



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA  
FACULDADE DE CEILÂNDIA  
CURSO DE FARMÁCIA**

**GABRIELA FONSECA NEVES**

**POLIMORFISMO GENÉTICO DA INTERLEUCINA 18 ASSOCIADO AO ACIDENTE  
VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO E AO ANEURISMA  
INTRACEREBRAL.**

**CEILÂNDIA, DF  
2014**

GABRIELA FONSECA NEVES

**POLIMORFISMO GENÉTICO DA INTERLEUCINA 18 ASSOCIADO AO ACIDENTE  
VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO E AO ANEURISMA  
INTRACEREBRAL.**

Monografia de Conclusão de Curso apresentada  
como requisito parcial para obtenção do grau de  
Farmacêutico, na Universidade de Brasília,  
Faculdade de Ceilândia.

**Orientador: Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva**

CEILÂNDIA, DF

2014

GABRIELA FONSECA NEVES

**POLIMORFISMO GENÉTICO DA INTERLEUCINA 18 ASSOCIADO AO ACIDENTE  
VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO E AO ANEURISMA  
INTRACEREBRAL.**



---

Orientador: Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva  
(FCE/ Universidade de Brasília)

CEILÂNDIA, DF

2014

## RESUMO

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma doença grave e freqüente em serviços hospitalares. Sua ocorrência está relacionada a fatores de risco tanto modificáveis quanto não modificáveis, onde os principais são hipertensão e a idade, respectivamente estes se devem a rupturas de vasos e/ ou a interrupção do fluxo sanguíneo por embolia ou trombos. Neste contexto, com a finalidade de descobrir novas origens da doença, principalmente em relação a genética humana, estudos sobre polimorfismos são realizados, pois os mesmos são utilizados como marcadores para localizar genes associados a doenças em estudos genéticos populacionais. Portanto, o presente trabalho objetiva avaliar a associação do polimorfismo -607 C/A da interleucina-18 ao AVE hemorrágico e ao aneurisma intracerebral, Para isto, 26 indivíduos controle, e 26 indivíduos caso (portadores de AVE e/ou aneurisma intracerebral) foram recrutados, e contribuíram com amostras de sangue, além de informações clínicas, tais como idade, glicemia, sexo, presença de hipertensão, diabetes, tabagismo, etilismo, glicemia, creatinina e número de plaquetas. As amostras biológicas foram processadas (extração de DNA) e uma PCR, seguida de perfil de restrição enzimático foi executada, para estudo do polimorfismo. Verificou-se que a distribuição do polimorfismo genético na região promotora do gene IL-18 em sujeitos com ao AVEH e aneurisma intracerebral, comparados com o grupo controle não diferenciava estatisticamente. Porém, quanto aos aspectos clínicos, havia diferença na presença de hipertensão arterial (quando os casos são comparados com os controles) e creatinina (observando apenas o grupo caso, os pacientes portadores de aneurisma cerebral tiveram níveis séricos de creatinina aumentada.

**Palavras chave:** polimorfismo; interleucina - 18; citocinas; acidente vascular encefálico; aneurisma.

## ABSTRACT

Stroke is a serious and common disease in hospital services. Its occurrence is related to risk factors both modifiable and non-modifiable, which are the main hypertension and age, respectively these are due to rupture of blood vessels and / or interruption of the blood flow by embolism or thrombus. In this context, in order to discover new sources of disease, especially in relation to human genetics, studies of polymorphisms are made, as they are used as markers to locate genes associated with diseases in population genetic studies. Therefore, this study aims to evaluate the association of the polymorphism -607 C / A of interleukin - 18 in hemorrhagic stroke and intracerebral aneurysm. To this, 26 control subjects and 26 case subjects (patients with stroke and / or intracerebral aneurysm ) were recruited and contributed blood samples , and clinical information such as age , blood glucose , sex, presence of hypertension , diabetes, smoking, alcohol consumption , blood glucose, creatinine and platelet count. Biological samples (DNA extraction) and a PCR followed by restriction enzyme profile was performed to study the polymorphism were processed. It was found that the distribution of the genetic polymorphism in the promoter region of the IL-18 gene in subjects with the Aveh and intracerebral aneurysms, compared with the control group differed statistically not. But as for the clinical aspects, there was a difference in the presence of hypertension (when cases are compared with controls) and creatinine (observing only the case group, patients with cerebral aneurysm had increased serum creatinine).

**Keywords:** Polymorphism; interleukin-18; cytokines; stroke, cerebral aneurysm

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

A - Adenina

AVE- Acidente Vascular Encefálico

bp - Pares de bases

C - Citosina

(C/T) - Troca de uma citosina por uma timina

DNA - Ácido desoxirribonucléico

EPR - Epitélio Pigmentar da Retina

G - Guanina

(C/A) - Troca de uma citosina por uma adenina

HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica

HLA - Antígeno Leucocitário Humano

ICAM-1 - Molécula de adesão intercelular-1

IL-1 - Interleucina 1

IL-1 $\alpha$  - Interleucina 1 alfa

IL1A - gene produtor da interleucina 1 alfa

IL-1 $\beta$  - Interleucina 1 beta

IL-1 $\beta$  - Interleucina 1 beta

IL1B - gene produtor da interleucina 1 beta

IL-2 - Interleucina 2

IL-4 - Interleucina 4

IL-5 - Interleucina 5

IL-6 - Interleucina 6

IL-8 - Interleucina 8

IL-10 - Interleucina 10

IL-12 - Interleucina 12

IL-18 - Interleucina 18

IFN- $\gamma$  - Interferon-gamma

mg - Miligrama

mL - Mililitro

MHC - Complexo Maior de Histocompatibilidade

mm – Milímetro

mM - Milimolar

$\mu$ l - Microlitro

P - p-valor

PCR - Reação em cadeia da polimerase

pH - Potencial de hidrogenização

pmol - picomoles

RFLP - polimorfismo de tamanho de fragmentos de restrição

T - Timina

Taq - *Thermus aquaticus* DNA polimerase.

Taq I - Enzima de restrição

TE - Tris EDTA

TNF- $\alpha$  - Fator de necrose tumoral alfa

TNF- $\alpha$  - gene produtor do fator de necrose tumoral alfa

Tris - Tris-hidroximetilaminometano

## SUMÁRIO

|       |  |    |
|-------|--|----|
| 1     | INTRODUÇÃO COM REVISÃO BIBLIOGRÁFICA .....                                 | 1  |
| 1.1   | RESPOSTA IMUNOLÓGICA.....  | 1  |
| 1.2   | CITOCINAS.....   | 4  |
| 1.2.1 | Interleucina- 18 (IL-18) .....   | 7  |
| 1.2.2 | Citocinas relacionadas à IL-18 .....                                       | 9  |
| 1.3   | POLIMORFISMO E GENE DA IL-18.....  | 11 |
| 1.3.1 | Origem dos polimorfismos .....   | 11 |
| 1.3.2 | IL-18: polimorfismos e conseqüências.....                                  | 14 |
| 1.4   | ACIDENTE VASCULAR .....  | 16 |
| 1.4.1 | Polimorfismos da IL-18 e distúrbios circulatórios .....                    | 21 |
| 2     | JUSTIFICATIVA.....   | 23 |
| 3     | OBJETIVOS .....  | 24 |
| 4     | METODOLOGIA .....  | 25 |
| 4.1   | Aprovação em comitê de ética de pesquisa e ficha de avaliação clínica..... | 25 |
| 4.2   | Coleta de material para análise de Patologia Molecular clínica.....        | 28 |
| 4.3   | Participantes da pesquisa .....  | 28 |
| 4.4   | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido .....                           | 29 |
| 4.5   | Termo de Guarda de Material Biológico .....                                | 29 |
| 4.6   | Procedimentos técnicos e laboratoriais .....                               | 30 |
| 4.6.1 | Extração de DNA.....   | 30 |
| 4.6.2 | PCR (Reação em cadeia da Polimerase) Qualitativo.....                      | 30 |
| 4.6.3 | Digestão enzimática.....   | 31 |

---



|       |   |    |
|-------|---|----|
| 4.7   | Análise estatística.....  | 32 |
| 4.7.1 | Estimativa das frequências genótípicas.....                                 | 32 |
| 4.7.2 | Análise dos dados dos sujeitos de pesquisa. ....                            | 32 |
| 5     | RESULTADOS.....   | 34 |
| 5.1   | Características dos sujeitos.....   | 34 |
| 5.2   | Análise do polimorfismo -607 C/A na região promotora do gene da IL-18 ..... | 40 |
| 6     | DISCUSSÃO .....   | 41 |
| 7     | CONCLUSÃO .....   | 44 |
| 8     | REFERÊNCIAS .....   | 45 |
|       | ANEXOS.....   | 66 |

---

## 1 INTRODUÇÃO COM REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### 1.1 RESPOSTA IMUNOLÓGICA

Em uma resposta imune efetiva é preciso o envolvimento dos dois sistemas de imunidade: a imunidade inata e a imunidade adaptativa. Como primeira linha de defesa do organismo humano, há a participação de células como neutrófilos, macrófagos, monócitos, células *natural killer* e células dendríticas (Slack, Hapfelmeier *et al.*, 2009). Estas células desempenham suas funções com a finalidade de eliminar os patógenos direta ou indiretamente por meio do reconhecimento direto padrão, como: Toll-like, DC-sign, dentre outros (Kawai, Akira, 2010), ou pela ativação e direcionamento as respostas imunes adaptativas (Iwasaki, Medzhitov, 2010).

Os neutrófilos são as primeiras células que migram até o local da infecção para fagocitar os agentes infecciosos, entretanto, além do reconhecimento por receptores de superfície, eles possuem duas estratégias antimicrobianas adicionais, a citar: o ataque oxidativo que emprega espécies reativas de oxigênio e/ou de nitrogênio; e o ataque não oxidativo, que emprega a proteína bactericida de aumento da permeabilidade e as enzimas, que são capazes de modificar a estrutura dos microrganismos, eliminando-os (Kumar, Sharma, 2010).

Os macrófagos são células que desempenham diversas funções, aos quais as mais importantes são: o reconhecimento e a apresentação de antígenos, a secreção de citocinas e a morte intracelular de patógenos por meio da atividade citotóxica ativada por citocinas (Varin, Gordon, 2009). Parte dessas funções descritas são explicadas pelas características apresentadas por estas células quando ativadas, que se tornam capazes de expressar moléculas do MHC de classe II (importantes na apresentação de antígenos para as células Th), e também utilizarão altos níveis de sintase do óxido nítrico induzido (NOS *induzível*). Estudos mostram que o óxido nítrico apresenta uma potente atividade antimicrobiana e pode associar-se com o superóxido, produzindo uma substância antimicrobiana muito

---

potente, além de também empregar espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio, como os neutrófilos (Martinez, Helming *et al.*, 2009).

