, o termo médico correcto equivalente em português é *perfusão*. Observe-se o exemplo (34), em que a tradução apresentada em c) não é adequada:

Exemplo 34

a) «But problems remained, notably difficulties of compliance for a regimen that meant a nightly **infusion** of a drug via a clockwork pump» (TP, Cap.1, p.43).

b) «Mas alguns problemas persistiram, principalmente dificuldades de adesão a um regime que implicava **perfusões** nocturnas de um fármaco por via de uma bomba de corda» (TC, Cap.1, p.78).

c) #«Mas alguns problemas persistiram, principalmente dificuldades de adesão a um regime que implicava **infusões** nocturnas de um fármaco por via de uma bomba de corda».

vi) *Enlargement – Hipertrofia.*

É preferível o uso do termo *hipertrofia* para designar o desenvolvimento anormal exagerado de um órgão, em detrimento da forma *alargamento*, que corresponde ao termo do português cuja forma é mais próxima do inglês *enlargement*. Veja-se o exemplo (35), em que a tradução adequada é apresentada em b):

Exemplo 35

a) «Co-authored by Dr Pearl Lee, it describes four young children with anaemia and splenomegaly, **enlargement** of the liver, discoloration of the skin and of the sclerae, and no bile in the urine» (1º Cap., p.8).

b) «Em co-autoria com o Dr. Pearl Lee, Cooley descreve quatro crianças com anemia e esplenomegalia, **hipertrofia** do fígado, descoloração cutânea e da esclera e ausência de bÍlis na urina» (1º Cap., p.12).

c) #«Em co-autoria com o Dr. Pearl Lee, Cooley descreve quatro crianças com anemia e esplenomegalia, **alargamento** do fígado, descoloração cutânea e da esclera e ausência de bÍlis na urina».

2.5.1. Síntese

Neste ponto do trabalho, verificámos que o facto de o latim e de o grego antigo terem servido de fonte vocabular para a ciência explica a presença de termos gráfica e foneticamente semelhantes nas línguas portuguesa e inglesa, que, por terem sofrido

diferentes processos evolutivos, não constituem, na actualidade, necessariamente equivalentes. Estes termos são conhecidos por falsos amigos.

De facto, a possível parecença de determinadas formas denominativas gera frequentemente falsas analogias ao nível da significação, embora, por vezes, esta situação derive exclusivamente do contexto em que ocorrem ou da sua utilização social. A realização deste trabalho permitiu confirmar a importância do contexto na identificação dos falsos amigos, uma vez que encontramos casos em que o termo em português possui um significado idêntico ao do termo em inglês ao qual é formalmente semelhante, mas em que essa correspondência se verifica somente noutros contextos que não o da Medicina.

2.6. As expressões idiomáticas

Em Jorge (2005), a *expressão idiomática* (EI) aparece definida como «um conjunto de palavras fixadas pelo uso, uma maneira particular de se exprimir, de dizer coisas, uma unidade de linguagem formada de várias palavras mas apresentando um significado lexical homogéneo e um significado gramatical heterogéneo, isto é um conjunto de palavras gramaticalmente ligadas de modo a formarem sentido completo, independente dos sentidos individuais dos elementos constituintes» (*op. cit.*: 120)³¹. Com efeito, as EIs são caracterizadas por um certo bloqueio sintáctico, uma vez que são estruturas regidas por um relativo grau de fixidez, e pela sua opacidade semântica, visto que o significado geral das EIs não é dedutível a partir da combinação dos significados dos elementos que as compõem. Da coesão da EI é extraída uma nova composição semântica, que cria uma nova realidade de significação, resultante da transposição do sentido literal para o sentido idiomático ou metafórico³². As EIs fixam-se na língua pela frequência e sistematização do uso, petrificando-se na forma e na cultura de um povo. O sentido das EIs encontra-se, assim, cristalizado pelo seu uso no seio da comunidade linguística.

As EIs possuem uma forte carga cultural. Por um lado,

³¹ A nossa tradução do original: «un conjunto de palabras fixadas polo uso, unha maneira particular de expresarse, de dicir cousas, unha unidade de linguaxe formada por varias palabras pero que presenta un significado lexical homoxéneo e un significado gramatical heteroxéneo; isto é, un conjunto de palabras gramaticalmente unidas de modo que forman un sentido completo e independente dos sentidos ndividuais dos seus elementos constituintes» (*op. cit.*:120).

³² «A metafóricidade, entendida em sentido amplo, é tida como um traço característico das EIs (fraseologismos)» (Vilela 2002:189).

Perceber as expressões idiomáticas implica perceber as metáforas que lhes estão subjacentes. São essas metáforas que estão na origem da leitura imagética que lhes deu sentido, o sentido que hoje lhes atribuímos e que não se encontra na adição dos sentidos das palavras que as constroem. O sentido fixou-se, num dado tempo e espaço, e foi transportado ao longo de anos ou séculos de história. (Jorge 2002: 120).

Por outro lado, as EIs encontram-se enraizadas na língua que as acolhe. Os falantes nativos de uma língua produzem e interpretam as EIs com relativa facilidade, ao passo que os falantes estrangeiros só a custo aprendem a usá-las de forma eficiente. Segundo Jorge (1997), os falantes debatem-se com dificuldades de reconhecimento (a EI pode confundir-se com expressões não idiomáticas), de interpretação (o sentido literal pode preceder e substituir o sentido idiomático) e de produção (dificuldade em reutilizar a expressão num contexto). Estas dificuldades reflectem-se no processo tradutológico, sendo que «a cultura do outro manifesta-se como uma frente de resistência muito sólida à tradução, pois abre a possibilidade da estranheza e entra em confronto directo com a outra cultura» (*op. cit.*: 34).

Em suma, o significado da EI só pode ser apreendido através da totalidade da expressão, e não dos componentes isolados. Na verdade, a EI não deve ser interpretada no seu sentido literal, pois, dessa forma, perde o sentido idiomático, que é «o resultado de um processo histórico em que o significado literal e o figurado se foram afastando progressivamente» (Vilela 2002: 196). Este facto impossibilita, pois, a sua tradução literal.

Neste trabalho, procurámos traduzir este tipo de expressões com base na equivalência semântica, mas tentando manter ao máximo a expressividade que as EI emprestam ao discurso.

Apresentamos, em seguida, as EI encontradas no texto que traduzimos no âmbito do presente trabalho, juntamente com as nossas propostas de tradução:

i) *To make educated guesses – Fazer conjecturas.*

Exemplo 36

a) «It also became possible **to make some educated guesses** about its molecular pathology» (TP, Cap.1, p.3).

b) «Do mesmo modo, passou a ser possível **fazer algumas conjecturas** acerca da sua patologia molecular» (TC, Cap.1, p.4).

ii) *To have a sting in its tail – Ter uma má surpresa no final.*

Exemplo 37

a) «Incidentally, their paper **had a sting in its tail**» (TP, Cap.1, p.18).

b) «Por acaso, a carta **tinha uma má surpresa no final**» (Tc, Cap.1, p.29).

iii) *To sit firmly on the fence – Não tomar partido.*

Exemplo 38

a) «Others, **sitting firmly on the fence**, suggested an Armenian origin with spread in both directions!» (Cap.1, p.33).

b) «Outros, **não querendo tomar partido**, sugeriram uma origem arménia com propagação em ambas as direcções!» (Cap.1, p.60).

iv) *To make bricks without straw – Fazer omeletas sem ovos* (Fazer o impossível).

Exemplo 39

a) «However, as pointed out by Bannerman (1961), Cooley and Lee soon felt that this was not a sufficient explanation and elaborated it a few years later, adding that some of the other features involving the bone marrow ‘may be the result of some metabolic disturbance which compels the tissues **to make bricks without straw**’ (Cooley & Lee 1932)» (Cap.1, p.38).

b) «Contudo, tal como Bannerman (1961) salientou, Cooley & Lee depressa se aperceberam de que esta explicação não era suficiente e resolveram aprofundá-la

passados alguns anos, acrescentando que algumas das características relacionadas com a medula óssea «podem ser o resultado de uma qualquer perturbação metabólica que obriga os tecidos a **fazer omeletas sem ovos**» (Cooley & Lee 1932) (Cap.1, p.68).

v) *For good measure – Para jogar pelo seguro.*

Exemplo 40

a) «In one of the main presentations Vernon Ingram reviewed all the previously proposed molecular models for thalassaemia, and added a few new ones **for good measure** (Ingram 1964)» (Cap.1, p.45).

b) «Numa das principais apresentações, Vernon Ingram reviu todos os modelos moleculares para a talassémia propostos anteriormente e acrescentou mais alguns, **para jogar pelo seguro** (Ingram 1964)» (Cap.1, p.83).

À primeira vista, esta secção parece afastar-se do escopo do presente projecto, até porque os exemplos fornecidos inserem-se na fraseologia geral e não na fraseologia especializada. Realmente, o autor de *The Thalassaemia Syndromes* não recorre a EIs especializadas. Contudo, mesmo não se tratando de EIs especializadas, elas merecem um lugar de destaque neste relatório.

Aproveitamos este tópico para debater de uma forma sucinta um outro com ele relacionado: a dicotomia tradução literária/tradução científica. Reconhecemos que existem técnicas e teorias específicas de cada um destes ramos da tradução, mas não aceitamos a desvalorização da tradução científica face à tradução literária. Apoiamo-nos em Santos (2006), que partilha a mesma opinião.

Do ponto de vista pedagógico e didáctico, os tipos de texto em questão (literários e científicos) revestem-se ambos de grande importância enquanto veículos de transmissão de saber e cultura. No que respeita à questão da criatividade, isso não é menos verdade. Na realidade, a tradução de textos científicos exige uma capacidade criativa por parte do tradutor, tal como acontece no caso da tradução de textos literários. A Ciência é uma área interdisciplinar que envolve a circulação dinâmica de conhecimentos em constante evolução. Daqui resulta, como já referimos, a frequente criação de termos e renovação de conceitos. É preciso criatividade para conseguir

transmiti-los eficazmente. Com efeito, «fazer ciência e traduzi-la engloba-se no contexto mais vasto da actividade intelectual do Homem, que não se compartimenta entre esferas “denotativas” e esferas “emocionais”» (*op. cit.*: 6).

Outro aspecto relevante, que se prende directamente com a razão de ser desta secção, baseia-se no facto de a língua com que comunicamos em ciência contrabalançar a língua científica com a língua geral. Desta forma, não admira que surjam EIs não especializadas em contextos especializados, nem que o tradutor utilize outros recursos regulares da língua geral, como, por exemplo, as metáforas. Vejam-se os seguintes exemplos retirados do texto que traduzimos, que ilustram este facto:

Exemplo 41

a) «The field was ready for these models and hypotheses to be verified by the methods of molecular biology, which were to become available in the mid-1970s; gratifyingly **to those who had struggled through the morass of uncertainties** of the preceding years, most of them were!» (Cap.1, p.31).

b) «A área de estudo estava preparada para verificar esses modelos e hipóteses servindo-se dos métodos da biologia molecular, disponíveis a partir de meados da década de 70, o que foi muito gratificante **para todos aqueles que se tinham debatido num pântano de incertezas** nos anos precedentes!» (Cap.1, p.55).

Exemplo 42

a) «First, there is a phenotypic classification based on its severity: this classification says nothing about the genetic constitution of a particular patient, but simply describes, in very general terms, **a constellation of clinical features**» (Cap.3, p.122).

b) «Por um lado, a classificação fenotípica baseia-se na gravidade: este tipo de classificação não dá indicação nenhuma acerca da constituição genética de um dado doente mas apenas descreve, em termos muito gerais, **uma constelação de características clínicas**» (Cap.3, p.120).

De um modo geral, pode dizer-se que um trabalho desta natureza exige que o tradutor possua capacidades de pesquisa e de documentação, muito úteis quando se realiza uma tradução especializada, bem como talento e criatividade, à semelhança do que é necessário para a concretização de uma tradução literária.

2.6.1. Síntese

Nesta secção, referimos que as EIs não devem ser interpretadas literalmente, pela leitura dos seus constituintes enquanto elementos isolados, mas no sentido metafórico, através da compreensão da totalidade da expressão. A tradução deste tipo de expressões levanta, pois, problemas adicionais ao tradutor, uma vez que pressupõe, antes de mais, o seu reconhecimento e, posteriormente, a capacidade de encontrar uma expressão equivalente na língua alvo, que reproduza o seu significado e a sua expressividade.

O caso das EIs conduziu-nos a uma discussão sobre a “rivalidade” existente entre a tradução científica e a tradução literária, em que contrariámos a tendência que ainda existe de considerar a primeira como uma actividade mecânica desprovida de criatividade. Como mostrámos, a língua especializada de uma área científica integra-se numa língua geral, servindo-se dos seus múltiplos recursos e permitindo uma igual expressividade.

2.7. Síntese Geral

Nesta parte do relatório do projecto de tradução, descrevemos e exemplificámos as dificuldades encontradas durante o processo tradutivo e justificámos as opções de tradução tomadas.

Na secção inicial, começámos por abordar a questão da tradução de terminologia de uma forma mais geral, definindo conceitos relevantes, como *terminologia* e *língua de especialidade*. Sugerimos algumas estratégias de tradução de termos especializados, que devem ser seguidas consoante o contexto em que o termo se insere: substituição por um equivalente adequado, criação de neologismos e manutenção do termo original. Enumerámos os recursos utilizados na pesquisa das equivalências terminológicas, alertando para as diferenças entre as variedades do português e realçando a importância do acompanhamento deste tipo de trabalho por um profissional da área.

Em seguida, passámos à identificação de algumas questões que constituíram obstáculos à tradução que realizámos no âmbito do presente trabalho, bem como à apresentação da forma como esses obstáculos foram ultrapassados.

A primeira questão que abordámos, no subcapítulo 2.2., diz respeito à tradução de termos especializados com uma estrutura interna complexa, que conduzem, por vezes, como mostrámos nos exemplos apresentados, à ocorrência de alterações estruturais.

No subcapítulo 2.3., apresentámos casos de sinonímia intralinguística, em que existem duas ou mais denominações numa das línguas a concorrer para um mesmo conceito, e interlinguística, que podem constituir um obstáculo à tradução, e discutimos a forma como a existência de vários equivalentes influencia o processo tradutivo. Apresentámos um conjunto de exemplos que mostraram as nossas opções de tradução, que fundamentámos.

De seguida, no subcapítulo 2.4., referimos os empréstimos ou estrangeirismos encontrados no texto traduzido no âmbito deste trabalho – anglicismos, latinismos e helenismos –, e justificámos os casos em que optámos por traduzi-los e aqueles em que decidimos manter o termo original, com a consciência de que se trata de uma questão controversa. Assim, resolvemos manter os termos de origem latina e grega na sua forma original, uma vez que este tipo de vocabulário continua a ser muito utilizado, devido ao prestígio e erudição que empresta ao discurso, e optámos por traduzir os anglicismos, embora tenhamos mantido o termo original entre parêntesis nos casos em que o equivalente utilizado não se encontra fixado na língua portuguesa. Relativamente às formas abreviadas encontradas no texto que traduzimos, apesar de estas se incluírem no grupo dos anglicismos, receberam um tratamento diferente. Deste modo, optámos por usar a forma equivalente em português quando ela ocorre sistematicamente noutros textos e manter a forma original nas restantes situações, de forma a evitar o risco de duplicação de formas abreviadas com significados diferentes.

Abordámos, no subcapítulo 2.5., a questão dos falsos amigos, uma vez que estes criam problemas de tradução devido às falsas analogias de significado que podem provocar. Demonstrámos, recorrendo a exemplos retirados do texto que traduzimos, a forma como os falsos amigos podem induzir o tradutor desprevenido em erro e a importância do contexto na sua identificação e solução.

Por fim, no subcapítulo 2.6., fizemos o levantamento de algumas expressões idiomáticas presentes no texto que traduzimos, pois este tipo de expressões, mesmo não

sendo especializadas, ocorre em textos que usam uma língua especializada e pode levantar dificuldades à tarefa do tradutor. Aproveitámos, a este propósito, para defender a tradução científica como uma actividade que exige capacidade de pesquisa e respeito pelo rigor terminológico por parte do tradutor, mas também talento e criatividade, o que resulta do facto de qualquer língua especializada usar os recursos da língua geral em que se inscreve.

3. GLOSSÁRIO

O presente glossário apresenta a terminologia concernente à obra *The Thalassaemia Syndromes*, de D.J. Weatherall e J.B. Clegg, publicada pela Blackwell Science (2001, 4ª Ed.). O glossário é da nossa autoria, na medida em que não nos limitámos a transcrever as definições encontradas nas obras de estudo ou nos dicionários consultados, antes preferimos construir as nossas definições com base na informação recolhida, que se encontra dispersa pelos textos que integram as obras de estudo e os dicionários, escritos em português ou traduzidos para o português europeu, apresentados a seguir:

- Arosa, F. e Cardoso E. (2007). *Fundamentos de Imunologia*. Lisboa: Lidel.
- Campos, L.S. (2009). *Entender a Bioquímica* (5ª Ed.). Lisboa: Escolar Editora.
- Davey, P. (2006). *Compêndio de Medicina*. Lisboa: Instituto Piaget.
- *Dicionário Temático Larousse de Biologia*. (2003). Lisboa: Círculo de Leitores.
- Ducla Soares, J.L. (2007). *Semiologia Médica – Princípios, Métodos e Interpretação*. Lisboa: Lidel.
- Freitas e Costa, M. (2009). *Dicionário de Termos Médicos*. Porto: Porto Editora.
- *Manual Merck, Saúde para a Família* (13 vol.s). (2000). Matosinhos: Quidnovi.
- Manuila, L. e Manuila, A. (2003). *Dicionário Médico*. Lisboa: Climepsi.
- Mehta, A. e Hoffbrand, V. (2009). *Compêndio de Hematologia*. Lisboa: Instituto Piaget.
- Playfair, J. e Chain, B. (2009). *Compêndio de Imunologia*. Lisboa: Instituto Piaget.
- Ponce P. (2010). *Manual de Terapêutica Médica*. Lisboa: Lidel.
- Quintas, A., Ponce Freire, A. e Júdice Halpern, M. (2008). *Bioquímica – Organização Molecular da Vida*. Lisboa: Lidel.

- Regateiro, M. (2007). *Manual de Genética Médica*. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra.
- Salway, J.G. (2009). *Compêndio de Bioquímica Médica*. Lisboa: Instituto Piaget.

Também nos apoiámos em documentos expostos nos seguintes sítios da Internet:

- <http://www.actamedicaportuguesa.com/>
- <http://www.apmcg.pt>
- <http://bloodjournal.hematologylibrary.org>
- <http://fr.wikipedia.org/>
- <http://hmg.oxfordjournals.org>
- <http://iate.europa.eu/>
- <http://www.infopedia.pt/termos-medicos/>
- <http://www.manualmerck.net/>
- <http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt>
- <http://www.medipedia.pt/>
- <http://www.nature.com/>
- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
- <http://www.pluridoc.com>
- <http://portalcodgdh.min-saude.pt>
- <http://www.pnas.org/>
- <http://www.sciencedirect.com/>
- <http://www.who.int/en/>

Uma vez que a literatura referente à temática específica da talassémia é escassa, algumas das glosas baseiam-se nos dados fornecidos pelo texto traduzido. Para além disso, este glossário foi revisto por um profissional da área.

A selecção dos termos que figuram no glossário está directamente relacionada com a sua presença e relevância no texto que foi objecto de tradução. A entrada lexical é constituída pelo termo em inglês e respectiva categoria gramatical, ambos a negrito, pelo(s) equivalente(s) em português e respectiva categoria gramatical e por uma breve glosa. A originalidade deste glossário reside no facto de seleccionar alguns termos cujo

equivalente e/ou definição não surgem atestados em dicionários reconhecidos, como, por exemplo, «*crossing over*», «*linkage*», «*splicing*» e «*thalassaemia intermedia*».

O glossário surge acompanhado por uma breve lista das formas abreviadas presentes no texto disposta na forma de tabela. Esta tabela é composta por três colunas. Na primeira coluna são apresentadas as formas abreviadas e por extenso do inglês, na segunda coluna as formas abreviadas (quando estas existem) e por extenso do português e na terceira coluna a respectiva definição.

Este glossário tem como objectivo primário auxiliar na compreensão do texto e como fundamento secundário concentrar termos relativos ao campo da talassémia num mesmo espaço e preencher, desta forma, uma lacuna existente. Estamos cientes de que se trata apenas de uma amostra do que pode ser feito e acalentamos a esperança de, algum dia, podermos desenvolver este trabalho. Desejamos que seja útil a todos os interessados, especialmente a tradutores.

4. CONCLUSÃO

O presente projecto permitiu reflectir sobre algumas questões terminológicas decorrentes da tradução de textos especializados e delinear algumas estratégias de tradução. Neste caso particular, o comentário incidiu sobre a tradução efectuada de dois capítulos da obra *The Thalassaemia Syndromes*, de D.J. Weatherall e J.B. Clegg, publicada em 2001 pela Blackwell Science (4ª edição).

Antes de iniciar a análise das questões terminológicas decorrentes da tradução realizada, houve a preocupação de acrescentar um capítulo de «Enquadramento do Projecto», no qual foram mencionados e caracterizados alguns aspectos relativos à Tradução e, mais concretamente, à tradução de textos científicos.

No subcapítulo 1.1., intitulado «Para uma definição de tradução», verificámos que *tradução* é um termo polissémico, que pode designar: (i) processo de transposição de um termo ou texto de uma língua para outra, (ii) o resultado desse processo, (iii) a disciplina que estuda esse processo e esse resultado e (iv) o ramo de actividade do tradutor. A tradução, enquanto processo e actividade, visualiza-se como uma tarefa complexa, que exige do tradutor um grau elevado de conhecimentos e de competências, que lhe permitem contornar mais facilmente os obstáculos inerentes a tal processo e actividade. Esses obstáculos são, em grande parte, problemas de tradução que decorrem das diferenças entre os sistemas linguísticos e culturais. Por se tratar de uma tarefa que envolve reflexão e selecção, são vários os resultados possíveis.

No subcapítulo 1.2. - «Tradução e Ciência» -, vimos que é possível avaliar o carácter científico de um dado texto pela observação do seu conteúdo, dos seus objectivos e das suas características internas. Por um lado, considera-se que o texto científico é o texto redigido no âmbito das ciências puras. Logo, entende-se que tradução científica seja a tradução de documentação elaborada no âmbito das disciplinas inscritas no domínio das ciências puras. Por outro lado, para o texto ser considerado científico deve cumprir determinados requisitos que lhe conferem o grau de cientificidade e, conseqüentemente, de credibilidade. Segundo este ponto de vista, o texto deve obedecer a um conjunto de normas que lhe conferem o estilo científico: simplicidade, clareza, precisão e brevidade.

No que respeita à tradução de terminologia científica, é imperativo que se proceda à harmonização e normalização da terminologia, para que todos usem os mesmos termos. Apresentámos, para o caso português, algumas iniciativas que apontam

nesta direcção. As intervenções terminológicas mais úteis envolvem a construção de glossários e dicionários de termos especializados e devem ser o resultado da colaboração entre o terminólogo, idealmente com uma formação linguística, e o especialista do domínio, pressupondo a sua divulgação junto dos utilizadores.

No subcapítulo 1.3., que versa sobre «A tradução de textos médicos», descobrimos que existem diversos tipos de texto médico. A lista apresentada refere apenas os tipos de redacção médica mais comuns durante o percurso profissional de quem se dedica a esta área. Como mencionámos, os tipos de redacção médica diferem entre si pelo modo como abordam o tema, conforme o público-alvo e consoante o objectivo que perseguem. É importante que o tradutor seja capaz de reconhecer o tipo de texto que vai traduzir para conseguir captar a “voz” do autor. Para além disso, o tradutor vai ter de lidar com problemas de tradução específicos deste tipo de texto: a dificuldade em encontrar o equivalente adequado, o reconhecimento de abreviaturas, principalmente as que são específicas de um dado autor, a atenção à variação da conotação de um dado termo em registos especializados e não especializados e a adequação das convenções culturais relativas ao uso da língua. No final deste subcapítulo, concluímos que o trabalho em equipa envolvendo profissionais de diferentes áreas ou a formação multidisciplinar do tradutor beneficia a qualidade da tradução de textos especializados.

Após a breve contextualização histórica e teórica realizada no capítulo precedente, passámos à apresentação e discussão das «Questões Terminológicas Decorrentes da Tradução da Obra» no segundo capítulo.

O subcapítulo 2.1. - «Terminologia e línguas de especialidade» - funcionou como uma breve introdução à parte do trabalho que foca a análise das questões terminológicas decorrentes da tradução do texto seleccionado para o efeito. Nesta secção, foram definidos conceitos relacionados com a tradução de termos especializados, delineadas algumas estratégias de tradução e enumerados os recursos utilizados na pesquisa das equivalências terminológicas. Assim, vimos que o processo de transposição de um termo de uma língua para a outra pode consistir na procura de um equivalente adequado, na (re)criação de novos termos, na manutenção do termo estrangeiro ou no uso de paráfrases explicativas. Na tradução da língua de especialidade da Medicina, a equivalência deve estabelecer-se a nível semântico, de modo a preservar-se o conteúdo da mensagem. No que diz respeito ao presente trabalho de projecto, a pesquisa das equivalências terminológicas envolveu a consulta de obras importantes

relacionadas com a área em questão, de dicionários temáticos, de enciclopédias especializadas e de sítios na Internet fidedignos. A pesquisa terminológica teve sempre em atenção as diferenças entre o português europeu e o português do Brasil. O acompanhamento de um profissional da área foi essencial para a qualidade do trabalho realizado.

A questão da interferência de aspectos sintáticos na tradução de termos especializados foi tratada no subcapítulo 2.2., intitulado «A tradução de termos especializados complexos e a gramática das línguas», com a ilustração de casos em que acontece troca da ordem das palavras e alterações estruturais na tradução de termos complexos. Em primeiro lugar, sugerimos que o elemento braquigráfico que entra na constituição de certos termos complexos desempenha um papel muito semelhante ao de um adjectivo atributivo e que, por isso, deve assumir, na língua portuguesa, uma posição pós-nominal. Em segundo lugar, apresentámos exemplos em que certos termos complexos do inglês, ao serem traduzidos para o português, foram transformados em expressões nominais compostas por uma oração relativa, de forma a permitir uma maior explicitação da informação.

De seguida, no subcapítulo 2.3., intitulado «Sinonímia Terminológica», abordámos a questão das correspondências lexicais. Nesta secção, apresentámos e discutimos casos em que um termo em inglês tem mais de um equivalente em português, casos em que um termo em português tem mais de um equivalente em inglês e casos em que um termo da língua de partida não encontra um termo equivalente adequado na língua de chegada, obrigando o tradutor a recorrer a perífrases ou a adicionar elementos extra aos equivalentes para, desta forma, obter o significado do termo original.

No subcapítulo 2.4. - «Empréstimos interlinguísticos ou estrangeirismos» - discutimos se é mais adequado traduzir ou não traduzir os latinismos, os helenismos, os anglicismos e as formas abreviadas estrangeiras que surgem nos textos especializados.

No que concerne aos empréstimos ou estrangeirismos das línguas clássicas, os latinismos e os helenismos, concluímos que a opção de manter os termos originais é válida, uma vez que estes vocábulos continuam a ser usados na língua, quer geral quer especializada, como forma de prestígio e erudição. A ocorrência de unidades morfolexicais de origem greco-latina no interior de palavras derivadas ou compostas gera situações em que é possível encontrar mais do que uma denominação a concorrer

para o mesmo conceito. Nestes casos, o tradutor deve optar por uma forma e manter a sua escolha de modo a garantir a coerência textual.

No que respeita aos empréstimos da língua inglesa, os anglicismos, a resolução foi mais complicada, pois trata-se de uma questão controversa: alguns autores condenam o recurso a empréstimos ou estrangeirismos por parte dos tradutores, enquanto outros autores aceitam a entrada de termos estrangeiros nas línguas de especialidade na língua portuguesa desde que esta seja controlada e supervisionada pelos especialistas de cada domínio de experiência e por terminólogos com formação linguística e se faça de acordo com determinados critérios. Esta é, sem dúvida, uma das questões centrais que mais contribui para a originalidade deste projecto de tradução, o que se deve ao facto de incluirmos propostas de tradução de termos especializados do inglês que não possuem uma forma consagrada no português. Tal como advertimos no trabalho, tivemos em consideração a importância de o texto ser rápida e completamente compreendido pelos profissionais e a consciência de que a fixação de neologismos resulta de um processo de integração e reconhecimento que não é imediato. Por esta razão, resolvemos conservar, nos casos em que considerámos relevante, o termo original entre parêntesis. O auxílio de um profissional da área foi fundamental para a concretização desta opção de trabalho.

Relativamente às formas abreviadas, que ocorrem frequentemente nos textos científicos e que são utilizadas por uma questão de economia, há duas opções possíveis: a tradução completa dos termos e das respectivas abreviaturas ou a tradução do termo com a manutenção da abreviatura na forma original. Neste trabalho, decidimos usar a forma equivalente em português quando ela ocorre sistematicamente noutros textos e manter a forma original nas restantes situações, com o intuito de evitar o risco de duplicação de formas abreviadas com significados divergentes.

«Os falsos amigos» constituem uma frequente fonte de erros de tradução, pelo que achámos importante dedicar o subcapítulo 2.5. a este tópico. A semelhança formal entre termos de línguas diferentes pode induzir o tradutor a estabelecer uma falsa analogia semântica. Por vezes, a condição de falsos amigos deriva do contexto em que os termos ocorrem. A resolução de casos como os apresentados, para os quais fornecemos exemplos ilustrativos, depende exclusivamente do nível de conhecimentos e competências que o tradutor possui.

Por fim, o subcapítulo 2.6. foca «as expressões idiomáticas», que são expressões que se encontram cristalizadas na língua e cultura de um povo e que

possuem uma certa opacidade semântica, pelo que não devem ser interpretadas literalmente, isto é, pela leitura dos seus constituintes enquanto elementos isolados, mas no sentido metafórico, ou seja, através da compreensão da totalidade da expressão. Embora as expressões idiomáticas encontradas no texto traduzido no âmbito deste trabalho não sejam especializadas, julgámos interessante mencioná-las, porque:

1) Ocorrem em textos que usam uma língua especializada, criando problemas adicionais ao tradutor, uma vez que pressupõem, antes de mais, o seu reconhecimento e, posteriormente, a capacidade de encontrar uma expressão equivalente na língua alvo, que reproduza o seu significado e a sua expressividade.

2) Ocorrem em textos que usam uma língua especializada, demonstrando, desta forma, que a escrita científica e, conseqüentemente, a tradução científica não são actividades mecânicas e isentas de criatividade.

Anunciámos, na «Introdução» deste trabalho, que os objectivos deste projecto de tradução consistiam em:

- Contribuir para uma maior reflexão sobre aspectos associados à tradução de textos científicos.
- Contribuir para o desenvolvimento de uma terminologia na área da talassémia.

Por um lado, acreditamos que a abordagem de questões relacionadas com a problemática da tradução de termos especializados levada a cabo neste trabalho pode contribuir para alertar os tradutores em relação às ‘armadilhas’ que uma tarefa deste tipo esconde e melhorar a qualidade das traduções de textos científicos.

Por outro lado, pensamos que este trabalho pode participar no desenvolvimento de uma terminologia na área da talassémia, visto que inclui um glossário bilingue que reúne os termos da área em questão encontrados no texto traduzido, alguns deles ainda não atestados nas bases terminológicas consultadas, o que poderá constituir um auxílio a futuras traduções.

Uma mensagem importante que resulta da realização deste trabalho é que a tradução não deve ser uma tarefa solitária, pelo contrário, deve envolver a colaboração entre pessoas das diferentes áreas em questão. Neste caso, participaram pessoas ligadas às áreas da Tradução, da Linguística e da Medicina, exemplificando, desta forma, o cariz interdisciplinar da Tradução.

No seguimento deste projecto, surge a intenção de traduzir os restantes capítulos que compõem a totalidade da obra, da qual foram traduzidos apenas dois devido às limitações de um trabalho desta natureza, e o desejo de a ver publicada, cumprindo, deste modo, o propósito de fazer com que a Tradução desempenhe um papel importante na divulgação do conhecimento.

Para além disso, cabe, ainda, completar o glossário terminológico bilingue cuja construção foi iniciada no âmbito deste trabalho e, eventualmente, torná-lo acessível a um público mais alargado.

5. BIBLIOGRAFIA

5.1. Bibliografia geral

Almeida, J. (2001). *A Transferência Linguística e Tradução – Barreira à Tradução ou Eficaz Solução Comunicativa (?)*. (Dissertação de Mestrado, Universidade do Porto)

Azevedo, M. (2006). *Teses, Relatórios e Trabalhos Escolares – Sugestões para a Estruturação da Escrita*. Lisboa: Universidade Católica Portuguesa Editora.

Bassnett, S. (2002). *Translation Studies* (2ª ed.). London & New York: Routledge.

Brito, A. M. (2003). «Categorias sintáticas». Em: *Gramática da Língua Portuguesa* (eds. M.H. Mateus, A.M. Brito, I. Duarte e I. Faria, 7ª ed.). Lisboa: Caminho, 325-432.

Brum, F. (2008). *As Novas Tecnologias e o Trabalho do Tradutor – Guia Prático*. (Dissertação de Mestrado, Universidade Aberta)

Cabré, T. (1996). «Importancia de la terminología en la fijación de la lengua: la planificación terminológica». Em: *Terminologia: questões teóricas, métodos e projectos / Cursos da Arrábida* (coord. M. H. Mateus e M. Correia, org. Comissão Nacional para as Comemorações dos Descobrimentos Portugueses). Mem Martins: Europa-América, 19-44.

Ceia, C. (1995). *Normas para a Apresentação de Trabalhos Científicos*. Lisboa: Presença.

Contente, M. (2008). *Terminocriatividade, Sinonímia e Equivalência Interlinguística em Medicina*. Lisboa: Edições Colibri.

Correia, M. (1998). «Neologia e Terminologia». Em: *Terminologia: questões teóricas, métodos e projectos*. Lisboa: Publicações Europa-América, pp. 59-74.

Correia, M. (2005). «Terminologia, neologia e normalização: como tratar os empréstimos neológicos» [versão electrónica]. Em: *Terminómetro, número especial*, 15-20.

Correia, M. (2005a). «Para uma cooperação entre especialistas do domínio e terminólogos: o caso de dois dicionários náuticos portugueses» [versão electrónica]. Em: *Comunicação e Globalização. Actas da 3ª Conferência Internacional de Terminologia Marítima / Communication and Globalization. Proceedings of the 3rd International Conference on Maritime Terminology*. Lisboa: s/ed, 73-80.

Dolet, E. (1540). *Manière de Bien Traduire d'une Langue en Aultre*. Acedido em Maio de 2011 em: <http://www.gutenberg.org/files/19483/19483-h/19483-h.htm>.

Duarte, I. (2010). «Medidas para a promoção do português como língua de ciência e de tecnologia» [versão electrónica]. Em: *A Internacionalização da Língua Portuguesa* (coord. F. C. da Silva.). Lisboa: Associação Sindical dos Diplomatas Portugueses e Instituto Diplomático do Ministério dos Negócios Estrangeiros, 174-180.

Durão, R. (2007). *Tradução Científica e Técnica: Proposta para a Formação de Tradutores Pluricompetentes Especializados na Produção de Documentação Científica e Técnica do Inglês para o Português*. (Tese de Doutoramento, Universidade Aberta)

Eco, U. (1998). *Como se Faz uma Tese em Ciências Humanas* (Trad. Ana Falcão Bastos e Luís Leitão, 7ª ed.). Lisboa: Presença. (1ª ed. 1997)

Eco, U. (2005). *Dizer Quase a Mesma Coisa Sobre a Tradução* (Trad. José Colaço Barreiros). Alges: Difel.

Estrela, E., Soares, A. e Leitão, M. J. (2006). *Saber Escrever uma Tese e Outros Textos*. Lisboa: D. Quixote.

Faria, I. (2003). «Contacto, variação e mudança linguística». Em: *Gramática da Língua Portuguesa* (eds. M.H. Mateus, A.M. Brito, I. Duarte e I. Faria, 7ª ed.). Lisboa: Caminho, 33-37.

Fernandes, J., Antunes, M. e Correia, M. (2007) «A terminologia e a sociedade da informação» [versão electrónica]. Em: *A Sociedade da Informação em Portugal*. Lisboa: s/ed.

Fischbach, H. (1993). «Translation, the Great Pollinator of Science: A Brief Flashback on Medical Translation» [versão electrónica]. Em: *Scientific and Technical Translation* (eds. S. E. Wright & L. D. Wright). Amsterdam & Philadelphia: John Benjamins Publishing Company, 89-100.

Gamero, S. (2001). *La Traducción de Textos Técnicos*. Barcelona: Editorial Ariel.

Gil, I. (2003). «Algumas considerações sobre línguas de especialidade e seus processos lexicogénicos» [versão electrónica]. Em: *Revista Máthesis, n.º 12*, 113-130.

Holmstrom, J.E. (1954). «The Language Problem of Science» [versão electrónica]. Em: *Research, n.º 7*, 190-195.

Houaiss, A. e Villar, M. de Salles. (2003). *Dicionário Houaiss da Língua Portuguesa* (6 vols.). Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, Círculo de Leitores.

Jakobson, R. (2003). «Aspectos Linguísticos da Tradução». Em: *Linguística e Comunicação* (Trad. Izidoro Blikstein e José Paulo Paes, 22ª ed.). São Paulo: Editora Cultrix, 62-72. (1ª ed. 1969)

Jorge, G. (1997). «Despedir-se à francesa / Filer à l'anglaise – Reflexões em torno da tradutologia das construções fraseológicas na perspectiva interlínguas» [versão electrónica]. Em: *Polifonia, n.º 1*, 33-43.

Jorge, G. (2002). «Da palavra às palavras: alguns elementos para a tradução das expressões idiomáticas» [versão electrónica]. Em: *Polifonia, n.º 5*, 119-133.

Jorge, G. (2005). «Periplo pola fraseoloxía portuguesa: abordaxe lexicográfica» [versão electrónica]. Em: *Cadernos de Fraseoloxía Galega, n.º 7*, 119-133.

Kocourek, R. (1991). *La Langue Française de la Technique et de la Science*. Wiesbaden: Brandstette, 85-97/171-172.

Manuelito, H. e Santos, I. (2005). «Terminologia e Tradução de Textos Especializados: da equivalência conceptual às convenções fraseológicas» [versão electrónica]. Em: *Des(a)fiando Discursos, n° especial*, 449-459.

Mateus, M.H., Brito, A.M., Duarte, I. e Faria, I. (2003). *Gramática da Língua Portuguesa* (7ª ed.). Lisboa: Editorial Caminho.

Mateus, M. H. (2005). «Terminologia em Portugal: necessidades em matéria de Ordenamento Terminológico» [versão electrónica]. Em: *Terminómetro, n° especial*, 1-10.

Nord, C. (2005). *Text Analysis in Translation: Theory, Methodology and Didactic Application of a Model for Translation-Oriented Text Analysis*. Amsterdam & New York: Editions Rodopi B. V.

O'Neill, M. (1998). «Who Makes a Better Medical Translator: The Medically Knowledgeable Linguist or The Linguistically Knowledgeable Medical Professional?». Em: *Translation and Medicine* (ed. Henry Fischbach). Amsterdam & Philadelphia: John Benjamins Publishing Company, 69-80.

Ovídeo. (1725). *Epistles: with his amours* [versão electrónica]. London: Shakespeare's Head.

Pereira, R. A. (2005). «Unidades Greco-Latinas na Língua Portuguesa» [versão electrónica]. Em: *Revista Máthesis, n° 14*, 81-106.

Reis, C. e Lopes, A.C. (1998). *Dicionário de Narratologia* (6ª ed.). Coimbra: Almedina. (1ª ed. 1987).

Santos-Gomes, G. (2005). «A Língua Portuguesa e os Termos Técnicos e Conceitos Próprios das Ciências Biológicas» [versão electrónica]. Em: *Confluências – Revista de Tradução Científica e Técnica*, nº3, 90-92.

Serrano, P. (2004). *Redacção e Apresentação de Trabalhos Científicos* (2ª Ed.). Lisboa: Relógio d'Água. (1ª ed. 1996).

Steiner, G. (2002). *Depois de Babel: Aspectos da Linguagem e Tradução* (Trad. Miguel Serras Pereira). Lisboa: Relógio d'Água.

Vaz da Silva, A. M. e Vilar, G. (2004) [versão electrónica]. «Os falsos amigos na relação espanhol – português». Em: *Cadernos de PLE*, nº 3, 75-96.

Vilela, M. (2002). *Metáforas do nosso tempo*. Coimbra: Almedina.

Wijdeveld, M.L. (2010). *Dissecting Medical Texts: Text Specific Translation Problems*. (MA Thesis, Universiteit Utrecht)

5.2. Bibliografia do domínio

Arosa, F. (2007). «O Complexo Major de Histocompatibilidade». Em: *Fundamentos de Imunologia* (Coord. F. Arosa e E. Cardoso). Lisboa: Lidel, 63-79.

Campos, L.S. (2009). *Entender a Bioquímica* (5ª Ed.). Lisboa: Escolar Editora.

Cardoso, E. (2007) «Células e Órgãos do Sistema Imunológico». Em: *Fundamentos de Imunologia* (Coord. F. Arosa e E. Cardoso). Lisboa: Lidel, 19-33.

Davey, P. (2006). *Compêndio de Medicina*. Lisboa: Instituto Piaget.

Dicionário Temático Larousse de Biologia. (2003). Lisboa: Círculo de Leitores.

Ducla Soares, J.L. (2007). «Semiologia Hematológica». Em: *Semiologia Médica – Princípios, Métodos e Interpretação*. Lisboa: Lidel, 263-276.

Fernandes, J.P. (2010). «Hematologia e Oncologia». Em: *Manual de Terapêutica Médica* (coord. P. Ponce). Lisboa: Lidel, 751-830.

Freitas e Costa, M. (2009). *Dicionário de Termos Médicos*. Porto: Porto Editora.

Manual Merck, Saúde para a Família (13 vol.s). (2000). Matosinhos: Quidnovi.

Manuila, L. e Manuila, A. (2003). *Dicionário Médico*. Lisboa: Climepsi.

Mehta, A. e Hoffbrand, V. (2009). *Compêndio de Hematologia*. Lisboa: Instituto Piaget.

Pacheco, F. e Cardoso, E. (2007). «Imunidade Inata e Adaptativa». Em: *Fundamentos de Imunologia* (Coord. F. Arosa e E. Cardoso). Lisboa: Lidel, 35-61.

Playfair, J. e Chain, B. (2009). *Compêndio de Imunologia*. Lisboa: Instituto Piaget.

Regateiro, M. (2007). *Manual de Genética Médica* [versão electrónica].. Coimbra: Imprensa da Universidade de Coimbra.

Salway, J.G. (2009). *Compêndio de Bioquímica Médica*. Lisboa: Instituto Piaget.

Videira, A. (2008). «Fluxo da Informação Genética». Em: *Bioquímica – Organização Molecular da Vida* (Coord. A. Quintas, A. Ponce Freire e M. Júdice Halpern). Lisboa: Lidel, 667-738.

5.3. Sitologia

<http://www.acronymfinder.com/> [última consulta em Setembro de 2011]

<http://www.actamedicaportuguesa.com/> [última consulta em Junho de 2011]

http://www.ait.pt/recursos/dic_term_ling/index2.htm [última consulta em Fevereiro de 2012]

<http://www.apmcg.pt> [última consulta em Junho de 2011]

<http://bloodjournal.hematologylibrary.org> [última consulta em Junho de 2011]

<http://www.ciberduvidas.pt/index.php> [última consulta em Dezembro de 2011]

<http://confluencias.net/cfl/> [última consulta em Dezembro de 2011]

<http://www.enerca.org/> [última consulta em Junho de 2011]

<http://www.erudit.org/> [última consulta em Setembro de 2011]

<http://fr.wikipedia.org/> [última consulta em Dezembro de 2011]

<http://www.google.pt/> [última consulta em Fevereiro de 2012]

<http://hmg.oxfordjournals.org> [última consulta em Junho de 2011]

<http://iate.europa.eu/> [última consulta em Setembro de 2011]

<http://www.infopedia.pt/termos-medicos/> [última consulta em Setembro de 2011]

<http://www.manualmerck.net/> [última consulta em Dezembro de 2011]

<http://medicosdeportugal.saude.sapo.pt> [última consulta em Dezembro de 2011]

<http://www.medipedia.pt/> [última consulta em Junho de 2011]

<http://www.metajournal.org/> [última consulta em Dezembro de 2011]

<http://www.nature.com/> [última consulta em Junho de 2011]

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/> [última consulta em Junho de 2011]

<http://www.pluridoc.com> [última consulta em Junho de 2011]

<http://portalcodgdh.min-saude.pt> [última consulta em Junho de 2011]

<http://www.pnas.org/> [última consulta em Junho de 2011]

<http://www.sciencedirect.com/> [última consulta em Junho de 2011]

<http://www.symposium.pt> [última consulta em Junho de 2011]

<http://www.translationdirectory.com/> [última consulta em Setembro de 2011]

<http://www.who.int/en/> [última consulta em Junho de 2011]

<http://wikipedia.org/> [última consulta em Fevereiro de 2012]

6. APÊNDICES

Apresenta-se, em forma de apêndice, a tradução efectuada da obra *The Thalassaemia Syndromes*, de D.J. Weatherall e J.B. Clegg, publicada em 2001 pela Blackwell Science (4ª edição), seguida do glossário terminológico bilingue elaborado no âmbito deste projecto.

Devido à legislação em vigor que protege os direitos de autor, não foi possível disponibilizar o texto original.

APÊNDICE A

TRADUÇÃO DA OBRA

As Síndromes da Talassémia

1ª Parte

Contexto Histórico

1º Capítulo

Perspectiva histórica: os múltiplos percursos que conduziram à actual compreensão das talassémias

É assim, de facto. Em parte alguma a Natureza tem o hábito de revelar tão abertamente os seus segredos mais profundos, a não ser quando deixa leves indícios seus longe do velho caminho. E não existe um rumo certo para a boa prática da Medicina, a não ser quando alguém se dedica à compreensão das leis comuns da Natureza através da investigação meticulosa de doenças raras.

WILLIAM HARVEY (1578 – 1657)

Introdução

A história sobre a acumulação de conhecimento acerca das talassémias e de outras hemoglobinopatias hereditárias coloca questões intrigantes aos historiadores da Ciência e da Medicina no século XX. Em particular, perguntar-se-ão como é que o estudo do que, pelo menos no princípio, parecia ser um grupo de anemias genéticas raras se tornou o precursor de uma era completamente nova no exercício da ciência médica. De facto, foi o esclarecimento da base molecular que conduziu à noção de *doença molecular* e, posteriormente, à Medicina Molecular, ou seja, o entusiasmo existente no estudo da patologia em doentes e órgãos afectados transitou para a descrição da patologia ao nível das células e das moléculas.

Não se pretende neste livro contar a história da hemoglobina e das perturbações que a afectam. Contudo, devido à importância fulcral da talassémia no percurso que conduz ao esclarecimento da base molecular subjacente às perturbações monogénicas humanas e, principalmente, à explicação das razões da sua notável variabilidade fenotípica, considerámos útil fazer uma breve sinopse de alguns dos acontecimentos que conduziram à actual compreensão da área e que estão na base da sua fundamentação. Bannerman (1961), Weatherall (1980) e Wintrobe (1985) divulgaram vários aspectos da

história da talassémia e deram a conhecer os esboços da vida de alguns dos médicos que desempenharam um papel fundamental na sua investigação.

Todos os relatos que ilustram o modo como se alcançou o presente grau de conhecimento acerca das talassémias são, dadas as circunstâncias, um pouco confusos, pois baseiam-se numa vasta bibliografia europeia, norte-americana e não só. Devido às dificuldades das línguas e à falha de comunicação científica durante a Segunda Guerra Mundial, tornou-se muitas vezes complicado atribuir a devida prioridade às descobertas mais importantes e desenvolver um quadro histórico que captasse a ordem precisa em que os acontecimentos tiveram lugar. Em geral, todavia, o desenvolvimento na área parece ocorrer em diversas fases distintas.

As primeiras descrições das características clínicas dos vários tipos de talassémia surgiram entre 1925 e 1940. Desde 1940 até 1960, houve uma amálgama de informação proveniente da Europa e dos Estados Unidos da América que providenciou um quadro mais elucidativo sobre a sua hereditariedade. Por volta de 1960, tornou-se evidente que a *talassémia* não é uma única doença, mas um grupo muito diversificado de perturbações genéticas, as quais resultam de anomalias na síntese da hemoglobina. Além disso, descobriu-se que a sua distribuição era mais ampla e não se limitava à zona do Mediterrâneo, de onde deriva o nome *talassémia*.

Nos vinte anos seguintes, o progresso foi constante em várias frentes. Rigorosos estudos efectuados em famílias com diferentes perturbações da hemoglobina contribuíram para a compreensão do controlo genético da hemoglobina e, de uma forma notável, para uma descrição quase completa dos conjuntos de genes (*clusters*) dos diferentes cromossomas envolvidos nestas perturbações. Aprendeu-se muito acerca da síntese da hemoglobina e das suas anomalias nos diferentes tipos de talassémia, o que levou a uma melhor avaliação da patofisiologia da doença e, incidentalmente, ao aperfeiçoamento no tratamento dos sintomas. Do mesmo modo, passou a ser possível fazer algumas conjecturas acerca da sua patologia molecular, fazendo com que, no final da década de 70, o campo da talassémia estivesse feito-à-medida para os novos mecanismos da tecnologia de ADN recombinante.