As células *natural killer* (NK) são a primeira linha de defesa contra várias infecções virais. Estes componentes do sistema imune marcam e produzem apoptose das células infectadas ou mantêm a infecção sob controle até que o sistema imune adaptativo seja ativado por meio da produção de citocinas (Interferon  $\gamma$  e o Fator de Necrose Tumoral-  $\alpha$ ), que estimulam a maturação de células dendríticas que são as coordenadoras-chave da imunidade inata e a adaptativa (Vivier, Raulet *et al.*, 2011).

Por outro lado, as células dendríticas são células especializadas em apresentação de antígenos, por meio de moléculas de MHC de classe II, elas ativam células Th; e por moléculas de MHC de classe I, ativam as células Tc; além da existência das moléculas co-estimuladoras, que auxiliam na ativação de células T (Geissmann, Manz *et al.*, 2010).

Os linfócitos são uma linhagem de células que apresentam em sua superfície receptores que reconhecem os antígenos que estão ligados as proteínas de membrana celular (moléculas de MHC) das células apresentadoras de antígenos (Li, Shi *et al.*, 2012). Quando ativadas são induzidas a se proliferar e sua progênie a se diferenciar em células efetoras, das quais fazem parte as células T citotóxicas, derivadas das células T CD8 que provocam apoptose das células-alvo infectadas, e as células Th1 e Th2, derivadas das células T CD4. Esta diferenciação se dá conforme o tipo de patógeno, aos quais estarão localizados no interior de vesículas nos macrófagos e em células dendríticas; este evento estimula a diferenciação em células Th1; e os patógenos extracelulares estimulam as células Th2 (Walsh, Brady *et al.*, 2009; Shi, Vistica *et al.*, 2013).

As células Th1 são responsáveis pelas funções medidas por células, como por exemplo a ativação de linfócitos T citotóxico, de macrófagos; induzem linfócitos B a produzirem IgG (opsonizam patógenos extracelulares facilitando a fagocitose); e está associado a inflamação excessiva. As células Th2 estimulam a ativação e diferenciação dos eosinófilos, além de estimular a diferenciação de plasmócitos, a produção de IgA, IgE, IgM e IgG de fraca opsonização; auxilia nas reações alérgicas. Quanto ao aspecto produção de citocinas, é sabido que o IFN- $\gamma$  e a IL-2 são as citocinas características de células Th1; e as IL-4, IL-5, IL-10 são das células

---

Th2 (Zhu, Jankovic *et al.*, 2012). A figura 1 ilustra a linhagem de células Th1 e Th2 e sua resposta na imunidade, supracitadas, e a figura 2 ilustra as principais citocinas produzidas.

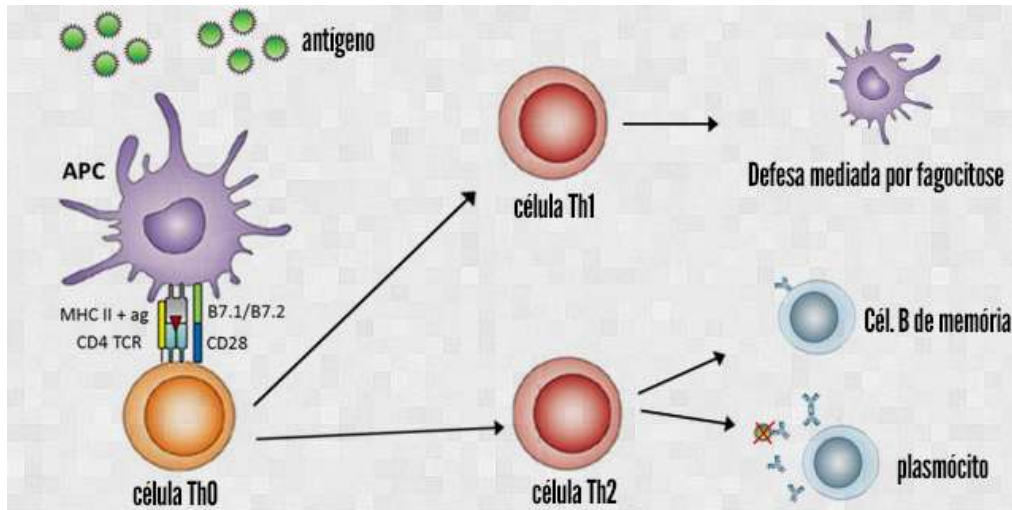


Figura 1: Linhagem de células Th1 e Th2 e sua resposta na imunidade. Fonte: <http://lh3.ggpht.com/-MqRQ1vy3mPM/UZZpVyQNH6I/AAAAAAAAAN4A/xlcqPatw4Qw/Untitled-1%25255B5%25255D.png?imgmax=800>

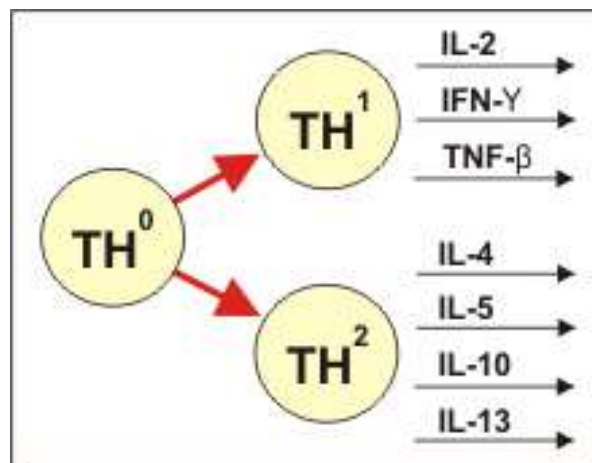


Figura 2. Principais citocinas produzidas pelas células Th1 e Th2. Fonte: [http://www.asma-bronquica.com.br/medical/resposta\\_tardia\\_linfocitos.html](http://www.asma-bronquica.com.br/medical/resposta_tardia_linfocitos.html)

As células T citotóxicas são aquelas que têm capacidade lítica e são críticas no reconhecimento e na eliminação de células próprias alteradas. Elas reconhecem

o antígeno no MHC de classe I e formam conjugados com as células-alvo (Stahli, Ludigs *et al.*, 2012), nesta conjugação há a liberação de perforina responsável pela formação de poros na membrana, possibilitando a entrada de grânulos citotóxicos, como a granzima B, que ativam caspases, via que resulta na morte da célula-alvo (Thuaud, Bernard *et al.*, 2009; Li, Kuan *et al.*, 2012). A figura 3 ilustra os três tipos principais de células T e seus conjuntos distintos de moléculas efetoras.

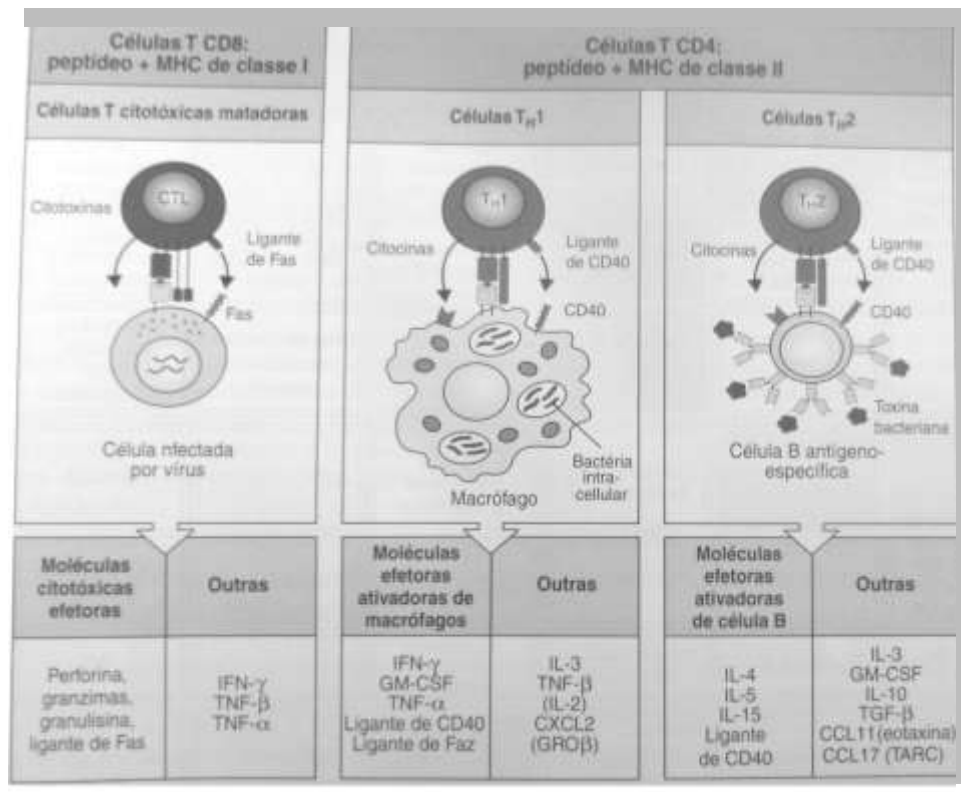


Figura 3. Três tipos principais de células T e seus conjuntos distintos de moléculas efetoras. Fonte: JANEWAY *et al.*, 2007.

## 1.2 CITOCINAS

As citocinas são proteínas regulatórias de baixo peso molecular secretada por células da imunidade natural e adquirida, e medeiam suas funções (Dowlati, Herrmann *et al.*, 2010), além de modular aspectos da inflamação vascular, alterar a proliferação e a diferenciação celular (Curran, Kim *et al.*, 2011; Liao, Lin *et al.*, 2011).

Elas são conhecidas como as moléculas chave da resposta imune (Khaled, Elkord *et al.*, 2012).