Não surpreende, portanto, saber que, em 1980, a talassémia se converteu num assunto de grande interesse para os biólogos moleculares. Dado que a genética da hemoglobina era já bem conhecida, os genes globínicos passaram a ser o alvo óbvio das primeiras tentativas de separar os genes humanos. Desde cedo que se tornou evidente que a ordenação dos genes globínicos, desenvolvida graças aos estudos familiares já

realizados, se encontrava correcta em quase todos os pormenores. Neste contexto, e porque foram encontradas diversas e bem-definidas perturbações da síntese da hemoglobina em tipos específicos de talassémia, vários grupos de investigadores deram início à análise sistemática da base molecular da doença. Nos 10 anos seguintes, este trabalho permitiu formar uma ideia considerável da diversidade da patologia molecular humana e, como bônus, adquirir conhecimentos extremamente valiosos relativamente à forma como os genes humanos funcionam e a como essas funções podem decompor-se em variadas doenças hereditárias. Felizmente, muitas destas informações também tinham aplicação prática no controlo populacional, no diagnóstico e, até certo ponto, na gestão das várias formas de talassémia.

Nos parágrafos seguintes, iremos examinar de forma breve as diferentes linhas de progresso no conhecimento da talassémia reunidas aquando da última edição deste livro e que sustentaram os grandes êxitos da última década.

Breve história da talassémia

Introdução

A talassémia é uma doença tão comum, principalmente na zona do Mediterrâneo e no sudeste da Ásia, que deve ter sido frequentemente observada por médicos ainda antes das primeiras descrições clínicas, de 1925. No entanto, existem poucas evidências de que tenha sido reconhecida como uma entidade específica antes dessa data.

Algumas das primeiras descrições sugeridas

O médico grego Caminopetros reparou numa possível referência à talassémia no tratado sobre *Prognóstico* de Hipócrates. Bannerman (1961) cita uma tradução inglesa: «Quando crianças com sete anos de idade apresentam sinais de fraqueza, palidez e respiração acelerada ao caminhar, juntamente com um desejo de comer terra, isso significa destruição dos eritrócitos e astenia». Todavia, esta parece ser a descrição de uma anemia ferropriva infantil. O desejo de comer terra, uma doença conhecida como

alotriofagia, ocorre em anemias ferroprivas, não sendo característico em crianças com talassémia.

Menke (1973) colocou a hipótese mais plausível de que a 32ª entrada do volume *Das Doenças Internas* da Coleção Hipocrática corresponde a uma descrição de talassémia drepanocítica. Ele cita a versão latina de Ermerins:

Outra doença do baço. Surge na Primavera mas, sobretudo, a partir do sangue. O baço enche-se de sangue e acaba por transvasar para o abdómen. Dores agudas invadem (então) o baço, o peito, o ombro e a zona inferior das omoplatas. O corpo inteiro ganha uma cor pálida e aparecem pequenos golpes sob a pele que dão origem a grandes úlceras...

Embora esta interessante descrição clínica funcione quase de igual modo para outras anemias hemolíticas, tal como o favismo (que Pitágoras reconheceu como sendo o resultado dos efeitos nocivos da fava e que é sazonal), dores generalizadas e úlceras nas pernas são características específicas das perturbações drepanocíticas. A hipertrofia do baço em doentes mais velhos enquadra-se melhor com talassémia drepanocítica do que com drepanocitose.

Hiperostose porótica

Existe uma outra forma de abordagem que nos permite descobrir se a talassémia surgiu em épocas históricas ou pré-históricas, que consiste na análise das alterações ósseas específicas da talassémia em crânios encontrados em locais fúnebres antigos ou em múmias em bom estado de conservação (Hart 1980). A *hiperostose porótica*, uma doença bem conhecida pelos antropologistas, apresenta alterações cranianas estruturais e radiológicas muito semelhantes às da talassémia grave. Foi possível observar este tipo de alterações ósseas em crânios desenterrados na Sicília e na Sardenha, bem como em povos antigos da América, nos Incas do Peru, nos Índios da Colômbia, nos Astecas do México, nos Índios Maias de Yucatan e de muitos outros locais (Chini & Valeri 1949). Na verdade, são vários os estudantes de paleontologia que acreditam que um dos factores contributivos para a extinção de alguns destes povos antigos terá sido a alta incidência de patologias sanguíneas, provavelmente anemias genéticas, como é o caso da talassémia. Convém, no entanto, lembrar que muitos desses crânios pertenciam a adultos, existindo muitas outras anemias hemolíticas genéticas, ou até mesmo anemias

carenciais, capazes de provocar alterações ósseas consistentes com as da hiperostose porótica.

Numa análise mais recente à amostra de esqueletos de Khok Phanom Di, na costa da Tailândia central, um sítio com mais de 4000 mil anos, Tayles (1996) identificou vários crânios com indícios de alterações ósseas provocadas por anemia grave. Numa revisão académica detalhada do diagnóstico diferencial das causas possíveis dessas alterações, Tayles constrói um caso clínico sólido sobre uma forma de talassémia, provavelmente de gravidade intermédia, com possibilidade de sobrevivência até uma infância tardia ou até ao início da vida adulta. Por mais convincentes que sejam os argumentos a favor das alterações talassémicas nos esqueletos encontrados nestes locais fúnebres antigos, os mesmos só poderão ser comprovados quando for exequível separar o ADN dos ossos e identificar as mutações de uma forma mais directa.

Anemia hepato-esplénica

No início deste século, os médicos ganharam consciência da síndrome da anemia hepato-esplénica infantil. Esta perturbação ficou conhecida como *anaemia infantum pseudoleucaemica*. A primeira pessoa a descrevê-la foi Rudolf von Jaksch-Wartenhorst (1855 – 1947), que passou a maior parte da sua vida profissional em Praga e que foi um dos primeiros médicos a admitir a importância da pesquisa química e radiológica. O seu primeiro ensaio (von Jaksch 1889) é sobre um jovem do sexo masculino com anemia, leucocitose, esplenomegalia e febre, cuja autópsia não revelou leucemia. Von Jaksch teve a oportunidade de observar outros casos posteriormente (von Jaksch, 1890). No entanto, a existência de talassémia em Praga no período em questão soa a algo improvável. Nos 25 anos seguintes, proliferaram os relatos acerca da *anemia de von Jaksch* (ver, por exemplo, Whitcher 1930 e Capper 1931), cuja leitura deixa o leitor admirado pela sua extraordinária heterogeneidade. Não há dúvida de que alguns retratam diferentes variedades de leucemia, enquanto outros incidem sobre formas de deficiência nutricional, tuberculose, sífilis congénita e outras infecções. No entanto, nos 30 ou mais anos que seguiram o virar do século, era prática comum descrever qualquer anemia infantil invulgar como sendo *anemia de von Jaksch*, principalmente se se verificasse a hipertrofia do baço.

É possível que alguns dos primeiros textos italianos sobre famílias com crianças afectadas por anemia hepato-esplénica se refiram, na verdade, a casos de talassémia.

Bannerman (1961) analisou alguns dos relatórios que os investigadores italianos (Silvestrone & Bianco 1959) julgaram ser descrições de talassémia anteriores às de Thomas Cooley, de 1925. Concluiu que se tratava, em grande parte, de leishmaniose, de tuberculose ou de sífilis congénita, não tendo sido encontrada nenhuma evidência óbvia de que os autores tivessem identificado uma doença que pudesse ser aceite hoje em dia como uma forma de talassémia. Embora isto seja verdade, a Dra. Ida Bianco analisou recentemente algumas publicações do período anterior à viragem do século (Dra. Ida Bianco, comunicação pessoal), em especial as de Cardarelli (1880, 1890) e Somma (1884). Nesses e em outros relatórios semelhantes sobre crianças com anemia hepato-esplénica redigidos nessa altura, são referidos casos em que aparece afectado mais do que um membro da mesma família, com alterações ósseas semelhantes às da talassémia e com osteoporose generalizada. É particularmente difícil atribuir uma origem infecciosa ao último achado. Estes investigadores estavam claramente fascinados com esta doença e, apesar de incluírem malária, tuberculose e outras infecções no seu diagnóstico diferencial, confirmaram o envolvimento de factores constitucionais.

Contudo, foi apenas em 1925 que a doença posteriormente conhecida como talassémia foi diferenciada da colecção heterogénea de anemias infantis.

O primeiro caso clínico de talassémia grave

Apesar de o crédito pela primeira descrição clínica de talassémia ser atribuído ao pediatra americano Thomas B. Cooley (Fig.1.1), é certo que, na mesma altura, a doença foi identificada como uma entidade distinta por vários médicos italianos. Sem dúvida que Cooley foi o responsável pela primeira descrição da forma mais grave e fatal de talassémia, enquanto os investigadores italianos descreviam uma variedade pouco grave da doença. Isto levanta questões interessantes aos investigadores da história da talassémia. Porque é que a primeira descrição de talassémia grave provém dos Estados Unidos da América, onde a doença é rara, em vez do Mediterrâneo, onde é extremamente comum? E porque é que os médicos italianos conseguiram identificar as variedades pouco graves de talassémia mas falharam no reconhecimento das formas mais graves, provavelmente as mais comuns entre a sua população?



Fig. 1.1 Thomas B. Cooley (1871 – 1945). Cooley nasceu em Ann Arbor, no Michigan, formou-se em Medicina em 1895 e fez o internato no *Boston City Hospital*. Após ter estudado na Alemanha, regressou a Boston para trabalhar em doenças contagiosas. Cumpriu serviço militar na França durante a Primeira Guerra Mundial. Estabeleceu-se em Detroit, onde passou o resto da sua vida como pediatra.

A doença na infância na região do Mediterrâneo no final do século XIX

O padrão da doença na infância, observado em Itália e noutros países mediterrânicos durante o período que engloba a segunda metade do século XIX e o início do século XX, poderá fornecer uma explicação possível para este enigma. No contexto apresentado, a malária reveste-se de extrema importância. Bruce-Chwatt e de Zulueta (1980) (Figs. 1.2 e 1.3) expõem, de forma excelente, o problema provocado pela malária durante este período. Desde 1887 que, na Itália, os dados relativos à frequência e à mortalidade devido à malária se encontram disponíveis. Na viragem do século e até meados dos anos 30, registaram-se mais de 200 000 casos anuais e entre 2000 e 10 000 mortes por ano. No princípio, a doença estava presente em 2600, ou um terço, dos municípios de Itália. Cerca de 4 a 5 milhões de hectares de terra continuavam por cultivar devido à acção destrutiva da doença, que era especialmente mais grave no sul do país, na região do Lácio e na Sardenha (Fig. 1.4). É muito provável que estes números sejam uma mera estimativa. Houve sugestões de que, após a viragem do século, a malária afectou mais de dois milhões de pessoas de entre uma população total de 30 milhões (Pampana 1944). Na Grécia, no período entre 1921 e 1932, o número de mortes atribuídas à malária variava entre os 3000 e os 8000 por ano e constituía, em média, 5,6% do total de mortalidade entre a população.

Uma vez que a malária causa anemia e esplenomegalia desde cedo, não surpreende saber que a talassémia grave não foi reconhecida como uma entidade específica nos países do Mediterrâneo no princípio deste século. Além disso, existiam

outras infecções comuns que poderiam ter originado um quadro clínico semelhante. A leishmaniose encontrava-se espalhada pelas populações mediterrânicas, caracterizando-se também por anemia grave e esplenomegalia. A elevada mortalidade infantil devia-se igualmente a outras doenças infecciosas, nomeadamente tuberculose, e a malnutrição, bem como a nutrição com deficiência de ferro, era comum. A anemia genética, embora afectasse perto de 1% da população em certas zonas de Itália e em algumas ilhas do Mediterrâneo, pode ter sido facilmente ignorada dado o contexto de doenças infantis.

A talassémia no Chipre

A história da talassémia no Chipre serve de exemplo para explicar por que razão só se conferiu um estatuto próprio a esta doença na zona do Mediterrâneo quando os programas de controlo da malária e outras melhorias no sector da saúde pública reduziram a percentagem de mortalidade infantil devido a doenças infecciosas. Não foram conhecidos casos de talassémia na ilha até 1944, quando Alan Fawdry, um Oficial Médico do Serviço Colonial, relatou achados clínicos em 20 indivíduos. Este relatório, digno de nota graças à discussão académica sobre o diagnóstico diferencial da *anemia hepato-esplénica*, realça a dificuldade em identificar esta doença na população da ilha devido à cronicidade da malária. Foi publicado após um programa de controlo do vector anofélico da malária extremamente bem-sucedido que durou três anos, tempo durante o qual Fawdry descobriu que a anemia subsequente à malária tinha desaparecido. Durante este curto período de tempo, tornou-se claro que havia uma frequência elevada de uma anemia genética com as características da talassémia entre a população insular.

Não surpreende, portanto, saber que a forma grave de talassémia que causou a morte de crianças nos seus primeiros anos de vida foi reconhecida primitivamente nos emigrantes provenientes do Mediterrâneo que chegavam aos Estados Unidos da América, onde, em 1920, a anemia e a esplenomegalia causadas por infecção eram bastante invulgares. Por outro lado, a forma pouco grave descrita simultaneamente em Itália é compatível com a sobrevivência até uma infância tardia e, inclusivamente, até à vida adulta. Foi por esse motivo que se tornou possível identificá-la, mesmo numa população com uma elevada frequência de mortalidade e morbidade infantis resultantes de infecções.



Fig. 1.2 Controlo de malária em Itália através de fumigação das habitações. Uma das primeiras tentativas de Missiroli (1883 – 1951) para controlar os vectores anofelinos foi através da fumigação das habitações após cobrir os telhados com lona. Reproduzido a partir da obra *The Rise and Fall of Malaria in Europe* de Bruce-Chwatt e de Zulueta (Oxford University Press, 1980), com a autorização dos editores e da *Wellcome Institute Library*, em Londres.

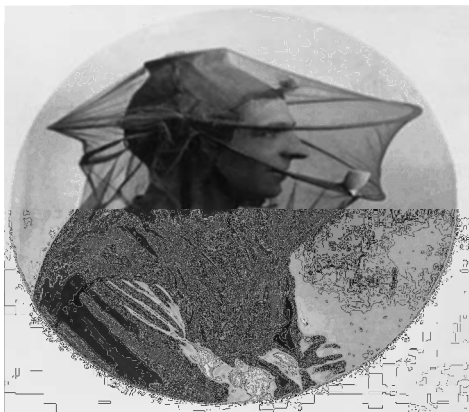


Fig. 1.3 Controlo de malária na Europa em 1920. O postal ilustra as redes mosquiteiras a serem usadas como um véu. Reproduzido a partir da obra *The Rise and Fall of Malaria in Europe* de Bruce-Chwatt e de Zulueta (Oxford University Press, 1980), com a autorização dos editores e da *Wellcome Institute Library*, em Londres.

A hematologia em Itália

Poderão existir outras razões responsáveis pelo atraso do reconhecimento da talassémia como uma entidade específica na Itália no início do século. Embora a hematologia fosse um campo em rápido desenvolvimento, a maioria dos hematologistas italianos ocupados com o estudo da morfologia das células do sangue estava estabelecida em Pavia e Siena, onde as ocorrências de talassémia eram poucas (Baserga 1958). E, embora fosse claro em muitos dos relatórios sobre anemia hepato-esplénica entre a população italiana que estes casos ocorriam no seio de agregados familiares, isso não foi suficiente para deixar os médicos dessa altura curiosos. O factor hereditariedade só foi valorizado passados vários anos.

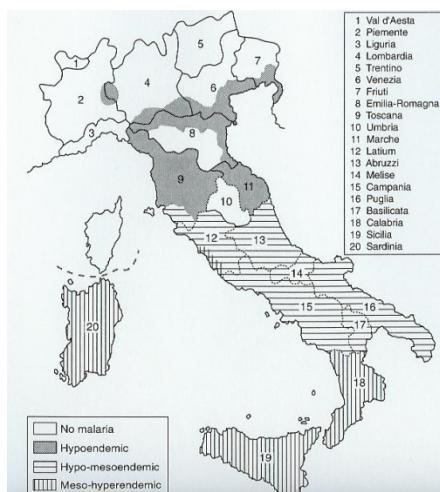


Fig. 1.4 Estratificação epidemiológica dos níveis de malária

endêmica na Itália com base no controlo pré-operacional da malária datado de 1946. Reprodução autorizada a partir da obra *The Rise and Fall of Malaria in Europe* de Bruce-Chwatt e de Zulueta (Oxford University Press, 1980).³³

A primeira descrição de talassémia grave

O primeiro relato feito por Cooley do que ficaria conhecido como talassémia apareceu numa página do jornal *Transactions of the American Pediatric Society*, em 1925 (Fig. 1.5), com o título *A Series of Cases of Splenomegaly in Children, with Anemia and Peculiar Bone Changes*. Em co-autoria com o Dr. Pearl Lee, Cooley descreve quatro crianças com anemia e esplenomegalia, hipertrofia do fígado, descoloração cutânea e da esclera e ausência de bÍlis na urina. Os eritrócitos demonstravam uma elevada resistência a soluções hipotónicas e o sangue periférico apresentava leucocitose moderada com eritrócitos nucleados. Para além disso, a hipertrofia dos ossos do crânio e da face criava uma certa aparência mongolóide. Num dos casos, procedeu-se a esplenectomia, sem melhorias. Neste relatório, e numa versão mais detalhada publicada posteriormente, Cooley fornece uma descrição do que seria, quase certamente, talassémia- β grave (Cooley & Lee 1925; Cooley *et al.* 1927). Cooley pensava que a doença seria genética, mas não hereditária. A sua maior contribuição foi a descrição de uma série de casos infantis com síndrome clínica específica e a diferenciação desta perturbação de um grupo heterogéneo de anemias infantis que até então tinha existido sob a designação comum *anemia de von Jaksch*. Os leitores

³³ Por motivos de ordem técnica, não foi possível reproduzir a imagem. Descrição da figura: a ausência de cor corresponde à ausência de malária, o sombreado indica a presença de malária hipoendêmica, as riscas horizontais indicam a presença de malária hipo-mesoendêmica e as riscas verticais indicam a presença de malária meso-hiperendêmica. (Nota da Tradutora)

interessados em aprender mais sobre a vida e obra deste austero e enigmático personagem devem ler o maravilhoso ensaio escrito por Zuelzer (1956).

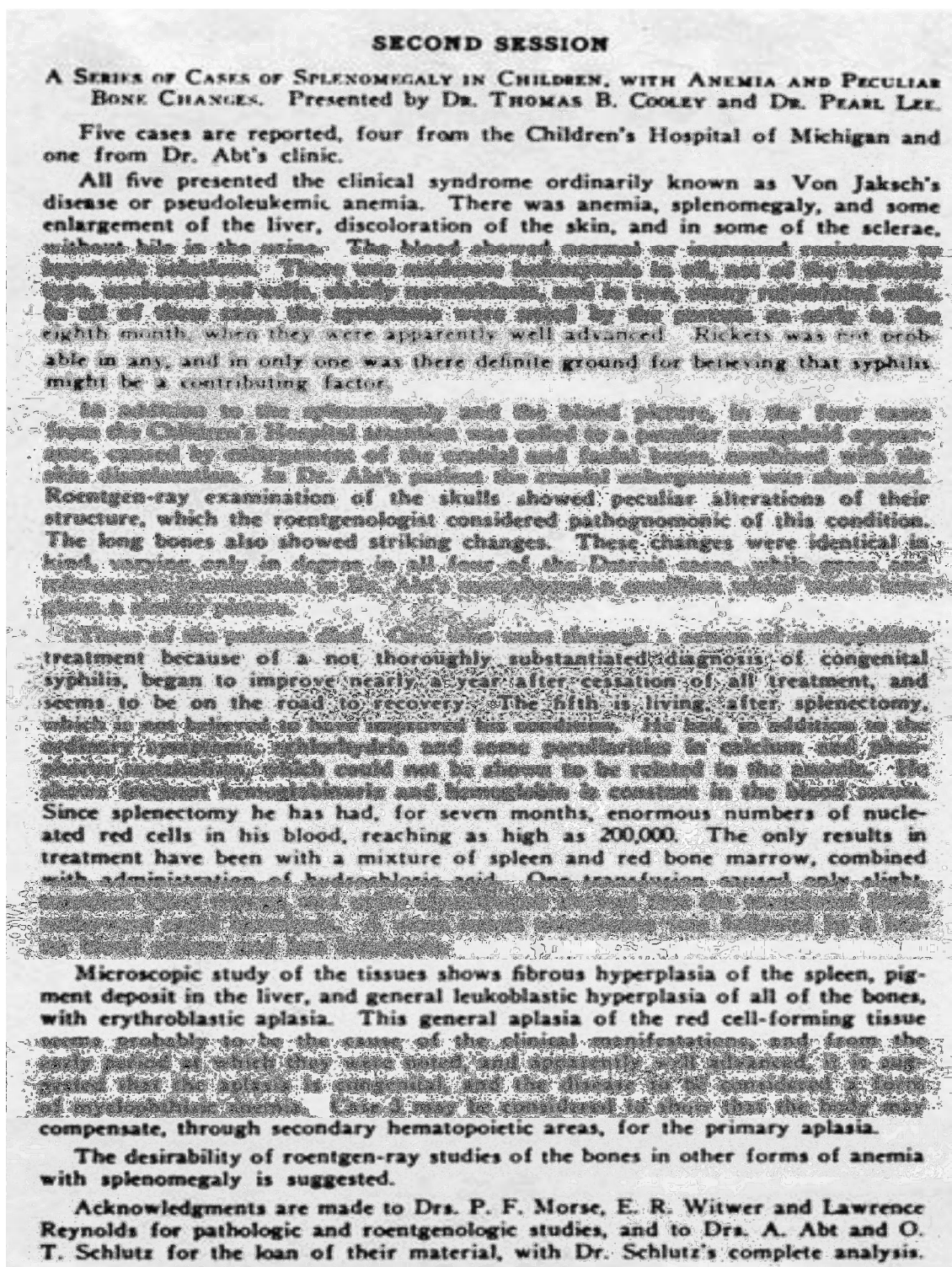


Fig. 1.5 A primeira descrição da anemia de Cooley no jornal *Transactions of the American Pediatric Society*, 37, 29 – 30, 1925.

Porquê talassémia?

O termo *talassémia* foi usado pela primeira vez por Whipple e Bradford, em 1932, no seu estudo sobre a patologia da doença. A palavra deriva do grego *θαλασσα*, que significa «o mar». Os puristas preferiam *talassanemia*, mas ficou talassémia. Na realidade, Whipple e Bradford não ficaram muito satisfeitos com a sua invenção, preferindo o termo *doença do Mediterrâneo*. Num texto acerca do trabalho de George Whipple, Diggs (1976) não deixa qualquer dúvida ao leitor de que o termo foi inventado por Whipple. Ele escreve:

Sempre culpei Bradford mais do que Whipple por sugerir uma palavra aparentemente erudita mas com pouco sentido, mais difícil de compreender. Bradford era de uma pequena cidade do Missouri. Ele sabia de cor a média de lançamentos dos St. Louis Cardinals, estava bastante familiarizado com a extremidade norte das mulas que se dirigiam para sul e com os hábitos das codornizes e dos faisões. Na equipa de basebol de Rochester, os *Strong Memorial*, ele não passava de um esquadrista de 1ª base lento enquanto eu cobria o campo do lado esquerdo. Além disso, eu sabia que ele não sabia uma única palavra em grego. Recentemente, quando lhe escrevi para perguntar porque é que, em nome de Deus, ele tinha alterado o nome da doença para *talassémia*, um termo que não identificava o mar em questão, ele respondeu que um bom jogador de basebol não discute com o árbitro.

Foi George W. Corner, que se encontrava em Rochester no momento em que Whipple e Bradford desenvolviam o seu estudo patológico sobre a anemia de Cooley (Weatherall 1980), que contou a Maxwell Wintrobe como a talassémia recebeu o seu nome. Ele escreveu:

Talvez por eu ser o mais teórico da faculdade de Rochester, o reitor Whipple fez de mim o seu consultor não oficial em assuntos literários, pedindo-me por diversas vezes opinião em questões de nomenclatura e etimologia. Desejando evitar o título eponímico *anemia de Cooley*, procurou um nome que associasse a doença à zona do Mediterrâneo, pois todos os casos conhecidos até então tinham sido registados em famílias originárias dessa zona. Ele tinha estudado Grego na *Phillips-Andover Academy* e recordava-se da fantástica narrativa, incluída na Anábase, sobre a chegada do exército de Xenofonte, os Dez Mil, ao topo da montanha, que, contemplando o mar, gritou em uníssono «*thalassa, thalassa!*». Whipple mandou chamar-me e perguntou se eu achava o nome *anemia talássica* correcto e apropriado. Eu nunca tinha estudado Grego mas claro que conhecia a história sobre a retirada do exército grego da Pérsia e podia responder ao reitor que ambas as palavras propostas eram de origem grega e, por isso, de fácil associação. Nem pensei nos aspectos geográficos da questão. Somente muito tempo depois aprendi que a vista aclamada com tanto entusiasmo pelos Gregos que regressavam a casa era, na verdade, o Mar Negro. Os homens, já cansados, tinham ainda uma longa viagem pela frente e o Bósforo para atravessar antes de alcançarem o Mar Mediterrâneo.

Contudo, as pequenas deficiências clássicas da escola de Rochester acabaram por não ter importância. Estudos posteriores demonstraram que o Mar Negro é o mais indicado para emprestar o seu nome à talassémia: ao contrário do Mar Mediterrâneo, aquele encontra-se rodeado pela doença por todos os lados!

Outras descrições

Outras descrições de casos de talassémia grave na América do Norte e na Europa surgiram durante a década que sucedeu o relatório de Cooley. Apesar de em algumas delas se continuar a usar a designação *anemia de von Jaksch*, era óbvio que se referiam à *anemia de Cooley*. Curiosamente, na segunda edição do livro de Janet Vaughan, *The Anaemias*, publicado em 1936, existe um capítulo muito abrangente intitulado *Erythroblastic Anaemia of Cooley* que contém, incidentalmente, a descrição de uma patologia que afecta a medula óssea sem indicação de melhoria e outra acerca de uma rapariga inglesa que contraiu a doença (Vaughan 1936). Durante este espaço de tempo, tornou-se globalmente aceite que esta doença afectava predominantemente as populações do Mediterrâneo. Quando não se conseguia comprovar a ascendência mediterrânica, simplesmente assumia-se! Chini & Valeri (1949) fornecem uma bibliografia extensa relativa a este período.

As primeiras descrições das formas pouco graves de talassémia

Em 1925, Fernando Rietti, de Ferrara (Fig. 1.6) (Rietti, 1925), descreveu uma forma pouco grave de icterícia hemolítica com elevada resistência osmótica, permitindo distinguir de forma inequívoca esta perturbação da esferocitose hereditária. De facto, a elevada resistência osmótica dos eritrócitos da talassémia tem sido um instrumento de diagnóstico crucial desde as primeiras observações de Cooley e Rietti. Pouco depois, foram publicadas descrições semelhantes por outros médicos italianos, incluindo Greppi (1928) e Micheli *et al.* (1935). Curiosamente, Micheli menciona a presença de anomalias deste tipo nos progenitores de uma criança com anemia de Cooley. Mas, apesar de esta última ter sido reconhecida pela primeira vez em Itália um ano antes, como verifica Bannerman (1961), é pouco provável que estes autores italianos compreendessem a verdadeira relação entre o que ficou conhecido como *La Malattia di Rietti – Greppi – Micheli*, ou «icterícia hemolítica com fragilidade reduzida dos

eritrócitos», e a anemia de Cooley. O vasto corpo bibliográfico existente acerca da forma de anemia descrita por Rietti, Greppi e Micheli foi revisto por Chini & Valeri (1949). Silvestroni & Bianco (1945) descreveram outra doença que aparenta possuir muitas das características desta perturbação. Chamaram-lhe *anaemia microcítica costituzionale*, ou «anemia microcítica constitucional», e, subseqüentemente, escreveram extensamente sobre os seus aspectos clínicos e genéticos (ver Silvestroni & Bianco 1948, 1951; Silvestroni *et al.* 1957).

Revendo a literatura acerca destas formas pouco graves de talassémia, torna-se evidente que elas exibem uma heterogeneidade clínica e genética considerável. O grau de anemia é variável, mas, na maioria dos casos, há referência a esplenomegalia. Ao contrário dos doentes afectados com anemia de Cooley, muitos destes indivíduos resistiram até à vida adulta. Observaram-se também variações genéticas: em determinados casos, ambos os progenitores mostravam evidências de talassémia pouco grave, enquanto noutras famílias a doença parecia ter sido herdada através de um único gene. Contudo, é importante lembrar que os critérios de diagnóstico da talassémia em vigor nesta época dependiam inteiramente da morfologia dos eritrócitos e de testes à fragilidade osmótica.

Assim, os primeiros relatórios sobre formas pouco graves de talassémia lidavam, indubitavelmente, com o que hoje em dia se designa por *talassémia intermédia*, um termo que surgiu na literatura científica somente nos anos 50 (Sturgeon *et al.* 1955).

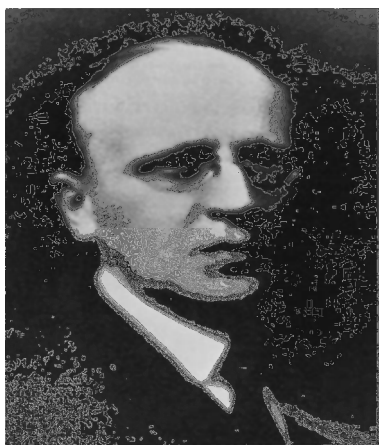


Fig. 1.6 Fernando Rietti (1890 – 1954). Rietti nasceu em Ferrara e estudou em Florença, onde obteve o seu doutoramento, em 1914. Passou o resto da sua vida em Ferrara, trabalhando no *Arcispedale Di Sant' Anna*. Tem várias publicações no campo da neurologia e da hematologia. Reprodução autorizada a partir da obra *Thalassemia. A Survey of Some Aspects* de Robin Bannerman (Grune & Stratton, New York, 1961).

1940 – 1950: as primeiras descrições do padrão de transmissão genética da talassémia

As primeiras observações na Grécia e na Itália

A primeira evidência inegável de que a anemia de Cooley é geneticamente determinada foi apresentada por Caminopetros, na Grécia, em 1938 (Caminopetros 1938 a,b) (Fig. 1.7), e por Angelini, na Itália, aproximadamente na mesma altura (Angelini 1937). Estes dois investigadores relataram que familiares de doentes afectados com anemia de Cooley, apesar de não serem anémicos, apresentavam elevada resistência osmótica dos eritrócitos. O trabalho de Caminopetros foi verdadeiramente importante apesar de, tal como notou Fessas (1992), os resultados dos seus estudos serem estranhos, já que só detectavam resistência osmótica elevada num dos progenitores das crianças com talassémia maior (*major*). Por outro lado, ele era bastante explícito nas suas conclusões:

É comum encontrar-se uma elevada resistência osmótica nos aparentemente saudáveis progenitores e irmãos do falecido. Estes achados intercedem a favor da aceitação da ideia de transmissão hereditária através do elemento patológico. A única explicação possível é uma lesão no processo de hematopoiese, que é hereditária e idiopática. Por isso, deve-se considerar que a doença é transmitida por hereditariedade, como se se tratasse de um portador recessivo, de acordo com as leis de Mendel, como se pode concluir pela transmissão através de indivíduos aparentemente saudáveis (Caminopetros 1938a).

Consolidação dos dados genéticos provenientes dos EUA e da Europa

No início dos anos 40, houve progressos no estabelecimento da base genética da talassémia. Este importante trabalho foi levado a cabo de forma independente nos EUA e na Itália. Foi somente após o fim da Guerra, quando a comunicação científica se tornou possível e foram criados vários jornais de hematologia de cariz verdadeiramente internacional, que se conseguiu reunir a informação recolhida na Europa com a dos EUA.

(INSTITUT PASTEUR D'ATHENES).

RECHERCHES
SUR L'ANÉMIE ÉRYTHROBLASTIQUE INFANTILE
DES PEUPLES DE LA MÉDITERRANÉE ORIENTALE
ÉTUDE ANTHROPOLOGIQUE, ÉTIOLOGIQUE ET PATHOLOGIQUE.
LA TRANSMISSION HÉRÉDITAIRE DE LA MALADIE.

(2^e Mémoire)

PAR

J. CAMINOPETROS

Résumé et Conclusion

6° Chez les parents et les frères des malades sains en apparence, nous avons trouvé des lésions pathologiques cachées, telles que l'augmentation de la résistance des globules rouges et les altérations des os, ainsi que certaines particularités à l'état de l'érythrocytose. Ce fait prouve l'existence d'une altération de l'hématopoïèse transmissible héréditairement, probablement comme un caractère récessif selon la loi de Mendel, comme son mode de transmission d'une génération à l'autre par des individus en apparence sains le prouve.

7° L'examen de la résistance des globules rouges constitue une méthode sûre pour trouver, parmi les membres des familles des malades, les porteurs de la maladie apparemment sains, et, par ce fait, permet la prise de mesures de prophylaxie sociale.

L'interdiction de la procréation (seul moyen de prophylaxie indiquée contre la maladie), est applicable, parce qu'elle peut se limiter à quelques personnes seulement de la famille des malades.

8° La détermination des groupes sanguins chez les malades et les autres membres de leur famille, prouve qu'il n'y a pas de rapport entre la maladie et un certain groupe donné, mais qu'il y a identité de groupe sanguin entre les ascendants transmettant la maladie et les descendants qui la reçoivent, soit pour la première fois constaté dans une maladie héréditaire.

Fig. 1.7 O estudo efectuado por Caminopetros (1938b), no qual descreve a transmissão mendeliana da talassémia.

Em 1940, Wintrobe e colaboradores referiram alterações sanguíneas típicas da talassémia em alguns dos familiares dos doentes italianos internados no *Johns Hopkins Hospital*, em Baltimore, com talassémia moderadamente grave. Eles concluíram que se tratava de uma forma pouco grave de talassémia e acrescentaram em nota de rodapé que tinham assistido a este quadro hematológico nos dois progenitores de uma criança com anemia de Cooley. A descrição desta importante observação foi revista por Conley & Wintrobe (1976) e por Wintrobe (1985). Nos EUA, na mesma altura, Dameshek (1940) e Strauss *et al.* (1941) publicaram, independentemente, achados semelhantes. Seguiu-se uma série extensa de estudos sobre genética, com destaque para Smith (1948) e para Valentine & Neel (1944, 1948). Valentine & Neel, cujo estudo sobre a transmissão genética da talassémia foi fundamental, apelidaram a forma pouco grave de anemia de Cooley de *thalassaemia minor* e o tipo grave descrito por Cooley de *thalassaemia major*. Dameshek referiu que a anemia microcítica subjacente a esses casos era frequentemente acompanhada por macrócitos e células em alvo e atribuiu-lhe o nome *leptocytosis* ou «anemia das células em alvo». James Neel confessou que se sentiu estimulado a continuar os seus importantes estudos na área graças à leitura do relato de Wintrobe acerca da família de Baltimore (Neel 1994).

Por volta desta altura, e sem qualquer conhecimento acerca da actividade dos investigadores americanos, realizaram-se importantes estudos em Itália sobre a transmissão genética da talassémia (Gatto 1942; Silvestroni & Bianco 1944, 1946a,b). Silvestroni (1949) publicou uma extensa bibliografia sobre estes estudos. À primeira vista, parecia que apenas um dos progenitores tinha sido afectado, principalmente nas famílias dos doentes afectados com *anaemia microcitica costituzionale*. Em retrospectiva, isto não surpreende. Já se sabe que estas formas intermédias de talassémia são o resultado da interacção com formas *silenciosas* de talassémia- β (ver 13º Capítulo). No entanto, quando um elevado número de doentes afectados com anemia de Cooley típica foi estudado em Ferrara, verificou-se que ambos os progenitores apresentavam anomalias pouco graves nos eritrócitos e reduzida fragilidade osmótica dos eritrócitos. Silvestroni e Bianco chamaram a esta doença *microcytemia*. No final da década de 40, a liberdade de comunicação científica entre a Europa e os EUA tinha sido estabelecida e havia mais possibilidade de acesso aos resultados dos diferentes estudos efectuados (Neel 1950; Bianco *et al.* 1952). Por essa altura, já era óbvio que a anemia de Cooley correspondia ao estado homozigótico para um gene mendeliano de transmissão recessiva ou parcialmente dominante e que o estado heterozigótico era caracterizado por

anemia extremamente moderada com eritrócitos osmoticamente resistentes. Foram usadas nomenclaturas diferentes em Itália e nos EUA. Gatto chamou-lhe *talassemia mínima*, enquanto Silvestroni & Bianco usaram o termo *microcytemia*. Nos países de expressão inglesa deu-se preferência ao nome *thalassaemia minor*, dado por Valentine & Neel.

Assim, nos anos 50, a transmissão genética da anemia de Cooley era autenticamente compreendida. Estava também claro que a forma pouco grave, ou intermédia, da talassémia se transmitia por hereditariedade, mas a sua relação genética com as talassémias maior (*major*) e menor (*minor*) era ainda desconhecida.

A talassémia é uma perturbação de carácter heterogéneo

Revisões do trabalho realizado durante este período de tempo, como, por exemplo, as de Marmont & Bianchi (1948) e Chini & Valeri (1949), não deixam dúvidas de que os investigadores italianos se encontravam extasiados pela variabilidade clínica da talassémia. Invocaram «factores de mudança» e outros mecanismos que poderiam de alguma maneira conduzir à variação do fenótipo da talassémia. Por esse motivo, por volta de 1949, tornou-se visível que a talassémia não é apenas uma perturbação mas uma síndrome complexa caracterizada por uma enorme variabilidade fenotípica, indo desde uma anemia profunda na primeira infância, passando por uma anemia pouco grave com esplenomegalia, até estados assintómicos identificados apenas através de anomalias morfológicas ou osmóticas dos eritrócitos. Esta complexidade encontra-se espelhada na expressão *síndromes hemopáticas do Mediterrâneo*, usada por Chini & Valeri para descrever as várias perturbações.

O terreno estava preparado para a análise da talassémia através de estudos da hemoglobina em doentes afectados com as diferentes formas da doença.

1949 – 1960: a talassémia como uma perturbação genética da hemoglobina

O período ulterior à década de 40 foi um tempo de rápido progresso em todos os aspectos do estudo da hemoglobina humana. Por volta de 1959, Ingram & Stretton puderam expor o seu importante modelo teórico relativo à base genética da talassémia.

A informação de base que lhes permitiu desenvolver esta hipótese derivou de diversas fontes. Existia então um vasto corpo de conhecimento sobre a estrutura e o controlo genético da hemoglobina humana e proliferavam, por todo o mundo, relatos de estudos de doentes afectados com diferentes tipos de talassémia. Durante os anos 50, o campo desenvolveu-se tão velozmente e em tantas frentes que, em certos casos, é difícil dar prioridade às descobertas mais relevantes.

O controlo genético da hemoglobina humana

O objectivo deste livro não é voltar a narrar a história da hemoglobina. Esta história fascinante, que se inicia com a observação das alterações de coloração do sangue quando este atravessa os pulmões, por Michael Servetus, em 1533, é recontada em várias e extensas revisões (Cournand 1964; Edsall 1972, 1980) e resumida por Bunn & Forget (1986) e Weatherall & Clegg (1999).

A heterogeneidade da hemoglobina humana

Desde 1866, aquando da demonstração de Korber para provar que o sangue da placenta humana era mais resistente à desnaturação alcalina do que o dos adultos, que a heterogeneidade da hemoglobina humana normal é conhecida (Korber 1886). Em 1949, Pauling e colaboradores, seguindo a sugestão dada por William Castle, de Boston, estudaram a hemoglobina de indivíduos com drepanocitose, uma doença reconhecida por Herrick desde 1910, e confirmaram que esta possuía propriedades electroforéticas diferentes das da hemoglobina humana adulta normal. Além disso, todos os indivíduos com drepanocitose apresentavam anomalias na hemoglobina, apesar dos portadores assintomáticos possuírem uma mistura de hemoglobinas normais e anormais, designadas por *hemoglobina (Hb) A* e *Hb S*, respectivamente. Pauling e colaboradores admitiram que os seus achados apontavam para uma diferença na estrutura das Hbs A e S e, por isso, usaram o termo *doença molecular* para descrever a drepanocitose. Conley (1980) fez um excelente relato desta descoberta seminal.

Os primeiros estudos genéticos

Os estudos genéticos de Neel (1949), Beet (1949) e Lambotte-Legrands (1951), juntamente com os achados de Pauling e colaboradores, sugeriam que a estrutura da hemoglobina humana é controlada por um par de genes e que o gene que codifica para a hemoglobina dos drepanócitos é um alelo mutado do gene que codifica para a Hb A. Pouco tempo depois, Itano & Neel (1950) e, mais tarde, Ranney (1954) descreveram a Hb C como sendo um alelo da Hb S. Seguiu-se uma vaga de novas variantes de hemoglobinas com diferentes características electroforéticas que pareciam ter sido herdadas segundo o padrão mendeliano (Fig. 1.8). Muitas delas mostravam que também eram alélicas com a hemoglobina S. Primeiro, designou-se cada variante segundo uma letra do alfabeto. Quando já não sobravam letras, atribuiu-se o nome do local de origem das pessoas nas quais se tinha verificado primeiro a variante.

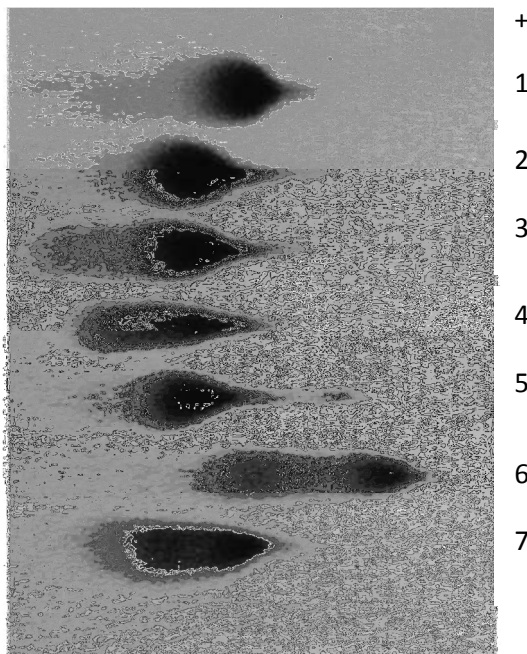


Fig. 1.8 Electroforese da hemoglobina em papel de

filtro. Esta técnica, usada nos anos 50, foi a abordagem comum para identificação de anomalias da hemoglobina antes do desenvolvimento de métodos com melhores resultados. O ânodo encontra-se à direita, tendo sido analisadas as seguintes amostras (de cima para baixo): 1, adulto normal; 2, sangue do cordão umbilical normal com Hbs F e A; 3, sangue do cordão umbilical com vestígios de Hb C; 4, sangue do cordão umbilical com Hb S; 5, sangue do cordão (umbilical) com traço de Hb de Bart; 6, adulto com Hb I e Hb A (talassémia- α associada a Hb I); 7, traço drepanocítico.

Em 1958, Smith & Torbert descreveram uma família numerosa de Baltimore, na qual vários membros possuíam duas hemoglobinas anormais, a Hb S e a Hb Hopkins-2, além da Hb A. Esta importante genealogia (Fig. 1.9) sugeria que os genes da Hb S e da Hb Hopkins-2 eram não-alélicos e, por isso, seriam dois os *loci* génicos envolvidos no controlo da síntese da hemoglobina adulta. Para além disso, os padrões de segregação dessas variantes pareciam provar que esses dois *loci* não estavam ligados entre si e que poderiam, de facto, encontrar-se isolados em diferentes cromossomas.

Fig. 1.9 A publicação de Smith & Torbert (1958) exibindo a árvore genealógica da família, que apresenta segregação independente das duas variantes da hemoglobina, a Hb Hopkins-2 e a Hb S. Esta foi a primeira indicação de que a regulação da produção da hemoglobina seria realizada em pelo menos dois *loci* diferentes. Mais tarde, demonstrou-se que a Hb Hopkins-2 é uma variante da cadeia- α e, por esse motivo, esta família era a prova de que os genes da globina- α e da globina- β não se encontram geneticamente ligados e de que se localizam, provavelmente, em cromossomas diferentes.³⁴

Mais heterogeneidade

Em 1955, Kunkel & Wallenius identificaram uma pequena parte de hemoglobina em eritrócitos adultos, à qual chamaram *Hb A₂*. Mais tarde, Ceppellini (1959a,b) descreveu uma variante desta hemoglobina, sugerindo a existência de um terceiro *locus* envolvido no controlo genético da hemoglobina adulta.

Estudos sobre a estrutura

Ao mesmo tempo que estes estudos genéticos eram realizados, faziam-se rápidos progressos na direcção do esclarecimento da estrutura química da hemoglobina. Em 1956, Ingram trouxe a luz o facto de a globina consistir em duas meias-moléculas idênticas entre si. Estes achados correspondiam na perfeição à evidência demonstrada na cristalografia de raios-X (Perutz *et al.* 1960). Resumindo, as duas abordagens sugeriam que cada meia-molécula era composta por duas cadeias polipeptídicas diferentes. Outros trabalhos sobre estrutura vieram confirmar que a hemoglobina humana adulta consistia em dois pares de cadeias polipeptídicas idênticas, designadas por - α e - β (Rhinesmith *et al.* 1957; Braunitzer 1958; Braunitzer *et al.* 1961). Schroeder

³⁴ Por motivos de ordem técnica, não foi possível reproduzir a imagem. (*Nota da Tradutora*)

& Matsuda (1958) determinaram que a hemoglobina humana fetal, embora possuísse uma estrutura bastante semelhante à da hemoglobina adulta, tinha uma composição subunitária diferente. Um dos pares de cadeias polipeptídicas é idêntico às cadeias- α da Hb A. As restantes, bem diferentes das cadeias- β , eram chamadas cadeias- γ . No início dos anos 60, os avanços técnicos ocorridos na sequenciação proteica permitiram completar as sequências de aminoácidos das cadeias- α , - β e - γ . Descobriu-se ainda que a Hb A₂ continha um quarto tipo de cadeia globínica, a cadeia- δ , com uma estrutura semelhante à da cadeia- β , novamente em combinação com as cadeias- α (Ingram & Stretton 1961).

A demonstração de Ingram de que a hemoglobina dos drepanócitos difere da hemoglobina normal pela substituição de um único aminoácido na cadeia- β , revista por Ingram (1989), juntamente com o conhecimento acrescido acerca da hereditariedade do gene que codifica para a hemoglobina dos drepanócitos, permitiu formar uma explicação elegante para a extensão da hipótese «um-gene – uma-enzima», de Beedle & Tatum, ao conceito «um-gene – uma-cadeia-polipeptídica». No contexto da hemoglobina, isto significa que os primeiros produtos dos genes globínicos seriam cadeias de um único péptido e, por esse motivo, uma vez que a hemoglobina é composta por diferentes subunidades, deve ser regulada por mais do que um par de genes.

Em 1960, Itano e Robinson reexaminaram a família de Baltimore com Hbs S e Hopkins-2 e, usando um método inteligente de dissociação e reassociação de subunidades de hemoglobina em reguladores de pH diferente, conseguiram demonstrar que a Hb Hopkins-2 é uma variante da cadeia- α . Ficou assim comprovado que as cadeias- α e - β da hemoglobina humana são determinadas por *loci* génicos distintos que se encontram a grande distância no mesmo cromossoma ou em cromossomas diferentes.

Uma primeira síntese

O quadro do controlo genético da hemoglobina humana começava a surgir. Trata-se de quatro *loci* diferentes, que controlam as estruturas das cadeias- α , - β , - γ e - δ . Na vida fetal, os *loci* da cadeia- α e da cadeia- γ estão activos e produzem Hb F. Mais tarde, as cadeias- γ são substituídas pelas cadeias- β e - δ que, em combinação com as cadeias- α , formam as Hbs A e A₂.

Padrões de hemoglobina em doentes afectados com talassémia

A primeira observação de que a constituição da hemoglobina em doentes afectados com talassémia poderia ser anormal antecede em vários anos a descoberta da hemoglobina dos drepanócitos, feita por Pauling. Em 1946, Vecchio notou que a hemoglobina dos doentes afectados com anemia de Cooley era mais resistente à desnaturação alcalina do que a hemoglobina adulta normal, o que sugeria que esses doentes possuíam mais hemoglobina fetal do que a normalmente encontrada após o primeiro ano de vida. Vecchio e colaboradores confirmaram e ampliaram esses achados e Rich (1952) sugeriu que a talassémia seria, provavelmente, o resultado de uma síntese deficiente da Hb A e da produção persistente de Hb F. Nos anos seguintes, vários investigadores ratificaram o facto de os doentes afectados com talassémia maior (*major*) apresentarem, geralmente, níveis elevados de hemoglobina fetal, estabelecendo-se uma identidade química entre a hemoglobina presente nas talassémias resistentes à desnaturação alcalina e a hemoglobina fetal genuína.

Talassémia drepanocítica

Uma nova pista para decifrar a natureza da talassémia adveio dos estudos dos padrões de hemoglobina em doentes afectados com talassémia drepanocítica. Esta doença foi descrita pela primeira vez em Itália por Silvestroni & Bianco (Silvestroni & Bianco 1944 – 45, 1946b) e designada por *microdrepanocitose*, tendo sido reconhecida posteriormente nos Estados Unidos (Powell *et al.* 1950). O padrão da hemoglobina em doentes afectados com esta doença foi analisado pela primeira vez por Sturgeon *et al.* (1952) e por Singer *et al.* (1955), que descobriram que os eritrócitos dos doentes que receberam o gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos de um progenitor e o gene que codifica para a hemoglobina dos drepanócitos do outro contêm mais Hb S que Hb A, ou seja, o *inverso* do que é encontrado no traço drepanocítico. Esta observação criticamente importante sugeria que o papel do gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos seria o de *reduzir* a quantidade de Hb A relativamente à de Hb S, isto é, denunciava a *interacção* entre os dois genes.

Contudo, desde cedo se tornou evidente que este tipo de interacção entre variantes da hemoglobina e talassémia não ocorria sempre, observação que forneceu uma importante visão acerca da heterogeneidade genética da patologia. Em 1954,

Zuelzer & Kaplan relataram o caso de um doente com talassémia associada à Hb C, cuja quantidade de Hbs A e C correspondia à encontrada no estado heterozigótico para a Hb C isolada. Posteriormente, Cohen *et al.* (1959) relataram o caso de uma família afectada por uma forma de talassémia drepanocítica que não resultava da inversão da quantidade de hemoglobina A/S. Para além disso, enquanto na maioria das famílias com talassémia drepanocítica o gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos parecia comportar-se como um alelo do gene que codifica para a hemoglobina dos drepanócitos, neste caso isso não acontecia, sendo que os dois genes eram segregados de forma independente. O reconhecimento desta *forma não-interactiva* de talassémia e o possível não-alelismo indicavam o envolvimento de, pelo menos, dois *loci* na génese da talassémia.

Em 1955, Kunkel & Wallenius fizeram outra observação-chave acerca da alteração dos padrões de hemoglobina em doentes afectados com talassémia, ao relatarem que os níveis de Hb A₂ tinham aumentado nos heterozigotos para a talassémia, o que foi confirmado por Gerald *et al.* (1961) e, posteriormente, por outros investigadores. Contudo, num estudo posterior, Kunkel e colaboradores referiram que dois entre 34 progenitores de crianças com talassémia maior (*major*) apresentavam níveis normais de Hb A₂ (Kunkel *et al.* 1957), o que apontava novamente para a heterogeneidade da talassémia.

Hemoglobinas compostas por homotetrâmeros

Em meados dos anos 50, obtiveram-se outras evidências de que a talassémia não é uma única entidade genética. Em 1955, Rigas e colaboradores observaram uma variante de hemoglobina electroforeticamente *acelerada* no sangue de dois membros de uma família chinesa. Ambos apresentavam um quadro clínico de talassémia. Nessa época, ainda se atribuíam letras para nomear as novas hemoglobinas e, por isso, a nova variante foi designada por *Hb H*. No mesmo ano, em Atenas, Gouttas e colaboradores descobriram uma hemoglobina semelhante num doente grego talassémico (Gouttas *et al.* 1955). Em 1958, surgiram, no Sudeste Asiático, mais relatórios acerca da associação da Hb H com a talassémia e reparou-se que essa forma da talassémia não aparecia regularmente associada a níveis elevados de Hb A₂ (Minnich *et al.* 1958).

As análises químicas realizadas à Hb H demonstraram que esta consiste num tetrâmero de quatro cadeias- β aparentemente normais (Jones & Schroeder 1963), ou

seja, a sua fórmula molecular é β_4 . Por este motivo, a Hb H era, nessa altura, a única variante sem cadeias- α . No entanto, em 1957, Fessas & Papaspyrou depararam-se com anomalias na hemoglobina do sangue do cordão umbilical de uma criança cujos progenitores apresentavam evidências de talassémia. Até identificação futura, foi designada por *F e P*. Em 1958, Ager & Lehmann identificaram uma variante semelhante numa criança com nove meses de vida, que se encontrava internada no *St Bartholomew's Hospital*, em Londres, apresentando um quadro clínico de talassémia. Como já não sobravam letras do alfabeto para nomear as novas hemoglobinas, esta foi designada por *Hb de Bart*. Subsequentemente, compreendeu-se que esta variante e a descrita por Fessas & Papaspyrou, a Hb F e P, eram idênticas. Estudos químicos demonstraram que a Hb de Bart é um tetrâmero de cadeias- γ (γ_4) (Hunt & Lehmann 1959; Kekwick & Lehmann 1960). A hemoglobina de Bart actua assim como um complemento fetal da Hb H, ou seja, é uma variante da hemoglobina fetal sem cadeias- α .

A heterogeneidade da talassémia

Entre 1950 e 1960, surgiram muitas observações sobre a hemoglobina de doentes talassémicos aparentemente não relacionadas entre si. Primeiro, ficou estabelecido que vários dos portadores de talassémia, mas não todos, sofreram um aumento dos níveis de Hb A₂. O gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos associado a um índice elevado de Hb A₂ *interage* com o gene que codifica para a hemoglobina dos drepanócitos. No entanto, existem algumas formas de talassémia com níveis normais de Hb A₂ que não interagem com o gene que codifica para a hemoglobina dos drepanócitos, nem os seus determinantes genéticos se comportam como tal, pelo menos aparentemente, embora sejam alelos desse gene. Por fim, as Hbs H e de Bart parecem estar associadas a uma forma de talassémia associada a baixos índices de Hb A₂ e ambas as variantes são invulgares devido ao facto de não possuírem cadeias- α e consistirem em tetrâmeros de cadeias- β ou - γ normais.

Procurava-se assim uma hipótese capaz de explicar estas observações e, conseqüentemente, de descrever a natureza geral do defeito da talassémia e de dar conta da sua heterogeneidade genética.

Os conceitos de talassémia- α e de talassémia- β

Itano (1953) foi o primeiro a discutir o significado do achado que demonstrava que o nível de Hb S no traço drepanocítico é inferior ao nível de Hb A. Itano reparou que o nível de Hb S nos portadores da patologia se dividia de diversos modos que afiguravam ser determinados geneticamente, um achado que o levou a propor uma hipótese sobre «estrutura/quantidade». De forma resumida, Itano sugeriu que a quantidade de síntese de uma hemoglobina específica se encontra, de certo modo, relacionada com a sua estrutura primária. Pauling (1954) desenvolveu a ideia de que a talassémia pode ser o resultado da produção de uma hemoglobina anormal, cujas propriedades são tão semelhantes às da hemoglobina adulta normal que as diferenças escapam à sua observação. Pauling insinuou que o alelo da talassémia deve ocupar o mesmo *locus* no cromossoma que os alelos das hemoglobinas anormais, uma vez que o mesmo interfere com a produção de hemoglobina normal mas não afecta de modo grave a produção de hemoglobinas anormais, como foi observado em doentes afectados com talassémia drepanocítica. Depois sugeriu que o *gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos* pode ser o responsável pela produção de uma hemoglobina dessa natureza, bem como pela interferência na inclusão do grupo heme na molécula. Pressupôs ainda que deveria ser exequível provar a existência de uma diferença química entre a *hemoglobina da talassémia* e a hemoglobina adulta normal. Itano ampliou e aperfeiçoou a sua hipótese e a relação desta com a talassémia e, em 1957, escreveu que «os [genes] mutados no *locus* da hemoglobina da talassémia são análogos aos [genes] mutados da hemoglobina normal, diferindo na sua incapacidade de alterar a carga global de hemoglobina no estado adulto e na enorme inibição que exercem na quantidade de síntese global molecular» (Itano 1957).

Em 1959, Ingram & Stretton desenvolveram estas ideias num trabalho importante onde propunham um modelo para a base genética da talassémia, sugerindo que existem duas grandes classes, α e β , do mesmo modo que existem dois tipos principais de variantes estruturais da hemoglobina, ou seja, cadeias- α ou cadeias- β anormais. Estes investigadores examinaram as árvores genealógicas publicadas e explicaram de uma forma bastante elegante a interacção entre a talassémia- β e as variantes da cadeia- β da hemoglobina e a talassémia- α e as variantes da cadeia- α . Para além disso, interpretaram a síntese da Hb H como sendo o resultado de um defeito

hereditário na síntese da cadeia- α , o que conduziria a um excesso de produção de cadeias- β . Embora acreditassem, tal como Pauling e Itano, que a quantidade reduzida de síntese da cadeia- α ou da cadeia- β se devia a uma mutação *silenciosa* (i.e. indetectável) nos genes da hemoglobina, propuseram uma explicação alternativa, a «hipótese *tap*». Essencialmente, Ingram & Stretton sugeriram que o defeito não residiria propriamente na sequência codificante do gene estrutural mas na região promotora génica subjacente à molécula de ADN. Concluíram que os dados genéticos então disponíveis eram compatíveis com as duas hipóteses.

É difícil estabelecer prioridades de forma inequívoca relativamente aos conceitos concisos e ao trabalho experimental realizado no final dos anos 50, que culminou no estudo teórico de Ingram & Stretton. Em 1961, Itano & Pauling escreveram uma carta à *Nature* na qual declaravam que os estudos químicos e genéticos à hemoglobina relatados desde 1957 não tinham alterado de modo substancial as suas inferências relativas à natureza geral da talassémia. Argumentaram que havia evidências disso nas conclusões expressas por Ingram e colaboradores nos trabalhos que realizaram no final dos anos 50. Por acaso, a carta tinha uma má surpresa no final: os autores acrescentaram que o trabalho de Ingram era notável pela forma como ignorava o costume de fornecer referências pertinentes das ideias e dos achados dos outros investigadores!

Sem dúvida que as ideias propostas por Ingram & Stretton denunciavam uma influência por parte dos outros investigadores desta área dessa época. O estudo realizado por estes cientistas foi publicado na *Nature* a 19 de Dezembro de 1959. Em Maio do mesmo ano, a *Ciba Foundation* organizou um simpósio sobre *Human Biochemical Genetics in Relationship to the Problem of Gene Action*, que decorreu em Nápoles, no qual participaram vários dos principais investigadores do campo da hemoglobina (Wolstenholme & O'Connor 1959). A hipótese sobre «estrutura/quantidade» e a provável heterogeneidade genética da talassémia foram examinadas ao pormenor. Após o estudo de Hunt & Ingram acerca das hemoglobinas anormais (que, por acaso, não fazia menção à noção de talassémia- α e - β), publicou-se uma longa discussão que deixou claro ser esta a forma de pensar de muitos investigadores em relação a esta patologia. De facto, Ceppellini, ao discutir os aspectos genéticos da talassémia, disse que, «portanto, pode-se visualizar duas variantes geneticamente independentes da talassémia, dos tipos α e β ». Durante a mesma discussão, Neel reduziu essa evidência tão limitada a um indício existente naquela altura

da segregação alélica conjunta entre os genes envolvidos na talassémia- β e os genes da globina- β . Mais tarde nesse ano, o grupo Lehmann, em Londres, descreveu um caso de deficiência da cadeia- α que afectou duas gerações de uma família de Israel (Ramot *et al.* 1959).

Resumindo, as ideias originais sobre a natureza da talassémia, desenvolvidas durante a segunda metade dos anos 50, foram produzidas por diversos investigadores talentosos. Sem dúvida que Itano e Pauling foram os responsáveis pelo conceito de que a talassémia é o resultado de um defeito na produção da hemoglobina adulta, como o deu a entender Rich (1952). Mas foi o alargamento desta ideia, principalmente no contexto das descobertas relativas ao controlo genético da hemoglobina, a tentativas de interpretação das alterações dos padrões de hemoglobina em doentes afectados com talassémia, por investigadores como Lehmann, Gerald, Neel, Ceppellini e colaboradores, que culminou na síntese teórica publicada por Ingram & Stretton no final de 1959. Esta interpretação dos acontecimentos é sustentada pelo generoso reconhecimento das ideias dos outros no final do seu trabalho.

A talassémia não se encontra limitada à região do Mediterrâneo

No início dos anos 30, começaram a surgir relatos de casos esporádicos sugerindo que perturbações semelhantes à talassémia não se restringem a indivíduos com raízes no Mediterrâneo. Chernoff, numa extensa revisão elaborada em 1959, forneceu um quadro histórico completo que ilustrava a distribuição da talassémia até àquela época. Era já óbvio que esta patologia apresentava uma frequência elevada no Sudeste Asiático, no subcontinente indiano e em certas zonas do Médio Oriente.

A anemia mediterrânica na Ásia

Alguns dos primeiros estudos realizados no Sudeste Asiático foram os precursores de um grau de complexidade mais avançado no que diz respeito ao campo da talassémia com implicações importantes nas tentativas de relacionar o genótipo com o fenótipo. Em 1954, Chernoff e colaboradores descreveram uma nova variante de hemoglobina, que designaram por *Hb E*. Quanto mais se aprendia acerca desta hemoglobina anormal, mais evidente se tornava que, em homozigotos, ela está

associada ao fenótipo de uma forma muito moderada de talassémia- β , semelhante ao traço. Para além disso, ela consegue interagir com a talassémia- β de modo a produzir uma forma de talassémia grave, a talassémia associada à Hb E (Chernoff *et al.* 1956) (Fig. 1.10). Outros trabalhos posteriores mostraram que ela também é extremamente comum em zonas da Índia, Birmânia e Sudeste Asiático. Neste sentido, a Hb E é uma *hemoglobina da talassémia*, ou seja, uma variante estrutural associada ao fenótipo da talassémia. Na década seguinte, descobriram-se muitos outros exemplos de variantes de hemoglobina com estas propriedades. É curioso que Itano e Pauling não tenham mencionado este estudo aquando das suas discussões acerca da talassémia enquanto uma forma especial de hemoglobinopatia. Talvez ele tenha sido publicado tarde demais para servir de matéria a essa hipótese.

Vários investigadores do mundo inteiro iniciaram uma vaga de tentativas para estimar a frequência do gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos nas populações de que faziam parte. O primeiro avanço aconteceu na Tailândia, pela mão de Chernoff, Minnich, Wasi & Na-Nakorn e colaboradores, que realizaram extensos estudos à população, nos anos 50, conseguindo elaborar um extraordinário quadro representativo da frequência e da heterogeneidade da talassémia no país no final dessa mesma década. De facto, pouco tempo depois, os tailandeses foram capazes de descrever mais de 50 genótipos diferentes de interacção entre os múltiplos genes que codificam para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- α e - β e Hb E (Wasi *et al.* 1969). Outros investigadores do Sudeste Asiático, especialmente Vella & Wong em Singapura e Lie-Injo na Indonésia, obtiveram ainda mais evidências de que as talassémias- α e - β são perturbações relativamente comuns nas populações da Malásia e da Indonésia. Em Calcutá, Chatterjee e colaboradores demonstraram que os genes que codificam para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- β ocorriam frequentemente em várias populações indianas e Aksoy caracterizou a patologia na Turquia. Chernoff *et al.* (1956), Minnich *et al.* (1954, 1958), Vella (1958b), Weatherall & Vella (1960), Chernoff (1959), Lie-Injo (1959b), Aksoy (1959), Chatterjee (1959) e Wong (1966) fornecem informação detalhada acerca desses estudos.



Fig. 1.10 As primeiras crianças diagnosticadas com talassémia- β associada à hemoglobina E. De Chernoff *et al.* (1956), com autorização.

A frequência das talassémias

Entretanto, os estudos baseados na análise da frequência e da heterogeneidade da talassémia na região do Mediterrâneo continuaram. Durante vários anos, Silvestroni & Bianco levaram a cabo extensos estudos populacionais em diversas zonas de Itália (Fig. 1.11) e Fessas e colaboradores, na Grécia, conseguiram estimar a frequência do gene e caracterizar as diferentes formas de talassémia em várias populações gregas (ver Fessas 1959; Silvestroni & Bianco 1959). A talassémia- β foi reconhecida entre a população negra da América em meados dos anos 50 (Schwartz & Hartz 1955), tornando-se evidente que tanto a talassémia- α como a talassémia- β ocorriam em indivíduos de origem africana (Weatherall 1964a,b).

Durante o final dos anos 50 e o início dos anos 60, a informação sobre a ocorrência de talassémia nas diferentes populações do mundo difundiu-se largamente, o que aconteceu por várias razões. Entre 1958 e 1964, ocorreram, pelo menos, três grandes reuniões internacionais sobre hemoglobinas anormais e talassémia e foram fundados vários jornais cujo conteúdo se focava nas perturbações do sangue. Por isso, não surpreende saber que, durante os 20 anos seguintes, se assistiu a um aumento drástico da literatura sobre talassémia e, em particular, da publicação de estudos cujo objectivo era tentar determinar a frequência do gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos nas diferentes populações.



Fig. 1.11 A distribuição da talassémia em Itália (percentagem de população). Resultados dos estudos monitorizados da fragilidade osmótica. De Silvestroni & Bianco (1959).

No entanto, é bom lembrar que não era fácil realizar estudos populacionais rigorosos em grande escala durante os anos 60 e 70. Apesar de se ter estabelecido um índice elevado de Hb A₂ como critério de diagnóstico para os portadores de talassémia-β, os métodos disponíveis para o cálculo desta estimativa eram fastidiosos e de difícil aplicação em grandes estudos populacionais. A electroforese em blocos de amido, descrita por Kunkel & Wallenius (1955), persistiu durante vários anos como o único método de confiança, até que foi ultrapassada por técnicas cromatográficas e

electroforéticas mais rápidas. Dado que os contadores electrónicos de eritrócitos só começaram a ser amplamente utilizados a partir dos anos 70 e que as alterações morfológicas dos eritrócitos da talassémia eram facilmente confundidas com as da anemia ferropriva, o rastreio segundo critérios hematológicos era impraticável. Estes problemas não eram, todavia, novidade. Em 1943, Silvestroni & Bianco desenvolveram um teste à fragilidade osmótica, utilizando um tubo que lhes permitiu identificar o aumento da resistência osmótica das células da talassémia. A história deste rápido método de rastreio e da sua aplicação em vastas populações de diferentes partes de Itália (Fig. 1.11) é relatada por Silvestroni & Bianco (1959).

O teste de rastreio da fragilidade osmótica foi muito utilizado durante os anos 50 e 60 e forneceu, indubitavelmente, algumas indicações acerca da frequência da talassémia em diferentes populações (Fig. 1.11). No entanto, foi difícil uniformizar esta técnica, que chegou a gerar, em certos estudos, números erroneamente elevados relativamente à frequência da talassémia. Por exemplo, Vella (1962b) estimou que cerca de 25% da população de Malta era portadora de talassémia. Contudo, quando se estudou a mesma população usando os níveis de Hb A₂ calculados através de electroforese em blocos de amido, obteve-se uma incidência de apenas 3,5% (Cauchi 1970). E até quem tentou estudar populações numerosas através da medição dos níveis de Hb A₂ se deparou com algumas dificuldades. Apesar da distância razoável entre os valores normais e os da talassémia, todas as populações analisadas deste modo revelaram sobreposição de valores, com uns quantos indivíduos a apresentarem valores de Hb A₂ na casa dos 3,5%, o que dificultava a sua classificação (Weatherall 1964b; Weatherall *et al.* 1971).

Por conseguinte, no início dos anos 60, era óbvio que as diferentes formas de talassémia se encontravam distribuídas pela região Mediterrânica, pelo Médio Oriente, por algumas zonas da Ásia, da Índia e da Birmânia e pelo Sudeste Asiático. Alguns dos valores publicados relativos à frequência da talassémia poderão estar incorrectos devido às dificuldades de realização de um diagnóstico rigoroso, mas não existem dúvidas em relação à vulgar ocorrência da perturbação e ao problema de saúde pública existente, principalmente desde que a elevada mortalidade infantil provocada pela malária, malnutrição e outras infecções foi controlada nos países em vias de desenvolvimento.

1960 – 1980

O palco encontrava-se assim preparado para exibir um rápido progresso em várias direcções. Estabeleceu-se um bom modelo de trabalho para o estudo genético da doença e desenvolveram-se técnicas analíticas relativamente simples para a análise dos níveis das Hbs A₂ e F e para a detecção das Hbs H e de Bart. Por este motivo, os hematologistas que trabalhavam em laboratórios hospitalares espalhados pelo mundo inteiro podiam estudar a hemoglobina dos doentes talassémicos. Depressa se tornou evidente que as talassémias eram extremamente comuns e que tanto as suas manifestações clínicas como os padrões de hereditariedade eram marcadamente heterogéneos. No princípio da década de 60, houve um avanço significativo na direcção do conhecimento aprofundado da sua patofisiologia e deu-se início a uma vaga de tentativas para a compreensão da patologia molecular subjacente, trabalho que culminou na compreensão quase completa da sua base molecular, durante os anos 80.

A evolução do conhecimento sobre o controlo genético das hemoglobinas humanas

A orientação dos estudos na direcção de um conhecimento mais profundo do controlo genético das diversas hemoglobinas humanas progrediu lado a lado com as investigações sobre talassémia realizadas durante as décadas de 60 e 70. As duas áreas de estudo encontravam-se intimamente relacionadas e sustentavam-se com frequência uma à outra. Existiram longos períodos de incerteza sobre as características genéticas da talassémia que reflectiam as falhas existentes na compreensão dos números e na organização dos genes da globina. Neste caso, demorou-se cerca de 15 anos desde a primeira descrição das estruturas das diversas hemoglobinas humanas até à formação de um quadro consideravelmente definido do seu controlo genético.

Associação dos produtos do gene globínico

Em 1960, já era evidente a existência de genes isolados das cadeias- α , - β , - γ e - δ e já havia certeza de que os *loci* controladores das cadeias- α e - β se localizavam em cromossomas distintos. No início da década de 60, estudos realizados em famílias que apresentavam diferentes variantes de hemoglobina vieram clarificar o modo como o produto desses genes interage na produção das diferentes hemoglobinas fetais e adultas.

Descobriram-se vários indivíduos duplamente heterozigóticos para a Hb G, uma variante da cadeia- α , e para a Hb C, uma variante da cadeia- β (Atwater *et al.* 1960; Raper *et al.* 1960; Baglioni & Ingram 1961; McCurdy & Pearson 1961; Weatherall *et al.* 1962). Foram encontrados quatro componentes principais da hemoglobina em todos os casos. Uma vez que o genótipo destes indivíduos é $\alpha^A, \alpha^G, \beta^A, \beta^C$ e que se produziram quatro tipos de subunidades de dímero, $\alpha_2^A, \alpha_2^G, \beta_2^A$ e β_2^C , a sua combinação aleatória deverá produzir quatro espécies moleculares: $\alpha_2^A\beta_2^A; \alpha_2^G\beta_2^A; \alpha_2^A\beta_2^C$ e $\alpha_2^G\beta_2^C$. Foi exactamente isto que se encontrou nos eritrócitos destes indivíduos. Estas observações forneceram a clara evidência de que à síntese das globinas se segue a combinação aleatória das subunidades da hemoglobina.

A realização de estudos sobre as Hbs A₂ e F com indivíduos que herdaram variantes da cadeia- α permitiu obter informação adicional sobre o controlo da associação de cadeias polipeptídicas da hemoglobina. Shooter *et al.* (1960) e Weatherall & Boyer (1961) descobriram que este tipo de heterozigotos adultos apresenta dois componentes secundários de hemoglobina, com a fórmula molecular $\alpha_2\delta_2$ e $\alpha_2^X\delta_2$. Paralelamente, Minnich *et al.* (1962), Weatherall & Boyer (1962) e Weatherall & Baglioni (1962) descobriram que recém-nascidos heterozigóticos para a variante da cadeia- α , a Hb G, apresentavam quatro hemoglobinas distintas, $\alpha_2\gamma_2, \alpha_2^G\gamma_2, \alpha_2\beta_2$ e $\alpha_2^G\beta_2$. Estas observações sugeriam que a síntese da cadeia- α na vida fetal e na vida adulta é controlada pelo mesmo *locus* genético, cadeias- α combinando, *in utero*, com cadeias- γ para produzir Hb F e, na vida adulta, com cadeias- β para produzir Hb A. A transformação da hemoglobina fetal em hemoglobina adulta envolve assim uma mudança da síntese da cadeia- γ para a cadeia- β . A produção da cadeia- α mantém-se sob o controlo do mesmo *locus* durante a vida intra-uterina e a vida adulta.

As hemoglobinas embrionárias

Durante algum tempo, devido, principalmente, à dificuldade de obtenção de amostras de sangue de pequenos fetos, duvidou-se da existência de uma hemoglobina precedente à Hb F dos jovens embriões. Contudo, em 1961, Huehns e colaboradores do *University College Hospital*, em Londres, descreveram duas hemoglobinas embrionárias designadas por *Hbs Gower 1* e *Gower 2* (o *University College Hospital* situa-se na *Gower Street*). Descobriu-se que a Hb Gower 2 contém cadeias- α normais,

as cadeias não- α , posteriormente designadas por cadeias- ϵ , que diferem de múltiplas formas das cadeias- γ da Hb F (Huehns *et al.* 1964b). A princípio, pensou-se que a hemoglobina Gower 1 fosse um homotetrâmero com apenas um tipo de cadeia globínica, mas demonstrou-se depois que consistia em cadeias- ζ (ver abaixo) e cadeias- ϵ .

Alguns anos mais tarde, descobriu-se que os eritrócitos dos embriões e do cordão umbilical continham vestígios de um componente da hemoglobina com a fórmula $X_2\gamma_2$, designado por *Hb Portland* (Hecht *et al.* 1967). A caracterização desta variante tornou-se possível após se ter verificado que bebês afectados com determinadas formas de talassémia possuíam quantidades relativamente elevadas de Hb Portland. Demonstrou-se que as cadeias- x diferem de todas as outras cadeias globínicas normais (Capp *et al.* 1970; Todd *et al.* 1970; Weatherall *et al.* 1970), o que sugeria que as cadeias- x da Hb Portland são o produto de outro *locus* da hemoglobina normal, expresso apenas durante a vida fetal. As cadeias- x passaram a ser designadas cadeias- ζ (Capp *et al.* 1970).

Numeração e ordenação dos genes globínicos

Durante os 15 anos necessários à definição de todas as cadeias globínicas humanas normais, houve um avanço lento mas constante na ordenação das cadeias consoante os cromossomas a que pertenciam. Como se poderá verificar, tomando em consideração a heterogeneidade genética da talassémia, uma das abordagens mais úteis no teste ao alelismo ou à ligação (*linkage*) dos genes é o exame de crianças descendentes de um progenitor normal e de outro heterozigótico para duas variantes no *loci* do gene globínico, com hemoglobinas anormais diferentes ou com um tipo de hemoglobina e um alelo da talassémia, por exemplo. Se as mutações nos dois genes sob investigação ocorrerem no mesmo cromossoma, ou seja, em *cis*, então, se os genes estiverem ligados, as crianças descendentes de um indivíduo duplamente afectado e de um indivíduo normal devem apresentar ambas as variantes ou nenhuma delas. Por outro lado, se as duas mutações nos genes ligados ocorrerem em cromossomas opostos, ou seja, a ligação (*linkage*) é em *trans*, as crianças devem apresentar uma das mutações mas nunca ambas ou nenhuma. Estudos realizados em crianças descendentes de indivíduos heterozigóticos para as variantes das cadeias- β e - δ forneceram evidências

inequívocas de que os *loci* das cadeias- β e - δ estão ligados (Ceppellini 1959a; Horton *et al.* 1961; Boyer *et al.* 1963b; Horton & Huisman 1963; Ranney *et al.* 1963). Na mesma época, Baglioni (1962) demonstrou que a variante da Hb Lepore, que será descrita mais adiante, possui cadeias não- α , que são parte da cadeia- δ e parte da cadeia- β , isto é, são o produto da fusão das duas cadeias. Estas observações, consideradas em conjunto, indicavam que os genes das globinas- δ e - β se encontram intimamente ligados pela ordem $\delta\beta$.

Durante os anos 60, assumiu-se que cada uma das cadeias globínicas humanas se encontrava sob controlo de um único gene. No entanto, diligentes estudos químicos às cadeias- γ de sangue infantil revelaram que a posição 136 não se encontrava ocupada apenas por glicina, como afirmavam estudos anteriores, mas também por alanina (Schroeder *et al.* 1968). Schroeder e colaboradores observaram também que, em crianças heterozigóticas para uma hemoglobina fetal anormal, a fracção que apresentava anomalia continha ou só glicina ou só alanina na posição 136 da variante da cadeia- γ ; um achado rapidamente confirmado em relação a outras variantes de hemoglobina fetal (Cauchi *et al.* 1969). Estes resultados provaram que existem, pelo menos, dois *loci* de cadeias- γ em cada cromossoma: um coordena a produção das cadeias- $^G\gamma$ ou seja, cadeias- γ que contêm glicina na posição 136, o outro coordena a produção das cadeias- $^A\gamma$ que contêm alanina nessa mesma posição.

Até à década de 70, a proximidade entre os genes da cadeia- γ e os genes das cadeias- β e - δ ainda não era óbvia, apesar da ligação (*linkage*) íntima entre o *locus* da cadeia- β e o determinante genético da hereditariedade da hemoglobina fetal, uma questão que será considerada mais adiante, comprovar essa proximidade. Este problema foi resolvido em 1972, quando Huisman e colaboradores descreveram a Hb Kenya, uma variante da fusão- $\gamma\beta$ associada à produção de Hb F que contém somente cadeias- $^G\gamma$ (Huisman *et al.* 1972). Por analogia com a hemoglobina Lepore, sugeriu-se que a cadeia- $\gamma\beta$ seria o resultado de uma recombinação (*crossing over*) desigual entre cromossomas degenerados, de tal modo que o ADN que codifica para a parte terminal-N do gene- $^A\gamma$ se teria recombinado com o que codifica para a extremidade terminal-C do gene- β . Durante o processo, teria havido deleção do ADN que codifica para outros terminais dos genes- $^A\gamma$ e - β e do gene- δ todo. Esta interpretação sugeria que a ordem mais provável dos genes globínicos não- α seria $^G\gamma^A\gamma\delta\beta$.

Quando se descobriu que os *loci* do gene- γ eram duplicados, pôs-se em questão se algum dos outros *loci* génicos humanos teria sofrido o mesmo processo. O estudo de outras espécies forneceu pistas que sugeriam ter sido o caso. Kilmartin & Clegg (1967) descobriram que o cavalo possui quatro cadeias- α diferentes que parecem ser o produto de genes alélicos entre si e que realizam a síntese de diferentes quantidades de produtos génicos, como foi demonstrado posteriormente (Clegg 1970). Na mesma altura, Huisman *et al.* (1967) descobriram que o *locus* da cadeia- α da cabra era duplicado. Com base nestas observações e nos curiosos achados acerca da tendência geral das variantes da cadeia- α em ocorrer a níveis mais baixos do que as variantes da cadeia- β nos humanos, Lehmann & Carrell (1969) sugeriram que os *loci* da cadeia- α eram duplicados. Em 1970, certos relatórios mostravam evidências contra e a favor desta sugestão. Dois indivíduos de origem húngara heterozigóticos para duas variantes da cadeia- α também apresentavam quantidades consideráveis de Hb A (Brimhall *et al.* 1970), o que só pode acontecer se existirem dois (ou mais) *loci* para a cadeia- α em cada cromossoma. Dado que um dos indivíduos era progenitor de uma criança que não apresentava nenhuma das variantes da cadeia- α , colocou-se a hipótese de os *loci* não estarem intimamente ligados. Por outro lado, no mesmo ano, surgiu um indivíduo homozigótico para a variante da cadeia- α da Hb J Tongariki. Neste caso, não se encontrou Hb A (Abramson *et al.* 1970).

Durante a década de 70, encontrou-se um certo número de indivíduos homozigóticos para as variantes da cadeia- α ou heterozigóticos compostos para duas variantes da cadeia- α , os quais apresentavam Hb A nos eritrócitos. As variantes incluíam Hb Constant Spring (Lie-Injo *et al.* 1974), Hbs Koya Dora e Rampa (de Jong *et al.* 1975) e Hb J Mexico (Trabuchet *et al.* 1976-77). O puzzle da Hb J Tongariki só foi resolvido alguns anos mais tarde, quando se reconheceu que esta variante ocorria num *locus* da cadeia- α num cromossoma que tinha perdido o seu parceiro globínico- α através de um dos processos de deleção que dão origem à talassémia- α . Estes achados, em conjunto com a lenta acumulação de informação sobre as características genéticas da talassémia- α , tema abordado mais adiante, comprovaram que os humanos possuem dois genes da globina- α por genoma haplóide e que seria bastante provável que estes estivessem intimamente ligados.

A localização cromossômática dos conjuntos de genes (clusters) da globina

No final da década de 70, tornou-se finalmente possível determinar a localização cromossômática dos conjuntos de genes (*clusters*) da globina humanos. Este trabalho dependia da aplicação de métodos relacionados com a genética das células somáticas. Recorreu-se à fusão de fibroblastos de humanos e de ratos com o fim de obter uma série de células híbridas desprovidas de vários cromossomas humanos. A correlação do conteúdo cromossômico com a presença ou ausência de genes globínicos humanos, detectada através da hibridação de ácidos nucleicos, conduziu à nomeação do gene- α para o cromossoma 16 e do conjunto de genes (*cluster*) - $\gamma\delta\beta$ para o cromossoma 11 (Deisseroth *et al.* 1977, 1978).

Deste modo, no final dos anos 70, a ordem dos genes globínicos humanos nos conjuntos de genes (*clusters*) - α e não- α já era conhecida, tal como com a localização cromossômática aproximada dos conjuntos de genes (*clusters*). Ainda não existia informação acerca da relação dos genes embrionários- ζ e - ϵ com estes conjuntos, embora, com base na única evidência viável que diz que os outros genes se encontram na ordem pela qual se desenvolveram, se adivinhasse que se situassem a montante, ou seja, à esquerda dos conjuntos de genes (*clusters*). Quando, no princípio da década de 80, se usou o mapeamento directo dos genes para analisar esses conjuntos, estas predições revelaram-se correctas.

A heterogeneidade genética da talassémia- β

Caracterização da talassémia- β

No início da década de 60, elaborou-se um estudo abrangendo um determinado número de indivíduos homozigóticos e heterozigóticos para a talassémia- β , o que permitiu estabelecer um quadro razoavelmente claro dos achados hemoglobínicos relacionados com esta perturbação. Os achados referentes aos homozigotos foram difíceis de interpretar porque o seu estado de inoculação não era evidente. Contudo, os níveis de hemoglobina fetal pareciam variar muito, desde 10% até mais de 90% da hemoglobina total. Além disso, apesar de os valores de Hb A₂ oscilarem entre o mínimo normal e os valores detectados em heterozigotos, o nível médio encontrava-se dentro

dos limites normais na maioria das séries (Carcassi *et al.* 1957a; Kunkel *et al.* 1957; Marinone & Bernasconi 1957; Silvestroni *et al.* 1957; Josephson *et al.* 1958; Fessas 1959; Went & MacIver 1961; Sitarz *et al.* 1963).

Os achados relativos aos heterozigotos para a talassémia- β eram mais consistentes. Em muitas das grandes séries, o nível médio de Hb A₂ oscilava entre os 3,5 e os 6,5%, embora na maioria das primeiras séries alguns dos doentes apresentassem valores dentro dos limites normais (Carcassi *et al.* 1957b; Kunkel *et al.* 1957; Silvestroni *et al.* 1957; Josephson *et al.* 1958; Fessas 1959; Vella 1959; Gerald *et al.* 1961; Weatherall 1964a). Durante este período de tempo, publicaram-se numerosos estudos acerca dos níveis de hemoglobina fetal em heterozigotos. Beaven *et al.* (1961) relataram 130 casos de indivíduos de diferentes etnias, dos quais cerca de metade não demonstrou um aumento na Hb F, enquanto os restantes se situaram entre 1-5%, com um nível médio de 2,1%. Somente sete casos atingiram níveis de 5% ou mais. Fessas (1959) obteve resultados semelhantes em 50 doentes gregos examinados, o mesmo acontecendo a Weatherall (1964a) relativamente a 90 doentes de raça negra.

Por conseguinte, a talassémia- β homozigótica manifestava-se como uma perturbação dependente de transfusões de sangue, caracterizada pela produção de níveis bastante elevados de hemoglobina fetal e por uma quantidade variável de Hb A₂. Os níveis de Hb A₂ pareciam contribuir muito pouco para o diagnóstico da patologia. Por outro lado, em heterozigotos, o nível de Hb A₂ era invariavelmente elevado, atingindo o dobro do normal, enquanto os níveis de hemoglobina fetal também pudessem subir mas raramente ultrapassassem os 5% da hemoglobina total. Aumentavam as hipóteses de existência de formas de talassémia- β com níveis normais de Hb A₂.

O determinante da talassémia- β é um alelo do gene da globina- β

Uma das questões-chave desta altura era saber se o determinante genético da talassémia- β seria um alelo do *locus* estrutural das cadeias globínicas- β . A resposta a esta pergunta dependia da realização de estudos com crianças descendentes de indivíduos normais e de heterozigotos compostos para a talassémia- β e para as variantes estruturais da globina- β , como a talassémia drepanocítica ou a talassémia associada à HB C, por exemplo. No caso de a talassémia- β e de os *loci* estruturais serem alélicos, os descendentes destes tipos de cruzamento deverão possuir o traço talassémico- β ou ser

portadores da variante da hemoglobina β . Não se coloca a hipótese de as crianças nascerem normais ou serem heterozigóticas compostas. Em 1959, aquando do estudo de Ingram & Stretton sobre as talassémias- α e - β , este tipo de informação ainda não se encontrava disponível. Esta importante questão foi colocada por Ceppellini e por Neel durante a sessão de discussão no simpósio da *Ciba Foundation* sobre *Biochemistry of Human Genetics*, em Nápoles (Wolstenholme & O'Connor 1959). Ceppellini falou acerca de várias famílias que mostravam evidências de alelismo, enquanto Neel descreveu uma família com aparente não-alelismo, descrições essas que foram publicadas um ano depois (Cohen *et al.* 1959). É interessante verificar como a forma de talassémia que afectava esta família se segregava de modo independente do *locus* da globina- β sem apresentar níveis elevados de Hb A₂. Weatherall (1964a) forneceu uma forte evidência do alelismo entre a talassémia- β e o *locus* da globina- β num estudo abrangendo famílias de raça negra e na primeira edição deste livro, publicada em 1965 (Weatherall 1965), foi possível confrontar observações acerca de 62 crianças descendentes de indivíduos com talassémia drepanocítica e de indivíduos normais. Das cinco crianças dadas como normais, três eram oriundas da família descrita por Cohen *et al.* (1959) e nos outros dois casos os dados não eram suficientes para se ter a certeza do tipo de talassémia em questão. Estes achados, juntamente com dados de natureza semelhante adquiridos através do estudo de crianças descendentes de doentes afectados com talassémia associada à Hb C (McCurdy & Pearson 1961; Weatherall 1964a), pareciam não deixar dúvidas de que a talassémia- β e os genes estruturais- β são alélicos.

A talassémia- β é heterogénea quanto aos níveis de produção da cadeia- β

No campo da talassémia, bem como em muitas áreas da ciência, ao desenvolvimento de novas técnicas seguiram-se progressos importantes de forma tão comum como novas ideias. No início da década de 60, deu-se o aperfeiçoamento dos métodos de separação e análise das variantes da hemoglobina. Fessas & Karaklis (1962), usando um sistema bidimensional de electroforese em papel e agarose, verificaram a ausência de Hb A nos casos de talassémia- β homozigótica. A electroforese em gel de amido, desenvolvida por Oliver Smithies para a separação das proteínas do soro sanguíneo (Smithies 1959), foi adaptada para a análise da hemoglobina por Shooter *et al.* (1960) e por Weatherall & Boyer (1961). Embora usada

com algumas modificações, esta foi sem dúvida a técnica mais vantajosa a seguir à electroforese em papel de filtro, principalmente na detecção das variantes mais pequenas da hemoglobina. Ao aplicar esta técnica no estudo de doentes afectados com talassémia drepanocítica e com talassémia associada à Hb C, Weatherall (1964b) descobriu que eles se dividiam em dois grupos: os que produziam Hb A, entre 20% e 30% normalmente, e aqueles em quem não se detectava qualquer vestígio de Hb A. Aparentemente, o primeiro grupo era o mais heterogéneo. Em alguns casos, o nível de Hb A era bastante inferior. Além disso, a capacidade de produzir Hb A foi sempre uma característica familiar.

Por este motivo, pensou-se que existiam duas formas de talassémia- β : uma produtora de Hb A e outra não-produtora de Hb A. Estas ideias foram expressas na primeira Conferência sobre Anemia de Cooley, que decorreu em Nova Iorque, em 1963. Durante a discussão que se seguiu, Fessas mencionou que tinha chegado a conclusões semelhantes no seu estudo sobre doentes gregos com talassémia drepanocítica, dados que foram apresentados no simpósio de Ibadan, nesse mesmo ano (Fessas 1965). A existência de duas formas distintas de talassémia- β em diferentes populações logo se tornou evidente, sendo que uma consistia na produção de níveis reduzidos de cadeias- β e a outra na não-produção de cadeias- β . No final da década 60, foram-lhes atribuídas as designações *talassémia- β^0* e *talassémia- β^+* , respectivamente. A nomenclatura *talassémia- β^{++}* foi usada com algumas restrições para descrever a talassémia- β quando esta apresentava níveis bastante elevados de Hb A (Fessas 1968).

A descoberta da talassémia- $\delta\beta$

A realização de estudos aos padrões da hemoglobina em heterozigotos forneceu ainda mais evidências acerca da heterogeneidade da talassémia- β . Na década de 60, muitos foram os investigadores a observar portadores de talassémia com níveis de Hb A₂ normais e níveis de Hb F entre os 5% e os 15%, ou seja, superiores aos normalmente observados em heterozigotos para a talassémia- β (Zuelzer *et al.* 1961; Fessas & Stamatoyannopoulos 1962; Weatherall 1964a). Uma vez que esta doença *interagia* com talassémia- β associada a níveis elevados de Hb A₂ para produzir uma perturbação clínica mais grave em heterozigotos compostos, pensou-se tratar-se de uma forma de talassémia- β . Inicialmente, foi designada por «talassémia- β com elevada variedade de

hemoglobina fetal» ou por *talassémia-F*. Embora as primeiras descrições correspondam, em grande parte, a populações Mediterrânicas e Africanas, depressa se tornou evidente que também afectava as populações Orientais (Flatz *et al.* 1965b; Wasi *et al.* 1969; Mann *et al.* 1972). Em meados da década 60, esta perturbação tinha já coleccionado alguns sinónimos, como talassémia- β associada a Hb A₂ normal e talassémia- β tipo 2.

Posteriormente, observou-se o estado homozigótico para a talassémia-F (Brancati & Baglioni 1966; Fessas 1968; Silvestroni *et al.* 1968b; Ramot *et al.* 1970). Todos os doentes que apresentavam um quadro clínico de anemia de Colley pouco grave possuíam 100% de hemoglobina fetal e nenhuma Hb A ou A₂. Assim, era possível definir esta doença como sendo uma variante da talassémia- β , caracterizada pela total ausência de produção de cadeias- β e - δ , tendo sido designada por *talassémia- $\delta\beta$* .

A primeira descrição da persistência hereditária da hemoglobina fetal

Evidências da existência de uma outra patologia semelhante à talassémia, comparável à talassémia- $\delta\beta$, surgiram de uma fonte completamente diferente. Em 1955, Edington & Lehmann descreveram um doente Nigeriano com drepanocitose intermédia caracterizada por níveis invulgarmente elevados de hemoglobina fetal, o que parecia resultar da herança do gene que codifica para a hemoglobina dos drepanócitos de um progenitor e do gene associado à produção de aproximadamente 25% da hemoglobina fetal do outro progenitor. Contudo, observou-se com surpresa que o progenitor heterozigótico que apresentava níveis elevados de hemoglobina fetal parecia hematologicamente normal. Jacob & Raper (1958) relataram casos semelhantes em famílias do Uganda e, enfatizando a ausência de alterações nos eritrócitos dos indivíduos com níveis elevados de Hb F, sugeriram a nomenclatura *persistência hereditária da hemoglobina fetal (HPFH)* para esta patologia.

Subsequentemente, observaram-se formas semelhantes de HPFH no Gana (Thompson & Lehmann 1962), na Nigéria (Watson-Williams 1965), na Jamaica (Went & MacIver 1958a; MacIver *et al.* 1961) e em Afro-americanos (Herman & Conley 1960; Bradley *et al.* 1961; Kraus *et al.* 1961; Oliva & Myerson 1961). A descrição mais completa de HPFH em negros foi relatada por Conley *et al.* (1963), que resumiu os seus achados a 19 famílias de Baltimore. O estado heterozigótico para a HPFH caracteriza-se

por níveis de hemoglobina fetal entre os 15 e os 25% e níveis de Hb A₂ ligeiramente reduzidos, sem apresentar anomalias hematológicas. Em heterozigotos compostos para a HPFH e as Hbs S ou C não há evidência de Hb A, mas, em compensação, os níveis de Hb F são invulgarmente altos – entre os 20 e os 30%. As crianças descendentes de indivíduos com estas características e de indivíduos normais são heterozigóticas para a HPFH ou para a variante globínica- β , sugerindo alelismo ou ligação (*linkage*) íntima entre o gene estrutural- β e o gene que codifica para a hemoglobina da HPFH.

A informação adicional acerca da natureza da HPFH adveio do estudo de três homozigotos de raça negra (Wheeler & Krevans 1961; Ringelhann *et al.* 1970; Siegel *et al.* 1970), que apresentavam 100% de hemoglobina fetal sem evidência de Hbs A ou A₂. Embora aparentassem normalidade clínica e hematológica, os eritrócitos eram pequenos e pobremente hemoglobinizados. Assim, pensou-se que a HPFH seria uma forma pouco grave de talassémia- $\delta\beta$ com uma produção deficiente de cadeias- β quase, mas não totalmente, compensada pela elevada síntese de Hb F.

Mais heterogeneidade da talassémia- $\delta\beta$: a identificação da hemoglobina Lepore

A história acerca da síntese deficiente das cadeias- δ e - β sofreu mais algumas reviravoltas. Em 1961, Gerald *et al.* descobriram uma variante hemoglobínica associada a uma perturbação semelhante à talassémia. Um dos progenitores e quatro familiares de uma criança com talassémia maior (*major*) possuíam 10% de hemoglobina anormal, que ocupava uma posição semelhante à da Hb S. Esta variante foi designada por *Hb Lepore*, o nome da família no seio da qual foi descoberta. Os primeiros estudos químicos conclusivos à Hb Lepore foram relatados por Baglioni (1962), que demonstrou que a mesma era composta por cadeias- α normais em combinação com cadeias não- α , que consistiam em parcelas de cadeias- δ e - β . Baglioni sugeriu que as cadeias não- α da Hb Lepore derivavam de uma recombinação (*crossing over*) desigual nos *loci* δ e β intimamente ligados, o que levava à produção de um gene recombinante- $\delta\beta$. Assumiu-se que uma das propriedades das sequências do gene- δ seria a culpada pela produção do produto deste gene recombinante em quantidades reduzidas, conduzindo assim ao fenótipo da talassémia- β .

Seguiram-se descrições de Hb Lepore em outros Italianos (Pearson *et al.* 1959; Silvestroni & Bianco 1963; Wolff & Ignatov 1963; Barkham *et al.* 1964; Labie *et al.*

1966), Gregos (Fessas *et al.* 1962), Papuas (Neeb *et al.* 1961), Cipriotas (Beaven *et al.* 1964), Afro-americanos (Ranney & Jacobs 1964; Ostertag & Smith 1969), Jugoslavos (Duma *et al.* 1968), Romanos (Rowley *et al.* 1969), Indianos (Chouhan *et al.* 1971) e outros. A realização de estudos químicos à Hb Lepore destes diferentes grupos populacionais comprovou a existência de três variantes distintas: a Hb Lepore Washington Boston, a primeira variante a ser quimicamente estudada, a Hb Lepore Hollandia (Barnabus & Muller 1962) e a Hb Lepore Baltimore (Ostertag & Smith 1969). As duas últimas variantes diferiam da Hb Lepore Washington Boston no que dizia respeito à posição do evento de recombinação (*crossing over*) que gerava o gene recombinante- $\delta\beta$.

Descobriram-se doentes homozigóticos para a Hb Lepore na Grécia (Fessas & Stamatoyannopoulos 1964), na Nova Guiné (Neeb *et al.* 1961), na Jugoslávia (Duma *et al.* 1968) e em Itália (Quattrin *et al.* 1967). Tal como esperado, produziam apenas Hbs Lepore e F, sem Hbs A ou A₂.

Apesar de as formas de talassémia associadas à Hb Lepore não serem comuns, com a possível exceção da Jugoslávia, este capítulo da história da talassémia é bastante importante. Antes de mais, confirmou as conclusões dos estudos genéticos realizados nos anos 60 que diziam que os genes das globinas- δ e - β estão intimamente ligados e estabeleceu a ordem desses genes nos cromossomas. A base molecular das doenças associadas à Hb Lepore foi a primeira forma de talassémia a ser compreendida, pelo menos no que diz respeito às suas linhas gerais.

A talassémia- β exibe uma maior heterogeneidade

Durante os anos 60 e no início dos anos 70, para além da excelente definição das variantes da talassémia- $\delta\beta$ e da talassémia- δ , surgiram mais evidências da grande heterogeneidade da talassémia- β . Grande parte desta informação deveu-se aos inesperados achados em progenitores e familiares de crianças com diferentes formas clínicas de talassémia- β . Como mencionado anteriormente, já se suspeitava da existência de algumas formas de talassémia- β sem elevação dos níveis de Hb A₂. Dado que em alguns casos não se deram mutações hematológicas, a única evidência da existência do gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- β derivava das consequências da sua interação com formas típicas de talassémia

associadas ao aumento do nível da Hb A₂. Por outras palavras, o estudo da família de um doente com talassémia- β intermédia revelará que um dos progenitores possui o traço típico da talassémia- β , enquanto o outro será *normal*. Foram estudos semelhantes a este que deram origem ao conceito de gene *silencioso* da talassémia- β (Silvestroni & Bianco 1951; Silvestroni *et al.* 1957; Aksoy 1959; Aksoy *et al.* 1961; Bernini *et al.* 1962; Schwartz 1969). No entanto, com o desenrolar do tempo, tornou-se evidente que existem outras formas de *talassémia- β com Hb A₂ normal*, nas quais os achados relativos aos eritrócitos de indivíduos heterizogóticos não se distinguem daqueles que apresentam aumento de Hb A₂ (Aksoy *et al.* 1975; Silvestroni *et al.* 1978; Kattamis *et al.* 1979). Com o intuito de descrever estes tipos distintos de talassémia- β , foi-lhes atribuída a designação *talassémia- β associada a Hb A₂ normal dos tipos 1 e 2*. Estudos genéticos posteriores sugeriram que a forma mais grave, o tipo 2, resultaria da herança das talassémias- β e - δ (Silvestroni *et al.* 1978).