Estas biomoléculas ativas são liberadas por vários tipos celulares em resposta a um estímulo ativador e são capazes de induzir respostas por meio da ligação a receptores específicos. Podem atuar de forma autócrina, agindo sobre as próprias células produtoras, ou de forma parácrina, agindo sobre as outras células diferentes das que as produziu. Quando produzidas intensamente, algumas são estáveis para agir de maneira endócrina afetando o comportamento de células distantes (Franczak, Wojciechowicz *et al.*, 2013; Kerr, Harhen *et al.*, 2013). Além disso, elas detêm propriedades de secreção breve e autolimitada, de existência de mecanismos inibidores por *feedback*, de apresentar ações pleiotrópicas, redundantes, sinérgicas, antagonistas e indutoras de cascatas (Arzt, Chesnokova *et al.*, 2009; Maity, Banerjee *et al.*, 2009). A figura 4 ilustra uma visão geral da indução e função das citocinas, e a figura 5, as ações destas biomoléculas.

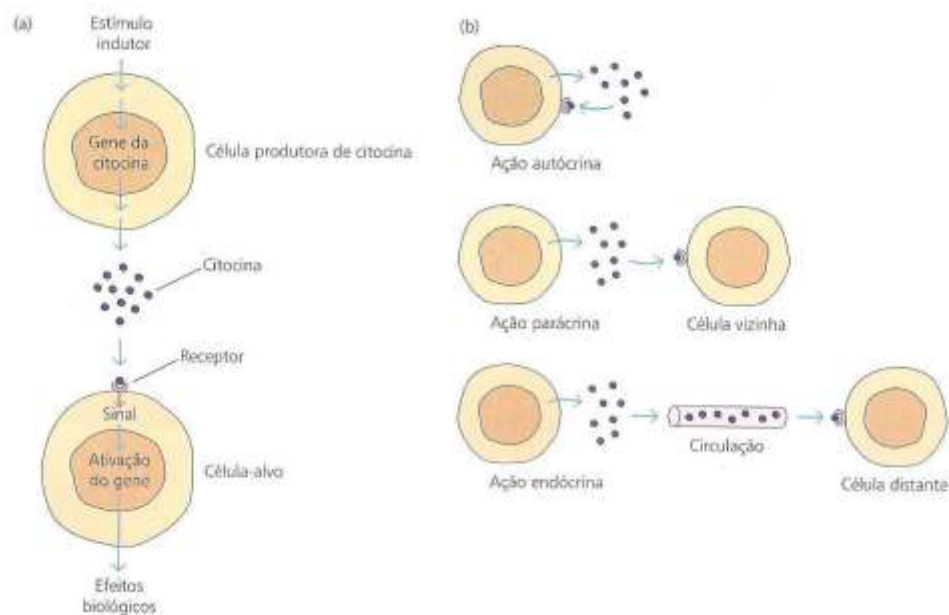
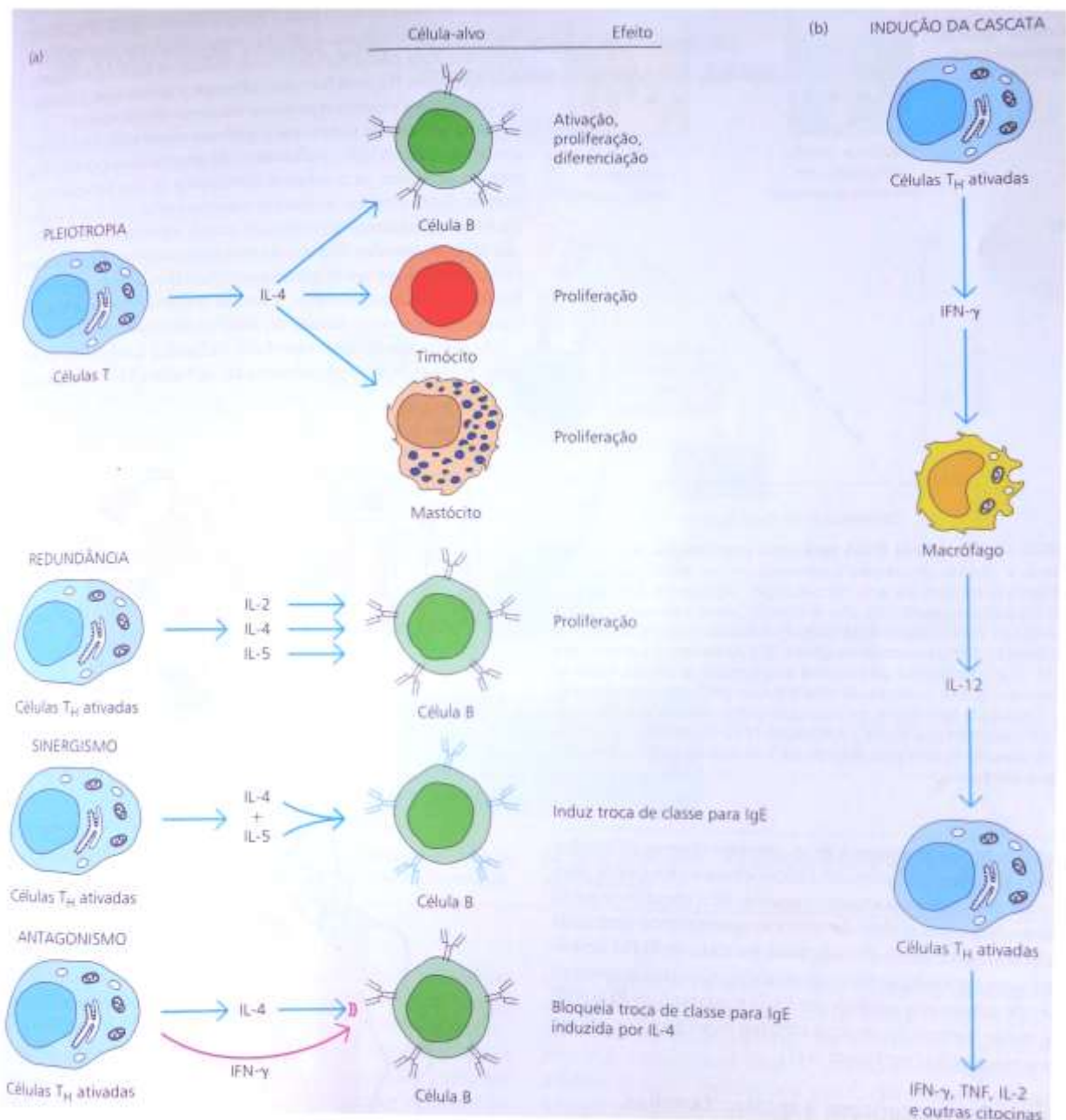


Figura 4. Visão geral da indução e função das citocinas. Fonte: KINDT *et al.*, 2008.



**Figura 5. Propriedades das citocinas. Fonte: KINDT *et al.*, 2008.**

As citocinas podem ser classificadas em mediadoras e reguladoras da imunidade natural (produzidas principalmente por fagócitos mononucleares) e da imunidade adquirida (produzidas principalmente por linfócitos T) e estimuladoras da hematopoiese (produzidas por células do estroma da medula óssea, leucócitos e outras células) (Kole, He *et al.*, 2013). Atualmente, elas têm sido associadas a quatro tipos de respostas imunes, baseada nas células TCD4+ helper (Th). A resposta imune Th1 produz citocinas pró-inflamatória (TNF- $\alpha$ ), mas principalmente

Interferon tipo gama (IFN- $\gamma$ ); a resposta Th2 é associada principalmente a produção das citocinas IL-4, IL-5 e IL-13, e é característica da alergia mediada por anticorpos IgE e das doenças parasitárias causadas por helmintos e algumas espécies de protozoários; a resposta T regulatória (T reg) é associada com a produção das citocinas TGF- $\beta$  e IL-10 por células CD4+CD25+ (Choi, Park *et al.*, 2013; Kotecha, Toledo-Pereyra, 2013; Weng, Pan *et al.*, 2013).

### 1.2.1 Interleucina- 18 (IL-18)

A IL-18 é uma citocina que faz parte da superfamília da IL- 1, sendo derivada de um precursor biologicamente inativo -pró- IL-18, também é conhecida como fator indutor de Interferon gama e considerada uma citocina pró-inflamatória de grande relevância nas respostas Th1 e Th2, dependendo do contexto do meio biológico (Dai, Li *et al.*, 2009; Nakanishi, Tsutsui *et al.*, 2010). É sintetizada por diferentes tipos celulares das linhagens hematopoiéticas e não hematopoiéticas, incluindo monócitos/macrófagos, células dendríticas, células de Kupffer, queratinócitos, osteoblastos, células do córtex adrenal, células do epitélio intestinal, células da microglia e fibroblastos sinoviais (Mi, Yu *et al.*, 2011).

Seu precursor biologicamente inativo é expresso em sítios de doenças autoimune, inflamação crônica, doenças infecciosas e inúmeros cânceres (Sun, Xu *et al.*, 2009; Koutoulaki, Langley *et al.*, 2010). Para que a IL-18 exista na forma ativa, é necessária a clivagem dos pró-domínios amina-terminais da molécula biologicamente inativa pela caspase-1, que por sua vez, era pró-caspase-1 e sofreu a ação dos inflamossomos. Esta relação do precursor e da IL-18 efetiva está esquematizada na figura 6 (Sahoo, Ceballos-Olvera *et al.*, 2011; Van De Veerdonk, Netea *et al.*, 2011; Xie, Shen *et al.*, 2014).

---



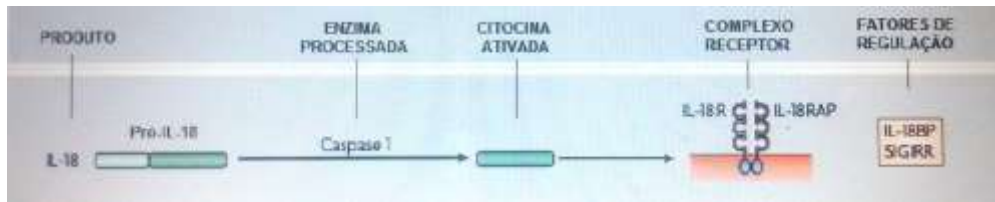


Figura 6. Processamento, receptores e regulação da IL-18. Fonte: SIMS & SMITH, 2010 Adaptado.

Essa citocina tem sua resposta iniciada após a vinculação inicial da IL-18 com o IL-18 R (receptores contendo domínios extracelulares de imunoglobulinas e um receptor na porção citoplasmática). Este complexo recruta a proteína acessória IL-18 RAP para a conseqüente interação com a subunidade secundária, havendo assim a formação de um complexo de sinalização de alta afinidade recrutando e ativando proteínas como a MyD88 e IRAK, resultado na ativação de NF- $\kappa$ B e MAPKs (He, You *et al.*, 2012; Hirano, Yoshioka *et al.*, 2012; Ohnishi, Tochio *et al.*, 2012). Esta ativação leva síntese de substâncias pró-inflamatórias como IFN- $\gamma$  e NOSi BH (Kang, Choi *et al.*, 2012; Cift, Uludag *et al.*, 2013). A atividade gerada é regulada por proteínas solúveis de ligação da IL-18 (IL-18 BP) na qual, quando a IL-18 se liga a IL-18BP não consegue interagir com seus receptores IL-18R (Palladino, Salani *et al.*, 2012). Esta via de sinalização do receptor da IL-18 está esquematizada na figura 7.

A IL-18 possui um papel crítico na resposta imune, pois regula moléculas imunológicas por meio de receptores (Toll-Like), por meio da indução da produção de outras citocinas, tais como a IL-8 e IL-2 (Agaugue, Marcenaro *et al.*, 2008; Li, Kubo *et al.*, 2010; Vongsakul, Kasisith *et al.*, 2011; Sirota, Walcher *et al.*, 2013). e age em conjunto com determinadas citocinas modificando o curso da resposta imunológica, como acontece com a IL-12, sendo que na presença desta, a IL-18 estimula a resposta mediada por células Th1, com produção de INF- $\gamma$ ; e na sua ausência, a IL-18 estimula uma resposta tipo Th2 (Dai, Li *et al.*, 2009; Kroeger, Sullivan *et al.*, 2009; Blom, Poulsen, 2012).

Resumidamente, assume-se que as funções biológicas conhecidas da IL-18 são: indução da produção e secreção de INF- $\gamma$ , indução da produção de IL-12 e TNF- $\alpha$ , favorecimento da liberação de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, devido ao fato de participar dos dois ramos da resposta imune de células T (Keyel, 2014; Leong, Chase *et al.*, 2014; Verardi, Legrand *et al.*, 2014).

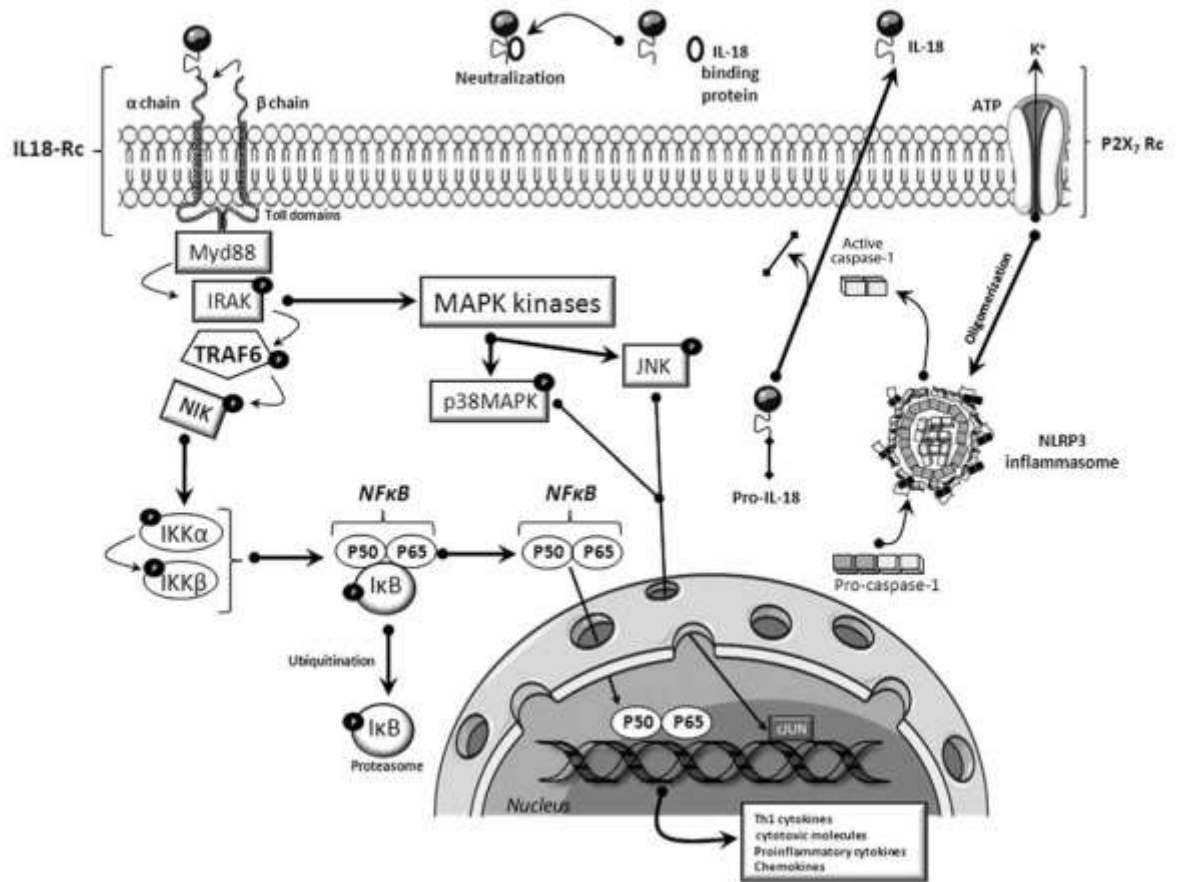


Figura 7. Via de sinalização do receptor da IL-18. Fonte: BADIMON, 2012.

## 1.2.2 Citocinas relacionadas à IL-18

### 1.2.2.1 Interleucina- 1 (IL-1)

Conhecida como o protótipo das citocinas inflamatórias, a síntese da IL-1 é estimulada por TNF- $\alpha$ , IFN- $\alpha$ ,  $\beta$  e  $\gamma$ , lipopolissacarídeo (LPS), vírus e antígenos (Sims, Smith, 2010). É composta de três polipeptídeos: interleucina- 1 alfa (IL-1 $\alpha$ ), interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ) e antagonista do receptor de IL-1 (IL- 1Ra). Como fontes, os monócitos e macrófagos são considerados os principais produzindo principalmente IL-1 $\beta$  (forma neutra), enquanto os queratinócitos produzem IL-1 $\alpha$ . Todavia, outros tipos celulares como as células endoteliais, os miócitos, os

fibroblastos, os linfócitos B e T e as células de Langerhans também podem produzi-la (Gabay, Lamacchia *et al.*, 2010).

Como principais funções a IL-1 apresenta: a estimulação de células T CD4+ (que resulta na secreção de IL-2 e produção de receptores para a IL-2), estimulam a proliferação e ativação de linfócitos B, de neutrófilos e de monócitos/macrófagos levando a um aumento nas atividades quimiotáticas e fagocitárias. Além dessas, a IL-1 tem a capacidade de estimular a adesão de leucócitos, aumentam a expressão das moléculas de adesão pelas células endoteliais e a atividade de coagulação. Também induz a produção de proteínas de fase aguda de inflamação pelos hepatócitos e ainda estimula a hematopoiese (Van De Veerdonk, Netea *et al.*, 2011 Mariathasan *et.al.*, 2006).

#### 1.2.2.2 Interleucina- 12 (IL-12)

É uma citocina pró-inflamatória, sintetizada pelas células apresentadoras de antígeno (APCs), células dendríticas e macrófagos ativados durante um processo infeccioso e estimula as células *NK* e as células Th1 a produzirem IFN-  $\gamma$ , que por sua vez induz os macrófagos a destruírem os microrganismos (Vignali, Kuchroo, 2012). Ainda, podem estimular a diferenciação de linfócitos T CD4+ em Th1 quando atuam em conjunto com IFN-  $\gamma$ , e também acentuam as funções citotóxicas dos linfócitos T CD8+ e das células *NK* ativadas (Pope, Shahrara, 2013).

#### 1.2.2.3 Interferon gama (IFN- $\gamma$ )

Dentre as citocinas, o IFN- $\gamma$  apresenta um papel crucial, devido ao fato de ser considerado um potente ativador de macrófagos (Nava, Koch *et al.*, 2010), além disso, apresenta ação sobre mecanismos de ativação celular que acarreta uma produção maior de TNF- $\alpha$ , incrementando assim a ativação macrofágica, resultado de um mecanismo sinérgico cíclico (Liu, Wang *et al.*, 2011).

---

Sua síntese pela IL-12 é realizada por meio das células *NK*, células TCR (Receptor de Célula T)  $\alpha/\beta$  duplo negativas, macrófagos e posteriormente pelos linfócitos T ( $CD4^+$  e  $CD8^+$ ) (Fagundes, Costa *et al.*, 2011). Sendo sua produção regulada pelas citocinas IL-10, IL-4 e o fator transformador de crescimento- $\beta$  (TGF- $\beta$ ). Como resultado da sua síntese há a produção de óxido nítrico e a diferenciação das células T estimulando a resposta mediada por células Th1 (Kushawaha, Gupta *et al.*, 2011). Em sinergismo com o TNF- $\alpha$ , o IFN- $\gamma$  está relacionado com a ativação de leucócitos inflamatórios, a estimulação de fagócitos mononucleares para produção de citocinas, a co-estimulação dos linfócitos T e com a potenciação da lise mediada por linfócitos T citotóxicos (Antonelli, Ferri *et al.*, 2011).

### **1.3 POLIMORFISMO E GENE DA IL-18**

#### **1.3.1 Origem dos polimorfismos**

Há mais de 40 anos estudos indicam que os fatores do próprio organismo humano, com foco nos genes, poderiam influenciar na susceptibilidade e na severidade de infecções e por fim, no desfecho de doenças (Stankiewicz, Lupski, 2010; Chapman, Hill, 2012).

Diversos autores revelam que tipos específicos de polimorfismos em diversos genes de citocinas, principalmente os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) ou microsatélites (STRs, do inglês *short tandem repeats*), quando alocados na região promotora ou em outras regiões reguladoras, podem afetar a transcrição gênica e provocam a variações inter-individuais na produção de citocinas (Mekinian, Tamouza *et al.*, 2011; Schnuch, Westphal *et al.*, 2011). Este evento permite assim uma produção diferencial dessas moléculas, que resulta na flexibilidade e na alta variabilidade na resposta imunológica (Abolins, Pocock *et al.*, 2011; Turner, Begon *et al.*, 2011).