Mas a história da heterogeneidade da talassémia- β ainda não tinha terminado. Durante este período de tempo, surgiram relatos esporádicos que mencionavam uma outra forma de talassémia- β associada a Hb A₂ elevada, que apresentava níveis invulgarmente elevados de Hb F em heterozigotos (Weatherall 1964a; Schokker *et al.* 1966) ou níveis invulgarmente elevados de Hb A₂ (Braverman *et al.* 1973; Schroeder *et al.* 1973b, 1974). A situação complicou-se após se ter observado algumas famílias europeias afectadas por uma perturbação semelhante à talassémia, com muitas das características da talassémia- β intermédia herdadas tradicionalmente, ou seja, resultantes de mutação num único gene (Weatherall *et al.* 1973; Stamatoyannopoulos *et al.* 1974; Friedman *et al.* 1976a).

Assim, nos 20 anos posteriores à classificação das talassémias em formas α e β , obtiveram-se evidências substanciais acerca da heterogeneidade da talassémia- β e acerca da existência de variados tipos de mutação capazes de afectar os genes da globina- β e de outra igualmente diversificada série de lesões subjacentes às sínteses deficientes das cadeias- δ e - β . Houve um avanço na compreensão do modo como estas diferentes perturbações podem conduzir a fenótipos tão clinicamente diversificados. Contudo, para compreender como isto sucedeu, é preciso pôr a talassémia- β de lado por um instante e discutir o desenvolvimento do conhecimento sobre as talassémias- α e sobre o modo como as talassémias canalizam os seus efeitos para os precursores dos eritrócitos. Porque, nesse caso, todas as peças do puzzle teriam de estar encaixadas antes

da avaliação dos vários factores capazes de alterar a acção mutacional dos *loci* dos genes da globina- β ou dos genes das globinas- β e - δ .

A acumulação de conhecimento acerca da talassémia- α

A investigação das talassémias- α efectuada entre os anos 60 e as primeiras análises com as ferramentas da biologia molecular realizadas no início dos anos 70 são um bom exemplo da confusão que se pode instalar quando algumas das premissas fundamentais são vagas (ou estão erradas). Se a família que forneceu a primeira evidência real de que os humanos possuem dois genes da globina- α por genoma haplóide, e não um, tivesse sido descoberta 10 anos antes, teria sido poupado muito trabalho difícil, sem falar nas muitas horas de especulação e revisão. Mas não estava destinado a ser assim. Quem trabalhava no campo da talassémia tinha de fazer o melhor que podia com a informação incompleta que se encontrava disponível sobre o controlo genético da globina- α humana.

Não iremos sujeitar os nossos leitores a uma reconstrução passo-a-passo das discussões tortuosas sobre a genética da talassémia- α das edições anteriores, mas iremos destacar os passos gerais que conduziram ao seu esclarecimento no início da década de 80.

A hemoglobina de Bart como indicador de talassémia- α

Esta história tem muitos ramos. O primeiro, que relata a descoberta das Hbs H e de Bart e do excesso de cadeias- γ e - β que se acumulam devido a uma síntese deficiente de cadeias- α , já foi mencionado. Após esta descoberta, encontrou-se Hb de Bart em recém-nascidos de vários grupos populacionais (Vella 1958b; Tuchinda *et al.* 1959; Hendrickse *et al.* 1960; Minnich *et al.* 1962; Weatherall & Boyer 1962). Com base na sua estrutura, assumiu-se que esta seria o correspondente fetal da Hb H e que, tal como a última, ocorreria devido a uma deficiência de cadeias- α , neste caso, na vida intra-uterina. Outros achados, que indicavam a existência de traços de Hb de Bart nos eritrócitos de alguns adultos com perturbações da Hb H, formaram pontos a favor desta evidência (Fessas 1960; Huehns *et al.* 1960; Sturgeon *et al.* 1961).

Uma característica curiosa que deixou vários investigadores admirados ao descobrirem níveis elevados de Hb de Bart no cordão umbilical foi o facto de a variante normalmente desaparecer aos seis meses de vida e não ser substituída por Hb H (Minnich et al. 1962; Weatherall & Boyer 1962; Weatherall 1963, 1964b; Pootrakul et al. 1967b, 1970). Estes achados inesperados sugeriam que os bebés que apresentavam um aumento reduzido da Hb de Bart à nascença estariam afectados por formas pouco graves de talassémia- α . Estas linhas de pensamento deram origem a um argumento. Durante o período neonatal, no momento da alteração da produção de hemoglobina fetal para a produção de hemoglobina adulta, tanto as cadeias- γ como as cadeias- β competem por cadeias- α que estejam disponíveis. Deste modo, uma leve deficiência nas cadeias- α tornar-se-á evidente, reflectida pelo pequeno excesso de cadeias- γ , principalmente se as cadeias- α preferirem conectar-se às cadeias- β e não às cadeias- γ . Após a troca de produção das cadeias- γ por cadeias- β estar completa, a deficiência de cadeias- α poderá ser demasiado pequena para desencadear a produção de quantidades detectáveis de Hb H (Weatherall 1963). Estas indicações conduziram à ideia de que o período neonatal seria de grande utilidade no diagnóstico de formas intermédias de talassémia- α . Isto determinou a realização de uma série de exames a recém-nascidos, numa procura de níveis elevados de Hb de Bart, levando, conseqüentemente, a uma estimativa imperfeita da frequência do gene da talassémia- α .

Síndrome hidrópica da hemoglobina de Bart

O terceiro ramo da história da talassémia- α data igualmente de 1960, quando Lie-Injo & Jo (1960a,b) descreveram um nado-morto indonésio cuja hemoglobina consistia amplamente em hemoglobina de Bart. Lie-Injo *et al.* (1962) detectaram outros casos na Malásia e esta patologia, desde então designada por *síndrome hidrópica fetal da hemoglobina de Bart*, passou a ser reconhecida em todo o Sudeste Asiático (Wong 1965; Pootrakul *et al.* 1967a; Todd *et al.* 1967). Aparentemente, estes bebés tinham herdado uma forma extremamente grave de talassémia- α , a qual conduzia à produção de níveis muito elevados de Hb de Bart e culminava no nascimento da criança já morta, apresentando um quadro clínico de hipóxia intra-uterina e hidrósia fetal.

A talassémia- α herdada conjuntamente com outras variantes da hemoglobina

O último ramo necessário para completar o cenário dos estudos mais bem-sucedidos da talassémia- α adveio da acumulação gradual de informação sobre os padrões de hemoglobina em indivíduos que tinham herdado talassémia- α e variantes de hemoglobina- α ou - β . Embora esta tenha sido a abordagem comum durante os primeiros estudos acerca da genética da talassémia- β , o caso da talassémia- α provou ser mais complicado. Na década de 60, relataram-se vários casos de doentes que tinham herdado Hb Q, uma variante da cadeia- α , juntamente com talassémia- α (Vella *et al.* 1958; Dormandy *et al.* 1961; Lie-Injo & de V. Hart 1963). Estes indivíduos apresentavam um quadro clínico de doença da Hb H: a sua hemoglobina consistia em Hbs Q e H, sem qualquer vestígio de Hb A. Esta informação era importante porque, juntamente com os achados em bebés afectados por síndrome hidrópica da Hb de Bart, sugeria a existência de uma forma grave de talassémia- α associada à não-produção de cadeias- α . No entanto, o cenário complicou-se com os achados descritos por Atwater *et al.* (1960) relativos a um indivíduo negro com talassémia associada a Hb I. Embora fosse saudável, este indivíduo apresentava mutações no sangue, consistentes com talassémia intermédia, associadas a um padrão hemoglobínico de 70% de Hb I e o resto de Hb A, com baixos níveis de Hb A₂. Assim, se esta doente tivesse herdado o gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- α , e os achados relativos a Hb de Bart em muitos dos seus descendentes confirmavam esta situação (Baglioni & Ingram 1961), então tratar-se-ia de uma forma pouco grave e não caracterizada pela ausência total de produção de cadeias- α . Pensou-se, por isso, que deveria existir uma forma menos grave de talassémia- α , pelo menos nas populações africanas.

Tal como foi referido antes, em 1959, Cohen e colaboradores relataram o caso de uma família de raça negra afectada com talassémia drepanocítica, apresentando segregação do determinante da talassémia de forma independente do gene que codifica para a hemoglobina dos drepanócitos, sem que tivesse interagido com o mesmo, ou seja, o nível de Hb S do doente duplamente afectado era semelhante ou inferior ao do traço drepanocítico. A primeira evidência de que esta seria uma forma de talassémia- α foi obtida por Weatherall (1963, 1964b), que seguiu um grupo de crianças com níveis elevados de Hb de Bart que também tinham herdado os traços da drepanocitose ou da Hb C. Durante o crescimento, a Hb de Bart desapareceu e estas crianças desenvolveram

um quadro de não-interacção entre a talassémia drepanocítica e a talassémia associada à Hb C, muito semelhante ao que Cohen e colaboradores tinham descrito antes. Concluiu-se que a forma *não interactiva* de talassémia que ocorre entre a população de raça negra é um tipo intermédio de talassémia- α .

Hipóteses sobre a genética da talassémia- α com base em observações datadas até 1965

No final da década de 60, estabeleceram-se certos factos sobre a talassémia- α . Já se sabia que a síndrome hidrópica fetal da Hb de Bart resultava da herança de dois genes que codificam para a hemoglobina das células da talassémia- α grave. Embora a genética da doença da Hb H fosse confusa, existiam evidências suficientes, na primeira edição deste livro, para concluir que «a doença da Hb H parece ser o resultado da interacção de um gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- α com um segundo gene que as técnicas actuais não são capazes de detectar quando o gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- α não está presente. Pode ser que este gene *silencioso* seja ele próprio um gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- α , outro factor indicador da heterogeneidade das talassémias- α » (Weatherall 1965). A talassémia- α propagou-se pelas populações de raça negra, mas a ausência da doença da Hb H ou da síndrome hidrópica fetal da Hb de Bart demonstrou que se trataria de uma forma intermédia. Assim, o cenário estava preparado para que os investigadores conseguissem relacionar esses factos aparentemente desconexos numa população com uma elevada incidência de diferentes tipos de talassémia- α .

O esclarecimento da genética da talassémia- α

Os estudos decisivos vieram de um grupo em Banguecoque (Wasi *et al.* 1964; Pootrakul *et al.* 1967a,b; Na-Nakorn *et al.* 1969; Pornpatkul *et al.* 1969; Na-Nakorn & Wasi 1970). Estes investigadores abordaram o problema de duas maneiras diferentes mas relacionadas entre si. Em primeiro lugar, realizaram extensos estudos ao nível da hemoglobina de Bart em recém-nascidos tailandeses para comprovar se seria possível demonstrar segregação de valores dos níveis da variante após o nascimento num vasto número de casos. Eles tinham encontrado, em estudos anteriores, níveis elevados de

hemoglobina de Bart em 6,2% dos recém-nascidos na Tailândia, mas descobriram depois, ao usarem uma técnica mais precisa, que o valor correcto seria 20% (Pootrakul *et al.* 1967b, 1970). No último estudo, sugeriram que a quantidade média de Hb de Bart podia ser *classificada* segundo a seguinte escala: traços, de 1% a 2%, quantidades pequenas, dos 5% aos 6%, e quantidades médias, cerca de 25% de Hb de Bart. Utilizando os termos «talassémia- α 1» para o alelo mais grave da talassémia- α e «talassémia- α 2» para o intermédio, estes investigadores propuseram que as concentrações da Hb de Bart no sangue do cordão umbilical de 100, 25, 5 e 1 a 2% representavam homozigose para a talassémia- α 1, talassémia- α 1/talassémia- α 2 (doença da Hb H), traço talassémico- α 1 e traço talassémico- α 2, respectivamente.

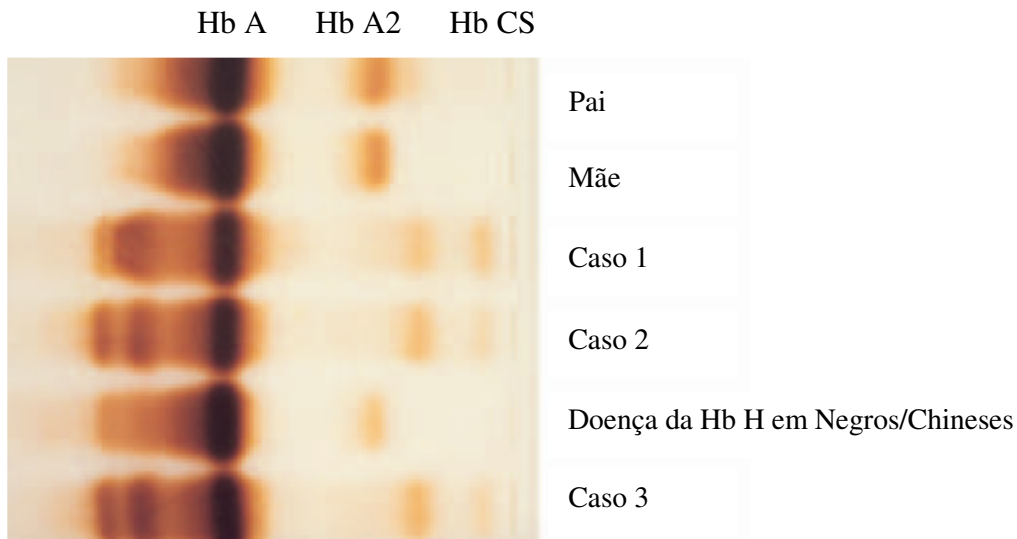
Seguindo esta hipótese de trabalho, o grupo tailandês começou a investigar as frequências dos diferentes genes que codificam para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- α no Norte da Tailândia. Usando a distribuição de Hardy – Weinberg, as frequências obtidas mostraram ser compatíveis com o facto de os *loci* da talassémia- α 1 e da talassémia- α 2 serem alélicos ou estarem intimamente ligados. Além disso, os seus achados forneceram sólidas evidências de que a doença da Hb H resulta da interacção desses genes. Outra evidência de que seria este o caso foi obtida por Na-Nakorn *et al.* (1969), ao examinarem 31 descendentes de doentes afectados com doença da Hb H, descobrindo que todos sofriam de Hb de Bart. Os níveis da Hb de Bart distribuía-se tendencialmente por dois grupos, com valores de 1 a 2% e de 5 a 6%, respectivamente.

A variedade de exemplos bem documentados no que respeita à transmissão desta perturbação de pais-para-filhos foi um dos obstáculos à compreensão da genética da doença da Hb H. Se os dois genes que codificam para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- α são alelos, então são o resultado do cruzamento entre um doente com doença da Hb H e um portador das talassémias- α 1 e 2. Wasi e colaboradores, a fim de relatarem as incidências da transmissão de pais-para-filhos observadas na Tailândia, estimaram que a incidência total dos dois genes que codificam para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- α seria de 21%. Nos exames ao sangue do cordão umbilical supracitados, a incidência total das talassémias- α 1 e 2 seria de 20,4%, valor bastante aproximado do estimado.

Talassémia- α associada a mutação no codão de terminação (codão stop) da cadeia- α

Em 1970, ocorreu outra reviravolta na história da talassémia- α com a descoberta da variante longa da cadeia- α , a Hb Constant Spring (Clegg *et al.* 1971b; Milner *et al.* 1971). Esta nova hemoglobina foi identificada, pela primeira vez, numa família chinesa residente na Jamaica (Constant Spring é um bairro de Kingston) e a análise genética sugeriu associação com o fenótipo clínico da talassémia- α 2, ou seja, quando herdada em conjunto com talassémia- α 1 provocava a doença da Hb H (Fig.1.12). Estudos posteriores realizados na Tailândia sugeriram que pelo menos 1 a 2% da população seria portadora de uma variante de hemoglobina semelhante à Constant Spring e, por isso, pelo menos na Tailândia, existiriam duas formas genéticas da doença da Hb H: a talassémia- α 1/talassémia- α 2 e a talassémia- α 1/Hb Constant Spring. Nesta mesma altura, foi descoberta uma variante semelhante na Grécia e, quando os autores compararam as amostras da Grécia, da Tailândia e da Jamaica nos seus laboratórios, ficou provado que eram idênticas (Fessas *et al.* 1972).

A realização de estudos à estrutura da Hb Constant Spring sugeriu que esta seria o resultado de uma mutação no codão de terminação (*codão stop*) da cadeia- α do gene globínico, UAA => CAA, que conduz à inserção de um aminoácido (glutamina) no lugar da terminação da síntese da cadeia (Fig. 1.12). Pensou-se que a cadeia- α longa fosse o resultado da tradução de ARNm para lá do codão de terminação (*codão stop*), que não é normalmente utilizado, destabilizando assim o ARNm da globina- α e conduzindo a uma síntese deficiente da cadeia- α (Clegg *et al.* 1971b). Previu-se que existiria uma família destas variantes, devido às diferentes substituições no codão de terminação (*codão stop*) da cadeia- α . Descobriu-se, subsequentemente, que era esse o caso (Weatherall & Clegg 1975). Deste modo, as mutações no codão de terminação (*codão stop*) da cadeia- α associam-se à Hb Lepore para formar talassémias cuja patologia molecular tinha sido prevista muito antes da era molecular, pelo menos no que diz respeito às linhas gerais.

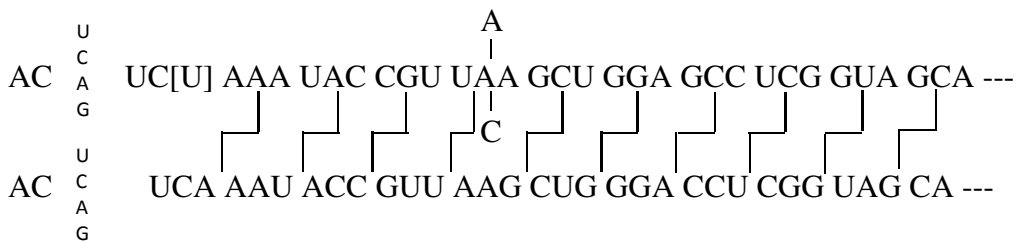


(a)

α ICARIA Thr Ser Lys Tyr Arg Lys Ala Gly Ala Ser Val Ala Glu

α A Thr Ser Lys Tyr Arg

α CS Thr Ser Lys Tyr Arg Gln Ala Gly Ala Ser Val Ala Glu



α WAYNE Thr Ser Asn Thr Val Lys Leu Glu Pro Arg

137 138 139 140 141 142 143 144 145 146 147 148 172

(b)

Fig. 1.12 Hemoglobina Constant Spring (HbCS). (a) Electroforese em gel de amido da primeira família identificada com esta perturbação, enviada aos autores pelo Dr Paul Milner. Os dois componentes da Hb CS podem ser observados nos três casos da doença da Hb H, migrando entre a Hb A₂ e o ponto de origem. (b) Quando se descobriu que a cadeia- α das Hbs Constant Spring e Icaria continha um terminal-C longo tornou-se evidente que seria o resultado de uma mutação pontual no codão de terminação (*codão stop*) do gene da globina- α . Com a sequência de aminoácidos da cadeia- α longa, juntamente com a informação derivada da variante da cadeia- α longa devido a uma mutação estrutural, a Hb Wayne, foi possível deduzir a estrutura da região do ARNm da globina- α a seguir ao codão de terminação (*codão*

stop) da cadeia, que normalmente não sofre o processo de tradução. Demonstrou-se, mais tarde, através de sequenciação nucleotídica, que esta estrutura estava correcta. *In Clegg et al. (1974).*

Modelos de talassémia- α baseados em lesões num dos pares de genes ligados da globina- α

Como já foi mencionado anteriormente, grande parte do trabalho realizado no final da década de 60 adquiriu uma base sólida com a descoberta de uma família que apresentava duas variantes estruturais da globina- α , o que demonstrava, sem qualquer dúvida, a existência de dois *loci* globínicos- α por genoma haplóide. Durante esse período de tempo, vários investigadores produziram modelos da génese das diferentes formas da talassémia- α com base na deleção ou inactivação por outros mecanismos de um ou de ambos os genes ligados da globina- α como ponto de partida para as talassémias- α 1 e 2, respectivamente. Embora existissem outros modelos a ter em consideração, particularmente se os dois genes da globina- α não estivessem ligados, os dados disponíveis na altura eram mais compatíveis com o facto de os dois genes estarem intimamente ligados (Lehmann & Carrell 1968; Lehmann 1970; Wasi 1970; Weatherall & Clegg 1972).

Assim, no início da década de 70, já se compreendia melhor a genética da talassémia- α , pelo menos no que dizia respeito às populações orientais. Mas existiam ainda perguntas sem resposta. Por exemplo, a existência de uma evidência genética de que formas da doença da Hb H podiam ocorrer em outras zonas do mundo devido a homozigose e não a heterozigose composta para a talassémia- α (McNiel 1967, 1971). Para além disso, ainda não tinha sido esclarecido o modo como as formas intermédias da talassémia- α nas populações de raça negra se relacionavam com as diferentes formas das populações orientais. E subsistiam problemas igualmente desconcertantes sobre a constituição hemoglobínica dos doentes que herdaram talassémia- α e variantes estruturais da globina- α .

No entanto, muitos dos problemas genéticos fundamentais já tinham sido resolvidos. A área de estudo estava preparada para verificar esses modelos e hipóteses servindo-se dos métodos da biologia molecular, disponíveis a partir de meados da década de 70, o que foi muito gratificante para todos aqueles que se tinham debatido num pântano de incertezas nos anos precedentes!

A classificação da talassémia- α

A nomenclatura da talassémia- α também sofreu alterações no final da década de 60. No 12º Congresso Internacional da Associação de Hematologia, em 1968, Fessas sugeriu que, para manter a coerência relativamente à classificação descritiva das talassémias- β^0 e $-\beta^+$, se devia mudar o termo «talassémia- $\alpha 1$ », que se supunha ser o resultado da deleção dos genes ligados da cadeia- α , para «talassémia- α^0 ». Do mesmo modo, a talassémia- $\alpha 2$ passaria a ser designada por *talassémia- α^+* , visto que se assumia que apenas um dos dois genes tinha sofrido deleção ou inactivação e, por isso, ainda se realizaria a síntese da cadeia- α coordenada pelo cromossoma afectado. Apesar de estudos moleculares posteriores demonstrarem que estas predições acerca da patologia molecular da talassémia- α estavam correctas, demorou algum tempo até as nomenclaturas *talassémia- α^0 /- α^+* serem postas a uso. Na última edição deste livro, apelámos fortemente para que isto acontecesse, mas as designações *talassémia- $\alpha 1$ e 2* continuam a surgir na literatura. As nomenclaturas *talassémia- α^0 /- α^+* foram fortemente criticadas recentemente (Huisman *et al.* 1997), mas considerámos os argumentos pouco convincentes.

Por que é a talassémia é tão comum? Os primeiros progressos na genética das populações

Já foi aqui discutida a notável explosão de informação dos anos 40 e 50, que permitiu a Chernoff escrever uma extensa revisão em 1959, descrevendo a distribuição mundial das talassémias. Com os trabalhos direccionados para a heterogeneidade e genética da talassémia, nas décadas de 60 e 70, e os graduais aperfeiçoamentos técnicos no rastreio populacional, as primeiras impressões sobre a elevada frequência das talassémias foram confirmadas e desenvolvidas em muitas partes do mundo. Gradualmente, foi-se tornando evidente que estas perturbações seriam a representação mais comum das doenças monogénicas em humanos e que tinham uma frequência particularmente elevada na região do Mediterrâneo, no Médio Oriente, no subcontinente indiano e Birmânia e no Sudeste Asiático, numa linha que vai desde a China, passando pela Malásia e terminando nas populações insulares da Melanésia. Embora fossem encontradas esporadicamente em outros grupos populacionais, cedo se tornou evidente

que esta alta-frequência raramente ocorria fora desta cintura tropical. E, surpreendentemente, esta doença não aparentava ser comum nas populações indígenas do Novo Mundo.

A extraordinariamente elevada frequência gênica do traço drepanocítico e do traço talassémico- β deixava os geneticistas admirados, principalmente aqueles que tinham desenvolvido um interesse pelas variações mutacionais resultante da pesquisa realizada aos sobreviventes das bombas atômicas lançadas sobre Hiroshima e Nagasaki. Graças aos estudos populacionais realizados nos EUA, e assumindo que a aptidão do homozigoto para a talassémia é nula e que a do heterozigoto é selectivamente neutra, Neel & Valentine (1947) calcularam uma média de mutações associadas à talassémia de 1 em 2500. Silvestroni (1949) propôs uma média ainda mais elevada, sugerindo também que deve ter havido intervenção de algumas formas de selecção positiva com o fim de conservar a frequência dos estados heterozigóticos para a talassémia.

A hipótese da malária

Em 1948, no 8º Congresso Internacional de Genética em Estocolmo, J.B.S. Haldane propôs que o agente selectivo da manutenção da elevada frequência da talassémia era a malária. O seu discurso foi o seguinte:

Neel & Valentine acreditam que o heterozigoto para a talassémia é geneticamente menos apto que o normal e pensam que a taxa média de mutações é superior a 4×10^{-4} e não inferior. Eu acredito que a possibilidade de o heterozigoto ser mais apto que o normal deve ser seriamente considerada. Encontra-se homologia a este aumento de aptidão nos casos de vários genes letais e subletais em *Drosophila* e em *Zea*. O mecanismo provável é o seguinte: os eritrócitos dos heterozigotos anémicos são mais pequenos do que o normal, logo são mais resistentes à presença de soluções hipotónicas. É concebível que sejam mais resistentes às infecções causadas pelos esporozoários causadores de malária, uma doença predominante em Itália, Sicília e Grécia, onde o gene é frequente. Até se saber mais sobre a fisiologia deste gene em ambientes diversificados, duvido que possamos aceitar a hipótese de que surge com muita frequência através de um processo mutacional natural numa pequena secção da espécie humana. (Haldane 1949b)

Na sua recente e não muito generosa revisão da contribuição de Haldane, Lederberg (1999) insinua que o conceito de resistência genética à infecção era já bem conhecido nessa época. Ele não faz referência ao estudo supracitado, mas questiona uma publicação do mesmo ano baseada numa conferência pronunciada por Haldane num Simpósio sobre Ecological and Genetic Factors in Speciation among Animals, realizado

em Milão (Haldane 1949a). Haldane não faz menção nem à talassémia nem à malária no seu estudo. É possível que Montalenti tenha chamado a atenção para o trabalho de Silvestroni e colaboradores durante esta reunião em Itália. Contudo, numa nota de rodapé comentando a discussão, Montalenti confirma a participação oral de Haldane, em que este declara que os portadores de talassémia poderão ser mais resistentes à malária e que se encontrarão também em vantagem num meio propício a deficiência de ferro. Dado que a conferência de Milão aconteceu depois da de Estocolmo, é óbvio que Haldane tinha formulado as suas ideias acerca da vantagem heterozigótica antes desta discussão. Certamente que o relato do que ficou conhecido como a «hipótese da malária», que surge no estudo efectuado por Haldane após a conferência de Estocolmo, foi a primeira exposição clara deste conceito, que se tornou fundamental no conhecimento da genética da talassémia nas populações.

De acordo com a hipótese de Haldane, a elevada frequência da talassémia reflecte um exemplo de polimorfismo equilibrado. P.M. Sheppard, no seu excelente livro *Natural Selection and Heredity*, descreve, numa linguagem simples, o trabalho de geneticistas quantitativos como R.A. Fisher e E.B. Ford, cujas ideias estão na base da compreensão do modo como os genes atingem as suas frequências nas diferentes populações. Ford definiu polimorfismo como sendo «a ocorrência conjunta, no mesmo habitat e em simultâneo, de duas ou mais formas distintas de espécies em proporções tais que as mais raras não podem ser conservadas somente através de mutação recorrente». Sheppard realça que este tipo de fenómeno reflecte normalmente uma situação genética específica e um interesse evolutivo, dado que a presença de duas ou mais formas distintas significa que existe um equilíbrio de forças selectivas, conservando cada uma dessas formas na população. R.A. Fisher demonstrou que, se não fosse este o caso, uma das formas aumentaria de frequência até excluir a outra, pois é pouco provável que duas variantes morfológicas e fisiologicamente diferentes sejam igualmente aptas para o meio no qual se inserem. O termo *polimorfismo equilibrado* subentende que a frequência génica do vantajoso estado heterozigótico para uma doença como a talassémia aumente até a sua incidência ficar equilibrada com a perda de homozigotos na população. Pela única razão de que não apareceu ninguém com uma ideia melhor, a hipótese de Haldane resistiu ao teste do tempo, embora até à era molecular tenha sido extremamente difícil obter evidências sólidas que a confirmassem ou refutassem.

As primeiras tentativas para testar a hipótese da malária

Em 1946, Vezzoso sugeriu que a distribuição da talassémia em Itália se correlaciona com a da malária. Certamente que esta observação é válida para os extensos estudos populacionais sobre a distribuição do gene em Itália, mencionados anteriormente (ver Bannerman & Renwick 1962). No entanto, a evidência mais impressionante da associação entre talassémia- β e malária endémica é provavelmente a obtida por Carcassi *et al.* (1957b) e Siniscalco *et al.* (1966), através de estudos populacionais na Sardenha. De certo modo, a Sardenha fornece a população ideal para este tipo de estudo, uma vez que tem aldeias muito antigas que se mantiveram isoladas durante um longo período de tempo. Para além disso, devido ao facto de algumas dessas aldeias se situarem a grande altitude, algumas populações livres de malária possuíam as mesmas origens étnicas das populações com alta incidência de malária das aldeias situadas a pouca altitude. Carcassi, Siniscalco e colaboradores comprovaram a correlação relativamente óbvia entre a frequência da malária e da talassémia- β na população de Sardenha. Subsequentemente, este estudo foi sujeito a muitas críticas baseadas principalmente nas incertezas em relação às origens das populações das montanhas e das aldeias, embora ainda não tenha sido provado que essas preocupações eram totalmente justificadas.

Contudo, quando se procurou este tipo de correlação em outras partes do mundo, nada foi encontrado, infelizmente. A relação entre a distribuição da talassémia e da malária, quer presente quer pertencente ao passado, era insignificante na Grécia (Fraser *et al.* 1964; Stamatoyannopoulos & Fessas 1964), no Chipre (Plato *et al.* 1964), em Malta, no Sudão e na Nova Guiné (Gilles *et al.* 1967; Livingstone 1967). Na Tailândia, os resultados obtidos eram igualmente negativos ou ambíguos (Kruatrachue *et al.* 1969, 1970). Ao mesmo tempo que estes estudos eram levados a cabo, aumentava o conjunto de provas relativas à protecção putativa dos heterozigotos para a drepanocitose contra a malária *P. falciparum*. Isto foi alvo de extensas revisões nas diversas fases da sua evolução e não será discutido novamente aqui (Allison 1954; Rucknagel & Neel 1961; Allison 1964; Motulsky *et al.* 1964; Allison 1965; Livingstone 1967, 1971). Resumindo, os extensos estudos populacionais realizados forneceram evidências sugestivas, mas não inequívocas, de que o traço drepanocítico pode proteger contra infecções maláricas graves. Foi relatada *a posteriori* uma quantidade de estudos *in vitro* sobre este efeito protector, embora ainda subsistam muitas dúvidas em relação aos

mecanismos envolvidos (Luzzatto *et al.* 1970; Friedman 1978; Pasvol *et al.* 1978; Friedman *et al.* 1979).

As origens da talassémia

Para além de tentarem compreender os mecanismos por detrás da elevada frequência das talassémias, muitos investigadores começaram a questionar-se sobre a difusão da doença pelas diferentes populações. Não surpreende talvez saber que isto aconteceu vários anos antes de se ter considerado a ideia de que a doença teria surgido de forma independente em várias partes do mundo. Assim, começou-se a especular sobre o local onde a talassémia teria surgido pela primeira vez. Algumas das ideias originais relativas a este tópico tão calorosamente debatido foram sintetizadas por Bannerman (1961). Uma das primeiras ideias, e uma das mais populares, refere a possibilidade de a doença ter origem numa raça antiga, a *Palaeoinsulara Mediterranea*, que habitou a Sicília, a Grécia e algumas zonas de Itália, de onde se espalhou para outras partes do mundo através da emigração. Foram propostas muitas variações deste tema. Por exemplo, sugeriu-se que a talassémia teria sido espalhada pelos Gregos dos séculos VI e VII A.C, que colonizaram a Magna Grécia, incluindo a Sicília e o sul de Itália, e provavelmente levada para Leste durante o império de Alexandre Magno. Por outro lado, vários escritores que tinham observado casos de talassémia entre os Persas propuseram que o gene tinha surgido no Oriente e que se tinha propagado para o Mediterrâneo desde o Leste. Outros, não querendo tomar partido, sugeriram uma origem arménia com propagação em ambas as direcções!

Especulações deste género proliferaram durante muitos anos. Em 1978, Todd, na sua lição inaugural na Universidade de Hong Kong, intitulada *Genes, Beans and Marco Polo* (Todd 1978), fez um relato absorvente, e por vezes sinistro, dos movimentos dos povos Mongóis e concluiu que era provável que os genes que codificam para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos fossem provenientes dessas populações.

Até as novas tecnologias da era molecular possibilitarem a reavaliação da questão da distribuição mundial da talassémia e da genética das populações afectadas, não houve grandes progressos. A história da origem e da distribuição das talassémias é, tal como a interpretação de Galeno em relação à fisiologia cardiovascular, um exemplo interessante de como é extremamente difícil erradicar ideias incorrectas depois de estas se terem disseminado. Tal como iremos verificar no 6º Capítulo, nos últimos 15 anos

ficou muitas vezes confirmado que as diferentes formas de talassémia se encontram espalhadas pelo mundo e nasceram de forma independente nas diferentes populações. Ainda assim, o *Cambridge World History of Human Disease*, publicado recentemente em 1993, na sua breve alusão à talassémia, declara que «foi sugerido que a talassémia é originária da Grécia e que se propagou para a Itália aquando da sua colonização por parte dos Gregos, entre os séculos VIII e VI A.C. Actualmente, é mais frequente nas regiões em que o fluxo migratório dos antepassados gregos foi mais intenso».

A síntese da hemoglobina na talassémia

Embora a análise dos padrões de hemoglobina em doentes afectados com diferentes formas de talassémia tenha tido enorme valor na definição das talassémias como perturbações hereditárias da produção de globina, tinha algumas limitações. No início da década de 60, ganhou-se consciência de que eram necessárias abordagens mais dinâmicas para compreender a patofisiologia da doença, ou seja, o modo como a acção do gene mutado nos *loci* globínicos pode resultar em manifestações clínicas polimórficas das talassémias, e tentar progredir no conhecimento dos tipos de mutação subjacentes à doença. Por este motivo, as atenções viraram-se para a possibilidade de tentar estudar a síntese da hemoglobina nos precursores dos eritrócitos de doentes afectados com talassémia usando alguns dos sistemas experimentais *in vitro* em desenvolvimento na altura para o estudo da síntese da hemoglobina normal.

Desde as experiências pioneiras realizadas por London, Shemin, Borsook e colaboradores que se sabe que é possível incorporar aminoácidos radioactivos nas hemoglobinas de eritrócitos incubados *in vitro*, desde que haja um número suficiente de reticulócitos presentes na amostra de sangue. Nos anos 50 e 60, foram vários os grupos de investigadores a usar estas técnicas numa tentativa de localizarem com extrema exactidão o defeito da síntese da talassémia. Os primeiros estudos foram realizados por Bannerman e Grinstein, juntamente com Carl Moore, de St Louis (Bannerman *et al.* 1959; Grinstein *et al.* 1960). Estes investigadores demonstraram que existia um defeito na síntese do grupo heme dos eritrócitos afectados com talassémia, mas era complicado comparar este achado com a interacção observada entre os genes que codificam para as hemoglobinas dos drepanócitos e dos eritrócitos talassémicos, em maior conformidade com a ideia de que a talassémia resulta de um defeito simples na síntese da globina. Por

esta razão, parecia mais verosímil que o defeito na produção do grupo heme era secundário à produção deficiente de globina.

A síntese da globina na talassémia

As primeiras tentativas para estudar o mecanismo da síntese deficiente da globina nos precursores dos eritrócitos da talassémia ficaram a cargo de Marks e colaboradores, da Universidade de Columbia. Apesar de eles terem podido estudar alguns dos aspectos da síntese hemoglobínica *in vitro* e excluir a função ribossômica anormal que está na base da talassémia (Marks & Burka 1964a,b; Marks *et al.* 1964), assunto que retomaremos mais adiante, a inexistência de um método capaz de medir a quantidade média de produção das cadeias- α e - β nos precursores dos eritrócitos da talassémia atrasou possíveis progressos.

No início da década de 60, graças à possibilidade de classificar a globina usando aminoácidos radioactivos dentro de um sistema reticulócito *in vitro*, era óbvio que se podia medir a quantidade média de síntese das cadeias- α e - β , desde que se descobrisse um método eficaz de separação dessas globinas que permitisse a recuperação quantitativa, requerendo uma quantidade relativamente pequena de material inicial. Nessa época, os métodos de separação das diferentes globinas eram excessivamente demorados, requeriam grandes quantidades de globina, resultando muitas vezes em colheitas pobres de cadeias- α e - β , e eram inadequados para a análise das pequenas amostras de sangue disponíveis de doentes afectados com talassémia. As primeiras tentativas levadas a cabo nessa época com o intuito de medir a síntese da globina em reticulócitos da talassémia consistiram na separação das cadeias através de processos de distribuição contracorrente ou por recombinação simétrica das cadeias humanas- α e - β com cadeias globínicas de cães. Embora se tenha conseguido obter uma classificação regular para as cadeias- α e - β em experiências com reticulócitos normais, havendo evidências claras de classificação irregular das cadeias talassémicas- α e - β , os resultados não eram quantitativos. Em 1964, Heywood e colaboradores também demonstraram a classificação irregular das cadeias- α e - β após incubação dos reticulócitos da talassémia com aminoácidos radioactivos. Estes investigadores procederam à separação das cadeias globínicas por cromatografia, mas o método

empregue tornou a quantificação da quantidade média de produção das cadeias- α e - β impossível.

Clegg *et al.* (1965, 1966) desenvolveram uma técnica que permitiu progredir na área, demonstrando que as cadeias polipeptídicas podem ser fraccionadas quantitativamente através de cromatografia em carboximetil (CM) - celulose em ureia 8M. Descobriram também que, se os reticulócitos humanos forem classificados *in vitro* e depois lisados, a conversão do lisado em *globina* tornará possível medir a quantidade total de cadeias- α e não- α sintetizadas, com uma recuperação de radioactividade e proteínas superior a 95% (Weatherall *et al.* 1965) (Fig. 1.13). Conforme esta técnica foi sendo aperfeiçoada, foi-se tornando possível separar as cadeias- γ e - β e ainda proporcionar uma avaliação rigorosa da quantidade média das sínteses das globinas, primeiro em reticulócitos e, posteriormente, nos precursores dos eritrócitos na medula óssea.

Fig. 1.13 Síntese da globina na talassémia- β . Estas foram as primeiras experiências a demonstrar o desequilíbrio da produção globínica da talassémia- β por classificação *in vitro* e separação por cromatografia em carboximetil-celulose. (a) Incorporação de radioactividade (círculos abertos) nas cadeias- α e - β de um doente com esferocitose hereditária. (b) A mesma experiência realizada aos eritrócitos de um doente com talassémia- β maior (*major*), apresentando excesso de produção de cadeias- α . Nestas primeiras experiências, ainda não se tinham desenvolvido as condições que permitiam separar as cadeias- γ e - β . Weatherall *et al.* (1965).³⁵

Na primeira descrição feita da aplicação desta técnica ao estudo da talassémia, estabeleceu-se um quadro completo do padrão das sínteses das globinas normais e da produção de globina anormal nas talassémias- α e - β . Descobriu-se que a produção de cadeias- α e - β nos reticulócitos normais é quase sincronizada, embora haja um leve excesso de produção de globina- α , e confirmou-se um defeito nítido na síntese da cadeia- α na doença da Hb H. Para além disso, mostrou-se que os precursores dos eritrócitos dos doentes afectados com esta patologia contêm, tal como acontece com as moléculas- β_4 , um grande aglomerado de cadeias- β livres que se combinam com as cadeias- α recém-sintetizadas para produzir Hb A. Na talassémia- β existe igualmente um desequilíbrio globínico evidente e, sobretudo, um excesso de produção de cadeias- α .

³⁵ Por motivos de ordem técnica, não foi possível reproduzir a imagem. (*Nota da Tradutora*)

Descobriu-se também que existe uma produção deficiente de cadeias- δ comparativamente às cadeias- β nos eritrócitos normais (Weatherall *et al.* 1965).

Durante as primeiras experiências, observou-se com frequência que, após a incubação dos reticulócitos de doentes normais ou com talassémia- β , as globinas- δ ou - β viam a sua actividade reduzida em relação às cadeias- α . No princípio, pensou-se que isto seria o reflexo de uma síntese *em bloco* das globinas- δ ou - β a nível ribossómico, com uma acumulação de globina finalizada. Contudo, esta ideia teve de ser revista após ter sido demonstrado que existe uma troca muito rápida de cadeias- α recém-sintetizadas por Hbs A ou A₂. Por este motivo, foi complicado adquirir conhecimentos acerca da associação de cadeias polipeptídicas da globina através do exame dos padrões de radioactividade em moléculas de hemoglobina sintetizada.

Nos anos seguintes, este foi o tipo de abordagem usado pelos investigadores, sendo que estes resultados foram confirmados e ampliados. A combinação de técnicas cromatográficas e filtração em gel permitiu demonstrar as trocas entre um aglomerado de cadeias- α livres nas células da talassémia- β com cadeias- α não-classificadas da Hb A. Do mesmo modo, descobriu-se que o excesso de cadeias- α está sujeito a dois destinos: algumas degradam-se rapidamente, devido a proteólise, enquanto outras se associam à membrana plasmática. Confirmou-se que, em algumas formas de talassémia- β , a síntese da cadeia- β é totalmente suprimida, enquanto noutras há apenas uma falha parcial (Bank & Marks 1966; Bank & O'Donnell 1969; Modell *et al.* 1969; Pontremoli *et al.* 1969; Weatherall & Clegg 1969; Weatherall *et al.* 1969b). Descobriu-se também que existe um desequilíbrio globínico evidente noutras formas de talassémia (por exemplo, na talassémia drepanocítica e na talassémia associada à Hb E) (Weatherall *et al.* 1969b).

Subsequentemente, a síntese da globina *in vitro* começou a ser usada para estudar as formas heterozigóticas de talassémia, principalmente de talassémia- β . O desequilíbrio da síntese da globina nos reticulócitos, apresentando valores de produção de cadeias- α/β entre os 1,5 e os 2,5, foi comprovado por vários grupos (Vigi *et al.* 1969; Schwartz 1970; Clegg & Weatherall 1972; Kan *et al.* 1972c; Shchory & Ramot 1972; Knox-Macaulay *et al.* 1973; Chalevelakis *et al.* 1975, 1976). Entretanto surgiram algumas observações intrigantes sugerindo que a síntese da globina pode ser mais ou menos equilibrada na medula óssea (Schwartz 1970; Kan *et al.* 1972c; Shchory & Ramot 1972; Gallo *et al.* 1975). Contudo, Clegg & Weatherall (1972) descobriram um

pequeno grau de desequilíbrio nos precursores na medula óssea, juntamente com um aglomerado de cadeias- α livres superior ao normal na medula óssea. Quando Chalevelakis *et al.* (1975, 1976) reexaminaram este problema ao pormenor, provaram que existe um desequilíbrio na síntese da globina na talassémia heterozigótica- β e que os resultados anteriormente registados, que indicavam uma síntese mais equilibrada, provinham de autores que não tiveram em consideração a rápida proteólise do excesso de cadeias- α na medula óssea durante a medição da quantidade de síntese da globina.

Em 1970, Weatherall *et al.* tiveram a oportunidade de estudar o padrão da síntese da hemoglobina numa criança com síndrome hidrópica fetal da Hb de Bart e não detectaram vestígios de síntese da globina- α nem fragmentos de cadeias globínicas - α . Por conseguinte, considerou-se que o estado homozigótico para a forma mais grave de talassémia se caracteriza pela ausência total de produção de cadeias- α . Nesta mesma altura, vários investigadores tentaram medir a quantidade média de produção de cadeias- α e - β em heterozigotos para as diferentes formas de talassémia- α (Kan *et al.* 1968; Schwartz *et al.* 1969), descobrindo que a síntese da cadeia- α é significativamente reduzida quer em portadores *silenciosos* quer em indivíduos com o traço talassémico- α , sendo que ambos os grupos apresentam vários elementos em comum. Um estudo posterior, realizado na Tailândia, possibilitou a separação de uma quantidade razoável de síntese das cadeias- $\alpha\beta$ de heterozigotos para a talassémia- α^0 ou para talassémia- α^+ , embora os números apresentados fossem mínimos (Pootrakul *et al.* 1975a). Na última edição deste livro, concluiu-se que, apesar de muitos dos heterozigotos para a talassémia- α apresentarem quantidades significativamente reduzidas de síntese das globinas- $\alpha\beta$, devido à sobreposição de talassémia- α^0 e talassémia- α^+ e de talassémia- α^+ e normal, é pouco provável que esta técnica seja rigorosa o suficiente para determinar com precisão qual o tipo de gene presente em cada caso. Infelizmente, o tempo provou que estávamos certos. No entanto, até ao advento da tecnologia do ADN, esta foi a única abordagem disponível na tentativa de definição dos estados portadores da talassémia- α .

A síntese da globina no sangue fetal

No início dos anos 70, surgiu outra aplicação para a análise da síntese da globina, que viria a ter implicações práticas muito importantes no controlo da

talassémia. Os primeiros estudos realizados aos padrões electroforéticos do sangue fetal denunciavam a presença de pequenas quantidades de Hb A (Walker & Turnbull 1955; Huehns *et al.* 1964b). Conforme os métodos de análise da síntese da globina foram sendo aperfeiçoados, foi-se tornando evidente que a síntese da cadeia- β é activada à 8ª semana ou até mesmo antes, alcançando um nível regular de 10% do total globínico não- α em 30 ou 34 semanas (Hollenberg *et al.* 1971; Kan *et al.* 1972a; Pataryas & Stamatoyannopoulos 1972; Kazazian & Woodhead 1973; Wood & Weatherall 1973). No estudo realizado por Wood & Weatherall (1973), descobriu-se que a quantidade média de síntese das cadeias- β e - γ é sincronizada em todos os órgãos hemopoiéticos do feto, ou seja, a quantidade de produção das cadeias- β e - γ não difere, quer sejam produzidas no fígado, no baço ou na medula óssea do feto. Estudos posteriores, realizados por Kazazian & Woodhead (1974), Cividalli *et al.* (1974a) e Alter *et al.* (1976a,b), sugeriam que a síntese da cadeia- β totaliza 7% da síntese total na 5ª semana e aumenta para aproximadamente 11% na 20ª semana.

Diagnóstico pré-natal

Estas observações conduziram a uma ideia importante: se se conseguir obter amostras de sangue de fetos entre 10 a 20 semanas de gestação e sujeitá-las a uma análise da síntese da globina, talvez seja possível diagnosticar a talassémia- β homozigótica *in utero*, assumindo obviamente que a mutação associada à talassémia- β acontece bem cedo na vida fetal. Este tipo de racionalização levou a que Chang *et al.* (1975) examinassem a síntese da globina em pequenas amostras de sangue obtidas de fetos mortos em risco de serem homozigóticos para a talassémia- β . Estes investigadores depararam-se com dois casos nos quais a quantidade de síntese das cadeias- β/γ correspondia a metade do valor estimado para o tempo gestacional em questão e um caso em que o feto não apresentava produção de cadeias- β . Este estudo proporcionava a possibilidade de uso desta abordagem para o diagnóstico pré-natal da talassémia- β . Curiosamente, tinha-se usado o mesmo método no diagnóstico pré-natal da drepanocitose, um ou dois anos antes (Kan *et al.* 1972a).

É claro que subsistia uma grande dificuldade: como obter amostras de sangue fetal. Experimentaram-se dois métodos: aspiração da placenta e aspiração directa de amostras das vilosidades coriônicas através de fetoscopia. Infelizmente, muitas das

amostras obtidas através destes métodos continham mistura de eritrócitos fetais com eritrócitos maternos. Sem se deixarem intimidar, vários investigadores continuaram a investigar métodos engenhosos para os separar ou, pelo menos, para calcular o grau de contaminação de uns pelos outros, incluindo deleção da produção de reticulócitos maternos através de transfusão (Alter *et al.* 1976b), uma variedade de correcções matemáticas que permitissem dosear os eritrócitos materno-fetais (Cividalli *et al.* 1974a; Chang *et al.* 1975) e a aplicação de métodos físicos e químicos para separação das células fetais e adultas (Kan *et al.* 1974b; Furbetta *et al.* 1978; Alter *et al.* 1979a). Embora todos esses métodos tenham sido usados em algumas das primeiras tentativas de diagnóstico pré-natal, revelaram-se complicados e, por isso, as atenções viraram-se para a amostragem directa de sangue fetal. Com o aperfeiçoamento da fetoscopia, tornou-se possível obter sangue fetal de forma directa, um avanço que veio facilitar bastante o diagnóstico pré-natal da talassémia (Valenti 1973; Hobbins *et al.* 1974; Hobbins & Mahoney 1975; Benzie & Pirani 1977). No entanto, o problema da contaminação das amostras de sangue fetal com pequenas quantidades de sangue materno manteve-se, acabando por ser resolvido graças ao uso de métodos baseados na diferença de tamanho entre os eritrócitos fetais e os adultos (Kan *et al.* 1974b), em conjunto com a técnica de eluição ácida de Kleihauer *et al.* (1957), que permitia identificar a quantidade de células maternas nas amostras de sangue fetal.