Os polimorfismos são tidos como variações na seqüência de pares de bases do DNA que faz com que os indivíduos sejam diferentes entre si, embora cerca de

---

99% da informação genética ser similares para todos os indivíduos (Abecasis, Altshuler *et al.*, 2010; Pang, Macdonald *et al.*, 2010). Estima-se que ocorram variações no DNA humano em média de 1 a cada 300 a 500 pb, isso significa aproximadamente 10 milhões de polimorfismos em 3 bilhões de pares de base que compreendem o genoma humano (Feero, Guttmacher *et al.*, 2010; Lander, 2011). Neste existem diversos tipos de polimorfismos ao qual são resultados de variantes decorrentes de deleções, inserções, transições ou duplicações de um par de bases a centenas ou milhares de pares de base do DNA (Mardis, 2011; Kornman *et al.*, 1997).

Os polimorfismos conhecidos podem ser agrupados em dois grupos distintos, os polimorfismos de comprimento e os polimorfismos de seqüência (Wennersten, Forsman, 2012). Os primeiros abrangem as chamados regiões STR (“*Short Tandem Repeat*”) e as regiões VNTR (“*Variable Number of Tandem Repeat*”) que se caracterizam por seqüência de nucleotídeos que se repetem várias vezes e que variam em número a cada indivíduo. Os últimos são constituídos por diferentes nucleotídeos em um determinado local no genoma (Yang, Kang *et al.*, 2013).

O Polimorfismo de Repetições em *TANDEM* (VNTR) referem-se aos minissatélites que existem por todo o genoma. Estes minissatélites são regiões onde a mesma seqüência aparece repetida várias vezes em *tandem* (uma ao lado da outra). No caso deste polimorfismo, é o numero de repetições em uma dada região que é medida e tida como variação genética (Gabay, Lamacchia *et al.*, 2010). Além do polimorfismo em regiões minissatélites, existem as repetições microssatélites (STRs) que podem ser dinucleotídicas, trinucleotídicas e tetranucleotídicas, estas são conhecidas como repetições em *tandem* curtas. Eles são mais abundantes que os VNTR, mais uniformemente distribuídos no genoma e mais fácil de testar no laboratório (Pope, Shahrara, 2013).

Existe também o Polimorfismo de Comprimento de Fragmento de Restrição (RFLP), que são variações na seqüência de DNA que ocorre em sítios de restrição ou de reconhecimento, estes são clivados por enzimas de restrição ao reconhecer uma seqüência específica de DNA. Quando há um polimorfismo dentro do sítio de restrição, a enzima não consegue clivar a seqüência polimórfica, mas clivará sítios de restrições normais que estão ao lado da seqüência polimórfica, sendo assim, o

---

fragmento de DNA que apresenta o polimorfismo será mais longo comparado a um fragmento que não apresenta polimorfismo naquela região (Vignali, Kuchroo, 2012).

Porém, o tipo de polimorfismo comumente conhecido é o denominado polimorfismo de um único nucleotídeo (SNP) (Cobb, Smeltz, 2012). Este é o mais estudado pelo fato de ser encontrado em grande número ao longo do genoma, sugere-se que exista cerca de 15 milhões de SNPs com frequência acima de 5% (Pope, Bhat *et al.*, 2014); por constituir a base do fator de risco genético para doenças (Koch, Nava *et al.*, 2011; Yoda, Miyazawa *et al.*, 2014) e por corresponderem a aproximadamente 90% das variações interindividuais (Nava, Koch *et al.*, 2010).

As variações dos SNPs são diferenças nos nucleotídeos (A,T,C ou G) no genoma de uma população (Neufert, Pickert *et al.*, 2010), ou seja, são pontos na seqüência do genoma em que grande parte da população tem um nucleotídeo e outra parte apresenta outro nucleotídeo (Yang, Chan *et al.*, 2009). Essas variações são encontradas em seres humanos, com uma incidência de 1% de toda a população (Zaph, Troy *et al.*, 2007) e podem estar presentes tanto em regiões codificantes (éxons) como em regiões não codificantes (introns), na região promotora ou ainda em regiões intergênicas sem função conhecida (Thang, Yajima *et al.*, 2011).

As substituições de par de bases quando ocorre, pode resultar em uma mudança na seqüência de aminoácidos, no entanto devido à dinâmica redundante do código genético, muitas dessas mutações não modificam a seqüência de aminoácidos (Zheng, Kim *et al.*, 2014). Estas são conhecidas como substituições *silenciosas* e podem ser divididas em: de transição (substituição de uma purina por outra purina) e de transversão (troca de uma purina para uma pirimidina) (Donne, Rock, 2013; Osório *et al.*, 2013). Quando a substituição ocasiona a troca de um aminoácido, as substituições são tidas como *não silenciosas* e podem ser de sentido trocado (ocorre mudança em um único aminoácido) que resulta na redução ou na perda da atividade biológica da proteína; ou a mutação sem sentido, que produz um dos três códons de fim no RNA mensageiro, fazendo com que ocorra uma finalização prematura da cadeia polipeptídica (Anhlan, Hrcinius *et al.*, 2012), provavelmente não conservando a atividade biológica normal da proteína.

---

A partir do exposto, apresentam-se os polimorfismos como elementos chave em pesquisa de genética humana. Sendo assim, quando um determinado genótipo está relacionado a uma patogenia, estudos funcionais são realizados no intuito de encontrar a função do polimorfismo na patogênese da doença. Portanto, os polimorfismos são utilizados como marcadores para localizar genes associados a doenças em estudos genéticos populacionais de ligação e associação, a partir de cálculos das freqüências alélicas e observação da diferença genotípica entre casos e controles (Schneider, Schmidtke, 2014). Logo, é sabido que a identificação das relações entre SNPs e a patologia da doença se torna um ponto crítico para o desenvolvimento de medidas preventivas e de novos tratamentos para uma série de doenças (Hart e Muenke, 2014; Lu *et al.*, 2013).

### **1.3.2 IL-18: polimorfismos e conseqüências**

O locus do IL-18 está localizado na região 11q22.2-q22.3, e pesquisadores relatam que polimorfismos no gene da IL-18 podem ter associação com várias patologias relacionadas a infecções virais, doenças alérgicas, doenças autoimunes, doenças inflamatórias e cânceres (Li, Zou *et al.*, 2012; Verma, Sarndahl *et al.*, 2012; Birbian, Singh *et al.*, 2013; Jiang, Cao *et al.*, 2014), tais como: hepatite C (Yue, Wang *et al.*, 2013), desenvolvimento e inflamação na doença hepática (Teixeira, Mendes *et al.*, 2013), hepatite B crônica (Jiang, Cao *et al.*, 2014), infecção por vírus da imunodeficiência humana (Sobti, Sharma *et al.*, 2011), câncer de nasofaringe (Guo, Xia, 2013), asma brônquica (Kim S-H, 2012), rinite alérgica na asma brônquica (Imaoka, Takenaka *et al.*, 2013; Wu *et al.*, 2012), não só essas, mas também infarto do miocárdio (Koch, Wolferstetter *et al.*, 2011; Lu *et al.*, 2013) e síndrome metabólica (Kim, Lee *et al.*, 2012).

No caso do câncer, a IL-18 promove a expressão do fator de crescimento endotelial vascular e a degradação da matriz extracelular, a fim de acelerar o processo de angiogênese do câncer e de migração (Liang, Ma *et al.*, 2013; Palma, Barbieri *et al.*, 2013).

Todas estas patologias estão relacionadas com a ação da interleucina 18, retomada na figura 8.

---

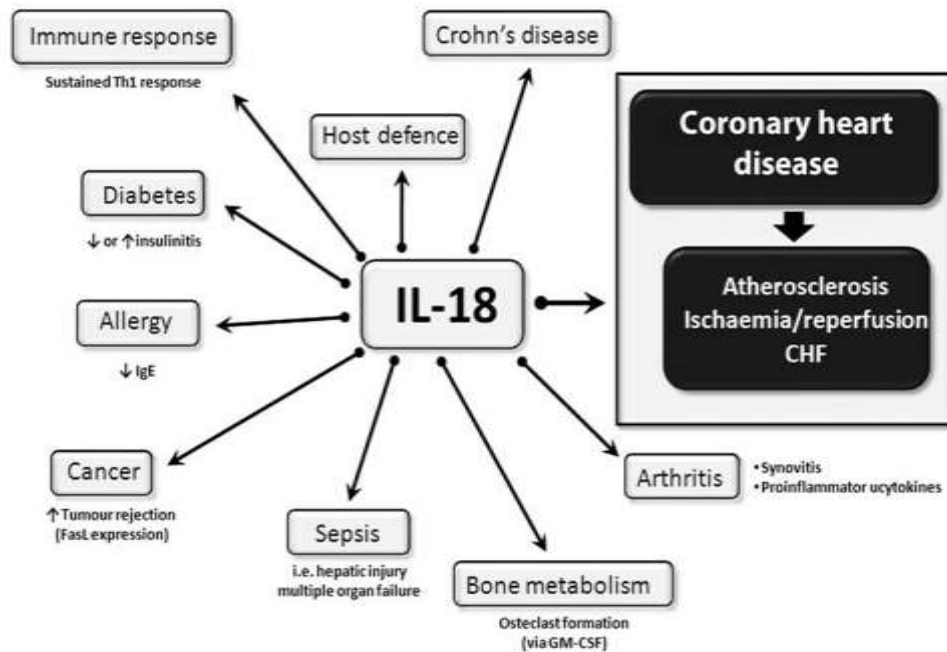


Figura 8. Diagrama das funções biológicas da IL-18. Fonte: BADIMON, 2012.

Apesar dos vários relatos, ainda pouco se conhece sobre os detalhes a respeito da regulação do gene da IL-18, no entanto, é conhecido que sua região promotora é composta de cinco posições de nucleotídeos polimórficos individuais, em que só -137G/C (rs187238) e 607C/A (rs1946518) confirmam impacto sobre a atividade da IL-18 (Cai, Xiang *et al.*, 2010).

Por exemplo, no caso do -607C/A, a sua importância é grande devido ao fato desta variação estar localizada na região de ligação de resposta do fator nuclear AMPc, elemento de ligação de proteínas e histonas H4 fator de transcrição (Pan, Leng *et al.*, 2011). Dados como esse, são obtidos a partir de variados estudos genéticos que comprovam a relação de polimorfismos em genes de citocinas e a suscetibilidade, e o curso de doenças (Ayaz, Celik *et al.*, 2011; SERUGA *et al.*, 2008).