No final de 1978, grupos de investigadores nos EUA, em Inglaterra, na Sardenha e em Itália publicaram os resultados destas tentativas de diagnóstico pré-natal da talassémia- β (Kan *et al.* 1975b,c; Alter *et al.* 1976a,b; Cividalli *et al.* 1976; Kan *et al.* 1976, 1977b; Alter & Nathan 1978; Fairweather *et al.* 1978; Furbetta *et al.* 1978). Com base na experiência adquirida graças a mais de 100 tentativas, considerou-se que a técnica era exequível para a identificação da talassémia- β homozigótica e da drepanocitose. Os erros de diagnóstico tinham sido mínimos e a única característica preocupante foi a relativamente elevada perda fetal, atribuível ao processo de diagnóstico.

Este capítulo da história da investigação das talassémias foi especialmente agradável. Em menos de 10 anos, uma técnica experimental desenvolvida para investigar a quantidade de síntese da globina e a patogénese da patologia foi aplicada em vários países, graças à sua eficácia no diagnóstico pré-natal. Foram precisos mais 10 anos até esta abordagem ser totalmente substituída pela análise de ADN fetal, período durante o qual a biossíntese da globina *in vitro* foi aplicada em muitas populações e

conduziu ao grande declínio do número de nascimentos de crianças com formas graves de talassémia.

A patofisiologia da talassémia

A literatura inicial sobre talassémia insistiu na base hemolítica da anemia. Na verdade, Cooley começou por descrever a patologia como sendo uma anemia hemolítica. Contudo, tal como Bannerman (1961) salientou, Cooley & Lee depressa se aperceberam de que esta explicação não era suficiente e resolveram aprofundá-la passados alguns anos, acrescentando que algumas das características relacionadas com a medula óssea «podem ser o resultado de uma qualquer perturbação metabólica que obriga os tecidos a fazer omeletas sem ovos» (Cooley & Lee 1932). Whipple & Bradford (1932,1936), nos primeiros estudos efectuados sobre a patologia da talassémia, sugeriram que esta perturbação resulta de um defeito no metabolismo do pigmento, semelhante à hemocromatose, embora não tenham desenvolvido esta ideia. Dameshek (1943) escreveu: «a anomalia hereditária principal parece depender de uma perturbação no metabolismo da hemoglobina». Anos mais tarde, Perosa (1949) registou que as causas poderiam ser uma união deficiente de ferro com porfirina, uma síntese deficiente de porfirina, ou a ausência, ou síntese anormal, de globina. De facto, Perosa, numa análise muito detalhada das evidências disponíveis na altura, chegou à conclusão de que a possibilidade mais plausível era uma anomalia na síntese da globina.

Em 1948, Marmont & Bianchi elaboraram uma extensa revisão dos achados clínicos e hematológicos e da etiologia da anemia do Mediterrâneo, na qual realçavam as diversas manifestações da doença, incluindo sobrecarga de ferro nos tecidos, produção deficiente de eritrócitos na medula óssea, elevadas quantidades de ferro no sangue associadas a eritrócitos hipocrómicos, excesso de ferritina nos tecidos e curta sobrevivência dos eritrócitos. Destacaram também um grau elevado de fragmentação dos eritrócitos. Apesar das tentativas, foi-lhes impossível imputar esses achados a um único mecanismo. No final, o melhor que conseguiram fazer foi descrever a perturbação como uma forma de *diseritropoiese metabólica*, um termo usado pela primeira vez pela hematologista britânica Janet Vaughan (1948).

Assim que ficou determinado que as talassémias eram o resultado de uma produção deficiente de cadeias- α ou de cadeias- β , os pensamentos sobre a sua patofisiologia orientaram-se em duas direcções diferentes mas frequentemente

sobrepostas. Por um lado, os investigadores desta área queriam compreender o modo como as mutações que ocorriam nos *loci* génicos- α ou - β resultavam em manifestações clínicas generalizadas, que pareciam afectar praticamente todos os sistemas do organismo e que não pareciam estar confinadas aos eritrócitos nos quais os genes globínicos se manifestam. Por outro lado, afigurava-se igualmente importante tentar determinar os diferentes tipos de mutações subjacentes à produção deficiente de cadeias- α e - β . Embora ambos os aspectos da pesquisa da talassémia tenham caminhado lado-a-lado após os anos 60, revelou-se mais fácil de responder ao primeiro grupo de questões. Tivemos de esperar até à era molecular, no final dos anos 70 e início dos anos 80, para obter a resposta definitiva ao segundo grupo.

A ineficácia da eritropoiese

Os avanços na direcção da verdadeira compreensão da patofisiologia da talassémia foram bastante escassos até ao aparecimento de técnicas que permitissem estudar a capacidade de sobrevivência e mobilidade dos eritrócitos com isótopos radioactivos. Sturgeon & Finch, de Seattle, foram os primeiros a realizar estudos cinéticos ao ferro e aos eritrócitos de doentes afectados com talassémia maior (*major*), demonstrando que existe um elevado grau de ineficácia da eritropoiese com um padrão semelhante ao encontrado na anemia perniciosa (Sturgeon & Finch 1957). Os estudos *in vivo* realizados por Grinstein, Bannerman e colaboradores (Bannerman *et al.* 1959) à mobilidade da hemoglobina confirmaram estes resultados. Posteriormente, Finch *et al.* (1970) descobriram que o grau de ineficácia da eritropoiese na talassémia é provavelmente muito mais elevado do que em qualquer outra perturbação. Estes achados assinalam a destruição dos precursores dos eritrócitos na medula óssea, bem como a redução da sobrevivência dos eritrócitos no sangue periférico. Juntamente com a dilatação em grande escala da medula óssea, isto sugere um grande esforço para alcançar a eritropoiese, mas a medula óssea dilatada é incapaz de atingir o estado de produção e maturação eficaz dos eritrócitos.

Precipitação globínica e inclusões nos precursores dos eritrócitos

Os distintos estudos realizados por Fessas, em Atenas, em 1963, forneceram uma pista que fundamenta a destruição dos eritrócitos e dos seus precursores. Fessas

demonstrou que existem numerosos corpos de inclusão irregulares nos precursores dos eritrócitos de doentes afectados com talassémia- β (Fig. 1.14). Estes foram também encontrados no sangue periférico, mas somente após esplenectomia, e as suas propriedades de coloração davam a entender que continham hemoglobina. Fessas sugeriu que estas inclusões poderiam ser cadeias- α precipitadas. Na talassémia- β , explica ele, pode dar-se uma produção excessiva de cadeias- α , que se precipitam e produzem inclusões intracelulares. Ainda não se tinha conhecimento acerca do desequilíbrio da produção globínica e, por isso, ele sugeriu que se trataria de cadeias- β anormais agregadas ou moléculas hemoglobínicas completas (Fessas 1963).

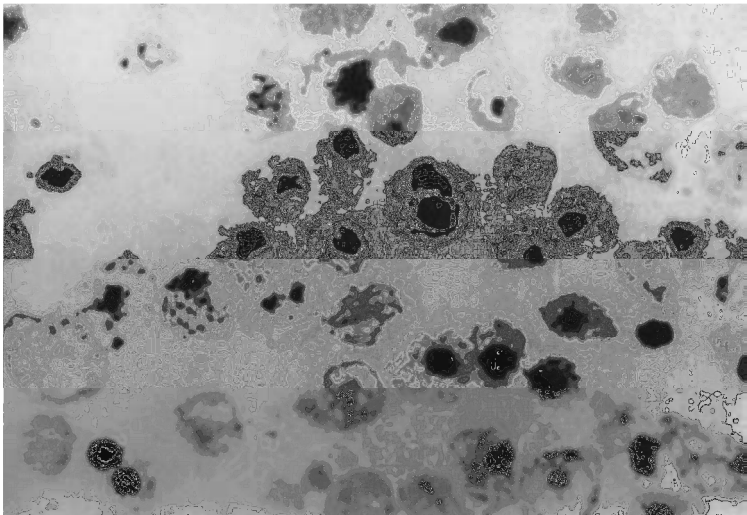


Fig. 1.14 A demonstração de inclusões de eritrócitos na talassémia- β . Generosamente concedida pelo Professor Phaeton Fessas.

O trabalho de Fessas, que prova o quanto um observador astuto pode conseguir com um microscópio e umas simples manchas, foi absolutamente fundamental na compreensão da patogénese da talassémia- β , principalmente porque o desequilíbrio da produção globínica foi comprovado pouco depois das suas observações. Os corpos de inclusão na medula óssea e no sangue periférico após esplenectomia são grandes e bem definidos, o que torna difícil entender por que razão foram precisos quase 40 anos para serem reconhecidos. Todavia, a leitura atenta dos primeiros relatos sobre a morfologia da medula óssea e do sangue permite encontrar leves evidências de que eles terão sido observados ainda antes de 1963. É possível que as estruturas invulgares descritas nos primeiros estudos electro-microscópicos (Hoffman *et al.* 1956; Bessis *et al.* 1958) sejam inclusões deste género. Fazendo uma revisão aos casos dos doentes italianos

examinados, Silvestroni & Bianco referiram o fenómeno das inclusões e salientaram que não se encontravam restringidas à doença da Hb H, tendo sido visualizadas noutras formas de talassémia (ver Fig. 7 de Silvestroni & Bianco 1959). Contudo, estas são preparações em azul brilhante de cresil com células do sangue periférico de doentes afectados com talassémia maior (*major*) e intermédia. As inclusões descritas por Fessas demonstram-se melhor usando o violeta de metilo, embora, por vezes, possam ser visualizadas usando preparações em azul brilhante de cresil. As inclusões descritas por Silvestroni & Bianco não se assemelham a inclusões de cadeias- α . Na realidade, os investigadores mencionaram que já tinham publicado descrições da *cristalização intracorporal* da hemoglobina em 1956. Concluíram dizendo que «é, evidentemente, um fenómeno não-específico das síndromes talassémicas. A sua presença nas síndromes talassémicas graves indica apenas uma instabilidade genérica de muitas hemoglobinas anormais, tal como acontece com outras hemoglobinopatias».

Observaram-se também corpos de inclusão simples nos eritrócitos de adultos com doença da Hb H após esplenectomia (Rigas *et al.* 1955). Minnich *et al.* (1954) foram os primeiros a descrevê-los em doentes tailandeses, apesar de não terem sido reconhecidos como tal, uma vez que a doença da Hb H ainda não tinha sido diagnosticada nessa época. Sugeriu-se que a Hb H se precipitava nos eritrócitos velhos e que a hemólise se devia ao encurralamento de células e de grandes corpos de inclusão no baço (Rigas & Koler 1961). Presumivelmente, ocorre um mecanismo semelhante na talassémia- β e, por isso, os corpos de inclusão só são visualizados no sangue após esplenectomia.

Obviamente, o achado indicativo do desequilíbrio da síntese da globina, tanto na talassémia- α como na talassémia- β , veio suportar fortemente a ideia de que o principal mecanismo de danos nos precursores dos eritrócitos das talassémias era a precipitação globínica (Weatherall *et al.* 1965). Para além disso, outras experiências deste género demonstraram que as cadeias- α livres produzidas na talassémia- β são instáveis e se precipitam rapidamente com o fim de se associarem à membrana do eritrócito (Bargellesi *et al.* 1968; Weatherall *et al.* 1969b). Subsequentemente, descobriu-se que algumas das cadeias- α livres são destruídas através de proteólise. Assim, é dado a entender que a formação dos corpos de inclusão reflecte o equilíbrio entre a magnitude do excesso de cadeias- α e a capacidade dos precursores dos eritrócitos de cooperar através de proteólise (Bank & O'Donnell 1969; Clegg & Weatherall 1972).

As consequências de uma síntese da globina desequilibrada

No início de 1960, as evidências que espelhavam a notável heterogeneidade da quantidade e a constituição da hemoglobina nos eritrócitos da talassémia- β foram-se acumulando. Usando a técnica de eluição ácida de Kleihauer *et al.* (1957) para tingir os eritrócitos em busca de hemoglobina fetal, vários grupos conseguiram comprovar que a distribuição de hemoglobina fetal é extremamente heterogênea (Frazer & Raper 1961; Mitchiner *et al.* 1961; Shepherd *et al.* 1962; Silvestroni *et al.* 1968a). Shepherd *et al.* (1962) e Conley *et al.* (1963) destacaram a distribuição irregular de Hb F na drepanocitose e na talassémia, comparando-a com a sua distribuição homogênea na persistência hereditária da hemoglobina fetal. Os estudos de Gabuzda *et al.* (1963) para a classificação *in vivo* sugeriam que o grau de mobilidade das Hbs A e F é diferente na talassémia- β e que as células que contêm Hbs F sobrevivem relativamente mais tempo do que aquelas que contêm predominantemente Hb A. Estudos baseados na centrifugação diferencial vieram confirmar estes achados, ao demonstrarem uma maior proporção de Hb F nas populações mais densas e antigas de eritrócitos (Loukopoulos & Fessas 1965).

Assim, havia agora a certeza de que todas as talassémias estavam associadas a uma produção globínica desequilibrada, de que o excesso de cadeias- α e de cadeias- β se precipitava para formar inclusões de eritrócitos e que existia uma marcada heterogeneidade da hemoglobinizacão dos eritrócitos na talassémia- β , com a rápida destruição dos que continham relativamente menos Hb F. A ideia de que as manifestações hematológicas da talassémia são, em primeiro lugar, o reflexo de uma produção globínica desequilibrada foi aperfeiçoada e ampliada por Nathan and Gunn, em 1966, que sugeriram que as anomalias no processo de maturação e sobrevivência dos eritrócitos podiam ser imputadas aos efeitos de uma produção globínica desequilibrada com precipitação de subunidades globínicas específicas produzidas em excesso. Eles argumentaram que, na talassémia- β , essas células continuam a produzir cadeias- γ e, por isso, estarão de algum modo protegidas dos efeitos deletérios da precipitação das cadeias - α , pois parte do excesso de cadeias- α entra em combinação com as cadeias- γ para produzir Hb F ($\alpha_2\gamma_2$). Isto seria tido em consideração na observação de que a células que contêm Hb F sobrevivem relativamente mais tempo do que as células que contêm Hb A. Nathan & Gunn também sugeriram que, além de

provocar anomalias na maturação celular, a precipitação globínica pode interferir com a função da membrana e causar o *enfraquecimento* dos eritrócitos, o que, juntamente com os efeitos mecânicos das inclusões nos eritrócitos na microcirculação e no baço, explica a hemólise observada em todas as síndromes talassémicas. Embora estes conceitos tivessem de ser aperfeiçoados e ampliados conforme se fosse aprendendo mais acerca dos mecanismos por detrás da precipitação hemoglobínica, o trabalho levado a cabo durante os anos seguintes confirmou que a ideia geral que está na base da anemia na talassémia estava correcta. Com efeito, todas as manifestações importantes de talassémia são o resultado de um desequilíbrio globínico e de uma combinação complexa de hemólise e eritropoiese ineficaz.

«Experiências naturais» confirmam a importância de uma produção globínica desequilibrada

Como já se verificou anteriormente, estudos rigorosos baseados em experiências naturais que conduzem a resultados com várias implicações têm sido um tema recorrente ao longo da história da talassémia. Não existirá melhor exemplo do que as descobertas que forneceram evidências irrefutáveis de que as talassémias são, essencialmente, perturbações cuja síntese da globina é desequilibrada. Se o desequilíbrio da globina é a principal causa de anemia na talassémia- β grave, indivíduos com esta doença que tiveram a sorte de herdar talassémia- α sofrerão de uma anemia menos grave. De facto, as duas doenças cancelam-se uma à outra. Os eritrócitos serão hipocrómicos, mas, devido a um menor excesso de cadeias- α , haverá menos precipitação globínica e, por isso, uma eritropoiese mais eficaz.

Em 1970, Kan & Nathan relataram o caso de um doente com uma forma pouco grave de talassémia- β intermédia cujos progenitores apresentavam elevados níveis de Hb A₂. Contudo, estudos realizados à síntese da globina demonstraram que um dos progenitores apresentava o esperado desequilíbrio associado à talassémia- β , enquanto o outro apresentava uma síntese equilibrada. Os autores sugeriram que o último seria portador de um determinante da talassémia- α e que a forma intermédia do doente seria o resultado de uma quantidade reduzida de excesso de produção de cadeias- α , consequência da acção do gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- α . Curiosamente, uma análise posterior aos genes da globina- α do doente

falhou na demonstração de evidências de talassémia- α (Dr. David Nathan, comunicação pessoal)! Musumeci *et al.* (1979a) e Weatherall *et al.* (1980) denunciaram casos semelhantes. Sem dúvida que estas observações dependiam da interpretação das quantidades de síntese da globina equilibrada indicativas da presença de talassémia- α em heterozigotos para a talassémia- β , mas assim que foi possível analisar o ADN de famílias deste género tornou-se evidente que a talassémia- α pode modificar a direcção clínica da talassémia- β homozigótica (Weatherall *et al.* 1981b).

Um modelo de trabalho para a patofisiologia da talassémia

Assim, no final da década de 70, desenvolveu-se um modelo racional baseado no modo como as mutações nos *loci* génicos- α ou - β conseguem produzir a diversidade de efeitos fenotípicos da talassémia. O grave desequilíbrio globínico da talassémia- β conduz à precipitação das cadeias- α , à destruição intramedular dos precursores dos eritrócitos e à hemólise. Esta última encontra-se associada a esplenomegalia progressiva e respectivas consequências, incluindo retenção de eritrócitos e hemodiluição. A sobrevivência selectiva dos precursores dos eritrócitos que sintetizam mais cadeias- γ resulta na presença de grandes quantidades de Hb F no sangue dos doentes afectados com talassémia- β . O estado de anemia profunda estimula a produção eritropoiética, levando ao aumento da medula óssea e a consequentes deformações no esqueleto. A difusão do depósito de ferro nos órgãos é o resultado da elevada absorção de ferro perante a acentuada anemia diseritropoiética, juntamente com os efeitos das transfusões de sangue. Assim, não foi necessário adicionar misteriosos *efeitos pleotrópicos* à acção dos genes que codificam para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos, pois um simples defeito na produção globínica permitiu explicar a maior parte das manifestações clínicas generalizadas e, incidentalmente, parte da heterogeneidade fenotípica.

Mais informação sobre a patofisiologia da talassémia conduz ao aperfeiçoamento do tratamento

As imagens deste livro referentes a talassémia grave que mostram crianças com deformidades acentuadas do esqueleto, atraso no crescimento e hipertrofia do baço e do fígado são o triste reflexo do pouco que se podia fazer contra esta patologia até aos anos

60. Nos países com serviço de transfusão de sangue disponível, as transfusões eram, normalmente, aplicadas em doentes com níveis extremamente baixos de hemoglobina. As crianças afectadas com talassémia grave morriam com idades muito novas. Mesmo aquelas que recebiam transfusões de sangue, normalmente quando se encontravam sintomáticas, tendiam a sucumbir cedo devido a infecções ou a outras complicações (ver Bannerman 1961).

Este estado caótico e completamente insatisfatório da gestão da talassémia surge bem exemplificado numa série de apresentações realizadas na conferência de Nova Iorque, em 1963, organizada pela Junta Consultiva Médica da *Cooley's Anemia Blood and Research Foundation for Children, Inc.* e pela Academia de Ciências de Nova Iorque. As práticas correntes para a transfusão de sangue foram avaliadas através de um inquérito enviado a mais de uma dúzia de centros que tinham ao seu encargo mais de 150 doentes afectados com anemia de Cooley. Os resultados provaram não existir um critério coerente que ajudasse a determinar quando uma criança afectada com talassémia devia receber transfusão de sangue. Em geral, as transfusões eram administradas quando se atingia um determinado nível de hemoglobina ou quando os doentes ficavam sintomáticos. Nos centros em que o sangue era administrado para tratamento sintomático, o nível hemoglobínico para pré-transfusão era muitas vezes inferior a 3.0 g/dl. Mesmo quando o nível hemoglobínico era escolhido, situava-se normalmente entre os 5 e os 7 g/dl (Schorr & Radcliff 1964). É provável que estas práticas fossem o reflexo do que acontecia em praticamente todos os outros centros de tratamento de crianças com talassémia até aos anos 60.

Regimes de transfusão intensivos

Na mesma reunião, Irving Wolman, do Hospital Pediátrico de Filadélfia, apresentou achados obtidos através de um estudo preliminar que visava determinar se as crianças talassémicas mantidas a um nível globínico próximo do normal se encontravam melhores do que aquelas que tinham recebido transfusões apenas quando sintomáticas. Wolman sugeriu, embora a título experimental, que as crianças do grupo hemoglobínico mais elevado eram mais altas, tinham fígados e baços mais pequenos, apresentavam menos deformidades no esqueleto e menos fracturas, exibiam um melhor desenvolvimento da dentição e aparentavam ter corações mais pequenos. Assim, considerou-se que um regime de transfusões intensivo poderia ajudar a reverter muitas

das características mais preocupantes da talassémia grave (Wolman 1964). Apesar de estas observações serem encorajadoras, Wolman apressou-se a chamar a atenção para o facto de as crianças que receberam mais transfusões, embora mais saudáveis, também terem recebido consideravelmente mais ferro do que aquele que é mantido a um nível baixo de hemoglobina. Por outro lado, ele especulou que, ao preservar-se o alto nível de hemoglobina, o aumento da absorção do ferro pelo intestino não será estimulado, de modo que, a longo prazo, essas crianças terão acumulado menos ferro do que aquelas que cresceram com níveis baixos constantes.

Passados cinco anos, numa conferência semelhante realizada em Nova Iorque, Wolman apresentou o seguimento deste grupo de doentes (Wolman & Ortolani 1969). As crianças que receberam transfusões regularmente cresceram bem durante a infância, embora não tenham exibido o surto normal de crescimento na adolescência. Por outro lado, continuavam a apresentar menor deformação do esqueleto, menos doença óssea e fígados e baços mais pequenos. Contudo, registou-se uma situação preocupante: de um total de 17 crianças que estiveram sob um regime de transfusões intensivo durante um número considerável de anos com o fim de garantir uma avaliação adequada, 6 vieram a falecer, todas devido a perturbações aparentemente relacionadas com os efeitos da sobrecarga de ferro. Nessa mesma conferência, os resultados de Wolman foram confirmados por estudos semelhantes realizados noutros grupos de crianças com talassémia- β (Beard *et al.* 1969; Piomelli *et al.* 1969). Outros estudos de seguimento, tanto nos EUA (Neches *et al.* 1974; Piomelli *et al.* 1974) como na Europa (Kattamis *et al.* 1970; Loukopoulos 1976; Rotoli 1976; Modell 1977; Esposito *et al.* 1978), não deixaram margem para dúvida de que as crianças sob um regime de transfusões intensivo evoluíam melhor do que aquelas que recebiam transfusões apenas quando necessário. Resumindo, manter o nível de hemoglobina elevado diminui a ineficácia da eritropoiese e, desse modo, retarda o desenvolvimento de esplenomegalia e a deformação do esqueleto.

No entanto, embora o regime de transfusões intensivo representasse um grande avanço na gestão da talassémia infantil, o desejo de Wolman de que a redução da absorção de ferro no tracto intestinal resultasse numa menor acumulação de ferro não foi cumprido. Na década de 60, a literatura sobre hemocromatose na talassémia expandiu-se (ver Fink 1964) e todos os centros que recorreram ao programa de transfusão intensiva observaram casos de morte devido a sobrecarga de ferro,

principalmente no miocárdio, assim que os doentes atingiam aproximadamente os 20 anos de idade.

Quelação do ferro

A verificar-se algum progresso na área, seria, claramente, o desenvolvimento de uma forma de remoção do excesso de ferro acumulado devido às transfusões de sangue. No início dos anos 60, os investigadores que trabalhavam para a companhia farmacêutica Ciba Ltd. (mais tarde, Novartis) introduziram um potente agente quelante de ferro, a desferroxamina, uma siderémia obtida através de *Streptomyces pilosus*. A desferroxamina foi introduzida no tratamento da talassémia dependente de transfusões de sangue por Sephton-Smith (1962, 1964). As primeiras experiências com este fármaco (revistas por Waxman & Brown 1969) foram decepcionantes, pois mostrou-se incapaz de permitir alcançar um valor de ferro negativo e, dado que tinha de ser administrado através de injeção intramuscular, era pouco tolerado pelas crianças. Na verdade, Waxman & Brown questionaram-se acerca da legitimidade do seu uso enquanto agente quelante em anemias com sobrecarga de ferro.

No entanto, um estudo importante elaborado por Barry *et al.* (1974) no *Great Ormond Street Hospital for Children*, em Londres, retomou o interesse pelo uso da desferroxamina. Barry e colaboradores descreveram os resultados de uma experiência que durou 7 anos e que consistia no tratamento regular de um grupo de doentes afectados com desferroxamina de aplicação intramuscular e com uma injeção intravenosa simultânea à transfusão de sangue. Um grupo de controlo foi mantido sob um regime de transfusões de sangue simples, a um nível semelhante ao dos que recebiam o fármaco. Quando, passados os 7 anos, os grupos foram analisados, o nível de ferritina sérica – um indicador aceitável embora impreciso da carga de ferro no sangue – apresentava-se significativamente mais baixo no grupo experimental e, mais importante ainda, a concentração de ferro no fígado no grupo experimental era mais baixa do que no grupo de controlo (Letsky *et al.* 1973; Barry *et al.* 1974; Letsky 1976). Uma análise posterior aos dois grupos, aproximadamente 10 anos depois do início do ensaio, revelava uma redução significativa do número de mortes no grupo experimental, embora os números fossem demasiado irrisórios para ser possível delinear qualquer conclusão dogmática (Modell & Berdoukas 1984). Contudo, foi, sem dúvida, este estudo, juntamente com os resultados encorajadores obtidos graças aos regimes de

transfusão intensivos, que, nos anos 70, levou vários grupos a rever a questão da melhor maneira de administrar desferroxamina.

Foi graças a este estudo pioneiro sobre o uso de desferroxamina na remoção de ferro em crianças talassémicas que Sephton-Smith (1962) descobriu que é possível remover mais ferro através de perfusões intravenosas continuadas do fármaco, uma observação confirmada por Modell & Beck (1974). Em 1976, Propper e colaboradores, em Boston, descobriram que, ao administrarem uma dose intramuscular de desferroxamina, removiam apenas 15 - 26 mg de ferro. Após a administração intravenosa continuada da mesma dose durante 24 h, conseguiram remover 74 mg de ferro, quase o máximo teórico que o fármaco é capaz de quelar.

Devido à impraticabilidade do uso intravenoso de desferroxamina, vários grupos de investigadores, estimulados por Propper e colaboradores, examinaram os padrões da excreção de ferro após perfusões continuadas do fármaco administradas subcutaneamente (Hussain *et al.* 1976, 1977; Propper *et al.* 1977; Pippard *et al.* 1978a,b). Descobriu-se uma variabilidade demarcada nas curvas de resposta à dose individual de desferroxamina administrada subcutaneamente. Contudo, era óbvio que, quer fosse administrada por via subcutânea ou intravenosa, a excreção de ferro estagnava durante o período da perfusão e assim se mantinha até terminar a perfusão. Com base nestas observações, Pippard *et al.* (1978b) sugeriram que o fármaco poderia ser administrado através de perfusão subcutânea durante 12 horas de sono. Não era vantajoso para os doentes usarem uma perfusão continuada mais longa, visto que a mesma quantidade de ferro podia ser removida duplicando a dose de desferroxamina, uma dose de 4g durante 12h, ou duplicando a duração da perfusão. Para além disso, administrar o fármaco durante a noite era mais conveniente e aceitável no que dizia respeito aos doentes mais jovens. Durante alguns destes estudos, descobriu-se também que a administração de ácido ascórbico aumentava significativamente a excreção do ferro através da urina em resposta à desferroxamina (Modell & Beck 1974; O'Brien 1974; Nienhuis *et al.* 1976; Propper *et al.* 1977; Pippard *et al.* 1978b).

O uso destes regimes aperfeiçoados, juntamente com uma variedade de diferentes formas suaves de perfusão de desferroxamina, serviu de empurrão para o verdadeiro progresso no controlo da sobrecarga de ferro em talassémicos dependentes de transfusões, pelo menos nos países capazes de suportar os custos desta dispendiosa forma de tratamento. Mas alguns problemas persistiram, principalmente dificuldades de adesão a um regime que implicava perfusões nocturnas de um fármaco por via de uma

bomba de corda. Embora, tal como iremos observar nos capítulos seguintes, este tipo de regime fosse, sem dúvida, capaz de prolongar indefinidamente a vida dos talassémicos dependentes de transfusões, o baixo grau de cumprimento significava que muitos doentes continuavam a morrer assim que se aproximavam dos 20 anos. Tinha começado a procura de um agente quelante oral eficaz e seguro, problema que, como veremos, ainda não foi resolvido de forma satisfatória.

Esplenectomia

A outra grande forma de tratamento da talassémia, a esplenectomia, tem uma história ainda mais longa e mais conturbada. Esta operação tem sido efectuada em doentes afectados com talassémia maior (*major*) praticamente desde que a doença foi reconhecida (ver Penberthy & Cooley (1935) e outras revisões dos efeitos da esplenectomia por Bouroncle & Doan (1964)). Ao longo dos anos, amontoou-se uma literatura confusa ao redor deste assunto, mas, de um modo geral, a maioria dos estudos demonstrava uma diminuição da necessidade de transfusões no período pós-operatório em determinadas crianças afectadas com talassémia- β grave (Lichtman *et al.* 1953; Smith *et al.* 1955; Reemsta & Elliot 1956; Smith *et al.* 1960; Bouroncle & Doan 1964; Engelhard *et al.* 1975; Montouri *et al.* 1975; Modell 1977). Modell tentou antecipar o desenvolvimento do hiperesplenismo, desenhando uma série de *curvas standard* para as transfusões de sangue (Modell 1976, 1977). Estes estudos deixaram transparecer que o grau da queda dos níveis de hemoglobina seria um indicador da utilidade da operação. Verificou-se uma diminuição permanente dos requisitos de sangue em todos os 58 doentes esplenectomizados que foram analisados desta forma, à excepção de três.

Já era do conhecimento geral que a esplenectomia, especialmente se realizada cedo, tornava as crianças mais propensas a sérias infecções (ver Perla & Marmorston 1941). Durante os primeiros anos da década de 60, Carl Smith e colaboradores, em Nova Iorque, reuniram evidências de que a infecção pós-esplenectomia era uma complicação frequente e grave em crianças talassémicas (Smith *et al.* 1964). Reparou-se que era mais habitual quando a esplenectomia tinha sido realizada durante os primeiros anos de vida e, por isso, tornou-se prática comum adiar a operação até a criança atingir os 5 anos de idade. Mais tarde, introduziu-se penicilina profiláctica e programas de vacinação, numa tentativa de reduzir a frequência de infecções avassaladoras nessas crianças.

À medida que se estabeleciam os regimes de transfusão intensivos, tornou-se evidente que as esplenectomias eram menos frequentes (Smith *et al.* 1964; O'Brien *et al.* 1972; Necheles *et al.* 1974; Piomelli *et al.* 1974; Modell 1977). De facto, a presença de um baço dilatado numa criança talassémica dependente de transfusões indicava que o regime de transfusão era inadequado.

A gestão melhora mas os problemas mantêm-se

Esta forma de tratamento sintomático transformou, sem dúvida, a vida de muitas crianças talassémicas após meados dos anos 60. Mas o problema da sobrecarga de ferro ainda não tinha sido ultrapassado e muitos jovens continuavam a morrer devido à doença. E em muitos dos países do terceiro mundo, onde as transfusões de sangue eram complicadas de organizar e os custos proibitivos da desferroxamina a tornavam inacessível à maioria dos doentes, não se pode falar num verdadeiro progresso nos cuidados às crianças talassémicas. O primeiro relato de uma *cura* genuína para a talassémia data de 1982, quando Thomas e colaboradores, em Seattle, relataram um transplante de medula óssea bem-sucedido. Começava assim uma nova era na gestão da talassémia, uma história que ainda não está completa.

Depois de 1980: o esclarecimento final da patologia molecular da talassémia

Contextualização

A história do esclarecimento da complexa patologia molecular das talassémias divide-se naturalmente em dois períodos. Até à segunda metade dos anos 70, o núcleo das células permanecia um caixa negra impenetrável e só foi possível começar a conjecturar sobre o que se passaria a esse nível através do estudo da síntese proteica, ou, no presente contexto, da síntese da hemoglobina, no citoplasma. Em alguns casos, foi possível deduzir a patologia molecular das alterações estruturais na hemoglobina associadas à talassémia, às hemoglobinas Lepore e às mutações no processo de terminação da cadeia globínica- α , por exemplo. Mas para a maior parte, tudo o que

podia ser feito era analisar os padrões da síntese proteica nos eritrócitos talassémicos e, dependendo do que se descobrisse, especular sobre o que aconteceria ao nível do ADN. Tudo isto mudou no final da década de 70, quando se tornou possível isolar o ARN mensageiro humano e, mais tarde, os próprios genes globínicos.

Construção de um modelo e síntese da globina

Embora, em retrospectiva, se tenha dito que aprendemos muito pouco sobre a patologia molecular da talassémia na era da síntese proteica, algumas pistas sobre a sua natureza geral emergiram. Não iremos fazer um relato detalhado do trabalho realizado durante este período, mas sim focar alguns dos principais achados (e becos sem saída) que prepararam o terreno para o trabalho realizado sobre ARN e ADN no final da década de 70. Grande parte deste trabalho destinava-se a explorar alguns dos modelos para a base molecular da talassémia propostos na década anterior.

A década anterior foi uma época de enorme entusiasmo e produtividade nas áreas da genética molecular e da síntese proteica. Logo no início, tinha-se calculado os passos gerais da síntese proteica e uma grande parte do trabalho de investigação concentrava-se em tentar compreender os mecanismos de iniciação, alongamento e terminação da síntese da cadeia polipeptídica. Desenvolveu-se uma variedade de novas técnicas para estudar *in vitro* a síntese proteica e a disponibilidade de sistemas de síntese proteica livres de células relativamente eficientes permitiu iniciar a investigação das propriedades do ARN mensageiro da globina.

A hipótese sobre «estrutura/quantidade»

Não é, portanto, surpreendente que, durante esta época, todas as ideias sobre a base molecular das talassémias reflectissem o corrente progresso da análise das complexidades da síntese proteica. Tal como foi mencionado anteriormente neste capítulo, a primeira hipótese a considerar acerca da produção globínica deficiente na talassémia centrava-se na ideia de que esta perturbação era semelhante às drepanocitoses ou às outras hemoglobinopatias resultantes de variantes estruturais da hemoglobina – a única diferença seria que a substituição aminoacídica na talassémia não alterava a carga da molécula da hemoglobina e, por isso, dificultava a sua identificação. Uma vez que algumas das variantes estruturais da hemoglobina parecem

ser sintetizadas com relativa ineficácia quando comparadas com as hemoglobinas normais, supôs-se que uma alteração estrutural deste tipo seria a responsável pelo aparecimento da talassémia. As principais referências a estas ideias e ao trabalho realizado pelos seus protagonistas, Harvey Itano e Linus Pauling, já foram citadas anteriormente.

Talvez a exposição mais completa sobre o que viria a ser conhecido como a hipótese sobre «estrutura/quantidade» tenha sido apresentada num simpósio sobre hemoglobinas anormais, que decorreu em Ibadan, em 1963 (*Abnormal Haemoglobins in Africa*, CIOMS, 1965). Itano recapitulou a hipótese original e, com base no estudo sobre as propriedades do código genético publicado um ou dois anos antes, apontou um número de possíveis mecanismos capazes de explicar o modo como a alteração estrutural na subunidade globínica modifica a quantidade de síntese. Uma das ideias que Itano explorou ao pormenor foi a possibilidade de alterar a afinidade das cadeias talassémicas- β putativas anormais por cadeias- α . Após ter apresentado várias alternativas, incluindo medidas de quantidade restritivas no conjunto das variantes das cadeias globínicas polipeptídicas, Itano terminou sugerindo que, devido à degenerescência do código genético, é possível que a substituição básica possa gerar um codão ARN mensageiro identificado pelo ARN de transferência que existe em pouca abundância. Isto, argumentou ele, pode conduzir a uma redução da quantidade de produção globínica.

Sintetizando esta importante lição sobre o *estado da arte*, Itano concluiu que o mecanismo envolvido na degenerescência do código genético é a explicação mais plausível para a síntese da globina deficiente na talassémia. Esta era uma nova e interessante abordagem ao problema. Não se limitava a oferecer apenas uma explicação para a aparente ineficácia da síntese de algumas variantes estruturais da hemoglobina, mas ia mais longe. Com efeito, deixava ainda em aberto a possibilidade de que, até mesmo na ausência da substituição de aminoácidos na cadeia globínica, haveria uma mudança básica no codão que, embora o aminoácido normal estivesse inserido na posição certa, permitia a delimitação da quantidade da síntese da globina, pois o codão modificado tinha agora de ser reconhecido pelo ARN de transferência em reduzida proporção. Esta era uma ideia a ser testada, desde que se fossem descobrindo formas de estudar as quantidades da associação das cadeias globínicas polipeptídicas.

Não foi mencionado durante o simpósio de Ibadan, em 1963, que, numa outra conferência sobre hemoglobinas em Arden House, em 1962, Guidotti anunciou que

tinha determinado a sequência de um número considerável de péptidos tripsínicos da globina- β num doente afectado com talassémia- β , não tendo descoberto nenhuma anomalia na composição ou sequência dos aminoácidos (Guidotti 1962). Tanto quanto se sabe, este estudo nunca foi formalmente publicado, embora tenha sido altamente citado nos anos seguintes como a sentença de morte da hipótese sobre «estrutura/quantidade».

Outros modelos

Em Outubro de 1963, realizou-se, em Nova Iorque, uma conferência sobre talassémia sob os auspícios da Academia de Ciências de Nova Iorque. Numa das principais apresentações, Vernon Ingram reviu todos os modelos moleculares para a talassémia propostos anteriormente e acrescentou mais alguns, para jogar pelo seguro (Ingram 1964). Citando o trabalho de Guidotti como a verdadeira derrota da hipótese sobre «estrutura/quantidade» e considerando a sua própria hipótese (*tap*) menos apelativa, Ingram apresentou um novo modelo que tentava explicar tanto a diminuição da produção de hemoglobina adulta na talassémia como a persistência de hemoglobina fetal na persistência hereditária de hemoglobina fetal (HPFH). Fazendo uma série de complexas especulações, Ingram pediu emprestado ao modelo do operão a regulação da actividade enzimática tão magnificamente calculada nos sistemas microbianos por Jacob & Monod (1961). Como os dois investigadores tinham já especulado que a HPFH se devia a uma mutação no gene operador (Neel *et al.* 1961; Motulsky 1962), Ingram sugeriu que os genes- β , $-\delta$ e $-\gamma$ seriam regulados por um gene operador que estaria também envolvido na regulação da troca de produção de cadeias- γ por cadeias- β . Ele considerou como postulado o facto de que a talassémia- β resulta de uma mutação no *locus* da globina- β , que força a produção de ARN mensageiro anormal que, por sua vez, resulta num bloqueio ribossómico e numa síntese da globina deficiente. À excepção das outras apresentações feitas por Itano sobre a degenerescência do código, Ingram não levou as suas especulações sobre a anomalia do ARN mensageiro da globina- β mais além. No entanto, usando o modelo do operão, chegou a sugerir que a HPFH pode ser encarada como uma mutação no repressor da molécula, tanto que esta se torna incapaz de se combinar com o modificador natural da permuta do gene da globina.

Desde o início dos anos 60 que o modelo do operão começou a ser usado sem restrições por outros investigadores como o modelo possível para a regulação da expressão do gene da globina (Neel *et al.* 1961; Guidotti 1962; Motulsky 1962; Sturgeon *et al.* 1963; Zuckerkandl 1964). A distinção do trabalho de Jacob & Monod sugeria que, apesar de o *E. coli* ser um longo passo na evolução dos seres humanos, é possível que mecanismos semelhantes venham a ser responsáveis pela regulação da síntese proteica em organismos superiores. Um operão consiste, essencialmente, num grupo de genes ligados com funções metabólicas semelhantes, cuja actividade é controlada pelo gene controlador que está intimamente ligado. A acção do controlador é sempre em *cis*, ou seja, no mesmo cromossoma. O próprio gene controlador encontra-se sob controlo de um gene regulador, que produz um repressor específico actuando em *cis* e em *trans* que, ao ligar-se ao gene controlador, impede a expressão de todos os genes no operão. Devido às suas propriedades estéricas, o repressor pode existir em vários estados diferentes, dependendo da sua interacção com vários metabolitos, permitindo assim a indução ou repressão de conjuntos de genes (*clusters*) com funções relacionadas. O único factor que o conjunto de genes (*cluster*) tem em comum com o operão é que ambos consistem num grupo de genes ligados com funções conexas! No entanto, graças à admirável versatilidade do operão, foi possível imputar praticamente qualquer observação na área da hemoglobina a uma mutação putativa envolvendo quer o gene controlador, quer o gene regulador, quer o seu produto repressor. O maior problema foi, obviamente, o facto de nenhuma dessas ideias ser acessível a qualquer forma de verificação experimental!

Em 1963, Nance propôs um mecanismo muito diferente, inteiramente baseado no trabalho de Smithies sobre a genética da haptoglobina (Smithies 1964) e na interpretação de Baglioni sobre o surgimento da Hb Lepore (Baglioni 1962). Resumindo, Nance sugeriu que haveria uma série de recombinações (*crossing over*) homólogas mas desiguais no complexo do gene- $\gamma\delta\beta$. Ele conseguiu obter muitos génotipos e fenótipos da talassémia a partir deste modelo.

Deste modo, em meados da década de 60, embora existisse uma grande variedade de modelos e hipóteses para a base molecular das talassémias, ainda não havia certezas de qual o caminho a seguir. A única esperança de progressão parecia residir nos estudos da síntese da globina.

A síntese da globina na talassémia

No início dos anos 60, vários grupos principiaram a tentar dissecar algumas fases da síntese da hemoglobina nas talassémias, tanto nas células intactas como nos sistemas livres de células. Entre os estudos iniciais mais importantes, encontrava-se o de Paul Marks e colaboradores, em Nova Iorque (Burka & Marks 1963; Marks & Burka 1964a,b; Marks *et al.* 1964), que descobriram que a distribuição de radioactividade entre polirribossomas isolados dos reticulócitos classificados de indivíduos normais e talassémicos- β era idêntica, indicando que, regra geral, os polirribossomas de tamanho semelhante estavam activos na síntese proteica em ambos os casos. Bank & Marks (1966) descobriram posteriormente que os polirribossomas presentes na talassémia- β num sistema livre de células respondiam ao complemento poli (U), coordenando a síntese polifenilalanina do mesmo modo que os polirribossomas normais. Para além disso, um sistema livre de células contendo polirribossomas talassémicos- β não era significativamente estimulado pelas fracções variáveis dos reticulócitos normais e de coelhos. Concluiu-se que o defeito da talassémia- β^+ se localizava, provavelmente, no complexo ARNm/ribossómico, sendo ou uma redução qualitativa no ARNm da globina- β , ou uma redução na iniciação ou tradução. A confirmação de que os ribossomas da talassémia- β^+ são normais surgiu alguns anos mais tarde no trabalho de Gilbert *et al.* (1970) e de Nienhuis *et al.* (1971), que demonstraram que o ARN mensageiro dos reticulócitos do coelho coordena a síntese das cadeias- α e - β do coelho num sistema livre de células, usando quer ribossomas normais quer ribossomas talassémicos- β .

A associação da globina na talassémia

Aquando do desenvolvimento de métodos de medição das quantidades médias de síntese das cadeias- α e - β (Weatherall *et al.* 1965), esperava-se aprender algo mais acerca da associação das cadeias globínicas polipeptídicas através dos estudos realizados sobre as suas actividades específicas após incubação dos reticulócitos, durante breves períodos de tempo, com aminoácidos radioactivos. Contudo, devido à troca rápida das subunidades globínicas em experiências deste género, tornou-se necessário adoptar uma abordagem mais directa. No início dos anos 60, um de nós teve a sorte de assistir a um seminário de Howard Dintzis, no qual este relatou as suas

experiências em reticulócitos de coelhos, graças às quais conseguiu provar, inequivocamente, que a síntese da cadeia globínica polipeptídica tem início na extremidade do terminal-amina, alongando-se sequencialmente para o terminal-C. Classificar os reticulócitos permitiu a Dintzis localizar o crescimento da cadeia globínica, tanto na fracção celular solúvel como nos ribossomas (Dintzis 1961). Não só foi possível determinar, se bem que aproximadamente, o tempo que a cadeia polipeptídica demora a sintetizar, como foi exequível descrever o padrão de adição dos aminoácidos a uma cadeia globínica polipeptídica em crescimento (Fig. 1.15).

Fig. 1.15 Associação das cadeias das globinas- α e - β em eritrócitos normais e talassémicos- β . (a) A experiência clássica de Dintzis (1961) para demonstrar que as cadeias polipeptídicas são sintetizadas sequencialmente desde o terminal-N. As linhas onduladas representam a adição de radioactividade às cadeias polipeptídicas em crescimento em diferentes momentos da incubação dos reticulócitos com aminoácidos radioactivos. Se as cadeias polipeptídicas forem sintetizadas sequencialmente desde o terminal-N, a extremidade do terminal-C será classificada em primeiro lugar na hemoglobina solúvel e vice-versa para os ribossomas. (b) A associação e a iniciação da cadeia globínica normal na talassémia- β . As regiões incubadas mostram a ordem normal de associação e a linha escura mostra os resultados obtidos nos eritrócitos de doentes talassémicos- β . De Clegg *et al.* (1968b).³⁶

Considerámos estes métodos aplicáveis em reticulócitos humanos e, em particular, em reticulócitos de doentes talassémicos. Desta forma, pensámos ser praticável excluir alguns dos modelos expostos recentemente relacionados com a patologia molecular da talassémia – as medidas restritivas da quantidade de ARNm nos processos de tradução ou terminação, por exemplo. Neste caso, demorou cerca de 5 anos a adaptar as experiências concebidas para o estudo da síntese da globina em numerosos reticulócitos de coelhos tratados com fenilidrazina a um número relativamente reduzido de reticulócitos disponíveis de humanos normais e talassémicos.

Os resultados destas complicadas experiências, nas quais foram usados reticulócitos de doentes afectados com talassémia- β , demonstraram que os padrões e os tempos de associação das cadeias polipeptídicas da globina- β não diferiam do normal. Dado que, neste sistema experimental, o padrão de classificação da globina depende dos tempos de tradução dos ARNm das globinas- α ou - β e da libertação das cadeias polipeptídicas finalizadas dos ribossomas, os mecanismos de tradução e terminação das cadeias não pareciam ser afectados pelas mutações associadas à talassémia- β^+ , pelo

³⁶ Por motivos de ordem técnica, não foi possível reproduzir a imagem. (*Nota da Tradutora*)

menos os que foram analisados deste modo (Clegg & Weatherall 1967; Clegg *et al.* 1968b; Weatherall & Clegg 1969) (Fig. 1.15). Estes achados excluíram vários dos modelos propostos anteriormente para a determinação da patogénese das talassémias e sugeriam que o principal defeito deveria ser a quantidade reduzida de ARN mensageiro da globina afectada. (Em retrospectiva, graças ao que se sabe actualmente acerca da patologia molecular das talassémias- β^+ na Tailândia, onde os reticulócitos destas experiências foram obtidos, torna-se interessante mostrar que esta conclusão estava correcta.) Mas continuava a ser possível que algumas formas de talassémia- β resultassem de uma iniciação deficiente da síntese da globina das cadeias polipeptídicas.

A medição das quantidades de iniciação das cadeias polipeptídicas apresentava um problema ainda maior, mas obtiveram-se evidências de que esta fase da síntese proteica também era normal na talassémia- β^+ . Rigorosos estudos realizados a reticulócitos humanos normais sugeriram que as cadeias- β são fabricadas em polirribossomas maiores do que as cadeias- α (Hunt *et al.* 1968; Clegg *et al.* 1971a), um facto curioso explicado mais tarde, quando se descobriu que a iniciação do ARN mensageiro da globina- β é mais rápida que a da globina- α (Lodish 1974). Descobriu-se que a distribuição das cadeias polipeptídicas nascentes em polirribossomas da talassémia- β^+ é idêntica ao normal (Cividalli *et al.* 1974b; Lodish 1974). Estes achados e outros estudos posteriores sobre a iniciação das cadeias globínicas nas talassémias- β sugeriram que este é um processo normal (Crystal *et al.* 1973).