## 1.4 ACIDENTE VASCULAR

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma doença grave e muito freqüente em serviços de emergência. A Organização Mundial de Saúde considera que o AVE é a terceira causa de morte mais comum nos países mais desenvolvidos (Howard, Kleindorfer *et al.*, 2011; Go, Mozaffarian *et al.*, 2014). Mundialmente, é considerada uma das maiores causas de morte, sendo a principal no Brasil, e também é a maior causa de dependência funcional no País e no mundo (Furukawa, Mathias *et al.*, 2011).

O AVE se apresenta como a instalação de um déficit neurológico focal, não convulsivo e repentino, estabelecido por uma lesão cerebral secundária e um mecanismo vascular não traumático (Kernan, Ovbiagele *et al.*, 2014), de maneira simples, o acidente vascular encefálico é uma doença neurológica causada pela redução súbita do aporte sanguíneo em uma determinada região cerebral, originado de uma obstrução de uma artéria cerebral ou pelo rompimento de uma artéria (Jauch, Saver *et al.*, 2013).

Ele pode ser classificado em dois tipos: hemorrágico e isquêmico. O AVE hemorrágico, em que se tem a ruptura de um vaso intracraniano resultando em extravasamento do sangue dentro do cérebro (hemorragia intracerebral) ou entre o cérebro e o crânio (hemorragia subaracnóideia) (Schaefer, 2014). Ao ocorrer a hemorragia, os vasos sanguíneos de pequeno calibre tornam-se contraídos resultando em um aporte sanguíneo insuficiente para algumas regiões cerebrais. Além disso, há a possibilidade do sangue extravasado comprimir as estruturas nervosas adjacentes (Nouh, Remke *et al.*, 2014).

Por outro lado, no AVE isquêmico, há uma interrupção do fluxo sanguíneo por embolia ou trombose em uma área específica do encéfalo. No trombótico, o trombo (coágulo) é formado no interior de uma das artérias cerebrais, normalmente artérias estreitadas por aterosclerose, bloqueando o fluxo sanguíneo. No embólico, o êmbolo (coágulo sanguíneo, agregados de bactérias e de células inflamatórias) circula até o cérebro e bloqueia a artéria. Este coágulo pode ter origem no interior do coração devido a uma infecção bacteriana nas válvulas do coração- endocardite (Overgaard, 2014). Ainda existe o que se conhece por Acidentes Isquêmicos Transitórios (AIT),

---

que é o déficit neurológico focal originário de uma instalação súbita, persistindo por menos de 24 horas e desaparecendo sem seqüelas (Fan, Lin *et al.*, 2014).

Os sinais e sintomas do AVE são variados e podem estar relacionados a qualquer tipo de alteração neurológica em diferentes áreas do cérebro que são responsáveis por diferentes funções, incluindo a sensibilidade, o movimento, a fala, a visão, a coordenação e o equilíbrio (Sorita, Ahmed *et al.*, 2014). Em pacientes com AVE por oclusão de artérias do sistema carotídeo esquerdo apresentam-se as seguintes características: hemianestésias, hemiplegias, hemianopsias e afasias globais associadas ou não a diminuição do nível de consciência. Já em pacientes com AVE por hemorragia cerebral é relatado perda e/ou diminuição de nível de consciência, cefaléia, crises convulsivas e vômitos (hipertensão intracraniana) (Athappan, Chacko *et al.*, 2014). O diagnóstico da doença é baseado na história clínica, entretanto para um diagnóstico diferencial utiliza-se a tomografia computadorizada de crânio (Biesbroek, Niesten *et al.*, 2013).

Quanto à prevenção, a identificação e controle de fatores de risco se caracterizam como prevenção primária, e como estratégia de prevenção secundária se tem a caracterização de determinantes de recorrência e mortalidade após um evento isquêmico (Wagstaff, Overvad *et al.*, 2014). Estudos mostram que a importância da participação dos múltiplos fatores de risco no processo de desenvolvimento das doenças cardiovasculares é reconhecida e sabe-se que estes implicam diretamente na gênese, progressão e na ocorrência dos eventos futuros (Peters, Huxley *et al.*, 2014).

Quanto às taxas de incidência de AVE, elas variam completamente de uma população para a outra, sendo essa heterogeneidade em grande parte devida às diferenças de prevalência de fatores de risco, então, como existem populações que apresentam incidência mais alta que outras, sugere-se que características genéticas possam ser responsáveis por esse fator (Roger, Go *et al.*, 2011).

Os fatores de risco são características ou estilo de vida de uma população ou indivíduo que indicam uma probabilidade aumentada para AVE quando se compara à uma população ou indivíduo sem essas características (Thrift, Cadilhac *et al.*, 2014). Esses fatores podem ser classificados como não modificáveis, onde o principal deles é a idade; e modificáveis, na qual a hipertensão arterial é conhecida

---

como um dos principais fatores (Sundseth, Faiz *et al.*, 2014). Na Tabela 1 são mostrados os fatores de risco estabelecidos para AVE.

**Tabela 1. Fatores de risco estabelecidos para AVE.**

| <b>Riscos modificáveis</b>       | <b>Riscos não modificáveis</b> | <b>Outros</b>              |
|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Hipertensão                      | Idade                          | Álcool                     |
| Diabetes                         | Sexo                           | Infecção                   |
| Fumo                             | Raça                           | Homocisteína elevada       |
| Fibrilação atrial                | Etnia                          | Processo Inflamatório      |
| Outras doenças cardíacas         | Hereditariedade                | Anticorpo antifosfolípídeo |
| Hiperlipidemias                  |                                |                            |
| Sedentarismo                     |                                |                            |
| Estenose carotídea assintomática |                                |                            |
| Ataques isquêmicos transitórios  |                                |                            |

Fonte: (CHAVES, 2000)

A hipertensão associada à doença de pequenas e grandes artérias é conhecida como o principal fator de risco de AVE (Miller, Kinni *et al.*, 2014). No Brasil, a hipertensão arterial é o fator de risco mais importante para doença cerebrovascular, onde cerca de 85% dos pacientes com AVE são portadores (Lotufo, Bensenor, 2013).

O diabetes é outro fator importante que está especialmente relacionado ao infarto cerebral aterotromboembólico e constitui risco para AVE devido a mecanismos aterogênicos diretos e pelo fato de interagir com a hipertensão e hiperlipidemia (Luitse, Biessels *et al.*, 2012); em diabéticos de ambos os sexos, o risco de desenvolver um AVE é duas vezes maior (Bruno, Waddell *et al.*, 2010).

O colesterol pode estar relacionado, sendo que, em baixa concentração no sangue há risco de hemorragia cerebral e altos níveis predizem infarto cerebral (Kim, Park *et al.*, 2011; Zhang, Tuomilehto *et al.*, 2012; Wu, Chen *et al.*, 2013). A idade também é considerada um fator de risco, onde com o passar dos anos a incidência dobra a cada década e aumenta drasticamente após os 55 anos de idade (Giang, Bjorck *et al.*, 2013; Chrysant, Chrysant, 2014). Quanto a etnia, o AVE atinge todas as etnias, no entanto há uma maior incidência em indivíduos com origem hispânicas e africanas (Koch, Gupta *et al.*, 2013; Wang, Rudd *et al.*, 2013).

O fumo é o segundo fator de risco mais importante para o AVE (Bejot, Jacquin *et al.*, 2014) e contribui de forma independentemente para a incidência de AVE, sendo este relacionado à hemorragia subaracnóide, seguido por infarto cerebral (Xu, Schooling *et al.*, 2013); o tabagismo aumenta de duas a quatro vezes a chance da ocorrência de AVE, fator esse relacionado ao gênero feminino (Sleiman, Zimny *et al.*, 2013). O álcool quando consumido em excesso predispõe o desenvolvimento de AVE principalmente do tipo hemorrágico (Ikehara, Iso *et al.*, 2013; Rantakomi, Laukkanen *et al.*, 2013).

Os anticoncepcionais orais estão relacionados ao AVE isquêmico e hemorrágico, principalmente em mulheres fumantes acima dos 35 anos de idade, nas mulheres com enxaqueca, fumadoras ou com hipertensão arterial, entretanto esse risco diminui quando o uso é feito em doses menores (Zakharova, Meyer *et al.*, 2011). Diante do exposto é necessário salientar que o fumo, assim como uso de baixas doses de estrógenos como fatores de risco para o AVE ainda são controversos na literatura (Ryan, Cole *et al.*, 2014; O'sullivan; Schmitz, 1993).

Dentre os acidentes vasculares cerebrais tratados, ressalta-se o subtipo subaracnóide, pois é neste que ocorre a ruptura de artéria devido à malformação de artérias (aneurismas) que tornam a parede arterial mais fina, resultando no rompimento da mesma (Boogaarts, Van Amerongen *et al.*, 2014).

Os aneurismas são dilatações anormais que ocorrem numa área de fragilidade da parede de um vaso sanguíneo, seja de uma artéria ou uma veia (Jaja, Cusimano *et al.*, 2013) Estes estão mais associados a zonas de bifurcação ou junção de dois vasos, já que nestes locais se tem um fluxo mais turbulento (Larsen, Astrup, 2013).

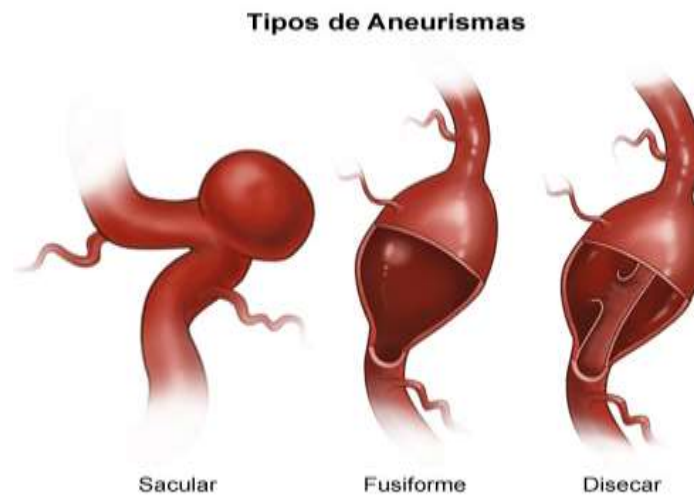
---

Geralmente, as paredes das artérias são mais resistentes devido ao fato de apresentarem uma camada muscular, entretanto, nem sempre essa resistência é suficiente para resistir a excessos de tensões, ocasionando o aneurisma, no qual a ruptura é responsável por cerca de 80% dos acidentes vasculares cerebrais. A maneira como se formam e os fatores que levam a esta ruptura ainda são controversos, no entanto envolve fatores tais como: fatores estruturais da parede da artéria (menor espessura ou falta de uma das camadas); fatores hemodinâmicos (relação entre o escoamento do sangue e variações anatômicas das artérias cerebrais, casos de hipertensão arterial); e mecanismos de lesão da parede arterial relacionados a traumatismos, tumores, infecções, abuso de drogas (Adamczyk, He *et al.*, 2013).