Todas estas experiências tentavam determinar o nível do defeito na síntese proteica em formas de talassémia- β em que havia síntese de globina- β . Em 1969, Baglioni e colaboradores perseguiram a ideia de que as talassémias- β que não produziam cadeias- β eram provocadas por mutações que geravam codões de terminação (codões stop) prematuros. Se fosse este o caso, então seria possível demonstrar pequenos fragmentos peptídicos resultantes da finalização prematura da síntese da cadeia polipeptídica. Muitos foram os investigadores que seguiram esta indicação mas não conseguiram identificar tais fragmentos (Baglioni *et al.* 1969; Dreyfus *et al.* 1972).

Um interlúdio frustrante: a talassémia- β^0 Ferrara

Até este ponto, os resultados destes complicados estudos estavam, sem dúvida, correctos e foram corroborados por estudos moleculares posteriores. A única excepção

foi a extraordinária saga do que seria conhecido como talassémia- β^0 Ferrara. Os investigadores de Ferrara demonstraram, através de séries de estudos biossintéticos e *in vivo*, que a forma local de talassémia- β^0 parecia ser única pelo facto de que o defeito subjacente à doença podia ser corrigido, pelo menos em parte, com um factor solúvel dos reticulócitos normais. E, ainda mais notável, parecia que os doentes afectados com esta perturbação começavam a sintetizar pequenas quantidades de globina- β normal após a transfusão de sangue (Conconi *et al.* 1972; Conconi & del Senno 1974). Intrigados com estes achados, vários investigadores tentaram reproduzir os resultados *in vitro*, mas provou-se não ser possível (Pritchard *et al.* 1976; Ramirez *et al.* 1976; Ottolenghi *et al.* 1977). Passados muitos anos, descobriu-se que a forma de talassémia- β^0 comum em Ferrara resultava de uma simples mutação prematura no processo de terminação da cadeia. É muito complicado compreender como surgiram estes achados. Este breve e frustrante desvio constitui um dos poucos mistérios da história da talassémia ainda por explicar.

O fim da era da síntese proteica

Os últimos anos da década de 60 assistiram, para todos os efeitos, às últimas tentativas de identificar os defeitos moleculares das talassémias através de estudos à síntese proteica. Foi um período de experiências complicadas e frustrantes e grande parte dos investigadores que continuaram a trabalhar neste campo estavam completamente confiantes de que o defeito residia no ARN mensageiro, quer por ser quantitativamente deficiente, quer por não ser suficientemente normal para ser capaz de participar na síntese proteica.

Análise do ARN mensageiro na talassémia- β

A actividade deficiente do ARN mensageiro

Na década de 70, vários grupos tentaram avaliar o papel do ARN mensageiro (ARNm) na talassémia- β , isolando-o dos reticulócitos talassémicos e analisando-o durante a actividade sintetizadora da globina- β em sistemas heterólogos livres de células. As primeiras experiências deste género foram realizadas por Nienhuis &

Anderson (1971), que usaram o sistema lisado reticulócito de um coelho, e por Benz & Forget (1971), que usaram o sistema tumoral ascítico de um rato. Os dois grupos de trabalho demonstraram que, enquanto o ARNm isolado dos reticulócitos normais coordena a síntese em quantidades iguais de cadeias- α e - β , o ARNm de reticulócitos de doentes afectados com talassémia- β produz menos cadeias- β do que cadeias- α . Estas observações foram confirmadas e ampliadas por outros investigadores, que usaram outros sistemas livres de células ou sistemas semelhantes (Dow *et al.* 1973; Kan *et al.* 1973; Natta *et al.* 1973; Nienhuis *et al.* 1973; Benz *et al.* 1974; Forget *et al.* 1974a; Gambino *et al.* 1974; Benz *et al.* 1975; Pritchard *et al.* 1976).

Se, por um lado, estes estudos comprovavam de uma forma clara que existe uma deficiência funcional no ARNm- β das células da talassémia- β porque os sistemas livres de células usados avaliavam a actividade e não a quantidade, por outro lado, mostravam-se incapazes de esclarecer se a redução da actividade biológica do ARNm observada se devia ao facto de estar presente nas quantidades reduzidas. O facto de os eritrócitos talassémicos- β conterem quantidades normais de ARNm- β com uma capacidade muito deficiente ou inexistente de funcionar normalmente durante a síntese proteica continuava a ser a única possibilidade. Os métodos que permitiram resolver estas questões de uma vez por todas e, incidentalmente, transportar o campo da talassémia para a era molecular surgiram de uma direcção completamente diferente.

Quantificação do ARN mensageiro

Na década de 70, a descoberta de uma enzima designada por *transcriptase reversa* em certos vírus tumorais tornou possível sintetizar o ADN complementar (ADNc), usando os modelos de ARNm (Baltimore 1970; Temin & Mizutani 1970). Obtendo-se o ADN dos reticulócitos, torna-se exequível sintetizar os ADNc das globinas- α e - β classificadas radioactivamente, que podem, então, ser usadas na análise dos níveis de ARNm nos reticulócitos de doentes talassémicos através de hibridação molecular. Nas primeiras experiências, os ADNc eram formados a partir de modelos de ARNm de coelhos e dependiam da hibridação cruzada entre as sequências de ácido nucleico de coelhos e de humanos. Posteriormente, começaram a ser fabricados ADNc altamente purificados específicos para sequências de ARNm das globinas- α , - β e - γ .

Kacian *et al.* (1973) e Housman *et al.* (1973) foram os primeiros investigadores a usar estes novos métodos. Utilizando sondas de hibridação de ADNc puro, Kacian examinou cinco doentes afectados com talassémia- β^+ e dois com talassémia- β^0 . Observaram-se níveis reduzidos de ARNm da globina- β em cinco casos, embora em dois deles a redução tenha sido menos do que a esperada com base nas experiências livres de células, aumentando a possibilidade de presença de níveis substanciais de ARNm da globina- β inactivo. Housman *et al.* (1974) e Forget *et al.* (1975), utilizando sondas de ADNc ainda mais puro, obtiveram resultados semelhantes. Estas experiências iniciais de hibridação estavam amplamente de acordo com os níveis reduzidos de ARNm- β na talassémia- β^+ e os resultados estavam mais ou menos em conformidade com a quantidade desequilibrada de globina verificada nas experiências de síntese proteica livres de células e com células.

Encorajados por estes achados, vários investigadores tentaram analisar os reticulócitos de doentes afectados com talassémia- β^0 para encontrar ARNm da globina- β . Embora se presumisse que se encontraria muito pouco, estes estudos revelaram-se mais complicados, fornecendo a primeira verdadeira indicação da diversidade dos defeitos moleculares subjacentes às talassémias- β .

Os primeiros achados sugeriam que o ARNm da globina- β presente nas talassémias- β^0 era pouco ou nenhum (Forget *et al.* 1974b; Housman *et al.* 1974; Ottolenghi *et al.* 1975; Forget *et al.* 1976; Ramirez *et al.* 1976; Tolstoshev *et al.* 1976; Comi *et al.* 1977; Godet *et al.* 1977; Benz *et al.* 1978; Old *et al.* 1978b; Ramirez *et al.* 1978). Contudo, em determinados casos, observaram-se baixos níveis de hibridação das sondas de ADNc- β , que nem sempre podiam ser imputados à contaminação das sequências de ARNm- δ (Forget & Hillman 1977). Por outro lado, Old *et al.* (1978b) e Benz *et al.* (1978) demonstraram claramente que, graças à disponibilidade de sondas de ADNc altamente purificado e ao uso de condições de hibridação rígidas, os níveis de ARNm da globina- β eram inferiores a 1% em determinadas talassémias- β^0 .

Em 1975, Kan *et al.* (1975e) denunciaram a presença de quantidades substanciais de ARNm da globina- β nos reticulócitos e na medula óssea de dois doentes chineses afectados com talassémia- β^0 , um achado pressagiado no estudo de Kacian *et al.* (1973), para o qual tinha sido usada uma análise de hibridação menos sofisticada. No mesmo estudo, Kan *et al.* descreveram igualmente o caso de um doente italiano afectado com talassémia- β^0 cujos precursores dos eritrócitos pareciam conter

quantidades consideráveis de ARNm da globina- β . Temple *et al.* (1977) apresentaram evidências de que se tratava de ARNm da globina- β genuíno. Outros investigadores observaram ainda que os níveis de ARNm da globina- β não-funcional variavam em determinados casos de talassémia- β^0 . Old *et al.* (1978b) e Benz *et al.* (1978) analisaram o ARNm isolado de vários doentes pertencentes a grupos étnicos diferenciados e descobriram uma heterogeneidade significativa ao nível molecular. Os resultados globais incidiram sobre três categorias principais: (1) ARNm da globina- β não detectável; (2) quantidades (aparentemente) significativas de ARNm da globina- β completo mas não-funcional; e (3) ARNm da globina- β estruturalmente anómala.

A estrutura do ARN mensageiro

As intenções viravam-se agora para a caracterização dos ARNm da globina- β descobertos em doentes afectados com talassémia- β^0 . Usando sondas de ADNc específicas para as sequências das regiões de não-codificação 5' e 3' do ARNm da globina- β , Old *et al.* (1978b) conseguiram demonstrar que, no caso de um homocigoto britânico com ARNm- β completo, as sequências não-codificantes 3' e 5' se encontravam intactas, mas que um substrato hexanucleotídeo específico para a sequência Met Val His codificada na extremidade 5' (terminal-N) do ARNm da cadeia- β se liga de forma muito ineficaz ao ARN da talassémia- β . Isto indicava a existência de um defeito no local de iniciação da cadeia ou próximo do mesmo. Em contraste, doentes talassémicos- β^0 da Arábia Saudita e da Índia possuíam ARNm da globina- β que hibridavam de forma incompleta para as sequências não-codificantes 3', o que sugeria deleção ou inserção de aproximadamente 150 bases nas sequências codificantes e não-codificantes 3'.

Estes achados extremamente encorajadores foram desenvolvidos por Chang & Kan (1979), que determinaram a sequência de nucleótidos do ARNm- β não-funcional de um doente chinês com talassémia- β^0 . Os investigadores descobriram que o códon AAG que codifica para a lisina na posição $\beta 17$ tinha mutado para o códon de terminação (*codão stop*) de cadeia UAG, provocando a finalização prematura da cadeia com a produção de pequenos fragmentos de 16 resíduos no terminal-N da cadeia- β . Estes achados foram confirmados pela tradução de ARNm da globina- β deficiente num sistema livre de células na presença de um ARNt supressor do códon UAG que codifica

para a tirosina. Nestas circunstâncias, as cadeias globínicas- β polipeptídicas completas eram sintetizadas (Chang *et al.* 1979).

A última reviravolta neste importante período de investigação das talassémia- β deu-se no final da década de 70, quando dois grupos de investigadores encontraram quantidades substanciais de sequências de ARN semelhantes às globinas- β no núcleo mas não no citoplasma dos precursores dos eritrócitos (Comi *et al.* 1977; Benz *et al.* 1978). Estes achados sugeriam que no caso da talassémia- β^0 existiria um defeito no processo ou, em alternativa, uma extrema instabilidade do ARNm da globina- β .

O ARN mensageiro na talassémia- α

Em meados da década de 60 e início da década de 70, a realização de estudos à síntese da globina permitiu estabelecer de forma conclusiva que a síntese da cadeia- α é reduzida na talassémia- α^+ e totalmente eliminada na talassémia- α^0 . Weatherall *et al.* (1970), ao estudarem homozigotos para a talassémia- α , procuraram, exaustivamente, os fragmentos da cadeia- α , falhando na tentativa de comprovar a ocorrência de uma mutação truncante (*nonsense*) que conduzisse à terminação prematura da cadeia. Na talassémia- α^+ (estudada sob a forma de doença da Hb H), a quantidade reduzida de síntese da cadeia- α não parece dever-se a quaisquer defeitos no processo de tradução, uma vez que os tempos de tradução, medidos através de experiências de marcação pulsada, estavam dentro dos limites normais (Weatherall & Clegg 1974). Outros estudos vieram demonstrar que os polirribossomas da cadeia- α na talassémia- α apresentavam a dimensão normal, indicando quantidades normais de iniciação de cadeia (Cividalli *et al.* 1974b).

Estes primeiros estudos forneceram evidências indirectas de que a deficiência ou ausência de ARNm da globina- α funcional é a causa da síntese reduzida de cadeias- α . Foi possível obter evidências directas de que é este o caso quando se tornou praticável isolar o ARNm da globina e analisá-lo numa variedade de sistemas heterólogos livres de células (Benz *et al.* 1973; Grossbard *et al.* 1973; Pritchard *et al.* 1974; Natta *et al.* 1976; Pritchard *et al.* 1976).

Embora estas experiências com sistemas livres de células demonstrassem que existia uma deficiência do ARNm da globina- α funcional na doença da Hb H, a possibilidade de presença de quantidades substanciais de ARNm da globina- α não

traduzido mantinha-se. Contudo, graças ao desenvolvimento de ensaios quantitativos aos ARNm da globina, foi possível concluir-se, através da hibridação do ADN, que não existe ARNm da globina- α nos homozigotos para a talassémia- α^0 (Kan *et al.* 1974d; Ramirez *et al.* 1975). Do mesmo modo, descobriu-se uma quantidade reduzida de ARNm da globina- α consistente nos reticulócitos de doentes afectados com a doença da Hb H (Housman *et al.* 1973; Kacian *et al.* 1973; Natta *et al.* 1976; Hunt *et al.* 1980). A realização de experiências com ARNm- α e - β da doença da Hb H, fraccionados através de electroforese em gel em 99% de formamida, caracterizados por quantificação e sequenciação dos nucleótidos, permitiu corroborar estes achados (Forget *et al.* 1975; Kazazian *et al.* 1975).

Grande parte destas experiências demonstrou igualmente que o ARNm da globina- α se encontra em excesso no ARNm da globina obtido de reticulócitos normais (Old *et al.* 1978a; Hunt *et al.* 1980). Estes achados eram consistentes com os estudos mencionados anteriormente que indicavam que o processo de iniciação do ARNm da globina- β é mais rápido do que o do ARNm- α , necessitando de ARNm da globina- α em excesso para conseguir uma síntese da globina equilibrada (Hunt *et al.* 1968; Clegg *et al.* 1971a; Lodish 1971; Lodish & Jacobsen 1972; Lodish 1974) – isto se, tal como parece, as quantidades de tradução dos ARNm das globinas- α e - β forem semelhantes. Esta observação foi particularmente interessante no que diz respeito às tentativas levadas a cabo para determinar a magnitude da deficiência do ARNm da globina- α nas diferentes formas de talassémia.

A pureza das sondas e a sensibilidade das técnicas foram desenvolvidas de tal modo que, em 1980, Hunt e colaboradores conseguiram demonstrar a separação clara dos níveis de ARNm da globina- α entre indivíduos normais, portadores da talassémia- α^+ ou da talassémia- α^0 e doentes afectados com a doença da Hb H.

Testando os genes globínicos da talassémia

Deleções génicas na talassémia- α

No início da década de 70, já se ponderava a possibilidade de explorar a ideia de que determinadas formas de talassémia são causadas por deleções génicas através de sondas de hibridação de ADNc/ADN para a presença ou ausência de genes globínicos.

Após a demonstração da total ausência de síntese da globina- α ou de fragmentos da globina- α num bebé com a síndrome hidrópica da Hb de Bart (Weatherall *et al.* 1970), consultámos o grupo do Dr. John Paul, em Glasgow, com uma certa experiência neste tipo de hibridação molecular, para discutir se a experiência poderia ser posta em prática usando sangue e tecidos de uma criança com síndrome idêntica. A amostra de fígado fetal foi obtida de uma criança afectada de Banguécoque, na qual se tinha comprovado a total ausência de síntese de cadeias- α . Isolou-se o ADN do fígado e procedeu-se à hibridação através de sondas de ADNc- α e - β específicas complementares às sequências de ARNm das globinas- α e - β . Descobriu-se que as células hidrópicas do fígado fetal continham quantidades normais de ADN da globina- β , mas uma ausência quase total de ADN na cadeia- α . No ADN retirado dos tecidos de crianças normais, as quantidades esperadas de sequências de ADN- α ou - β encontravam-se presentes (Fig. 1.16). Y.W. Kan estabeleceu uma colaboração semelhante com Harold Varmus, em São Francisco, obtendo um resultado idêntico ao usar os tecidos de um bebé chinês com síndrome hidrópica fetal da Hb de Bart. Os resultados dessas experiências foram publicados lado a lado em 1974 (Ottolenghi *et al.* 1974; Taylor *et al.* 1974). Estes foram os primeiros estudos a demonstrar directamente a deleção génica como causa da doença em humanos, tendo sido subsequentemente confirmados (Ramirez *et al.* 1975) e desenvolvidos graças ao uso de técnicas mais rigorosas. Old *et al.* (1977) provaram que existem menos de 0.2 genes- α / genoma diplóide no ADN da talassémia- α^0 homozigótica. Sabia-se que havia semelhanças estruturais entre as cadeias- α e - ζ , o que originou a ideia de que esta ligação residual representava a hibridação do ADNc- α com os genes da cadeia- ζ .

Estes resultados encorajadores depressa foram ampliados graças às experiências efectuadas por Kan *et al.* (1975a), que descobriram que o padrão de hibridação do ADN da doença da Hb H que especifica o ADNc- α não se distinguia de uma mistura 1/3 artificial de ADN normal e ADN da síndrome hidrópica da Hb de Bart, indicando que a doença da Hb H possuía apenas um quarto do complemento normal de genes- α . Uma vez que não existem genes- α no cromossoma derivado do progenitor com talassémia- α^0 , estes resultados sugeriam que o cromossoma derivado do progenitor com talassémia- α^+ continha apenas um gene, no lugar dos dois normais. Com esta experiência, estabeleceu-se de forma conclusiva que duas das formas comuns de talassémia- α , a talassémia- α^0 e a talassémia- α^+ , observadas nas populações orientais,

eram o resultado da deleção de um ou de ambos os genes da cadeia- α do genoma haplóide, respectivamente.

Ao mesmo tempo que se obtinham estes resultados através aplicação de processos de hibridação ADNc/ADN para o estudo da talassémia- α , adoptavam-se abordagens semelhantes para a talassémia- β . Embora os achados sejam pouco espectaculares, forneceram informações valiosas durante a época imediatamente precedente ao exame directo dos genes globínicos através de processos de mapeamento e sequenciação.

Fig. 1.16 A experiência elaborada para provar a hibridação ADNc/ADN dos genes da globina- α . Esta experiência, da autoria de Ottolenghi *et al.* (1974), e outra semelhante, da autoria de Taylor *et al.* (1974), identificaram a deleção principal dos genes da globina- α em bebés com síndrome hidrópica fetal da Hb de Bart, tendo sido as primeiras a demonstrar directamente a deleção como a base da patologia humana. Os detalhes desta experiência surgem descritos no texto.³⁷

Os genes globínicos da talassémia- β

Tal como já foi mencionado anteriormente, os estudos sobre o ARNm da globina- β vieram realçar a heterogeneidade molecular dos indivíduos com talassémia- β . Usando sondas de ADNc da globina- β , depressa se pôde verificar que no caso dos doentes chineses descritos por Kan *et al.* (1975e) e por Temple *et al.* (1977), nos quais se encontraram níveis consideráveis de ARNm da globina- β não-funcional, os genes da globina- β encontravam-se intactos. Subsequentemente, analisou-se, através de uma solução de hibridação, uma série de casos de talassémia- β^0 homozigótica que denunciavam uma total ausência de ARNm da globina- β . Os genes globínicos foram encontrados intactos em todos os casos (Ramirez *et al.* 1976; Tolstoshev *et al.* 1976; Godet *et al.* 1977).

Deleções génicas na talassémia- $\delta\beta$ e em outras perturbações associadas

Durante este período, a hibridação molecular era também aplicada a determinadas variantes da talassémia- β , principalmente a talassémia- $\delta\beta$ e a persistência

³⁷ Por motivos de ordem técnica, não foi possível reproduzir a imagem. (Nota da Tradutora)

hereditária da hemoglobina fetal (HPFH). Os estudos realizados sobre a síntese da globina no estado homozigótico para a talassémia- $\delta\beta$ demonstraram a completa ausência de produção de globinas- δ e - β (Russo *et al.* 1973a), descobrindo-se a seguir que não existe ARNm das globinas- δ ou - β nos reticulócitos desses doentes (Forget *et al.* 1974b). O gene globínico de três sicilianos homozigóticos para a talassémia- $\delta\beta$ foi analisado por Ottolenghi *et al.* (1976) e novamente por Ramirez *et al.* (1976). Os resultados destas experiências sugeriam que pelo menos 75% do complemento do gene- δ é eliminado do genoma diplóide.

Foram elaborados, em simultâneo, estudos semelhantes sobre determinadas formas de HPFH. Antes de os descrevermos, convém lembrarmo-nos do que se sabia sobre esta patologia em meados dos anos 70. Em 1976, os autores colaboraram com Samuel Charache na realização de estudos acerca da síntese da globina, que demonstraram que os homozigotos para a HPFH apresentava um desequilíbrio na síntese das globinas- α e - β e uma total ausência de produção de cadeias- δ e - β (Charache *et al.* 1976). Esta observação conduziu à ideia de que esta forma de HPFH é uma forma extremamente moderada de talassémia- $\delta\beta$, na qual a ausência de produção de cadeias- δ e - β é quase mas não inteiramente compensada pela produção de cadeias- γ . Obtiveram-se outras indicações de mecanismos moleculares envolvidos na HPFH em estudos sobre a estrutura associada à Hb F. No tipo encontrado nas populações negras, tanto as cadeias- $^G\gamma$ como as cadeias- $^A\gamma$ estavam presentes (Huisman *et al.* 1969; Ringelhann *et al.* 1970; Huisman *et al.* 1971; Ringelhann *et al.* 1977). Contudo, identificou-se uma forma menos comum de HPFH nas populações negras, na qual apenas as cadeias- $^G\gamma$ se encontravam presentes na HB F. Para além disso, parecia que parte da síntese da globina- β era coordenada pelo mesmo cromossoma do determinante HPFH (Huisman *et al.* 1975b; Friedman & Schwartz 1976; Tatsis 1978; Higgs *et al.* 1979a). Para complicar mais a situação, Huisman *et al.* (1970b) descobriu que a Hb F presente numa forma de HPFH descrita pela primeira vez na Grécia por Fessas e Stamatoyannopoulos (1964) continha cadeias não- α que consistiam por completo em cadeias- $^A\gamma$.

Huisman *et al.* (1972) descreveram outra forma de HPFH, já mencionada anteriormente, que aparecia associada à Hb Kenya, uma variante que revelou conter cadeias- α normais combinadas com cadeias não- α que são uma fusão de cadeias- $\gamma\beta$. Quando se analisou a globina não- α da hemoglobina fetal, descobriu-se que consistia

apenas em cadeias- γ^G . Deste modo, pensou-se que esta variante resultaria da recombinação (*crossing over*) anormal entre os genes das globinas- β e γ^A , que teriam provocado a deleção da extremidade 3' do gene- γ^A , do gene da cadeia- δ e da extremidade 5' do gene- β . Todas estas observações consideradas em conjunto sugeriam que muitas formas de HPFH seriam o resultado de deleções génicas de diferentes dimensões.

Aplicando as técnicas de hibridação de ADNc/ARNm e ADNc/ADN destacadas acima, descobriu-se a total ausência de ARNm da globina- β em homocigotos para a HPFH e a deleção de cerca de dois-terços das sequências de genes das globinas- δ e β (Kan *et al.* 1975d; Forget *et al.* 1976; Ramirez *et al.* 1976). Numa tentativa de ampliar estes achados, Ramirez *et al.* (1976) demonstraram que o ADN de um siciliano homocigótico para a talassémia- $\delta\beta$ hibridava com ADNc- β mais amplamente do que o ADN de um indivíduo de raça negra com HPFH, dando a entender que o último sofre uma deleção maior. Contudo, o aperfeiçoamento destes estudos, alcançado graças ao uso de sondas de ADNc específico para as extremidades 5' e 3' dos genes da globina- $\beta(\delta\beta)$, permitiu comprovar que não existia hibridação no ADN homocigótico para a HPFH, sugerindo a total deleção dos genes das cadeias- β e δ .

O fim das análises aos genes globínicos por meio de abordagens indirectas

Conforme se ia caminhando em direcção ao final dos anos 70, foram-se tornando disponíveis técnicas de análise directa. Com efeito, isto significou o fim de um período de quase 20 anos, durante o qual a patologia molecular das talassémias foi estudada seguindo abordagens fenotípicas indirectas da síntese da globina e análise de ARNm. Tendo em consideração as dificuldades envolvidas, esta foi uma fase de grande sucesso na investigação destas doenças. Passou a ser do conhecimento geral que as talassémias- α comuns no Oriente resultavam da deleção de um ou de ambos os genes da globina- α . A outra forma comum de talassémia- α oriental tinha sido identificada como sendo uma mutação no codão de terminação (*codão stop*) da cadeia- α . Tinha-se conhecimento de que as talassémias- β eram marcadamente heterogéneas a nível molecular, que muito poucas resultavam de deleções génicas e que, em pelo menos um caso, a doença era causada por uma mutação que produzia um codão de terminação (*codão stop*) prematuro. Ficou também estabelecido que as talassémias- $\delta\beta$ e determinadas formas de

HPFH se deviam a deleções de diferentes dimensões envolvendo genes das globinas- β e - δ e, em certos casos, genes- γ .

O terreno estava preparado para a investigação directa dos genes globínicos e para o esclarecimento da patologia molecular das diferentes formas de talassémia.

Nova tecnologia: estrutura e diversidade dos genes globínicos humanos

No final dos anos 70 e no início dos anos 80, desenvolveram-se novas técnicas analíticas que revolucionaram o estudo das perturbações globínicas e, posteriormente, de toda a genética humana.

O método de hibridação de Southern

A descoberta de enzimas de restrição, isto é, de enzimas que cortam o ADN em sequências básicas específicas, permitiu fragmentar o ADN para que se reproduzisse. Em 1975, Southern introduziu uma forma de hibridação em que um dos elementos, o ADN em estudo, é imobilizado em filtros de nitrato de celulose. Este método tornou possível transferir ADN da electroforese em gel para esses filtros, através da sua absorção (Southern 1975). Assim, os fragmentos de ADN separados por electroforese consoante a sua dimensão podem ser analisados para se verificar a presença ou ausência de genes específicos. Deste modo, foi possível mapear os genes e as regiões circundantes de ADN (Fig. 1.17). O advento da tecnologia de ADN recombinante permitiu clonar, ou seja, purificar e amplificar selectivamente, a sequência de ADN pretendida. Estes métodos depressa se tornaram sofisticados ao ponto de todas as *bibliotecas* de fragmentos de ADN clonado representando todo o genoma humano estarem disponíveis para estudo.

Através do mapeamento génico, tornou-se possível delinear a organização física e o sistema de ligação (*linkage*) dos genes nos cromossomas. No final da década de 70, construiu-se um mapa detalhado do sistema de organização e ligação (*linkage*) dos genes globínicos, o que forneceu evidências físicas directas que, de uma forma compensatória, confirmaram todas as disposições génicas conjecturadas nos primeiros estudos. Contudo, o que estes estudos não permitiram foi deduzir que todos os genes globínicos, e a maioria dos genes dos mamíferos, aliás, contêm uma ou mais inserções não-codificantes ou sequências intervenientes (Flavell *et al.* 1978; Lawn *et al.* 1978;

Mears *et al.* 1978b; Smithies *et al.* 1978; Bernards *et al.* 1979b; Little *et al.* 1979; Proudfoot & Baralle 1979). Dado que não se encontraram sequências intervenientes no ARN mensageiro maduro, pensou-se que elas poderiam ter sido removidas da primeira transcrição durante a maturação do ARNm no núcleo celular.

Fig. 1.17 O método de hibridação de Southern. O princípio subjacente à técnica que possibilitou a análise da estrutura dos genes globínicos pela primeira vez.³⁸

A estrutura dos genes globínicos

No início da década de 80, a seguir à clonagem e sequenciação génicas, já se tinha determinado a sequência nucleótida completa dos cinco genes da globina não- α humana e parte das regiões circundantes (Baralle *et al.* 1980; Lawn *et al.* 1980; Slightom *et al.* 1980; Spritz *et al.* 1980). Estes estudos demonstraram que as regiões de não-codificação 5' desses genes continham um número de regiões reguladoras homólogas às encontradas nos genes de outras espécies. Permitiram também comprovar que nos conjuntos de genes (*clusters*) da globina não- α existem, no mínimo, dois genes com sequências significativamente homólogas aos genes- β funcionais, mas que estes apresentam mutações que impedem a sua expressão. Estes *pseudogenes*, nome pelo qual foram designados, foram descobertos em zonas equivalentes nos conjuntos de genes (*clusters*) da globina- β de outras espécies. Durante o mesmo período de tempo, deu-se um avanço na análise das disposições génicas nos conjuntos de genes (*clusters*) das globinas- $\zeta\alpha$ e na determinação da sequência dos genes ligados da globina- α e do ADN circundante (Lauer *et al.* 1980; Liebhaber *et al.* 1980; Michelson & Orkin 1980; Proudfoot & Maniatis 1980). O objectivo deste livro não é fornecer referências detalhadas da extraordinária quantidade de estudos cuja finalidade era definir a estrutura dos genes globínicos durante este período extremamente produtivo. Existem revisões excelentes acerca do progresso verificado, elaboradas por Proudfoot *et al.* (1980), Maniatis *et al.* (1980, 1981) e Bunn & Forget (1986).

³⁸ Por motivos de ordem técnica, não foi possível reproduzir a imagem. (*Nota da Tradutora*)

Polimorfismos do comprimento dos fragmentos de restrição

Nesta época, deu-se outra importante descoberta: as variações sequenciais são relativamente comuns entre os conjuntos de genes (*clusters*) da globina (Jeffreys 1979). Jeffreys descobriu dois polimorfismos da enzima *Hind* III nos genes- γ de vários indivíduos e estimou que, provavelmente, 1% das zonas nucleótidas são polimórficas. Estudos posteriores demonstraram que, embora estes polimorfismos do comprimento dos fragmentos de restrição (RFLP) se encontrem espalhados pelos conjuntos de genes (*clusters*) da globina, eles não são aleatórios. Ficou estabelecido que estes polimorfismos se encontram presentes em grupos de genes ou alelos ligados, designados por *haplótipos* (Antonarakis *et al.* 1982; Higgs *et al.* 1986). Em cada população, existe normalmente um pequeno número de haplótipos comuns e um maior número de haplótipos raros. Além de proporcionarem uma abordagem valiosa no estudo das afinidades e da evolução das populações, a ligação (*linkage*) de haplótipos específicos a diferentes formas de talassémia proporcionam também uma abordagem valiosa no estudo das mutações associadas às talassémias, tanto em famílias individuais como nas populações.

Neste caso, dado que, no final dos anos 70, vários grupos de pesquisa começaram a investigar os genes globínicos através do mapeamento génico, uma das primeiras observações com considerável importância clínica estava relacionada com os RFLP. Kan & Dozy (1978b), usando a enzima de restrição *Hpa* I, descobriram que o gene da globina- β de indivíduos normais se localiza num fragmento de ADN de aproximadamente 7,6 kb (kilobase ou 1000 bases nucleótidas). No entanto, usando a mesma enzima para cortar o ADN de doentes afectados com drepanocitose, estes investigadores descobriram que a globina- β se encontrava na peça mais comprida de ADN, com cerca de 13 kb. Assim, a mutação associada aos drepanócitos dá-se num cromossoma que carrega um polimorfismo de ADN fora da área de codificação da cadeia- β . Estudos posteriores demonstraram que se tratava de uma associação muito forte. Os mesmos investigadores continuaram o seu trabalho estudando o ADN recolhido dos fibroblastos do líquido amniótico de um feto em risco de sofrer de drepanocitose. O ADN apresentava 7,6 e 13 kb de fragmentos que continham genes da globina- β , o que indicava que o feto possuía o traço drepanocítico (Kan & Dozy 1978a). Se fosse possível encontrar outros polimorfismos de ADN associados a mutações

específicas nos genes da globina- β , as talassémias- β , por exemplo, então esta abordagem poderia ser aplicada de uma forma mais geral no diagnóstico pré-natal destas doenças. Little *et al.* (1980) provaram que estes vaticínios estavam correctos e durante vários anos esta abordagem foi utilizada na detecção pré-natal de determinadas formas de talassémia- β .

Mapeamento dos genes globínicos na talassémia

Talassémia- α

O terreno estava, então, preparado para a identificação directa de algumas das mutações subjacentes às diferentes formas de talassémia. Dado que determinadas formas de α -talassémia têm origem em deleções génicas, não surpreende saber que, durante o primeiro ano da aplicação do mapeamento génico no estudo da talassémia, foi mais rápido desvendar a patologia molecular da talassémia- α do que a da talassémia- β .

Em 1978, Orkin *et al.* descobriram que os fragmentos que continham genes- α gerados pela digestão de ADN normal pela *EcoR1* ou pela *HindIII* não apareciam no ADN da síndrome hidrópica da Hb de Bart. De facto, na digestão de ADN hidrópico tratado com endonucleases de restrição, nenhum fragmento, qualquer que seja o seu tamanho, hibrida para as sondas específicas- α , confirmando assim os estudos anteriores sobre hibridação solúvel que indicavam que as sequências de genes- α sofriam uma deleção total na talassémia- α^0 homozigótica. Usando ADN de doentes do Sudeste Asiático com doença da Hb H, descobriu-se que um dos pares de genes- α localizado no genoma haplóide sofre deleção na talassémia- α^+ (Embury *et al.* 1979; Orkin *et al.* 1979b). A existência de discrepâncias entre os dados de mapeamento destes dois estudos denunciou a heterogeneidade das deleções que dão origem à talassémia- α^+ . Estas predições foram confirmadas quando se demonstrou que a talassémia- α^+ pode surgir graças a, no mínimo, dois mecanismos diferentes, semelhantes aos que dão origem à hemoglobina Lepore. Estas diferentes variantes parecem resultar da recombinação (*crossing over*) desigual entre dois genes ligados da globina- α , que resultam por sua vez em duas deleções de diferentes tamanhos, de 3,7 e 4,2 kb, respectivamente (Embury *et al.* 1980). Uma das consequências da recombinação (*crossing over*) desigual entre genes- α irregulares é o facto de um dos cromossomas

produzidos conter três genes- α , enquanto o outro contém apenas um gene- α . Descobriram-se, no mesmo ano, exemplos de haplótipos contendo três genes- α (Goossens *et al.* 1980; Higgs *et al.* 1980a).

O mapeamento génico foi, desde logo, usado na investigação de alguns dos mistérios de longa data sobre a natureza da talassémia- α noutras populações, principalmente nas populações africanas. Descobriu-se que indivíduos com estas raízes étnicas e o fenótipo clínico da talassémia- α^0 heterozigótica são, na realidade, homozigóticos para formas de deleção da talassémia- α^+ (Dozy *et al.* 1979b; Higgs *et al.* 1980a,b). A prevalência da talassémia- α^+ em determinadas populações africanas é de cerca de 25% e o estado homozigótico para a talassémia- α^+ é responsável pela presença de aproximadamente 5-10% da Hb de Bart no sangue do cordão umbilical (Higgs *et al.* 1980b). Estas observações explicaram os resultados dos estudos anteriores, que tinham demonstrado uma perturbação definível semelhante à talassémia- α^+ em associação com Hb de Bart em indivíduos de raça negra. A razão para a ausência da doença da Hb H nesta população estava esclarecida: a talassémia- α^0 é extremamente rara.

Durante este período de tempo extremamente produtivo para a pesquisa da talassémia- α , tornou-se igualmente evidente que a talassémia- α^0 é muito heterogénea. Em 1980, Lauer *et al.* determinaram a estrutura global dos conjuntos de genes (*clusters*) das globinas- ζ/α e descobriram que os genes- ζ , tal como os genes- α , são duplicados. Nesse momento, a ordem dos genes parecia ser $\zeta_2-\zeta_1-\psi\alpha-\alpha_2-\alpha_1$. A disponibilidade de sondas do gene- ζ possibilitou estudar a extensão das grandes deleções que originavam a talassémia- α^0 . Pressley *et al.* (1980c) provaram que os dois determinantes da talassémia- α^0 comuns reconhecidos no Sudeste Asiático e no Mediterrâneo se devem a deleções de diferentes tamanhos: enquanto a primeira elimina ambos os genes- α e o gene- $\psi\alpha$, mas poupa os dois genes- ζ , a última acrescenta o gene- ζ_1 . Esta observação era particularmente interessante, pois as crianças gregas hidrópicas estudadas por Pressley *et al.* (1980a) possuíam uma quantidade significativa de Hb Portland ($\zeta_2\gamma_2$) presente no sangue periférico. Deste modo, as cadeias- ζ só podiam derivar da expressão do gene- ζ_2 . Suspeitou-se na altura, e confirmou-se mais tarde, que o gene- ζ_1 é, na verdade, um pseudogene.

Os outros dois determinantes da talassémia- α^0 foram caracterizados na mesma época e eram aparentemente diferentes das variedades comuns no Sudeste Asiático e no Mediterrâneo. Orkin *et al.* (1979b) e depois Orkin & Michelson (1980) descreveram uma grande deleção, com cerca de 25 kb, que tinha início no codão 57 do gene- $\alpha 1$ e eliminava todos os outros genes do conjunto de genes (*cluster*) da globina- α . Pressley *et al.* (1980a) relataram outro exemplo de cromossoma contendo um gene- α disfuncional. Neste caso, tratava-se de uma deleção de 5,2 kb que eliminava o gene- $\alpha 2$ e a extremidade 5' do gene- $\alpha 1$, deixando a extremidade 3' do último intacta.

Estes estudos de mapeamento de genes demonstraram também que existem alguns indivíduos heterozigóticos para a talassémia- α nas diferentes populações em que os genes da globina- α permanecem intactos (Orkin *et al.* 1979b; Pressley *et al.* 1980b). Assumiu-se que as formas de *não-deleção* da talassémia resultavam de mutações pontuais ou outras alterações indetectáveis através do mapeamento das enzimas de restrição. Um ou dois anos mais tarde, quando a tecnologia de clonagem e sequenciação foi adaptada ao estudo dos genes hemoglobínicos, estas predições revelaram-se verdadeiras. Tal como iremos verificar nos próximos capítulos, existem variadas formas de não-deleção da talassémia- α , do mesmo modo que existem variadas formas de deleção das talassémias- α^0 e - α^+ .

É admirável constatar que foi possível construir um quadro relativamente completo da patologia molecular das talassémias- α em menos de 3 anos, graças à tecnologia de hibridação de Southern. Embora certos pormenores tenham de ser trabalhados, e ainda haja algumas surpresas por desvendar, a base para a total compreensão das razões da diversidade da talassémia- α está preparada. Curiosamente, enquanto se realizavam estas experiências, uma nova e totalmente inesperada reviravolta da história da talassémia- α emergiu. Em 1981, Weatherall *et al.* (1981a) descreveram o caso de três crianças originárias do Norte da Europa com deficiência mental moderada-a-grave e características dismórficas com uma forma pouco grave da doença da Hb H. Os achados familiares diferiam dos observados em qualquer outra forma de doença da Hb H. Os autores sugeriram que a patologia molecular subjacente, que conduzia a uma síntese deficiente das cadeias- α , poderia estar envolvida na origem da deficiência mental. Embora a heterogeneidade e a base molecular destas perturbações só tenham sido esclarecidas passados 10 anos, as predições originais revelaram-se

correctas e introduziram um novo e interessante capítulo na investigação da base genética da deficiência mental.

Talassémia- β

A análise das talassémias- β por mapeamento génico não seria tão produtiva porque na sua maioria não se deviam a deleções génicas. Como já foi mencionado anteriormente, o trabalho de laboratório dos autores sugeriu que, no caso do doente originário do Norte da Índia, teria existido um defeito na extremidade 3' do gene da globina- β . Por este motivo, pensou-se que este seria o candidato ideal para uma deleção parcial do gene da globina- β e o subsequente mapeamento da enzima de restrição confirmou ser esse o caso. Orkin *et al.* (1979c) descobriram que aproximadamente 600 bases nucleótidas tinham sido eliminadas desta região. Flavell *et al.* (1979) obtiveram resultados semelhantes ao trabalharem com o ADN do mesmo doente. Embora estudos posteriores tenham sugerido que esta mutação específica é comum em indivíduos do Norte da Índia, extensos estudos de mapeamento de outras amostras de ADN obtidas de doentes afectados com talassémia- β demonstraram que em nenhum outro caso se devia a deleções no comprimento passíveis de ser detectadas através desta abordagem.

A talassémia- $\delta\beta$ e a persistência hereditária da hemoglobina fetal

Ao contrário das talassémias- β , o mapeamento das talassémias- $\delta\beta$ e das diferentes formas de persistência hereditária da hemoglobina fetal (HPFH) revelou-se mais produtivo. Os estudos à hemoglobina fetal incluída nestas patologias, juntamente com as análises de soluções de hibridação, permitiram concluir que elas resultam, na sua grande maioria, de deleções no conjunto de genes (*cluster*) da globina- $\gamma\delta\beta$, que tanto pode conservar os genes- $^G\gamma$ e - $^A\gamma$ intactos como eliminar os genes- $^A\gamma$, bem como os genes- δ e - β . Os estudos de ADN de homozigotos para a talassémia- $^G\gamma^A\gamma\delta\beta$ demonstraram que parte do gene da globina- δ e todo o gene da globina- β tinham sofrido deleção (Mears *et al.* 1978a,b; Bernards *et al.* 1979a; Fritsch *et al.* 1979; Ottolenghi *et al.* 1979). Por outro lado, o ADN de um homozigoto para a talassémia- $^G\gamma\delta\beta$ apresentava uma deleção mais extensa que envolvia os genes- $^A\gamma$, - δ e - β (Orkin *et al.* 1978; Fritsch *et al.* 1979; Orkin *et al.* 1979a). Após algumas incertezas, comprovou-se que a forma

$\gamma^A\gamma$ da HPFH, encontrada nas populações Afro-americanas, resulta de uma longa deleção que elimina os genes- δ e $-\beta$, e que a patologia é heterogénea, visto que existem pelo menos duas deleções de diferentes tamanhos responsáveis pelo fenótipo clínico semelhante (Mears *et al.* 1978b; Fritsch *et al.* 1979; Ottolenghi *et al.* 1979; Bernards & Flavell 1980; Tuan *et al.* 1980). Em 1981, Jones *et al.* descreveram a base molecular para a forma $-\gamma\delta\beta$ da talassémia descoberta no doente indiano. Neste caso, encontrou-se uma nova lesão que consistia em duas curtas deleções e uma inversão completa das sequências entre genes das globinas- γ e $-\beta$. Este foi o primeiro exemplo de inversão em humanos a ser descrito.

O esclarecimento da base molecular para as formas de não-deleção da HPFH, ou seja, patologias nas quais não se processam grandes deleções do conjunto de genes (*cluster*) da globina- $\gamma\delta\beta$, demorou mais tempo e exigiu a clonagem e sequenciação dos genes- γ envolvidos. Em 1984, Collins *et al.* estavam quase certos de que a forma grega, a qual apresentava uma síntese persistente de cadeias- $^A\gamma$, resultava de uma mutação pontual na região não-codificadora 5' do gene da globina- $^A\gamma$. Mais tarde, descobriram-se várias mutações deste género envolvendo regiões génicas da globina- $^G\gamma$ ou da globina- $^A\gamma$.

Clonagem e sequenciação dos genes globínicos na talassémia

Assim que ficou estabelecido que os mapas das enzimas de restrição dos genes da globina- β da maioria dos talassémicos- β eram normais, tornou-se necessário clonar e sequenciar os genes da globina- β para identificar a patologia molecular da talassémia- β . Spritz *et al.* (1981) e Westaway & Williamson (1981) relataram a primeira identificação bem-sucedida de uma mutação responsável pela talassémia- β^+ através de sequenciação génica. Ambos os grupos, trabalhando com amostras de doentes cipriotas, identificaram uma substituição única na base nucleótida, G => A, no nucleótido 110 da primeira sequência interveniente (IVS1) do gene da globina- β . No início, este resultado foi considerado surpreendente, porque era já do conhecimento geral o modo como a mutação no intrão podia dar origem à actividade deficiente do gene globínico. Contudo, o processamento anormal do ARNm precursor da globina era uma possibilidade, ou seja, a nova sequência do intrão poderia conduzir a um processamento de junção de exões (*splicing*) anormal do ARNm, durante o qual os intrões são eliminados e os exões

são reunidos para formar um modelo definitivo de ARNm. Esta hipótese depressa revelou ser a correcta (Busslinger *et al.* 1981; Fukumaki *et al.* 1982).

Apesar deste início encorajador, o maior problema mantinha-se para aqueles investigadores que pretendiam definir formas específicas de mutações associadas à talassémia- β . Supunha-se que a clonagem e a sequenciação de genes globínicos de diferentes indivíduos seleccionados aleatoriamente conduziam à identificação repetida de genes com a mesma mutação, principalmente se determinadas formas de talassémia prevaleciam na mesma população. Esta preocupação era justificada, visto que, num período de seis anos, descobriram-se seis grupos diferentes com a mesma mutação truncante (*nonsense*) na posição 39 do gene da globina- β em indivíduos não relacionados mas com as mesmas raízes mediterrânicas! Sem dúvida que era importante evitar a duplicação de esforços inúteis. Orkin e colaboradores resolveram este problema. Tal como já foi referido anteriormente, Antonarakis *et al.* (1982) observaram que as posições polimórficas da enzima de restrição no conjunto de genes (*cluster*) da globina- β não estão organizadas de uma forma aleatória mas numa série de padrões, ou haplótipos, que variam na frequência em que ocorrem nas diferentes populações. Orkin e colaboradores pensaram que era possível encontrar os diferentes tipos de mutações responsáveis pela talassémia- β associados a haplótipos específicos. Para além disso, estes haplótipos podem ser usados para *marcar* genes da globina- β específicos em famílias e, assim, permitir a sequenciação do gene apropriado. Provou-se que estas predições estavam correctas. Por exemplo, descobriu-se que, nas populações mediterrânicas, as diferentes mutações responsáveis pela talassémia- β apareciam associadas a haplótipos específicos. Usando esta abordagem, avançou-se rapidamente na definição das mutações responsáveis pela talassémia- β e, no final dos anos 80, já se tinham determinado quase 100 mutações diferentes. Nas populações com elevada frequência de talassémia- β , predominam uma ou duas mutações. Mais importante ainda, o padrão de mutações é muito diferente nas várias partes do mundo.

A definição das diferentes mutações associadas à talassémia- β e das mutações responsáveis pelas formas não-deleccionais da talassémia- α proporcionou imensa informação sobre a actividade génica anormal. Além dos mecanismos que provocam a terminação prematura da cadeia ou a desordem do código genético, resultantes da geração de mutações na fase de leitura, estabeleceram-se variados mecanismos para o processamento anormal de ARN e descobriu-se uma variedade de mutações diferentes

na região promotora ou de terminação da cadeia. Assim, num curto espaço de tempo, o trabalho realizado na área da talassémia providenciou um quadro notável do repertório de mutações subjacentes à actividade génica anormal em seres humanos. Para além disso, permitiu começar a desembaralhar o novo complexo de interacções entre as mutações associadas à talassémia- β e as que ocorrem nos genes da globina- α , que constituem a base da admirável diversidade clínica das talassémias (Weatherall *et al.* 1981b).

Outros avanços técnicos

Durante os anos 80, ao aperfeiçoamento da tecnologia de análise de genes globínicos mutados seguiu-se outro desenvolvimento extremamente encorajador na área da talassémia. Esta melhoria teve início com o método de hibridação de Southern e evoluiu com a clonagem e a sequenciação génicas, métodos bastante morosos e difíceis a princípio. Após a identificação das mutações, procurou-se desenvolver uma variedade de métodos que permitissem detectá-las o mais depressa possível. Em determinados casos, a mutação pontual gera uma nova posição da enzima de restrição, possibilitando, deste modo, a identificação directa através do método de hibridação de ADN (Phillips *et al.* 1979; Little *et al.* 1980; Chang & Kan 1981; Geever *et al.* 1981). Contudo, isto nem sempre é possível e tornou-se necessária uma nova abordagem capaz de identificar rapidamente as mutações pontuais. Resolveu-se este problema recorrendo à sintetização de pequenas sondas oligonucleótidas que, quando classificadas, podiam ser usadas para identificar as mutações pontuais directamente (Wallace *et al.* 1981; Conner *et al.* 1983; Orkin *et al.* 1983a).

No entanto, estes métodos de análise mutacional continuavam a ser muito morosos. Foi em meados dos anos 80 que se deu uma revolução na área, graças ao desenvolvimento da reacção em cadeia da polimerase (PCR), que logo possibilitou a amplificação de qualquer sequência ADN em estudo (Saiki *et al.* 1985). A aplicação desta abordagem à análise dos genes da hemoglobina permitiu a identificação de mutações específicas em poucas horas. As outras modificações aplicadas à técnica de PCR, tendo em vista o desenvolvimento de métodos mais rápidos de sequenciação de ADN, possibilitaram a sequenciação génica individual para fins de diagnóstico.

Aplicações clínicas

À medida que os métodos de diagnóstico das diferentes formas de talassémia evoluíam, rapidamente eram postos em prática na detecção de portadores ou para diagnóstico pré-natal. Inicialmente, o ADN fetal era obtido do líquido amniótico contido nas células, mas o desenvolvimento da amostragem de vilosidades coriárias tornou possível obter ADN precocemente durante a gestação. Durante os últimos anos da década de 70, os métodos usados no diagnóstico pré-natal sofreram muitas alterações, reflectindo o rápido aperfeiçoamento das técnicas de análise génica nesta época. Os primeiros diagnósticos de drepanocitose ou talassémia- β baseavam-se na análise da ligação (*linkage*) do polimorfismo do comprimento dos fragmentos de restrição para *seguir* os genes que codificam para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos nos dois lados da família (Kan & Dozy 1978a; Kan *et al.* 1980; Little *et al.* 1980). Depois surgiu o método de hibridação de Southern, que permitia a identificação directa das mutações, uma abordagem praticável em casos de deleção génica, quando a mutação produzia uma nova posição de corte da enzima de restrição ou ainda aquando da eliminação de uma pré-existente (Orkin *et al.* 1978; Dozy *et al.* 1979a). Posteriormente, foram usadas sondas oligonucleótidas específicas na identificação de determinadas mutações no ADN fetal (Orkin *et al.* 1983a; Pirastu *et al.* 1983a; Old *et al.* 1989). Finalmente, desenvolveu-se uma variedade de métodos de diagnóstico pré-natal baseados na reacção em cadeia da polimerase ou numa variante desta técnica (Saiki *et al.* 1985; Old *et al.* 1990).