Os aneurismas podem ser classificados a partir da causa da debilidade ou lesão da parede arterial que provoca o seu aparecimento, na qual quanto a esse aspecto são conhecidos: os aneurismas arterioscleróticos (resultado de complicações em casos de aterosclerose avançada), aneurismas congênitos e aneurismas infecciosos (debilidade da parede arterial por diferentes tipos de infecções, como exemplo se tem a sífilis) (Jaja, Cusimano *et al.*, 2013).

Quanto ao aspecto geométrico: aneurismas saculares (há a dilatação das três camadas do setor da parede, apresentando formato de um pequeno saco ou globo; comum nas zonas de maior curvatura e nas bifurcações), aneurismas fusiformes (dilatam as três camadas da parede; formato alargado, como de um losango) e aneurismas dissecantes (formado quando a camada mais interna da parede arterial, a túnica íntima, se afasta da camada média, onde a circulação sanguínea infiltra-se por uma espécie de canal paralelo circulando ao longo do interior da parede arterial) (Sayama, Macdonald, 2010). A figura 9 ilustra os tipos de aneurisma

---



**Figura 9. Tipos de Aneurismas.**

Fonte: <http://www.mmcoakridge.com/HealthLibrary/default.aspx?id=1363&sid=8&pTitle=CondASpanish&ContentTypeID=85&ContentID=P08773>

[d=1363&sid=8&pTitle=CondASpanish&ContentTypeID=85&ContentID=P08773](http://www.mmcoakridge.com/HealthLibrary/default.aspx?id=1363&sid=8&pTitle=CondASpanish&ContentTypeID=85&ContentID=P08773)

#### **1.4.1 Polimorfismos da IL-18 e distúrbios circulatórios**

Estudos demonstram ainda, que há relação do polimorfismo da IL-18 com doenças do sistema circulatório, e que as lesões teciduais são causadas pelo desenvolvimento do processo inflamatório e da morte celular, induzida pela ligação da Fas. Estes relatos descrevem que a IL-18 participa da supressão do miocárdio e também do processo de aterosclerose (Thompson, Sanders *et al.*, 2007; Jefferis, Papacosta *et al.*, 2011). Sendo que este último desempenha um papel-chave na ocorrência de outras doenças cardiovasculares (Hansson, Hermansson, 2011; Legein, Temmerman *et al.*, 2013).

Este ocorre devido à ação de macrófagos, células dendríticas, linfócitos T e mastócitos, que são responsáveis pela formação de placas ateroscleróticas, auxiliados pelos hormônios, quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento (Tong, Geng *et al.*, 2010); contribuindo assim, para o crescimento de lesões que podem levar a aterotrombose e doença isquêmica aguda (Zhang, Yu *et al.*, 2010). Outras complicações também existem pelo fato da IL-18 apresentar ligação com a secreção de IFN-  $\gamma$  e de metaloproteinases de matriz (MMPs), que são fatores associados com a instabilidade da placa aterosclerótica (Opstad, Pettersen *et al.*, 2013). Essa

instabilidade aumenta o risco de insuficiência cardíaca aguda e pode também conduzir ao desenvolvimento de estenose coronária (Yamaoka-Tojo, Tojo *et al.*, 2011; Falk, 1985; Fuster, 1995; Fuster *et al.*, 1992). Por fim, associações quanto às concentrações plasmáticas são estudadas, nas quais, o aumento delas está associado com a ocorrência de infarto do miocárdio e eventos coronários agudos fatais (Lu, Lu *et al.*, 2013).

---

## 2 JUSTIFICATIVA

O acidente vascular encefálico (AVE) é uma doença grave e freqüente em serviços hospitalares. A Organização Mundial de Saúde considera que ela é a terceira causa de morte mais comum nos países desenvolvidos (Howard, Kleindorfer *et al.*, 2011; Go, Mozaffarian *et al.*, 2014), e no Brasil, é uma causa de grande destaque (Furukawa, Mathias *et al.*, 2011).

Sua ocorrência está relacionada a fatores de risco tanto modificáveis quanto não modificáveis, onde os principais são hipertensão e a idade, respectivamente (Sundseth, Faiz *et al.*, 2014). Estes se devem a rupturas de vasos (Nouh, Remke *et al.*, 2014) e/ ou a interrupção do fluxo sanguíneo por embolia ou trombose (Overgaard, 2014). Desta forma, o foco do presente estudo se encontra na causa da doença por ruptura de vasos, conhecida como AVE do tipo hemorrágico, com foco no subtipo intracerebral (Boogaarts, Van Amerongen *et al.*, 2014).

Neste contexto, com a finalidade de descobrir novas origens da doença, principalmente em relação a genética humana, estudos sobre polimorfismos são realizados, pois os mesmos são utilizados como marcadores para localizar genes associados a doenças em estudos genéticos populacionais (Schneider, Schmidtke, 2014). Sendo assim, pesquisas demonstram a associação do polimorfismo da IL-18 com várias patologias relacionadas a infecções virais, doenças alérgicas, doenças autoimunes, doenças inflamatórias, cânceres (Li, Zou *et al.*, 2012; Verma, Sarndahl *et al.*, 2012; Birbian, Singh *et al.*, 2013; Jiang, Cao *et al.*, 2014), inclusive doenças circulatórias, na qual confirmam que a aterosclerose desempenha um papel-chave na ocorrência de outras doenças cardiovasculares (Hansson, Hermansson, 2011; Legein, Temmerman *et al.*, 2013).

Portanto, o presente trabalho objetiva avaliar a associação do polimorfismo da interleucina-18 ao AVE hemorrágico e ao aneurisma intracerebral, contribuindo com informações para o desenvolvimento de medidas preventivas e de novos tratamentos para a doença.

---



### **3 OBJETIVOS**

**3.1. Objetivo geral:** Identificar polimorfismos no gene da IL-18 e sua possível associação com acidente vascular encefálico hemorrágico e ao aneurisma intracerebral.

#### **3.2. Objetivos Específicos:**

**3.2.1.** Identificar a frequência do polimorfismo na região promotora -607 em indivíduos portadores de acidente vascular encefálico hemorrágico e/ou aneurisma intracerebral atendidos por um hospital do Distrito Federal- Brasil;

**3.2.2.** Comparar estas frequências gênicas com aquelas observadas em indivíduos não portadores de doenças crônicas, habitantes da mesma região, e promover, desta forma, um estudo de caso-controle;

**3.2.3.** Investigar aspectos epidemiológicos e clínicos dos pacientes portadores da patologia e compará-los com indivíduos do grupo controle, quando for o caso.

---

---

## 4 METODOLOGIA

### 4.1 *Aprovação em comitê de ética de pesquisa e ficha de avaliação clínica*

Após a aprovação do projeto (ANEXO A), dados pessoais dos participantes da pesquisa foram obtidos através de preenchimento de uma ficha de identificação específica (ANEXO B). Esta ficha continha descrições das seguintes variáveis: Idade, Sexo, Cor, estado civil, data do registro da patologia estudada, presença de hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, etilismo. Parâmetros bioquímicos e celulares foram anotados, como uréia, creatinina e plaquetas. Foram armazenados também a informação sobre a escala de Glasgow, Escala de Rankin, Escala de NIHSS, índice de Bartel, ICH. Além disto, a investigação por neuroimagem da por tomografia e angiografia também foram adquiridas dos prontuários, sendo que a angiografia pode ser útil para investigar as causas vasculares.

É importante relatar uma explicação sobre as escalas. Na emergência, a avaliação neurológica deve abranger principalmente a gravidade do AVE, o seu tipo e sua localização, dado que exames neurológicos extensos são inexecutáveis.

A escala de Rankin (ERm) é um instrumento de mensuração da incapacidade (*disability*) que tem sido amplamente utilizado na avaliação da recuperação neurológica e como *end-point* primário (prognóstico) em estudos clínicos para o tratamento do AVE (acidente vascular encefálico). A versão atual da escala modificada de Rankin consiste de 6 categorias que vão do 0 a 5, sendo que, eventualmente, agrega-se o score 6 (óbito) em estudos clínicos. Basicamente a escala avalia a capacidade do indivíduo em realizar as atividades de vida diária. A escala é essencialmente baseada na incapacidade global (em particular a incapacidade física) e na necessidade de assistência para realizar atividades instrumentais e básicas da vida diária com ênfase no comprometimento motor. Ela pode ser aplicada por qualquer profissional da área da saúde, possuindo moderada confiabilidade entre observadores (Bruno, Switzer, 2013). Na figura 10, tem-se a graduação da respectiva escala.

---

| Score | Classificação                         | Descrição  |
|-------|---------------------------------------|--|
| 0     | <i>Assintomático .</i>                | Regressão dos sintomas.  |
| 1     | <i>Sintomas sem incapacidade.</i>     | Capaz de realizar suas tarefas e atividades habituais prévias.   |
| 2     | <i>Incapacidade leve.</i>             | Incapaz de realizar todas suas atividades habituais prévias, mas capaz de realizar suas necessidades pessoais sem ajuda. |
| 3     | <i>Incapacidade moderada.</i>         | Requer alguma ajuda para as suas atividades, mas é capaz de andar sem ajuda de outra pessoa.                             |
| 4     | <i>Incapacidade moderada a grave.</i> | Incapacidade de andar sem ajuda, incapacidade de realizar suas atividades sem ajuda.                                     |
| 5     | <i>Incapacidade grave .</i>           | Limitado a cama, incontinência, requer cuidados de enfermeiros e atenção constante.                                      |
| 6     | <i>Óbito .</i>                        |  |

**Figura 10. Escala de avaliação funcional pós-AVC – Escala de Rankin modificada.**  
 Fonte: <http://www.einstein.br/Hospital/neurologia/indicadores/Paginas/escala-modificada-de-rankin.aspx>

O Índice de Barthel (IB) é uma escala de incapacidade (*Disability*) que mensura 10 aspectos básicos da atividade diária relacionados à mobilidade e aos cuidados pessoais, tais como: alimentação, higiene pessoal, controle dos esfíncteres vesical e intestinal, independência no banheiro, transferência da cadeira, marcha e capacidade para subir escadas. Tem sido bastante utilizada como medida de prognóstico pós-AVE, porém também é utilizada para avaliação de outras desordens neurológicas. O escore normal é de 100 (máximo), com pontuações indicando o grau de dependência sendo que abaixo de 50 significa dependência. (Cioncoloni, Piu et al., 2012).