Os centros cujos programas de diagnóstico pré-natal se baseavam na análise da síntese da globina adaptaram a análise de ADN fetal e, em vários países, principalmente na Sardenha, no Chipre, na Grécia, em Itália e na Grã-Bretanha, observou-se a diminuição do número de bebés afectados com formas graves de talassémia.

A chegada da era molecular à investigação da talassémia aumentou as expectativas acerca da receptividade da doença à terapia génica, ou seja, à correcção definitiva do defeito molecular dos genes globínicos (Cline *et al.* 1980; Mercola *et al.* 1980; Mulligan & Berg 1980). Em 1979, Martin Cline, não tendo obtido a permissão da comissão ética dos EUA para a realização deste género de experiências, procedeu à transferência de genes normais da globina- β para a medula óssea de dois doentes, um

em Israel, outro em Itália. Sabia-se pouco acerca da regulação dos genes globínicos, não existindo métodos de transferência eficazes mas, em contrapartida, existindo dúvidas consideráveis sobre a segurança do processo, o que fez com que este assunto tenha sido encarado com profunda consternação pela comunidade científica (Anderson & Fletcher 1980). No entanto, não foram provocados quaisquer danos, sendo que esta original experiência conseguiu deixar os investigadores dos dois lados do oceano entusiasmados com a ideia de que, no futuro, qualquer forma de terapia génica se aproximaria da análise minuciosa de corpos de controlo constituídos apropriadamente.

Não se voltou a aplicar terapia génica na prevenção da talassémia desde este episódio. O facto de a doença poder ser curada através do transplante de medula óssea sugeria que mais cedo ou mais tarde isto seria alcançado. Aprendeu-se muito acerca da regulação de genes globínicos e sobre as propriedades das células estaminais hemopoiéticas que seriam alvo de transferências génicas bem-sucedidas. No entanto, muitos dos problemas mantinham-se e as tentativas de terapia génica restringiram-se às doenças em que a regulação dos genes inseridos não é tão importante como nas perturbações hemoglobínicas.

Posfácio

Este relato sobre os principais avanços no campo da talassémia dos últimos 70 anos transportou-nos desde as primeiras descrições da doença até ao início da sua investigação a nível molecular (Tabela 1.1). A narração dos acontecimentos que se seguiram ocupará os próximos capítulos. O rápido progresso na pesquisa da talassémia reflecte a forma como as ciências médicas se desenvolveram ao longo deste período de tempo. Essencialmente, a pesquisa médica transitou do estudo dos doentes e dos órgãos afectados para a definição da doença a nível molecular e celular. A análise molecular das perturbações da hemoglobina abriu, sem dúvida, o caminho para o campo da genética molecular humana e os estudos elaborados sobre a patologia molecular da talassémia adicionaram conhecimentos importantes ao reportório das mutações subjacentes à doença monogénica humana. À medida que outras perturbações monogénicas foram sendo dissecadas de igual modo, foram aparecendo padrões mutacionais muito semelhantes. No entanto, e provavelmente o mais importante, a análise rigorosa das relações entre genótipo e fenótipo em doentes talassémicos

contribuiu com valiosas revelações acerca dos mecanismos moleculares da diversidade fenotípica da doença monogénica.

Os futuros historiadores de Medicina do século XX irão, sem dúvida, questionar-se sobre a razão pela qual as perturbações da hemoglobina, pouco comuns nos países avançados onde a investigação em biologia molecular se estabeleceu, foram as primeiras a serem definidas a nível molecular – trabalho que, de facto, abriu a porta à era da Medicina Molecular. Embora esta seja uma questão difícil, a resposta deverá reflectir, pelo menos em parte, a união fortuita de várias disciplinas na altura certa. A hemoglobina, por cumprir uma função importante e porque é relativamente fácil de obter em estado puro, foi alvo de particular interesse por parte de investigadores especializados em proteínas e daqueles que pretendiam estudar a síntese proteica e a relação estrutura-função. O trabalho fundamental de Pauling e os estudos igualmente importantes sobre a genética da drepanocitose aconteceram no momento em que a hematologia e a genética humana emergiam na qualidade de ramos potencialmente entusiasmantes da pesquisa médica, o que explica o facto de as hemoglobinopatias terem atraído tantos investigadores competentes dos vários cantos do mundo. Foi nestas condições que, após o início dos anos 60, uma mão cheia de jovens investigadores clínicos dos EUA, da Europa e do Sudeste Asiático desenvolveram um diálogo com as ciências relevantes e conseguiram eles próprios aplicar cada novo avanço técnico. Esta relação próxima sobreviveu até à era molecular e foi, com efeito, o motivo principal da atracção de vários biólogos moleculares talentosos pelo campo da talassémia já nos anos 80.

Neste contexto, não admira que tenha sido o campo da hemoglobina a indicar o caminho da evolução da Medicina Molecular. Em meados da década de 70, já se conheciam praticamente todas as características das talassémias, tornando-se fácil descobrir quais os genes a observar e, em alguns casos, o que se poderia encontrar, muito graças à disponibilidade de métodos de separação e sequenciação de genes humanos.

Outra particularidade importante da história da talassémia prende-se com a rapidez com que os progressos adquiridos através da investigação laboratorial eram aplicados no meio clínico, tanto no diagnóstico das diferentes formas de talassémia como na detecção pré-natal. Infelizmente, esta história ainda não se encontra completa. As expectativas de que as talassémias se incluam no grupo das primeiras perturbações propensas a correcção a nível molecular através de terapia génica ainda não se

concretizaram. Os genes globínicos, em particular, requerem uma regulação rigorosa. Para que isto possa acontecer, torna-se necessário intensificar a investigação na direcção de uma maior compreensão destes complexos processos.

A talassémia proporciona ainda outra lição interessante para a investigação biomédica. O estudo das funções biológicas anormais ajuda a esclarecer as funções biológicas normais. Aprendeu-se muito acerca das funções da hemoglobina enquanto portadora de oxigénio com os estudos sobre hemoglobinas anormais. Do mesmo modo, o reconhecimento de variados tipos de talassémia resultantes de mutações em sequências reguladoras essenciais permitiu identificar as regiões de ADN localizadas a uma distância considerável dos genes globínicos que estão envolvidas no processo de activação e controlo.

A história da talassémia constitui, assim, um bom exemplo do que pode ser alcançado quando as ciências biológicas e clínicas básicas interagem livremente. Nos capítulos seguintes, iremos tentar fornecer aos nossos leitores um resumo da situação actual relativamente ao conhecimento desta síndrome complexa. Não há dúvida de que existem novas formas de talassémia à espera de serem descobertas. Os hematologistas e colaboradores que se preocupam com os doentes afectados por estas doenças devem manter uma busca incessante pelo inesperado. Se este breve relato da história da talassémia nos ensinou alguma coisa, foi que são os achados inesperados em doentes afectados com este tipo de perturbação que, ao serem profundamente investigados, contribuem para o verdadeiro avanço na compreensão dos mecanismos complexos subjacentes à diversidade clínica da doença hereditária, que, como bónus, nos contam imenso sobre a função normal.

Tabela 1.1 Cronologia com alguns dos pontos de referência na área da hemoglobina até 1981. Adaptado de Weatherall & Clegg (1999).

Ano	Descoberta	Autores
1628	Circulação do sangue	Harvey
1664	A « <i>quinta-essência vital</i> » do ar	Boyle, Hooke
1669	A função da circulação pulmonar	Lower
1772	Ar desprovido de flogisto	Priestley
1775	Oxigénio	Lavoisier
1862	O pigmento de ligação do oxigénio é designado por «hemoglobina»	Hoppe-Seyler
1866	Modificação espectral na desoxigenação do sangue	Stokes
1866	O sangue fetal é resistente ao álcali	Körber
1884	Estequiometria da ligação do sangue	Von Hufner
1904	Curva sigmóide de dissociação do oxigénio Curva modificada para o dióxido de carbono	Bohr
1910	Equação de ligação do oxigénio	Hull
1910	Drepanocitose (anemia das células falciformes)	Herrick
1913	A estrutura do grupo heme	Kuster
1925-27	O peso molecular da hemoglobina	Adair, Svedberg
1925	A cinética da ligação do oxigénio	Roughton, Hartridge
1925	Descrição da <i>talassémia</i>	Cooley, Rietti
1932	O termo «talassémia» é usado pela primeira vez	Whipple & Bradford
1936	O comportamento cooperativo da hemoglobina	Pauling
1937-44	A hereditariedade da talassémia	Caminopetros, Neel, Valentine, Silvestroni, Bianco, Gatto, Smith
1944-46	Talassémia drepanocítica	Silvestroni, Bianco
1948	A hemoglobina resistente ao álcali na talassémia	Vecchio
1949	A hemoglobina que codifica para as células falciformes	Pauling <i>et al</i> , Castle
1949	A hipótese da malária	Haldane
1949-50	A genética da drepanocitose	Neel, Beet, Lambotte-Legrand
1950	A formação de tactóides na drepanocitose	Harris
1954	O traço drepanocítico protege contra a malária	Allison
1955	A Hb A2 é elevada em determinadas talassémias	Kunkel & Wallenus
1955	A doença da hemoglobina H	Rigas <i>et al</i>
1955	Persistência hereditária da hemoglobina fetal	Eddington & Lehmann
1956	A hemoglobina consiste em subunidades	Ingram
1956	A estrutura da hemoglobina S	Ingram
1957	Eritropoiese ineficaz na talassémia	Sturgeon & Finch
1958	Hemoglobina adulta controlada por dois <i>loci</i> génicos	Smith & Torbert
1958	A Hb de Bart	Ager & Lehmann
1959	A estrutura tri-dimensional da hemoglobina	Perutz
1959	A hipótese das talassémias- α e - β	Ingram & Stretton
1960	A Hb de Bart hidrópica	Lie-Injo & Jo

1960-63	A estrutura das cadeias- α , - β , - γ e - δ	Konigsberg <i>et al</i> , Schroeder <i>et al</i> , Jones <i>et al</i> , Braunitzer <i>et al</i> , Hill <i>et al</i>
1962	A Hb Lepore, uma variante da fusão- $\delta\beta$	Baglioni
1962	Terapia de quelação. Desferroxamina	Sephton-Smith
1963	Corpos de inclusão na talassémia	Fessas
1964	Elevado nível de transfusão de sangue na talassémia	Waldman
1965	Síntese desequilibrada da globina nas talassémias- α e - β	Weatherall, Clegg, Naughton
1966	Formação de fibra nas células falciformes	Stetson, Murayama
1966	As consequências do desequilíbrio globínico	Nathan, Gunn
1967-69	Associação de cadeias globínicas polipeptídicas na talassémia	Clegg, Weatherall <i>et al</i>
1968	Genes da globina- γ múltiplos	Schroeder <i>et al</i>
1970	A genética da talassémia- α	Na-Nakorn & Wasi
1971	A função do ARNm da globina na talassémia	Nienhuis & Anderson, Benz & Forget
1971	Mutações na cadeia de terminação na talassémia- α	Milner, Clegg, Weatherall
1972	Diagnóstico pré-natal da drepanocitose através da síntese da globina	Kan <i>et al</i>
1972	A Hb Kenya, uma variante da fusão- $\beta\gamma$	Huisman <i>et al</i>
1973	Quantificação de ARNm da globina	Kacian <i>et al</i> , Housman <i>et al</i>
1973	A talassémia- β predominantemente herdada	Weatherall <i>et al</i>
1974	Nível de ferro no fígado controlado através de desferroxamina	Barry <i>et al</i>
1974	Deleção dos genes da globina- α na talassémia	Ottolenghi <i>et al</i> , Taylor <i>et al</i>
1976-78	Perfusões de desferroxamina, equilíbrio do ferro em doentes dependentes de transfusões de sangue	Propper <i>et al</i> , Hussain <i>et al</i> , Pippard <i>et al</i>
1976-77	A estrutura do ARNm da globina	Baralle, Forget <i>et al</i> , Proudfoot and Longley, Chang <i>et al</i> , Wilson <i>et al</i> , Marotta <i>et al</i>
1979	Polimorfismo do comprimento dos fragmentos de restrição no diagnóstico pré-natal	Kan & Dozy
1979	Mutação no codão de terminação no ARNm da globina- β	Chang & Kan
1979	Talassémia- β derivada da deleção génica	Orkin <i>et al</i>
1979-81	Heterogeneidade das deleções de genes- α	Embury <i>et al</i> , Orkin <i>et al</i> , Pressley <i>et al</i> , Higgs <i>et al</i> , Kan <i>et al</i>

1980-81	Genes globínicos sequenciados	Lawn <i>et al</i> , Spritz <i>et al</i> , Baralle <i>et al</i> , Slightom <i>et al</i> , Lauer <i>et al</i> , Maniatis <i>et al</i>
1981	Talassémia- α /atraso mental	Weatherall <i>et al</i>
1981	Mutações na talassémia- β em ADN clonado	Spritz <i>et al</i> , Westaway & Williamson

2ª Parte

A Biologia das Talassémias

Colaboradores:

D.R. Higgs

Swee Lay Thein

W.G.Wood

3º Capítulo

Talassémia: classificação, genética e relação com outras perturbações da hemoglobina

As talassémias são uma família de perturbações genéticas, caracterizadas pela reduzida produção de uma ou mais subunidades globínicas da hemoglobina. Tal como acontece com a outra grande classe de perturbações hereditárias da hemoglobina, as variantes estruturais, quase todas as talassémias resultam de mutações no interior ou próximas dos genes que codificam para as diferentes globinas. Em conjunto, estes dois grupos constituem as hemoglobinopatias (ver Tabela 2.7, p. 107). À semelhança do que acontece na maior parte das classificações biológicas, a divisão destas doenças em dois compartimentos estanques não é totalmente satisfatória. Na verdade, elas formam um *continuum*. Pelo menos algumas das formas comuns de talassémia resultam de variantes estruturais da hemoglobina que ou são sintetizadas ineficazmente ou são de tal forma instáveis que provocam uma deficiência grave numa ou outra subunidade da globina. Daí o fenótipo talassémico.

Este capítulo destaca o modo como as talassémias são classificadas e os princípios da sua transmissão genética, servindo, assim, de introdução às secções seguintes, que descrevem detalhadamente os diferentes tipos e fornecem as referências dos estudos originais nos quais se baseiam os conceitos emergentes, complementando assim o 1º Capítulo. Dado que as variantes estruturais ocorrem frequentemente nas populações afectadas com talassémia e que existe uma vasta gama de perturbações decorrentes da sua co-hereditariedade, iremos também abordar os princípios subjacentes à base genética destas importantes interacções. Estas interacções devem ser completamente compreendidas por quem entra em contacto com esta área cada vez mais complexa pela primeira vez, devido à sua importância clínica, pois desempenham um papel central no esclarecimento da genética da talassémia e, por isso, preparam o terreno para a subsequente investigação a nível molecular e clínico.

No capítulo anterior, discutimos as variantes estruturais da hemoglobina. Os próximos capítulos tratarão a informação acerca da sua patofisiologia e das suas manifestações clínicas, necessária à compreensão das consequências da sua interacção com as talassémias. Os leitores que pretendam aprender mais sobre este assunto podem

consultar revisões e monografias recentes que focam ao pormenor o campo das hemoglobinas anormais (Higgs & Weatherall 1993; Huisman *et al.*, 1997; Steinberg *et al.* 2001; Weatherall *et al.* 2001).

As características gerais das talassémias

Como vimos no 1º Capítulo, os estudos das interacções entre os diferentes alelos da talassémia e as variantes estruturais da hemoglobina, em combinação com a análise *in vitro* das quantidades médias da síntese das diferentes globina, permitiram subdividir as talassémias em dois grandes grupos, as talassémias- α e - β . Embora estas possam ser classificadas em subgrupos diferentes, todas elas têm uma coisa em comum: o desequilíbrio da síntese da globina. Este é o traço distintivo das talassémias, sendo que a globina produzida em excesso é a responsável, devido às suas consequências deletérias, pela eritropoiese deficiente e pela curta sobrevivência dos eritrócitos, que caracterizam todas as formas graves da doença.

Estes princípios aparecem resumidos na Fig. 3.1. Uma vez que a síntese da cadeia- β só é completamente activada após o nascimento, a talassémia- β não é encarada como uma doença durante a vida intra-uterina, manifestando-se apenas quando a síntese da cadeia- γ diminui, o que acontece no primeiro ano de vida. Caracteriza-se pela produção persistente de cadeias- γ , isto é, de Hb F, e pelo elevado nível de Hb A₂ em heterozigotos. Devido à síntese deficiente de cadeias- β , espera-se que haja um aumento de produção de cadeias- δ e, conseqüentemente, do nível de Hb A₂. Contudo, as razões que conduzem à produção persistente de cadeias- γ na talassémia- β e a notável variabilidade que assume em cada caso são mais difíceis de explicar, não deixando de reflectir a sua acção na sobrevivência selectiva de células com Hb F e no aumento de produção das Hbs F. Tudo isto permite distinguir claramente a talassémia- β de praticamente todas as outras perturbações genéticas ou adquiridas hematologicamente, assumindo uma importância crucial na avaliação do grau de gravidade do seu fenótipo. O pouco que se sabe acerca deste problema desesperante será discutido ao pormenor nos 5º e 10º Capítulos.

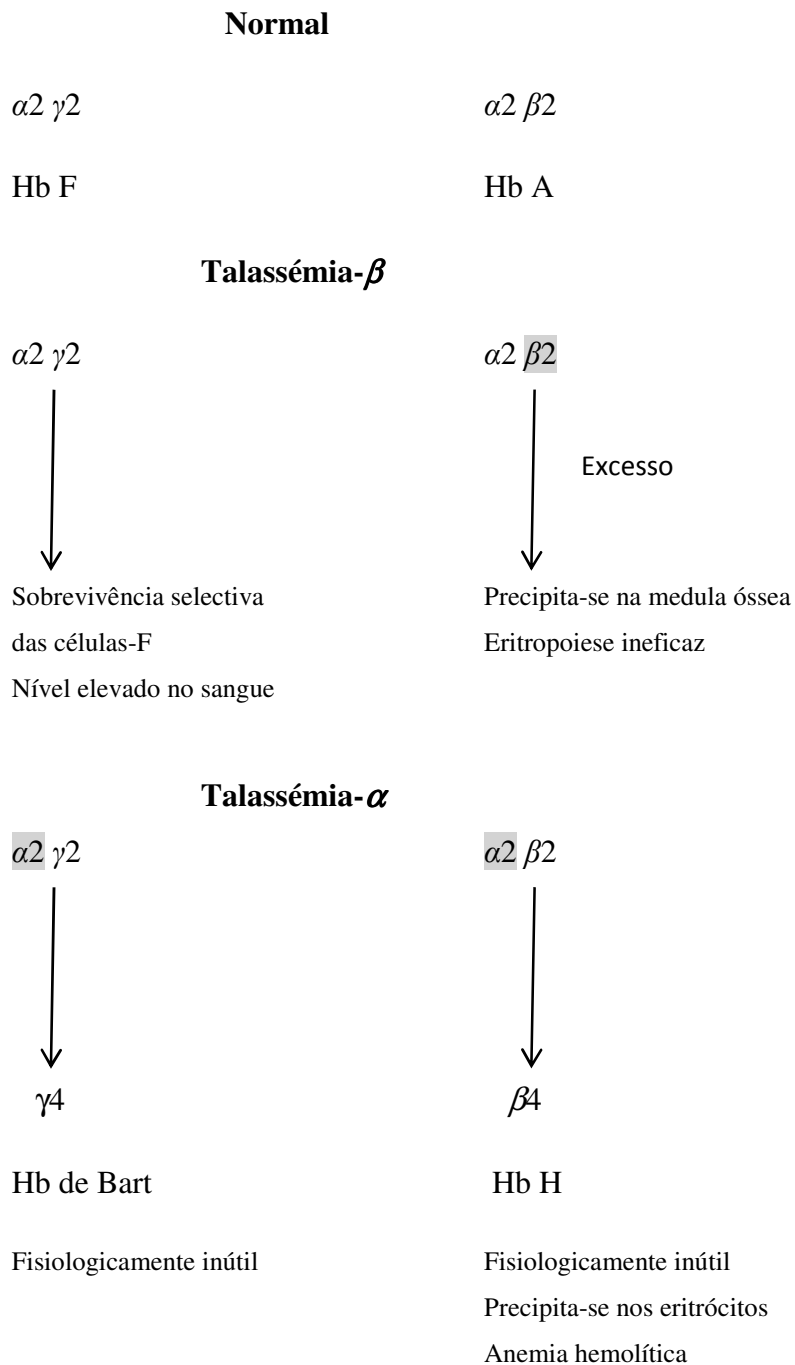


Fig.3.1 As talassémias- α e - β . Uma representação simplificada das diferenças encontradas nos padrões da hemoglobina das duas formas principais de talassémia. As caixas sombreadas indicam as sínteses da globina deficientes.

No entanto, infelizmente, a produção persistente de cadeias- γ é insuficiente para compensar o déficit de cadeias- β nas formas mais graves de talassémia- β . Assim, existe sempre um excesso de cadeias- α , o que compromete o desenvolvimento dos precursores dos eritrócitos e a maturação destes últimos. O mecanismo patofisiológico central da

talassémia- β é, portanto, o excesso de cadeias- α e os danos que estas provocam durante todas as fases da eritropoiese (Fig. 3.1).

Visto que as cadeias- α são partilhadas pelas hemoglobinas fetal e adulta, não surpreende que as talassémias- α se manifestem tanto na vida fetal como na vida adulta. Contudo, ao contrário do que acontece quando há superabundância de cadeias- α na talassémia- β , o excesso de cadeias- γ e - β resultante da produção deficiente de cadeias- α (Fig. 3.1) pode produzir homotretâmeros solúveis, γ_4 (ou Hb de Bart) e β_4 (ou Hb H). Estas moléculas são inúteis em termos fisiológicos devido à sua elevada afinidade com o oxigénio e, pelo menos no caso da Hb H, à sua instabilidade. Desta forma, as características clínicas das formas mais graves de talassémia- α são o reflexo das propriedades das hemoglobinas de Bart e F e dos seus efeitos na eritropoiese, em particular na sobrevivência dos eritrócitos. Embora as propriedades destas hemoglobinas sejam referidas pormenorizadamente nos 5º e 11º Capítulos, vale a pena indicar aqui que a sua concepção não está directamente relacionada com o défice de produção de cadeias- α . É possível que, nas formas intermédias de talassémia- α , seja difícil demonstrar a presença de Hb H, por exemplo. Aparentemente, é necessário atingir um nível crítico de excesso de cadeias- β para a formação de moléculas- β_4 viáveis.

Estes princípios gerais da patofisiologia das talassémias aplicam-se a todas as diferentes formas da doença que iremos encontrar ao longo deste livro.

Classificação

Conforme aumentava o conhecimento acerca das talassémias, também as diferentes abordagens à sua classificação evoluíam e se tornavam gradualmente mais sofisticadas. Actualmente, a doença pode ser descrita a vários níveis. Por um lado, a classificação fenotípica baseia-se na gravidade: este tipo de classificação não dá indicação nenhuma acerca da constituição genética de um dado doente mas apenas descreve, em termos muito gerais, uma constelação de características clínicas. Por outro lado, as talassémias podem ser definidas pela(s) globina(s) que é (são) sintetizada(s) em pouca quantidade. Com efeito, isto constitui uma classificação genética que permite descrever, na maioria dos casos, o gene (ou genes) afectado (s) pela mutação associada

à talassémia. Finalmente, torna-se recorrente subclassificar as talassémias de acordo com a mutação específica responsável por uma síntese da globina deficiente.

É muito útil reter estas classificações no exercício clínico. Grande parte das abordagens de tratamento é determinada pela caracterização da doença ao nível clínico. Contudo, para que a avaliação seja rigorosa e se aproxime do resultado mais provável, torna-se cada vez mais importante dar o próximo passo, ou seja, a classificação genética das globinas específicas envolvidas. De facto, a análise da perturbação ao nível molecular é extremamente útil na gestão diária da talassémia, principalmente se abranger a detecção pré-natal.

Classificação clínica

Com base na avaliação clínica, as talassémias podem ser divididas em duas formas maiores (*major*) de doença, que são graves e dependem de transfusões de sangue, e duas formas menores (*minor*) assintomáticas, que apenas podem ser identificadas hematologicamente e que são, normalmente, indicativas de estados portadores ou de traços. Embora a talassémia- β maior (*major*) resulte ou de hereditariedade homozigótica para uma mutação específica ou do estado heterozigótico composto para duas mutações diferentes, tornou-se evidente que existem formas raras de talassémia- β moderadamente grave que são consequência da acção de um único gene mutado, ou seja, são predominantemente herdadas.

Talassémia intermédia é um termo de certo modo antiquado mas ainda conservado e muito útil no exercício clínico. Ajuda a descrever perturbações que, embora não tão graves como as formas maiores (*major*), aparecem associadas a um grau de anemia mais grave do que o encontrado no traço. Na prática, este termo abrange um vasto grupo que vai desde perturbações tão graves como as formas maiores (*major*) até às assintomáticas, apenas ligeiramente mais graves do que o traço.

Por fim, alguns heterozigotos para as mutações associadas à talassémia são clínica e hematologicamente normais, sendo por vezes designados por portadores *silenciosos*.

Classificação genética

As talassémias são classificadas de acordo com a sua base genética, descrevendo-se a subunidade globínica que é sintetizada em menor quantidade. A classificação das síndromes a este nível é exemplificada na Tabela 3.1.

Tabela 3.1 Classificação genética das talassémias e perturbações afins.

Talassémia- α

α^0

α^+

Deleção ($-\alpha$)

Sem-deleção (α^T)

Talassémia- β

β^0

β^+

Variantes com níveis invulgarmente elevados de Hb F ou A₂

Hb A₂ normal

Silenciosa

Dominante

Sem ligação com o conjunto de genes (*cluster*) - β

Talassémia- $\delta\beta$

$(\delta\beta)^+$

$(\delta\beta)^0$

$(^A\gamma\delta\beta)^0$

Talassémia- γ

Talassémia- δ

δ^0

δ^+

Talassémia- $\epsilon\gamma\delta\beta$

Persistência hereditária da hemoglobina fetal

Deleção

$(\delta\beta)^0$

Sem-deleção

Com ligação ao conjunto de genes (*cluster*) - β

$^G\gamma\beta^+$

$^A\gamma\beta^+$

Sem ligação ao conjunto de genes (*cluster*) - β

A classificação genética das talassémias divide-as, grosso modo, nas variantes α , β , γ , $\delta\beta$, δ e $\epsilon\gamma\delta\beta$, dependendo da globina ou das globinas em que são subproduzidas. Os recém-chegados a esta área podem ficar confusos ao ver que a Tabela 3.1 inclui, para além das talassémias, a *persistência hereditária da hemoglobina fetal*. Como iremos observar no 10º Capítulo, parece razoável incluir esta colecção heterogénea de perturbações com as talassémias, pelo simples facto de que muitas delas são, na realidade, formas de talassémia- β ou $-\delta\beta$ em que o desequilíbrio globínico é quase inteiramente compensado pela persistência geneticamente determinada de elevados níveis de produção de hemoglobina fetal.

Talassémia- α

Como verificámos anteriormente no 2º Capítulo, existem dois genes da globina- α por genoma haplóide, num total de quatro. Por este motivo, as talassémias- α são classificadas de acordo com a produção total de cada um dos genes da cadeia- α que constituem os pares haplóides. O genótipo normal da globina- α pode ser representado da seguinte forma: $\alpha\alpha/\alpha\alpha$. Quando os genes da globina- α se encontram no mesmo cromossoma e sofrem deleção ou são de algum modo desactivados, estamos perante um caso de talassémia- α^0 . O genótipo heterozigótico pode ser rescrito: $-/\alpha\alpha$. Designa-se por *talassémia- α^0* porque não existe produção de globina- α no cromossoma afectado. Quando apenas um dos genes ligados da globina- α é desactivado, falamos de talassémia- α^+ . O genótipo escreve-se $-\alpha/\alpha\alpha$ se um dos genes da globina- α sofrer deleção ou $\alpha'/\alpha\alpha$ se um dos genes for desactivado devido a mutação. Por outras palavras, os termos talassémia- α^0 e talassémia- α^+ descrevem o haplótipo da globina- α , ou seja, o estado dos dois genes ligados da globina- α num cromossoma específico. Na talassémia- α^0 não existe produção de globina- α , enquanto na talassémia- α^+ existe alguma produção mas, normalmente, é o produto de apenas um *locus* globínico- α . Anteriormente, as talassémias- α^0 e $-\alpha^+$ eram designadas por *talassémias- $\alpha 1$* e *2*. No entanto, como foi discutido no 1º Capítulo, acreditamos que classificar a talassémia- α em variedades $-\alpha^0$ e $-\alpha^+$ é mais simples, mais informativo e, como iremos verificar mais tarde, tem a vantagem de ser mais consistente com o modo como as outras formas de talassémia são tratadas.

Talassémia- β

Existem duas grandes variedades de talassémia- β : a talassémia- β^0 , sem produção de globina- β , e a talassémia- β^+ , com alguma produção de globina- β , mas menos do que o normal. As formas menos graves de talassémia- β são, por vezes, designadas por *talassémia- β^{++}* , para indicar que o defeito na produção da globina- β é particularmente pouco grave.

A característica que permite diagnosticar a talassémia- β é o elevado nível de Hb A₂ em heterozigotos, encontrado na maioria das formas de talassémia- β^0 e - β^+ . No entanto, existem formas menos comuns de talassémia- β em que o nível de Hb A₂ é normal nos heterozigotos. As chamadas *talassémias- β com Hb A₂ normal* são também heterogéneas. Em geral, classificam-se em duas variedades: tipo 1, sem modificações hematológicas associadas, e tipo 2, com achados hematológicos típicos do traço talassémico- β , apresentando Hb A₂ elevada. O tipo 1 também é designado por *talassémia- β silenciosa*. Nos 4º e 7º Capítulos iremos verificar que ambas as variedades são heterogéneas a nível molecular.

Talassémia- $\delta\beta$

As talassémias- $\delta\beta$, que diferem das talassémias- β fundamentalmente em virtude da grande propensão para a produção de Hb F, também são heterogéneas. Elas serão descritas pormenorizadamente no 8º Capítulo. Em determinados casos, nem as cadeias- δ nem as cadeias- β são sintetizadas (talassémia- $(\delta\beta)^0$). Antigamente, era costume classificar estas doenças de acordo com a estrutura das cadeias- γ da Hb F produzida. Esta abordagem foi usada para descrever as duas formas principais, as talassémias- $^G\gamma^A\gamma$ $(\delta\beta)^0$ e $^{-G}\gamma(\delta\beta)^0$. Para ficar em conformidade com as outras variedades, a sua descrição passou a ter em linha de conta as subunidades globínicas sintetizadas deficientemente, ou seja, as talassémias- $(\delta\beta)^0$ e $^{-A}\gamma\delta\beta)^0$.

A talassémia- $\delta\beta$ inclui também as variedades $(\delta\beta)^+$, as quais produzem uma hemoglobina anormal que possui cadeias- α normais em combinação com cadeias não- α constituídas pela mistura de resíduos do terminal-N das cadeias- δ com resíduos do terminal-C da cadeia- β . As variantes originárias da fusão- $\delta\beta$, designadas colectivamente

por *hemoglobinas Lepore*, são sintetizadas de forma ineficaz, produzindo o fenótipo clínico da talassémia- $\delta\beta$ grave.

Talassémia- δ

Várias mutações diferentes provocam a produção reduzida de cadeias- δ e, conseqüentemente, um baixo nível de Hb A₂. Tal como acontece com as outras talassémias, estas podem ser divididas em talassémias- δ^0 e - δ^+ . Todas as talassémias- δ são clinicamente silenciosas. Tornam-se muito importantes quando herdadas em simultâneo com a talassémia- β , pois são capazes de prevenir o aumento do nível de Hb A₂.

Talassémia- $\epsilon\gamma\delta\beta$

Esta é uma doença rara que resulta da perda de todo ou de grande parte do conjunto de genes (*cluster*) da globina- β e das regiões reguladoras. Em rigor, a nomenclatura deveria ser *talassémia-($\epsilon^G\gamma^A\gamma\delta\beta$)⁰*. Não foram encontrados homozigotos, pois presume-se que esta perturbação não seja compatível com a vida. Os heterozigotos possuem o fenótipo clínico da talassémia- β com um nível normal de Hb A₂.

Talassémia- γ

Existem referências a deleções envolvendo um ou mais genes da globina- γ que foram somente identificadas durante a realização de estudos ao nível médio das cadeias- γ^G e - γ^A na Hb F e não parecem possuir significado clínico. Tanto quanto sabemos, não estão associadas ao desequilíbrio de produção globínica.

A persistência hereditária da hemoglobina fetal (HPFH) como forma de talassémia- β ou de talassémia- $\delta\beta$

Todas estas perturbações, descritas no 10º Capítulo, se caracterizam pela síntese persistente de hemoglobina fetal na vida adulta na ausência total de anomalias hematológicas maiores. Como iremos verificar mais adiante, em virtude da sua interacção com as talassémias- β e a partir de outras evidências, muitas destas perturbações parecem ser formas extremamente bem compensadas de talassémia- β ou - $\delta\beta$. A sua importância no campo da talassémia deriva da capacidade que possuem de modificar o fenótipo clínico das talassémias- β e reduzir o seu grau de gravidade.

Tal como aparece exemplificado na Tabela 3.1, a melhor forma de classificar a HPFH é seguindo linhas semelhantes às da talassémia. Primeiro, não se verifica a produção de globina- δ ou - β em determinadas formas, o que é totalmente compensado pela elevada produção de cadeias- γ . Estas serão doravante designadas por HPFH-($\delta\beta$)⁰. Segundo, existe uma família de variantes da HPFH que realiza a síntese de cadeias- β e, provavelmente, de cadeias- γ em *cis*, ou seja, sob coordenação de genes no mesmo cromossoma, para o determinante da HPFH. Assim, estas formas são designadas por HPFH-^G $\gamma\beta$ ⁺ ou -^A $\gamma\beta$ ⁺, dependendo da estrutura da Hb F. Finalmente, existe um grupo, indubitavelmente heterogéneo, no qual o nível de Hb F encontrado é mais baixo do que o encontrado em indivíduos normais. Surgem cada vez mais evidências de que os determinantes genéticos para este tipo de formas de HPFH não estão ligados ao conjunto de genes (*cluster*) da globina- β .

Nos primeiros dois grupos de HPFH, a produção de Hb F atinge níveis relativamente elevados em heterozigotos, normalmente entre 5% e 25% do total de hemoglobina. Nestas perturbações, a Hb F aparece distribuída de forma homogénea pelos eritrócitos. No terceiro grupo, os níveis de produção persistente de Hb F são bastante mais baixos, entre 2% e 5%, e a Hb F aparece distribuída de forma heterogénea pelos eritrócitos. Deste modo, a HPFH pode ser classificada como pancelular ou heterocelular, embora esta subdivisão comece a tornar-se menos útil à medida que o conhecimento acerca da sua patologia molecular aumenta.

Classificação molecular

À medida que se vai esclarecendo a patologia molecular destas perturbações, descritas no 4º Capítulo, vai-se tornando possível abordar de forma mais rigorosa os diferentes tipos de talassémia- α e - β . Por exemplo, existem muitos casos em que o genótipo de um doente com um quadro clínico de talassémia- β maior (*major*) pode ser descrito de acordo com a mutação específica que ocorre no par homólogo de *loci* globínicos- β . Os homozigotos para a mutação truncante (*nonsense*) comum no Mediterrâneo apresentariam o seguinte genótipo: $\alpha\alpha\beta^{39C\Rightarrow T}\beta^{39C\Rightarrow T}$. Isto diz-nos que, nesta mutação em particular, uma timina substituiu uma citidina no 39º codão no gene da globina- β . Em alternativa, os heterozigotos compostos para esta mutação encontrada na mesma população teriam o seguinte genótipo: $\alpha\alpha\beta^{39C\Rightarrow T}\beta^{IVS1-1(G\Rightarrow A)}$. A última mutação corresponde à troca de uma guanina por uma adenina na primeira posição da primeira sequência (intrão) interveniente no gene da globina- β .

As talassémias- α também podem ser descritas a nível molecular. As talassémias- α^0 são frequentemente determinadas pelo tamanho específico da deleção que elimina ambos os genes da globina- α . Por exemplo, a deleção comum nas populações do Mediterrâneo (MED) é diferente da deleção comum no Sudeste Asiático (SEA). Estas talassémias- α^0 distintas podem ser descritas como --^{MED} e --^{SEA}. De modo semelhante, existem duas formas de talassémia- α^+ , nas quais a deleção de apenas um gene- α se deve à perda de 3,7kb ou 4,2kb do ADN do par de genes ligados- α . Escreve-se - $\alpha^{3,7}$ e - $\alpha^{4,2}$. Por fim, se a talassémia- α^+ resulta da inactivação de um gene da globina- α devido a mutação, $\alpha^T\alpha$, quando se conhece a natureza da mutação, o T pode ser substituído pela anomalia molecular exacta, tal como acontece nas talassémias- β .

Estas classificações moleculares serão consideradas ao pormenor no próximo capítulo e nos capítulos seguintes, que tratam de variedades especiais de talassémia.

Hereditariedade

Todas as talassémias apresentam padrões de hereditariedade semelhantes. As variedades sintomáticas graves resultam, geralmente, da interacção de vários determinantes genéticos. Na maioria dos casos, transmitem-se segundo o modelo

autossômico mendeliano. Na sua forma mais simples, a hereditariedade da talassémia é semelhante à da drepanocitose e à das perturbações afins. As crianças com talassémia- β maior (*major*) são homozigóticas ou heterozigóticas compostas para as mutações nos genes da globina- β , que causam apenas anomalias hematológicas moderadas nos progenitores heterozigóticos. As crianças descendentes de heterozigotos para a talassémia podem ser normais, portadores de talassémia ou homozigotos, na proporção esperada consoante o padrão mendeliano de hereditariedade.

A hereditariedade da talassémia- α é mais complicada, pois envolve os produtos dos pares de genes ligados- α ($\alpha\alpha$). As duas formas clínicas principais de talassémia- α , a síndrome hidrópica da Hb de Bart e a doença da Hb H, podem ser imputadas às interacções das diferentes formas de talassémia- α^0 e - α^+ . A primeira resulta da herança homozigótica da talassémia- α^0 , $--/--$, enquanto a outra se deve frequentemente, mas não sempre, à herança heterozigótica composta das talassémias- α^+ e - α^0 , $--/-\alpha$ ou $--/\alpha^T\alpha$ (Fig.3.2). Menos comum, a doença da Hb H resulta da herança homozigótica de uma forma não-deletéria de talassémia- α^+ , $\alpha^T\alpha/\alpha^T\alpha$. Em geral, a produção de cadeias- α de um par $\alpha^T\alpha$ é inferior à de um par $-\alpha$. O estado homozigótico para a última, $-\alpha/-\alpha$, resulta no traço talassémico- α , uma anemia assintomática moderada, à semelhança do que acontece com o estado heterozigótico para a talassémia- α^0 , $--/\alpha\alpha$. Os estados portadores das talassémias- α^+ , $-\alpha/\alpha\alpha$ ou $\alpha^T\alpha/\alpha\alpha$, são, normalmente, clínicamente e hematologicamente *silenciosos*, ou quase. Estas perturbações serão descritas detalhadamente no 11º Capítulo.

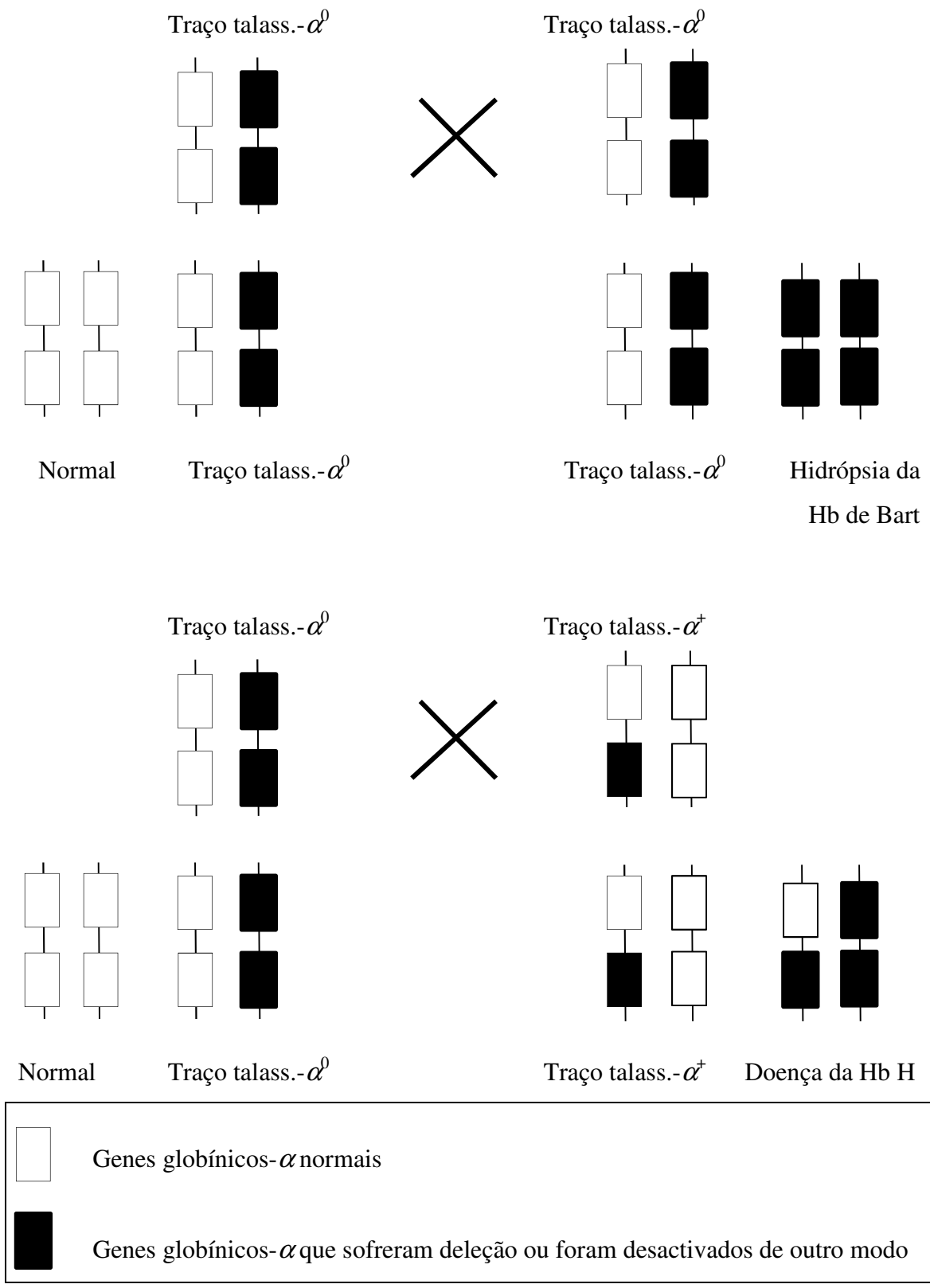


Fig.3.2 Representação das interacções das talassémias- α^0 e - α^+ . As caixas em branco representam os genes normais da globina- α . As caixas sombreadas representam os genes da globina- α que sofreram deleção ou foram desactivados de outro modo.

A afirmação de que os estados heterozigóticos para a talassémia- α^+ são hematologicamente *silenciosos* só é verdadeira a partir dos seis meses de vida. Isto motiva outro princípio importante no campo da talassémia. Do mesmo modo que acontecem alterações importantes na hematopoiese durante o desenvolvimento normal, também o quadro hematológico da talassémia varia ao longo das diferentes fases do processo. Já se verificou o modo como a talassémia- β pode aparecer *camuflada* pela síntese de cadeias- γ durante os primeiros meses de vida. A situação oposta acontece nos estados portadores da talassémia- α . Devido, provavelmente, a um déficit médio geral de cadeias- α durante o período de troca de produção de cadeias- γ por cadeias- β , determinados recém-nascidos heterozigóticos para a talassémia- α^+ e todos os portadores de talassémia- α^0 apresentam níveis elevados de Hb de Bart, que não vai sendo substituída pela quantidade equivalente de Hb H à medida que vão crescendo. Resumindo, os fenótipos da talassémia não são *fixos*, tendo de ser descritos e interpretados em conformidade com a idade do indivíduo afectado.

Uma questão semântica que se coloca frequentemente acerca das perturbações genéticas da produção de hemoglobina é se devem ser referidas como *dominantes* ou como *recessivas*. A perturbação dominantemente herdada expressa-se em heterozigotos, enquanto a recessiva é completamente silenciosa. De facto, as perturbações drepanocíticas dos eritrócitos talassémicos e as talassémias podem ser definidas como *dominantes*, *co-dominantes* ou *recessivas*, dependendo das técnicas aplicadas na análise da genealogia. Se as técnicas se apoiarem nas manifestações clínicas expressas, então estas perturbações podem claramente ser classificadas como recessivas. Se forem aplicados critérios hematológicos ou se se recorrer a análise hematológica, então serão tratadas como co-dominantes. Contudo, existindo excelentes métodos de identificação dos estados portadores para a maioria das perturbações hemoglobínicas e das talassémias, esta questão torna-se irrelevante.

Outro conceito genético muito discutido relacionado com as talassémias gira à volta da expressividade ou penetrância dos genes, termos geralmente confundidos entre si e usados desregradamente. Quando os geneticistas falam em *penetrância* referem-se, normalmente, à percentagem que expressa a probabilidade que um gene anormal tem de exercer um dos seus efeitos fenotípicos no indivíduo que o herdou. Se a penetrância for inferior a 100%, diz-se que está incompleta. Esta situação pode resultar da variação dos indivíduos afectados não relacionados entre si em relação ao defeito genético específico

ou pode reflectir a acção de outros modificadores genéticos e ambientais. Por outro lado, a expressividade descreve a variabilidade da gravidade e outras manifestações fenotípicas entre indivíduos portadores do mesmo defeito genético.

Como iremos ver nos últimos capítulos, é habitual encontrar variação de expressividade ou de penetrância na genealogia da talassémia. No entanto, uma das histórias de grande sucesso na pesquisa da talassémia dos últimos anos foi a forma como se tornou possível dissecar as razões da variabilidade fenotípica, tanto a nível clínico como molecular. Iremos verificar que muitas das aparentes diferenças na expressão podem ser explicadas pela interacção com outras variantes génicas ou com mecanismos adquiridos capazes de modificar a acção primária dos genes talassémicos. Nem sempre conseguimos explicar a existência da variabilidade da expressão do gene da talassémia numa determinada família. Em geral, talvez se saiba mais acerca dos mecanismos envolvidos neste tipo de diversidade fenotípica do que em muitas outras perturbações monogénicas.

A hereditariedade da talassémia juntamente com outras variantes estruturais da hemoglobina

Tal como vimos no 1º Capítulo, os estudos dos padrões de hemoglobina em doentes que herdaram simultaneamente talassémia e variantes estruturais de hemoglobina tiveram uma importância crucial no desenvolvimento do conceito de talassémia enquanto uma perturbação da síntese da globina codificada pelos *loci* génicos globínicos. Devido à elevada frequência dos genes das diferentes formas de talassémia e das variantes estruturais da hemoglobina em muitas populações, com a possível interacção das duas, o que provoca uma variedade de perturbações com diversos graus de gravidade, estas complexas patologias adquirem uma importância clínica considerável. Estas serão descritas ao pormenor nos 9º e 11º Capítulos. De momento, iremos apenas considerar, de forma breve, os princípios genéticos envolvidos nas interacções.

Interacção da talassémia- α ou da talassémia- β com variantes hemoglobínicas das cadeias- β ou - δ

Embora tenham sido encontradas várias e diferentes variantes estruturais da hemoglobina em conjunto com as talassémias- β , apenas três variantes da cadeias- β , as Hbs S, C e E, ocorrem a uma frequência suficientemente elevada para tornar as suas interacções importantes do ponto de vista clínico.

Nos heterozigotos para as variantes hemoglobínicas da cadeia- β , é normal descobrir-se que o nível de Hb A excede o de hemoglobina anormal. Por exemplo, no traço drepanocítico ($\beta^A\beta^S$), a HB S perfaz cerca de 35% do total. Um indivíduo que tenha herdado o gene que codifica para a hemoglobina dos drepanócitos de um progenitor e o gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- β (β^T) do outro progenitor (β^T/β^S) vê este padrão alterado. O nível de HB S é agora consideravelmente *maior* do que o encontrado no traço drepanocítico. Isto diz-nos que a mutação associada à talassémia- β reduziu a produção de cadeias- β^A relativamente à de cadeias- β^S . No caso da talassémia- β^+ , esta reviravolta resulta num nível de Hb A entre os 5% e os 30%, dependendo do grau de gravidade do alelo da talassémia- β . Se, por outro lado, o alelo da talassémia- β^0 for herdado conjuntamente com o gene que codifica para a hemoglobina dos drepanócitos, o heterozigoto composto não produz Hb A e os padrões hemoglobínicos assemelham-se aos da drepanocitose. Em todos estes casos, diz-se que há *interacção* entre os genes da variante estrutural da hemoglobina e os da talassémia (Fig.3.3).

Normal				
Genótipo	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\gamma\gamma/\gamma\gamma$	δ/δ	β/β
Hemoglobinas		$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\delta_2$	
(%)		97.0	3.0	
Traço drepanocítico				
Genótipo	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\gamma\gamma/\gamma\gamma$	δ/δ	β/β^S
Hemoglobinas		$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\beta^S_2$	$\alpha_2\delta_2$
(%)		67	30	3

Talassémia-β drepanocítica				
Genótipo	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\gamma\gamma/\gamma\gamma$	δ/δ	β^T/β^S
Hemoglobinas	$\alpha_2\gamma_2$	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\beta^S_2$	$\alpha_2\delta_2$
(%)	variável	0-25	70-95	5
(a)				

Sem imagem

(b)

Fig.3.3 A interacção dos genes que codificam para a hemoglobina dos drepanócitos e dos eritrócitos talassémicos- β . (a) Os genótipos de indivíduos normais com o traço drepanocítico e com talassémia- β drepanocítica. A acção do gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- β consiste em reduzir a produção de Hb A, relativamente à de Hb S, nos indivíduos com talassémia- β drepanocítica. (b) Um padrão em electroforese em gel de amido (Tris-EDTA- sistema borato, pH 8.5) dos eritrócitos lisados de indivíduos com: 1, talassémia drepanocítica; 2, drepanocitose; 3, traço drepanocítico; 4, adulto normal. Aparece demonstrada a quantidade reduzida de Hb A na talassémia- β drepanocítica em comparação com o traço drepanocítico.³⁹

Assim, os heterozigotos compostos herdam a talassémia- β de um progenitor e a Hb S do outro. Sendo que os genes mutados são alelos, daí decorre que a criança descendente de um doente com talassémia- β drepanocítica e de um parceiro normal apresentará o traço drepanocítico ou o traço talassémico- β . Não existe a possibilidade de as crianças nascerem normais ou duplamente afectadas (Fig.3.4), pois os genes que codificam para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- β^S e - β encontram-se em cromossomas homólogos opostos. O leitor pode sentir curiosidade em saber, como nos sucedeu durante muitos anos, o que pode acontecer se encontrarmos um gene que codifica para a hemoglobina dos drepanócitos e um gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- β juntos no mesmo cromossoma, isto é, se o *locus* da cadeia- β contiver ambas as mutações. Na verdade, este gene invulgar já foi encontrado (ver o 9º Capítulo) e, como se pode adivinhar, o padrão hemoglobínico é muito diferente do habitualmente visto na talassémia- β drepanocítica. Neste caso,

³⁹ Por motivos de ordem técnica, não foi possível reproduzir a imagem correspondente à alínea (b). (Nota da Tradutora)

assemelha-se mais ao padrão do traço drepanocítico, à excepção do nível muito baixo de β^S , pois a acção do gene da talassémia- β^+ consiste em diminuir a produção de cadeias- β (Fig.3.5).

Genótipos da globina- β	$\beta/\beta \times \beta^T/\beta^S$
Criança	β^T/β ou β^S/β

Fig.3.4 A genética da talassémia- β drepanocítica. O cruzamento de um doente com talassémia- β drepanocítica e de um indivíduo normal resulta numa criança ou com traço talassémico- β ou com traço drepanocítico. Não foram observados indivíduos normais ou duplamente afectados.

Trans				
Genótipo	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\gamma\gamma/\gamma\gamma$	β^T/β^S	δ/δ
Hemoglobinas	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\delta_2$	$\alpha_2\beta_2$	
(%)	25	5	70	
Cis				
Genótipo	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	$\gamma\gamma/\gamma\gamma$	β/β^T_s	δ/δ
Hemoglobinas	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\delta_2$	$\alpha_2\beta_2$	
(%)	85	10	5	

Fig.3.5 Os diferentes padrões de hemoglobina em indivíduos com talassémia- β drepanocítica, dependendo de os dois genes estarem em *cis* ou em *trans*. A variedade de talassémia- β é a talassémia- β^+ .

A situação ganha contornos diferentes quando se trata de indivíduos que herdaram o traço drepanocítico juntamente com várias formas de talassémia- α . Não existe interacção porque a síntese deficiente de cadeias- α é partilhada, de igual modo, pelas hemoglobinas A e S, fazendo com que o nível de Hb A exceda o de Hb S aproximadamente na média observada no traço drepanocítico isolado (Fig.3.6). Usámos a palavra *aproximadamente* por uma boa razão. Curiosamente, o que acontece é que, em

indivíduos que possuem o traço drepanocítico em simultâneo com talassémia- α o nível de Hb S é inferior ao normalmente encontrado no traço drepanocítico isolado. Embora não seja do nosso total conhecimento a razão pela qual isto acontece, este facto parece reflectir a afinidade diferencial das cadeias- β^A e - β^S com cadeias- α . Quando as últimas estão limitadas, dão preferência às cadeias- β^A em detrimento das cadeias- β^S e, por este motivo, o nível médio de Hb A supera o de Hb S. A existência de diferentes formas de talassémia- α em diversas populações resulta numa grande variedade de níveis hemoglobínicos anormais em doentes afectados com variantes hemoglobínicas da cadeia- β e talassémia- α . As interacções da Hb E com a talassémia- α , descritas no 11º Capítulo, servem de exemplo a este facto.

Genótipo	$-\alpha/-\alpha$		$\gamma\gamma/\gamma\gamma$	β/β^S	δ/δ
Hemoglobinas	$\alpha_2\gamma_2$	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\beta_2^S$	$\alpha_2\delta_2$	
(%)	$\gamma 4$	2	78	20	
	Recém-nascido				

Fig.3.6 O padrão de hemoglobina em indivíduos com o traço drepanocítico que também são homocigóticos para a talassémia- α . Ao contrário do que acontece com a talassémia- β drepanocítica, não existe interacção e o padrão consiste no traço drepanocítico, com um nível ligeiramente mais baixo de Hb S que o normal, e em eritrócitos hipocrómicos e microcíticos. A hemoglobina de Bart encontra-se presente à nascença, mas não durante o desenvolvimento (sombreado).

As consequências genéticas para as crianças cujos progenitores tenham uma variante da talassémia- β , como a Hb S, e talassémia- α são diferentes das daquelas afectadas com talassémia- β drepanocítica. Uma vez que os genes das globinas- α e - β se localizam em cromossomas distintos, os filhos de indivíduos com talassémia- α drepanocítica, nascidos de parceiros normais, podem possuir qualquer uma das combinações de traços presentes no progenitor afectado ou podem ser normais (Fig.3.7.).

Genótipos	$\alpha\alpha$	α	$\beta\beta^S$	\times	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	β/β				
Criança	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	β/β	$\alpha\alpha/\alpha\alpha$	β/β^S	$\alpha\alpha$	α	β/β	$\alpha\alpha$	α	β/β^S

Fig.3.7 Os genótipos de crianças descendentes de um indivíduo normal e de um indivíduo com o traço drepanocítico e talassémia- α^+ . Ao contrário do que acontece com o mesmo tipo de cruzamento entre um indivíduo com talassémia- β drepanocítica e um indivíduo normal (Fig.3.4.), os dois traços segregam independentemente na criança.

Do mesmo modo que existem variantes de cadeias- β , também existe uma família de variantes de cadeias- β estruturalmente anómalas. Em indivíduos heterozigóticos para a talassémia- β e para a variante da cadeia- α , os níveis das Hb A₂ e da forma anormal de Hb A₂ ($\alpha_2\delta_2^x$) estão elevados. Isto diz-nos que a produção de genes da cadeia- δ nos dois pares de cromossomas homólogos, isto é, em *cis* e em *trans* para o determinante da talassémia- β , aumentou. O aumento de produção de cadeias- δ na talassémia- β não é o resultado directo da proximidade do gene portador da mutação associada à talassémia ao *locus* das cadeias- δ no mesmo cromossoma, mas parte de um mecanismo *compensatório* geral que envolve ambos os cromossomas homólogos. Resumindo, uma simples observação genética tem sido de grande valor no esclarecimento das consequências celulares das mutações associadas à talassémia. Embora a sua acção principal seja reduzir a produção de cadeias- α e de cadeias- β em *cis*, elas podem ter efeitos nos outros *loci* génicos da hemoglobina, tanto em *cis* como em *trans*.

A mutação das cadeias- δ pode situar-se no mesmo cromossoma que a mutação associada à talassémia- β (*cis*) ou no par de cromossomas homólogo oposto (*trans*). Visto que os genes das globinas- δ e - β se encontram intimamente ligados, os achados nos filhos de indivíduos duplamente afectados variam conforme o local das mutações. Se forem em *cis*, as crianças tanto podem nascer normais como duplamente afectadas, enquanto se for em *trans*, podem carregar consigo a mutação na cadeia- δ ou a mutação associada à talassémia- β , não podendo nascer normais nem duplamente afectadas (Fig.3.8.).

Trans			
Genótipo	$\beta^T \delta / \beta \delta^X$	x	$\beta \delta / \beta \delta$
Criança	$\beta^T \delta / \beta \delta$ (Traço talass.- β)	ou	$\beta \delta / \beta \delta^X$ (Traço da Hb- δ^X)
Cis			
Genótipo	$\beta^T \delta^X / \beta \delta$	x	$\beta \delta / \beta \delta$
Criança	$\beta^T \delta^X / \beta \delta$ (Traço talass.- β Traço da Hb- δ^X)	ou	$\beta \delta / \beta \delta$ (Normal)

Fig.3.8 Os achados em crianças cujos progenitores são heterozigóticos para a talassémia- β e para a variante estrutural da cadeia- δ (hemoglobina X, $\alpha_2 \delta_2^X$). Estes achados dependem do facto das variantes serem em *cis* ou em *trans*.

Interacção da talassémia- α ou da talassémia- β com variantes hemoglobínicas das cadeias- α

Antes de considerarmos estes complexos fenótipos, lembremos as diferenças na constituição da hemoglobina nos portadores das variantes das cadeias- α e das cadeias- β . Ao contrário do que acontece com os genes da globina- β , existindo apenas um por genoma haplóide, existem dois genes ligados da globina- α em cada cromossoma 16. Se um dos genes- α do par diplóide de cromossomas for portador de uma mutação para uma variante estrutural, a Hb G Philadelphia, por exemplo, o genótipo escreve-se $\alpha^G \alpha / \alpha \alpha$. Como consequência, a hemoglobina anormal constituirá aproximadamente 25% da hemoglobina total, ou seja, será significativamente mais baixa do que a geralmente encontrada em indivíduos heterozigóticos para uma das variantes da cadeia- β . O nível da variante da cadeia- α nem sempre equivale a 25% do total hemoglobínico, pois os dois genes da globina- α sofrem produções diferentes e determinadas variantes hemoglobínicas não são sintetizadas tão eficazmente como a hemoglobina normal. Mas, em média, os portadores das variantes da hemoglobina- β apresentam níveis de

hemoglobina anormal mais elevados do que os portadores das variantes da cadeia- α , uma observação que forneceu a primeira pista para a possibilidade de os genes da globina- α serem duplicados. Segue-se, claro, que a hemoglobina dos homocigotos para as variantes da cadeia- α , seguindo o exemplo usado no genótipo $\alpha^G/\alpha^G\alpha$, consiste nas Hbs A ($\alpha_2\beta_2$) e G ($\alpha_2^G\beta_2$), praticamente nas mesmas quantidades.

Existe outra reviravolta na genética das variantes globínicas- α . Embora algumas se encontrem num cromossoma com um parceiro génico da globina- α normal, outras podem envolver o único gene da globina- α do cromossoma, sendo que o parceiro terá sofrido deleção enquanto parte do mecanismo de produção da talassémia- α^+ . No caso da Hb G Philadelphia, a mutação pode ser detectada num cromossoma com os genes- α intactos ou com apenas um gene- α . Os heterocigotos para o último tipo de cromossoma ($\alpha^G/\alpha\alpha$) apresentam os níveis da variante anormal da cadeia- α mais elevados do que aqueles em que a mutação ocorre num cromossoma com os dois genes da globina- α intactos ($\alpha^G/\alpha\alpha$). Os homocigotos para mutações em cromossomas deste tipo (α^G/α^G-) não produzem Hb A ou A₂, mas apenas Hbs G ($\alpha_2^G\beta_2$) e G₂ ($\alpha_2^G\beta_2$). Com certeza, algumas das variantes da cadeia globínica- α , as Hbs Q, Hasharon e J Togariki, por exemplo, são encontradas sempre em cromossomas com um gene- α . Estes diferentes genótipos aparecem representados na Fig.3.9.

Também se segue que, se uma variante da cadeia- α aparece codificada num cromossoma que comporte uma deleção da talassémia- α^+ , a co-hereditariedade dos alelos da talassémia- α no outro cromossoma conduzirá a um défice ainda maior de globina- α normal e, por conseguinte, a um nível médio relativamente mais elevado da variante da cadeia- α . Por exemplo, a hereditariedade da Hb G em cromossomas onde um dos genes ligados- α sofreu deleção, juntamente com talassémia- α^0 , conduz ao genótipo $\alpha^G/-$. Nestes casos, trata-se de uma forma moderadamente grave de talassémia caracterizada pela presença de apenas Hb G e G₂, juntamente com Hb H (β_4), resultante de um excesso relativamente amplo de cadeias- β : esta perturbação será, doravante, designada por *doença da Hb H* (Fig.3.9).

Genótipo	$\alpha\alpha/\alpha^G\alpha$		$\gamma\gamma/\gamma\gamma$	–	β/β	–	δ/δ
Hemoglobinas	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\gamma_2$	$\alpha_2^G\beta_2$		$\alpha_2\delta_2$		$\alpha_2^G\delta_2$
(%)	72 (Recém-nascido)		25		2		1
Genótipo	$-\alpha/\alpha^G\alpha$ (ou $\alpha\alpha^G-\alpha^G$)		$\gamma\gamma/\gamma\gamma$	–	β/β	–	δ/δ
Hemoglobinas	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\gamma_2$	$\alpha_2^G\beta_2$		$\alpha_2\delta_2$		$\alpha_2^G\delta_2$
(%)	64 (Recém-nascido)		33		2		1
Genótipo	$-\alpha/\alpha^G-$		$\gamma\gamma/\gamma\gamma$	–	β/β	–	δ/δ
Hemoglobinas	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2\gamma_2$	$\alpha_2^G\beta_2$		$\alpha_2\delta_2$		$\alpha_2^G\delta_2$
(%)	49 (Recém-nascido)		48		2		1
Genótipo	$\alpha^G-\alpha^G-$		$\gamma\gamma/\gamma\gamma$	–	β/β	–	δ/δ
Hemoglobinas	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2^G\gamma_2$	$\alpha_2^G\beta_2$		$\alpha_2\delta_2$		$\alpha_2^G\delta_2$
(%)	0 (Recém-nascido)		98		0		2
Genótipo	$\alpha^G/--$		$\gamma\gamma/\gamma\gamma$	–	β/β	–	δ/δ
Hemoglobinas	$\alpha_2\beta_2$	$\alpha_2^G\gamma_2$	$\alpha_2^G\beta_2$		β_4		$\alpha_2^G\delta_2$
(%)	0 (Recém-nascido)		88		10		2

Fig.3.9 A interacção de uma variante da cadeia- α , a hemoglobina G, com os estados heterozigótico e homozigótico para a talassémia- α^+ . Nota-se o aumento gradual da proporção de variante da cadeia- α e a diminuição do número de genes normais da globina- α . Nota-se também o estado homozigótico para a Hb G num cromossoma sem um dos genes- α (α^G-) e o genótipo da doença de Hb GH. A hemoglobina de Bart encontra-se presente à nascença, mas não durante o desenvolvimento (sombreado).

Assim, torna-se óbvio que, devido à duplicação dos genes da globina- α e ao facto de as mutações nos genes da globina- α poderem ocorrer em cromossomas com ou sem homólogo génico da globina- α , existe um grande espectro de fenótipos, caracterizados pelo aumento das quantidades de uma variante específica da cadeia- α associada a fenótipos talassémicos mais marcantes, cujo limite mais grave é o fenótipo característico da doença da Hb H associada à falta de produção de Hb A. Estas perturbações, descritas no 11º Capítulo, providenciam um excelente exemplo dos efeitos da dosagem génica, evidenciado pelo vasto espectro das diferentes quantidades de hemoglobina, desde normal até anormal. De facto, antes de ser possível explorar os genes da globina- α directamente, as análises aos níveis de variantes da cadeia- α mutada eram o único método que permitia tentar adivinhar o que estava a acontecer a nível molecular.

Ocasionalmente, é possível descobrir indivíduos com talassémia- β que também herdaram as variantes estruturais da cadeia- α . Tal como esperado, não existe interacção nestes casos e o nível de variantes da cadeia- α em heterozigotos mantém-se igual ao de indivíduos com talassémia- β . As diferenças nas quantidades médias de hemoglobina normal e de variantes hemoglobínicas na presença do gene que codifica para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos- β são mínimas, reflectindo, provavelmente, afinidades variáveis das diferentes subunidades globínicas- α face à escassez de cadeias- β (ver 9º Capítulo).

A variação no número de genes globínicos como modificador do fenótipo da talassémia

A variação no número de genes da globina- α , embora possa não ter qualquer efeito em indivíduos normais, acarreta importantes consequências fenotípicas para aqueles que sofrem de diferentes formas de talassémia (ver 13º Capítulo). Por exemplo, não é fora do comum descobrir que os genes da globina- α estão triplicados, gerando os genótipos $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$ ou $\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha\alpha$. Embora mais raramente, é possível encontrar indivíduos com quatro genes da globina- α por genoma haplóide, $\alpha\alpha\alpha\alpha/\alpha\alpha$. Visto que o maior mecanismo patofisiológico subjacente ao fenótipo da talassémia- β é o desequilíbrio da síntese da globina, os indivíduos com talassémia- β que herdaram

cromossomas contendo um número maior de genes da globina- α do que o habitual estarão em desvantagem, assumindo que os genes adicionais se encontram activos. Por exemplo, os genes triplicados da globina- α , quando herdados em conjunto com o traço talassémico- β , podem produzir uma perturbação clínica com o fenótipo da talassémia- β intermédia.

Os genes da globina- γ também podem variar em número, aparecendo em triplicado ou apenas um, mas sabe-se muito pouco acerca das consequências fenotípicas deste tipo de variação na talassémia- β (ver 13º Capítulo).

Talassémias provocadas pela hereditariedade das variantes estruturais da hemoglobina

Existem dois mecanismos, relacionados com a hereditariedade da variante estrutural da hemoglobina, através dos quais se podem produzir os fenótipos talassémicos. Primeiro, a variante pode ser sintetizada em quantidades reduzidas e, por esse motivo, imitar a mutação associada à talassémia. Segundo, pode ser produzida em quantidades normais, mas ser de tal modo instável que seja incapaz de formar um tetrâmero viável. Nestes casos, a variante globínica pode se precipitar e formar corpos de inclusão nos precursores dos eritrócitos semelhantes aos que surgem devido ao excesso de globina- α na talassémia- β . Como iremos verificar, este é, provavelmente, um mecanismo de geração de formas dominantes de talassémia- β . Teoricamente, deveria ser também possível produzir o fenótipo da talassémia a partir de mutações resultantes do excesso de produção de globina- α ou de globina- β . Contudo, até agora, este tipo de lesão ainda não foi encontrado.

A complexidade das síndromes talassémicas

Esta breve introdução à genética das talassémias e à sua interacção com as hemoglobinas anormais ajuda a esclarecer o enorme potencial da variabilidade fenotípica das síndromes talassémicas. À grande variação do grau de gravidade da produção globínica deficiente, devido às diferentes mutações capazes de produzir talassémia- α e talassémia- β , juntam-se as diferentes variantes estruturais da hemoglobina, cada uma com propriedades funcionais e quantidades de síntese distintas,

com as quais os genes que codificam para a hemoglobina dos eritrócitos talassémicos podem interagir. Adicionando a variação dos números de genes globínicos normais, obtém-se um potencial geracional de uma complexidade desconcertante de fenótipos. Na Tailândia, por exemplo, estima-se que existam mais de 60 combinações genéticas diferentes de talassémia e variantes hemoglobínicas estruturais.

A heterogeneidade das síndromes talassémicas, embora de enorme interesse, também provoca problemas práticos consideráveis, especialmente na orientação genética e no diagnóstico pré-natal. Por outro lado, o esclarecimento das bases molecular e genética de várias destas perturbações forneceu-nos informação em abundância sobre a acção génica normal e as razões para a marcada heterogeneidade fenotípica das doenças monogénicas.

Para terminar esta introdução à genética da talassémia, não apresentamos desculpas por reafirmar que é vital para os investigadores desta área compreenderem plenamente estes princípios. Os estudos mais recentes que permitiram definir individualmente as mutações nos genes globínicos da talassémia são um valioso passo no sentido da compreensão dos mecanismos da acção génica anormal. No entanto, estes últimos só descrevem eventos recorrentes em *loci* globínicos *individuais*. Para uma melhor apreciação das consequências clínicas que acarretam, é essencial considerar a complexa interacção de *todos* os genes globínicos que, em conjunto com vários outros factores ambientais, modelam a notável diversidade fenotípica das síndromes talassémicas.

APÊNDICE B

GLOSSÁRIO

GLOSSÁRIO TERMINOLÓGICO BILINGUE

<i>α-thalassaemia</i> (n.)	Talassémia-<i>α</i> (n.)	Talassémia em que a cadeia afectada é a cadeia-<i>α</i> (cadeia-alfa).
<i>β-thalassaemia</i> (n.)	Talassémia-<i>β</i> (n.)	Talassémia em que a cadeia afectada é a cadeia-<i>β</i> (cadeia-beta).

A

<i>Adenine</i> (n.)	Adenina (n.)	Uma das quatro bases azotadas que compõem o ADN.
<i>Alkali</i> (n.)	Álcali (n.)	Substância básica, solúvel em água, proveniente de um dos metais alcalinos (lítio, sódio, potássio, rubídio e céσιο).
<i>Allele</i> (n.)	Alelo (n.)	1.Diz-se do gene que ocupa os mesmos <i>loci</i> em cromossomas homólogos; 2.Cada uma das diferentes formas que o gene pode apresentar e que determinam características diferentes.
<i>Amino Acid</i> (n.)	Aminoácido ou Ácido Aminado (n.)	Molécula que possui um radical carboxílico (-COOH) e um radical amina (-NH ₂).
<i>Anaemia</i> (n.)	Anemia (n.)	Doença caracterizada por valores de hemoglobina ou de eritrócitos inferiores aos normais.
<i>Asthenia</i> (n.)	Astenia (n.)	Perda da força física ou da resistência orgânica.

C

<i>C-Terminal</i> (n.)	Terminal-C ou Terminal-Carboxílico (n.)	A extremidade esquerda da cadeia polipeptídica.
<i>Carrier</i> (n.)	Portador (n.)	Indivíduo com um gene mutado recessivo, que não sofre da doença provocada por mutação nesse gene, mas que pode actuar como propagador da doença à sua descendência.
<i>Chelate (To)</i> (v.)	Quelar (v.)	Provocar a quelação.

<i>Chelating Agent</i> (n.)	Agente Quelante (n.)	Substância capaz de se fixar a outra para formar um composto químico conhecido como quelato.
<i>Chelation</i> (n.)	Quelação (n.)	1.Nome atribuído ao processo através do qual o agente quelante se fixa a outra substância para formar o quelato; 2.Emprego do(s) agente(s) quelante(s) no tratamento de certas doenças.
<i>Chorionic Plate</i> (n.)	Vilosidades Coriônicas (n.)	Pequenas estruturas da placenta que funcionam como vasos sanguíneos e que contêm células do feto em desenvolvimento.
<i>Chromosome</i> (n.)	Cromossoma (n.)	Estrutura nuclear condensada composta por moléculas de ADN e proteínas histônicas.
<i>Codon</i> (n.)	Codão (n.)	Unidade genética constituída por uma sequência de três nucleótidos que codifica um determinado aminoácido ou significa o fim da síntese proteica.
<i>Compound Heterozygote</i> (n.)	Heterozigoto Composto (n.)	Diz-se do indivíduo que possui duas mutações em cada um dos alelos que constituem determinado gene.
<i>Congenital Disease</i> (n.)	Doença Congênita (n.)	Designa as perturbações que se encontram presentes desde o nascimento, nem sempre de origem genética.
<i>Control Group</i> (n.)	Grupo de Controlo (n.)	Grupo que, num plano experimental, é alvo de pré-teste e de pós-teste, mas não de tratamento ou de intervenção.
<i>Crossing Over</i> (n.)	Recombinação (n.)	Fenómeno durante o qual cromossomas homólogos se aproximam e trocam fragmentos homólogos de genes.
<i>Cytosine</i> (n.)	Citosina (n.)	Uma das quatro bases azotadas que compõem o ADN.
D		
<i>Deletion</i> (n.)	Deleção (n.)	Tipo de mutação caracterizado pela perda de um segmento génico, com possíveis consequências danosas na síntese proteica.

Denaturation (n.)	Desnaturação (n.)	Alteração ou perda das propriedades físicas e químicas.
Desferrioxamine (n.)	Desferroxamina (n.)	É um princípio activo, produzido pela bactéria <i>Streptomyces pilosus</i> , que actua como agente quelante do ferro e do alumínio.
Diploid (adj.)	Diplóide (adj.)	Núcleo, célula ou organismo que possui duas séries de cromossomas.
Dominant (adj.)	Dominante (adj.)	Diz-se do alelo responsável pelo fenótipo de uma perturbação genética em heterozigotos. Se os alelos forem simultaneamente responsáveis, fala-se em co-dominância.
Dyserythropoiesis (n.)	Diseritropoiese (n.)	Processo de formação de eritrócitos defeituosos.

E

Electrophoresis (n.)	Electroforese (n.)	Técnica laboratorial que permite separar as diferentes componentes de uma solução por meio de um campo magnético. Tipos de electroforese: em papel de filtro, em gel de agarose, em gel de amido, em gel de poliacrilamida, em acetato de celulose, desnaturante e capilar.
Erythropoiesis (n.)	Eritropoiese (n.)	Processo de formação dos eritrócitos.
Exon (n.)	Exão (n.)	Região codificante do ADN de um gene.
Expressivity (n.)	Expressividade (n.)	Descreve a variabilidade das manifestações fenotípicas entre indivíduos portadores do mesmo defeito genético.

F

Fusion Gene (n.)	Gene Recombinante (n.)	Gene híbrido resultante da combinação de genes provenientes de fontes diferentes na mesma molécula de ADN. Cf. Recombinant DNA Technology/ Tecnologia de ADN Recombinante
-------------------------	------------------------	---

G		
Gene (n.)	Gene (n.)	Segmento de ADN situado no cromossoma que codifica a síntese de uma proteína.
Gene Cloning (n.)	Clonagem Génica (n.)	Técnica de manipulação génica, usada para identificar, copiar e multiplicar um determinado gene no interior de um organismo.
Gene Expression (n.)	Expressão Génica (n.)	Processo bioquímico caracterizado pela “leitura” da informação hereditária contida nos genes que conduz à produção das moléculas essenciais ao funcionamento celular, nomeadamente proteínas.
Gene Mapping (n.)	Mapeamento Génico (n.)	Representação da localização morfológica dos genes nos cromossomas.
Gene Sequencing (n.)	Sequenciação Génica (n.)	Ordenação precisa de cada um dos nucleótidos sucessivos das moléculas de ADN que constituem os genes de um organismo.
Genetic Disease (n.)	Doença Genética (n.)	Doença resultante de defeito genético, isto é, de gene(s) portador(es) de mutações, que se pode manifestar em qualquer altura da vida humana.
Genome (n.)	Genoma (n.)	O património genético de um dado organismo.
Genotype (n.)	Genótipo (n.)	Constituição hereditária de um indivíduo ou organismo, formada por todos os genes existentes nas suas células.
Guanine (n.)	Guanina (n.)	Uma das quatro bases azotadas que compõem o ADN.
H		
Haem (n.)	Grupo Heme (n.)	Grupo prostético que permite que a hemoglobina se ligue ao oxigénio e que lhe confere a sua cor característica.

<i>Haemoglobin (n.)</i>	Hemoglobina (n.)	Pigmento vermelho localizado no citoplasma dos eritrócitos que é responsável pelo transporte e pela fixação do oxigénio.
<i>Haemoglobin A (n.)</i>	Hemoglobina A (n.)	Hemoglobina composta por duas cadeias- α e duas cadeias- β . É a hemoglobina mais comum.
<i>Haemoglobin A₂ (n.)</i>	Hemoglobina A ₂ (n.)	Variante da hemoglobina A composta por duas cadeias- α e duas cadeias- δ . Surge associada à talassémia- β .
<i>Haemoglobin C (n.)</i>	Hemoglobina C (n.)	Hemoglobina anormal derivada da substituição de um resíduo da lisina por um resíduo de glutamina na posição 6 da cadeia- β . Pode originar anemia hemolítica.
<i>Haemoglobin de Bart (n.)</i>	Hemoglobina de Bart (n.)	Hemoglobina composta por quatro cadeias- γ . Por impedir a distribuição do oxigénio, resulta em doenças normalmente fatais, como a hidròpsia fetal.
<i>Haemoglobin E (n.)</i>	Hemoglobina E (n.)	Hemoglobina anormal caracterizada por uma mutação pontual na cadeia- β , responsável por estados de anemia hemolítica e esplenomegalia.
<i>Haemoglobin F (n.)</i>	Hemoglobina F ou Hemoglobina Fetal (n.)	Hemoglobina presente no feto e durante os primeiros meses de vida do bebé, que é substituída por hemoglobina adulta por volta da 20 ^a semana de vida.
<i>Haemoglobin H (n.)</i>	Hemoglobina H (n.)	Hemoglobina composta por quatro cadeias- β , associada à doença da Hb H, uma variante da talassémia- α .
<i>Haemoglobin Hopkins 2 (n.)</i>	Hemoglobina Hopkins 2 (n.)	Hemoglobina composta por duas cadeias- β anormais.
<i>Haemoglobin Lepore (n.)</i>	Hemoglobina Lepore (n.)	Hemoglobina composta por duas cadeias- α normais e por uma fusão de cadeias- $\delta\beta$. Coincide, normalmente, com estados assintomáticos.
<i>Haemoglobin S (n.)</i>	Hemoglobina S (n.)	Hemoglobina anormal associada às perturbações drepanocíticas.

<i>Haemopoiesis</i> (n.)	Hematopoiese ou Hemopoiese (n.)	Processo de formação das células sanguíneas.
<i>Haemochromatosis</i> (n.)	Hemocromatose (n.)	Doença hereditária ou secundária (quando provocada por outra doença) caracterizada pela absorção excessiva de ferro.
<i>Haemoglobinopathies</i> (n.)	Hemoglobinopatias (n.)	Conjunto das doenças provocadas por defeitos na proteína denominada hemoglobina, presente nos eritrócitos.
<i>Haemolysis</i> (n.)	Hemólise ou Hematólise (n.)	Destruição excessiva dos eritrócitos, com libertação de hemoglobina.
<i>Haemolytic Anaemia</i> (n.)	Anemia Hemolítica (n.)	Anemia devido a hemólise.
<i>Haploid</i> (adj.)	Haplóide (adj.)	Núcleo, célula ou organismo que possui apenas uma série de <i>n</i> cromossomas.
<i>Haplotype</i> (n.)	Haplótipo (n.)	O estado de um grupo de genes ou alelos presentes em determinado cromossoma.
<i>Hereditary Persistence of Fetal Haemoglobin</i> (n.)	Persistência Hereditária da Hemoglobina Fetal (n.)	Perturbação hereditária caracterizada pela continuação da produção de hemoglobina fetal, a hemoglobina F, na vida adulta.
<i>Hereditary Spherocytosis</i> (n.)	Esferocitose Hereditária (n.)	Perturbação hereditária caracterizada por eritrócitos em forma de esfera.
<i>Heterozygote</i> (n.)	Heterozigoto (n.)	Diz-se do indivíduo que possui um alelo génico mutado e outro normal.
<i>Heterozygous</i> (adj.)	Heterozigótico (adj.)	Qualidade referente a heterozigoto.
<i>Homozygote</i> (n.)	Homozigoto (n.)	Diz-se do indivíduo que possui dois alelos génicos mutados.
<i>Homozygous</i> (adj.)	Homozigótico (adj.)	Qualidade referente a homozigoto.
<i>Hydrops Fetalis</i> (n.)	Hidrópsia Fetal (n.)	Acumulação de líquido extracelular no feto.
<i>Hypersplenism</i> (n.)	Hiperesplenismo (n.)	Estado de hiperfunção do baço em que são eliminadas demasiadas células sanguíneas da circulação, o que conduz

ao aumento do volume do baço.

<i>Hypochromic Red Blood Cell</i> (n.)	Eritrócito Hipocrómico (n.)	Eritrócito que contém uma quantidade de hemoglobina inferior ao normal, o que lhe confere uma coloração mais pálida.
---	-----------------------------	--

<i>Hypoxia</i> (n.)	Hipóxia (n.)	Diminuição da quantidade de oxigénio que chega aos tecidos.
----------------------------	--------------	---

I

<i>Inclusion Bodies</i> (n.)	Corpos de Inclusão (n.)	Massa circunscrita de materiais estranhos ou metabolicamente inactivos dentro do núcleo da célula.
-------------------------------------	-------------------------	--

<i>Inheritance</i> (n.)	Hereditariedade (n.)	Transmissão dos caracteres normais ou patológicos ao longo das gerações.
--------------------------------	----------------------	--

<i>Insertion</i> (n.)	Inserção (n.)	Tipo de mutação que consiste na adição de um ou mais nucleótidos.
------------------------------	---------------	---

<i>Intron</i> (n.)	Intrão (n.)	Região não codificante do ADN de um gene.
---------------------------	-------------	---

<i>Iron-Deficiency Anaemia</i> (n.)	Anemia Ferropriva, Ferropénica ou Sideropénica (n.)	Anemia caracterizada por um défice de ferro, resultante da perda de grandes quantidades de eritrócitos (hemorragia) ou de uma dieta pobre em ferro.
--	---	---

<i>In vitro</i> (loc. lat.)	<i>In vitro</i> (loc. lat.)	Técnica laboratorial que permite a multiplicação artificial de células e de tecidos fora de um organismo vivo.
------------------------------------	-----------------------------	--

<i>In vivo</i> (loc. lat.)	<i>In vivo</i> (loc. lat.)	Técnica laboratorial que permite a experimentação no interior de um organismo vivo.
-----------------------------------	----------------------------	---

L

<i>Leptocytosis</i> (n.)	Leptocitose (n.)	Nome atribuído à anemia das células em alvo.
---------------------------------	------------------	--

<i>Linkage</i> (n.)	Ligação (n.)	Termo que designa a presença de múltiplos genes num mesmo cromossoma, que se transmitem em bloco e não independentemente.
----------------------------	--------------	---

<i>Linked Genes</i> (n.)	Genes Ligados (n.)	Os genes que estão presentes num mesmo cromossoma, que se transmitem
---------------------------------	--------------------	--

em bloco e não independentemente.

Locus (n.)	Locus (n.)	Local específico de um cromossoma onde está localizado o gene. Obs.: O plural de <i>locus</i> é <i>loci</i> .
Lysate (n.)	Lisado (n.)	Produto resultante da dissolução de tecidos e moléculas orgânicas pela acção de agentes físicos, químicos ou biológicos (lise).
M		
Macrocyte (n.)	Macrócito (n.)	Eritrócito com um diâmetro superior à média.
Malnutrition (n.)	Malnutrição (n.)	Estado resultante da ingestão insuficiente (desnutrição) ou de um consumo excessivo (hipernutrição) de nutrientes essenciais.
Mendel (n.)	Mendel (n.)	Johann Gregor Mendel (Heinzedorf, Silésia, 1822 – Brünn, 1884) é considerado o “pai” da Genética.
Microcyte (n.)	Micrócito (n.)	Eritrócito com um diâmetro inferior à média.
Microcytemia (n.)	Microcitose (n.)	1. Anemia caracterizada pela presença de micrócitos no sangue. Obs. Em países como a Espanha, a Itália e o Brasil, a forma “ <i>microcitemia</i> ” é utilizada como equivalente de <i>talassémia menor</i> . Não registámos nenhuma ocorrência em textos de língua portuguesa na variedade europeia, concluindo que esta forma não constitui um termo científico válido em Portugal. Compreenda-se, no entanto, que no texto traduzido é este o sentido do termo original.
Microcytic Anaemia (n.)	Anemia Microcítica (n.)	Anemia acompanhada de uma redução do tamanho dos eritrócitos.
Microdrepanocytic Disease (n.)	Microdrepanocitose (n.)	O mesmo que talassémia drepanocítica e talassémia associada à hemoglobina S.

Obs. Em desuso.

<i>Mutante Gene</i> (n.)	Gene Mutado (n.)	Gene que sofreu mutação.
---------------------------------	------------------	--------------------------

<i>Mutation</i> (n.)	Mutação (n.)	Alteração no material genético passível de afectar vários níveis na sua estrutura.
-----------------------------	--------------	--

N

<i>N-Terminal</i> (n.)	Terminal-N (n.) ou Terminal-Amina (n.)	A extremidade direita da cadeia polipeptídica.
-------------------------------	--	--

<i>Nonsense Mutation</i> (n.)	Mutação Truncante (n.)	Substituição precoce de uma base nucleótida do ADN por um codão de terminação que origina uma proteína truncada, não-funcional.
--------------------------------------	------------------------	---

<i>Nucleotide</i> (n.)	Nucleótido ou Ácido Nucleico (n.)	Macromolécula composta por uma pentose, por uma base azotada e por um ácido fosfórico.
-------------------------------	-----------------------------------	--

O

<i>Operon</i> (n.)	Operão (n.)	Conjunto de genes expressos num único ARN mensageiro, que engloba o gene promotor, o gene operador e genes estruturais.
---------------------------	-------------	---

<i>Osmotic Fragility</i> (n.)	Fragilidade Osmótica (n.)	V. Osmotic Pressure/Pressão Osmótica.
--------------------------------------	---------------------------	---------------------------------------

<i>Osmotic Resistance</i> (n.)	Resistência Osmótica (n.)	V. Osmotic Pressure/Pressão Osmótica.
---------------------------------------	---------------------------	---------------------------------------

<i>Osmotic Pressure</i> (n.)	Pressão Osmótica (n.)	Pressão exercida pela força de atracção molecular durante a passagem das moléculas de água de uma solução hipotónica – de concentração mais baixa – e/ou de uma concentração hipertónica – mais concentrada – pela membrana celular.
-------------------------------------	-----------------------	--

P

<i>Penetrance</i> (n.)	Penetrância (n.)	Percentagem que expressa a probabilidade que um gene anormal tem de exercer um dos seus efeitos fenotípicos no indivíduo que o herdou.
-------------------------------	------------------	--

<i>Polypeptide Chain</i> (n.)	Cadeia Polipeptídica (n.)	Cadeia constituída por mais de 20 aminoácidos.
<i>Phenotype</i> (n.)	Fenótipo (n.)	Conjunto das características observáveis de um indivíduo ou organismo.
<i>Phenotypic Diversity</i> (n.)	Variabilidade, Diversidade ou Variação Fenotípica (n.)	Conjunto das variações do fenótipo observadas entre os indivíduos de uma mesma população em relação a um ou mais caracteres.
<i>Pica</i> (n.)	Alotriofagia (n.)	Alteração do apetite caracterizada pela tendência para certas substâncias não-alimentares (como, por exemplo, carvão, terra, esponja...).
<i>Point mutation</i> (n.)	Mutação pontual (n.)	Substituição de uma única base nucleótida por outra.
<i>Polymerase Chain Reaction</i> (n.)	Reacção em Cadeia da Polimerase ou Reacção de Polimerização em Cadeia (n.)	Método de amplificação génica <i>in vitro</i> que permite copiar em larga escala uma sequência mínima de ADN ou de ARN.
<i>Porotic hyperostosis</i> (n.)	Hiperostóse Porótica (n.)	Indicador de <i>stress</i> responsável por estados de desequilíbrio metabólico (subnutrição e/ou doença).
<i>Precipitation</i> (n.)	Precipitação (n.)	Reacção química da qual resulta um produto (precipitado) separado do líquido onde se encontrava dissolvido.
<i>Product</i> (n.)	Produto (n.)	O produto génico é o material resultante da expressão de um gene.
<i>Protein</i> (n.)	Proteína (n.)	Macromolécula formada por cadeias polipeptídicas.
<i>Protein Synthesis</i> (n.)	Síntese Proteica (n.)	Processo bioquímico rápido e complexo através do qual as células formam as cadeias de aminoácidos que, por sua vez, formam as proteínas.
<i>Proteolysis</i> (n.)	Proteólise (n.)	Processo de degradação das proteínas por enzimas proteolíticas (também designadas por protéases ou proteínases), que decompõem as proteínas em péptidos e os péptidos em aminoácidos.

R

<i>Recessive</i> (adj.)	Recessivo (adj.)	Diz-se do alelo silencioso presente numa perturbação genética.
<i>Recombinant DNA</i> (n.)	ADN Recombinante (n.)	Sequência de ADN artificial.
<i>Recombinant DNA Technology</i> (n.)	Tecnologia de ADN Recombinante (n.)	Combinação de diferentes sequências de ADN.
<i>Red Cell</i> (n.)	Eritrócito, Glóbulo Vermelho ou Hemácia (n.)	Célula sanguínea que contém a hemoglobina.
<i>Restriction Enzyme</i> (n.)	Enzimas de Restrição (n.)	Enzimas que cortam o ADN em sequências de nucleótidos específicas.
<i>Restriction-Fragment-Length Polymorphism</i> (n.)	Polimorfismo do Comprimento dos Fragmentos de Restrição (n.)	1.Características das moléculas de ADN que permite distingui-las umas das outras; 2.Técnica laboratorial baseada no corte do ADN pelas enzimas de restrição e na separação dos fragmentos através de electroforese que permite analisar as diferenças existentes ao nível das sequências de ADN.
<i>Reticulocytes</i> (n.)	Reticulócitos (n.)	Eritrócitos imaturos.
<i>Reverse Transcriptase</i> (n.)	Transcriptase Reversa (n.)	Enzima que realiza a transcrição inversa, isto é, permite transcrever moléculas de ARN em ADN.
<i>Ribosome</i> (n.)	Ribossoma (n.)	Organito granular presente nas células, composto por proteínas e por ácido ribonucleico ribossómico (ARNr) e que desempenha um papel determinante na síntese proteica.

S

<i>Segregation</i> (n.)	Segregação (n.)	Termo que designa a separação dos factores hereditários (alelos) de acordo com a lei de Mendel.
<i>Sickle-Cell</i> (n.)	Drepanócito ou Célula Falciforme (n.)	Eritrócito deformado devido à redução da quantidade de oxigénio na célula, adquirindo o aspecto de uma foice.

<i>Sickle-Cell Anaemia</i> (n.)	Drepanocitose ou Anemia das Células Falciformes (n.)	Doença hereditária caracterizada por eritrócitos em forma de foice e por uma anemia hemolítica crónica.
<i>Sickle-Cell Thalassaemia</i> (n.)	Talassémia Drepanocítica (n.)	Forma de talassémia- β associada a níveis elevados de hemoglobina S anormal.
<i>Sideramine</i> (n.)	Siderémia (n.)	Teste laboratorial que permite medir a quantidade de ferro no sangue.
<i>Silent Carrier</i> (n.)	Portador Silencioso (n.)	Diz-se do indivíduo heterozigótico para as mutações associadas à talassémia que é clínica e hematologicamente normal.
<i>Single-Gene Disorder</i> (n.)	Perturbação Monogénica (n.)	Doença cujo defeito reside em apenas um gene.
<i>Splenectomy</i> (n.)	Esplenectomia (n.)	Intervenção cirúrgica que consiste na extracção do baço.
<i>Splenomegaly</i> (n.)	Esplenomegalia (n.)	Hipertrofia do baço.
<i>Splicing</i> (n.)	Processamento de Junção de Exões (n.)	Processo que consiste na junção dos exões através da excisão dos intrões.
T		
<i>Target Cell</i> (n.)	Célula em Alvo (n.)	Eritrócito caracterizado pela distribuição da hemoglobina num anel periférico, com uma zona densa central, adquirindo o aspecto de um alvo.
<i>Termination Codon</i> (n.)	Codão de Terminação (n.)	Designação de qualquer um dos três tripletos UAA, UAG e UGA que não codificam aminoácidos e representam sinais de fim de síntese.
<i>Tetramer</i> (n.)	Tetrâmero (n.)	Um tetrâmero é uma proteína com quatro subunidades. Existem homotetrâmeros (todas as subunidades são idênticas) e heterotetrâmeros (cada subunidade é diferente).
<i>Thalassaemia</i> (n.)	Talassémia (n.)	Família de perturbações genéticas hereditárias causadas pela falta de equilíbrio na produção de uma das quatro cadeias de aminoácidos que compõem a hemoglobina. As talassémias classificam-se de acordo com a cadeia de

		aminoácidos que é afectada e consoante o número de genes defeituosos.
<i>Thalassaemia Intermedia</i> (n.)	Talassémia intermédia (n.)	Termo que designa formas de talassémia que, embora não tão graves como as formas maiores, aparecem associadas a um grau de anemia mais grave do que aquele encontrado no traço.
<i>Thalassaemia major</i> (n.)	Talassémia maior (n.)	Termo que designa uma forma de talassémia em que o indivíduo possui dois genes defeituosos.
<i>Thalassaemia minor</i> (n.)	Talassémia menor (n.)	Termo que designa uma forma de talassémia em que o indivíduo possui um gene defeituoso.
<i>Thimine</i> (n.)	Timina (n.)	Uma das quatro bases azotadas que compõem o ADN.
<i>Translation</i> (n.)	Tradução (n.)	Processo de conversão de uma molécula ou sequência nucleótida numa determinada proteína.
<i>Treated Group</i> (n.)	Grupo Experimental (n.)	Grupo que, num plano experimental, é testado antes e depois de sofrer um tratamento ou uma intervenção.

LISTA DE FORMAS ABREVIADAS

INGLÊS	PORTUGUÊS	DEFINIÇÃO
CM <u>C</u>arbo<u>s</u>cymethyl	CM <u>C</u>arboxim<u>e</u>til	Gel sintético derivado da celulose.
DNA <u>D</u>eoxyribo<u>n</u>ucleic acid	ADN <u>Á</u>cido <u>d</u>esoxirribo<u>n</u>ucleico	Macromolécula que contém a informação hereditária dos organismos vivos. É composta por uma série de nucleótidos, que, por sua vez, são constituídos por uma base azotada, por um açúcar (desoxirribose) e por um ácido fosfórico.
cDNA <u>c</u>omplementary <u>D</u>eoxyribo<u>n</u>ucleic acid	ADNc <u>Á</u>cido <u>d</u>esoxirribo<u>n</u>ucleico complementar	Molécula de ADN artificial, sintetizada a partir de uma molécula de ARN mensageiro graças a reacção da enzima transcriptase reversa, que representa a parte codificante do genoma transcrito no mesmo ARN mensageiro.
Hb <u>H</u>æmoglobin	Hb <u>H</u>emoglobina	Pigmento vermelho localizado no citoplasma dos eritrócitos, que é responsável pelo transporte e pela fixação do oxigénio.
HPFH <u>H</u>ereditary persistence of fetal <u>h</u>æmoglobin	Persistência hereditária da hemoglobina fetal	Perturbação hereditária caracterizada pela continuação da produção de hemoglobina fetal, a hemoglobina F, na vida adulta.
IVS <u>I</u>nter<u>v</u>ening <u>s</u>equ<u>e</u>nce	Sequência interveniente	Intrão: região não codificante do ADN de um gene.
PCR <u>P</u>olymerase <u>c</u>hain <u>r</u>eaction	Reacção em cadeia da polimerase	Método de amplificação génica <i>in vitro</i> que permite copiar em larga escala uma sequência mínima de ADN ou de ARN.

RFLP⁴⁰		
<u>R</u>estriction- <u>f</u>ragment-<u>l</u>ength <u>p</u>olymorphism	Polimorfismo do comprimento dos fragmentos de restrição	1.Características das moléculas de ADN que permite distingui-las umas das outras; 2.Técnica laboratorial baseada no corte do ADN pelas enzimas de restrição e na separação dos fragmentos através de electroforese que permite analisar as diferenças existentes ao nível das sequências de ADN.
RNA	ARN	
<u>R</u>ibonucleic acid	<u>Á</u>cido <u>r</u>ibonucleico	Macromolécula responsável pela síntese proteica. É formada por uma única cadeia de nucleótidos, constituídos por uma base azotada, por um açúcar (ribose) e por um ácido fosfórico.
mRNA	ARNm	
<u>m</u>essenger <u>R</u>ibonucleic acid	<u>Á</u>cido <u>r</u>ibonucleico <u>m</u>ensageiro	É a “cópia” de um segmento de ADN correspondente a um ou mais genes, obtida através do processo de transcrição e utilizada na síntese proteica.
tRNA	ARNt	
<u>t</u>ransfer <u>R</u>ibonucleic acid	<u>Á</u>cido <u>r</u>ibonucleico de <u>t</u>ransferência	Molécula de ARN, obtida através do processo de transcrição, que transporta os aminoácidos para os ribossomas.
tap		
<u>T</u>ransporter associated with <u>a</u>ntigen processing	Transportador associado ao processamento de antigénios	

⁴⁰ Deve ler-se *rif lip*.