O IB pode ser avaliado de duas maneiras: (a) Quanto à classificação prognóstica - Grupo I: 0 a 45 pontos= incapacidade severa; Grupo II: 50 a 70 pontos=moderada; Grupo III: 75 a 95 pontos=leve e Grupo IV: 100pontos=independência funcional; (b) Quanto à agrupamentos funcionais - Grupo A: auto-cuidados (itens 1 a 7: alimentação, banho, apresentação pessoal, vestir, cuidados com intestinos e bexiga, e uso do banheiro) e Grupo B: mobilidade (itens 8 a 10: deambulação, transferência do leito para cadeira e subir escadas).

---

A *National Institute of Health Stroke Scale* (NIHSS) é uma escala padrão, validada, e quantitativa da severidade e magnitude do déficit neurológico após o AVE e deve ser realizada antes de eventual terapia fibrinolítica. Esta escala baseia-se em 11 itens do exame neurológico que são comumente afetados pelo AVE, sendo eles: nível de consciência, desvio ocular, paresia facial, linguagem, fala, negligência/extinção, função motora e sensitiva dos membros e ataxia. Ela foi desenvolvida para ser aplicada rapidamente (5 – 8 minutos), no contexto do tratamento de pacientes com AVC agudo. A NIHSS pode ter sua pontuação variando de 0 (sem evidência de déficit neurológico pela esfera testada na escala) a 42 (paciente em coma e irresponsivo) . Dos 42 possíveis pontos na NIHSS, 7 pontos são diretamente relacionados com a linguagem (orientação 2, comandos 2, afasia 3) e somente 2 pontos relativos a negligência (Martin-Schild, Albright *et al.*, 2011).

A escala de AVE do NIH auxilia no seguimento neurológico e na decisão terapêutica: pacientes com menos de 4 pontos têm déficits leves (ou em melhora), não sendo candidatos a terapia com ativador de plasminogênio tissular recombinante (rtPA) (exceção: afasia grave isolada ou hemianopsia completa) e pacientes com mais de 22 pontos têm um alto risco de desenvolver hemorragia sintomática, requerendo avaliação caso a caso. Apesar de críticas ao seu uso, sugere-se também a utilização da escala de coma de Glasgow para auxílio no segmento do exame neurológico (Kwah, Diong, 2014).

A escala de coma de Glasgow (ECG) é uma escala neurológica que representa um método confiável para registrar o nível de consciência de um indivíduo, com intuito da avaliação inicial e contínua após um traumatismo craniano. Seu valor também é utilizado no prognóstico do paciente e é de grande utilidade na previsão de seqüelas casuais. Inicialmente usado para avaliar o nível de consciência depois de trauma encefálico, a escala é atualmente aplicada a diversas circunstâncias (Barlow, 2012). A interpretação desta escala está aqui descrita: 3 = Coma profundo; (85% de probabilidade de morte); 4 = Coma profundo; 7 = Coma intermediário; 11 = Coma superficial; 15 = Normalidade.

As escalas para análise de hemorragia intracerebral espontânea objetivam o entendimento fisiopatológico da doença, e determinam a mortalidade e dependência funcional. Modelos matemáticos utilizando regressão logística identificam variáveis clínicas e tomográficas. As associações destas variáveis tornam-se ferramentas

---

úteis nas unidades de emergência para uma compreensão global de um paciente portador de doença cerebrovascular. Em 2001, foi proposta a escala "ICH Score" que associa variáveis clínicas e tomográficas. Esta escala apresenta acurácia na determinação da mortalidade como do bom prognóstico funcional. A pontuação é determinada por cinco componentes relacionados ao resultado após hemorragia intracerebral espontânea (SICH): Escala de Glasgow Outcome (GOS), volume ICH, presença de hemorragia intraventricular, origem infratentoriais e idade. A pontuação total ICH é a soma desses pontos, que variam de zero a seis, sendo que um escore de 6 indica alto risco de mortalidade (Wang, Lu *et al.*, 2013)

#### **4.2 Coleta de material para análise de Patologia Molecular clínica**

O único procedimento a que os participantes foram submetidos foi a coleta de aproximadamente 10 mL de sangue por meio de punção de veia periférica, com material novo e descartável. A coleta de sangue foi realizada pela enfermeira chefe do setor de Neurocirurgia do Hospital de Base de Brasília, Hélia Sousa, responsável pelo projeto de pesquisa.

O material biológico (sangue) dos participantes foi levado ao Laboratório de Biologia Molecular do Centro de Bioprospecção e Neurociências (Instituto de Ciências Biológicas, Universidade de Brasília), onde foi estocado sob a guarda da Profa. Dra. Márcia Renata Mortari para realização da extração do DNA das amostras e os exames para verificação dos polimorfismos genéticos, também foi fracionado com o Laboratório de Análises Clínicas da FCE sob supervisão da professora Dra Izabel Cristina Rodrigues da Silva.

#### **4.3 Participantes da pesquisa**

Os participantes da pesquisa foram divididos em grupo caso e grupo controle. O grupo caso teve como critérios de inclusão pacientes de ambos os sexos, idade

---

maior que 18 anos, com diagnóstico de AVEH (n = 11) e aneurisma intracerebral (n = 10) e de ambas patologias (n=5). Os critérios de exclusão foram menores de 18 anos, indivíduos que não apresentaram diagnóstico de AVEH e/ou aneurisma intracerebral, indivíduos que não desejaram participar da pesquisa ou representantes legais que não consentiram em participar.

O grupo controle teve como critérios de inclusão indivíduos (n = 26) de ambos os sexos, idade maior que 18 anos, sem AVEH e aneurisma intracerebral, não aparentados dos pacientes do grupo caso. Os critérios de exclusão foram indivíduos menores de 18 anos, parentes de indivíduos com AVEH e/ou aneurisma intracerebral, indivíduos que não desejaram participar da pesquisa.

#### **4.4 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**

O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi obtido de todos os participantes do presente estudo caso tenham condições de compreender e assinar o TCLE. Se os pacientes não apresentaram condições clínicas devido à sua patologia, foi solicitado o TCLE do responsável legal dos pacientes. Foi também obtido um TCLE de indivíduos sem as patologias a serem estudadas, que farão parte do grupo controle (Anexo C).

Antes da coleta do material, ocorreram esclarecimentos sobre o significado e o possível uso dos resultados previstos. Aos sujeitos de pesquisa foi oferecida a opção de escolher entre serem informados ou não sobre resultados de seus exames.

#### **4.5 Termo de Guarda de Material Biológico**

O Termo de Guarda de Material Biológico foi obtido de todos os participantes do presente estudo (Anexo D).

---

Aos sujeitos de pesquisa foi dada a possibilidade de autorizar ou não o armazenamento de dados e materiais biológicos coletados no âmbito da pesquisa. Todo indivíduo terá acesso a seus dados genéticos, assim como terá o direito de retirá-los do banco onde se encontram armazenados, a qualquer momento

## **4.6 Procedimentos técnicos e laboratoriais**

### **4.6.1 Extração de DNA**

O DNA foi extraído de sangue periférico com uso do kit *Invisorb Spin Blood Mini Kit (250)* da empresa Invitex (catálogo #CA10-0005, lote #1031100300). A concentração de DNA foi determinada em corrida eletroforética em gel de agarose a 1%, corado com brometo de etídeo. O rendimento médio alcançado foi de 20 ng/μL.

### **4.6.2 PCR (Reação em cadeia da Polimerase) Qualitativo**

As sequências de oligonucleotídeos utilizadas para avaliar o polimorfismo IL-18 A/C (rs549908/ rs1946518, trata-se de um SNP) foram (fabricante: IDT Technologies):

Senso 5'-TGT-TTA-TTG-TAG-AAA-ACC-TGG-AAT-T-3'

Antisenso 5'-CCT-CTA-CAG-TCA-GAA-TCA-GT-3'

As condições de termociclagem foram 95°C por 10 minutos (denaturação inicial), seguida por 40 ciclos de desnaturação a 95°C por 30 segundos, acompanhada de 50°C por 60 segundos, para o anelamento dos oligonucleotídeos e 72°C por 60 segundos para a extensão dos fragmentos. A extensão final foi realizada a 72°C por 10 minutos. O equipamento utilizado foi termociclador Techne modelo TC-512.

---

Em cada reação, foram utilizados 4,0 µL de DNA genômico na concentração de 2,5 ng/µL; 2,5µL de tampão 10x (10mM de Tris e 50mM de KCl); 0,5 µL de MgCl<sub>2</sub> (Fermentas), 0,5 µL de dNTPs (2,5mM; LGC); 0,5 µL de Taq-Polimerase (Fermentas, 5U/µL); 1,5µL de cada oligonucleotídeo forward e reverse (10µM); completando com água Milli-Q para um volume final de 25 µL por reação.

O produto desta PCR é um fragmento de 148 pb.

#### 4.6.3 Digestão enzimática

A digestão enzimática foi realizada com uso de enzimas de restrição (endonucleases de restrição).

O produto da PCR foi digerido com a enzima *Taq I* (New England Biolabs, Inc. Beverly, MA, USA). O alelo 1 (C) cria um novo sítio de restrição, e o fragmento de 148 pb é clivado em dois de 123 pb e 25 pb; e o alelo 2 (A) não é clivado pela enzima, e assim, o polimorfismo foi dividido em genótipo de clivagem (CC), heterozigoto (AC) e genótipo de não clivagem (AA). Para montagem do sistema de digestão foram utilizados: 10,0 µL da PCR; 2,0µL de tampão 10x NEB4 (Biolabs®); 1 µL de enzima *Taq I* (10U/µL, Biolabs®), completando com água Milli-Q para um volume final de 20 µL por reação. O sistema foi mantido a 65°C por 3 horas.

Os produtos da digestão foram submetidos a uma corrida eletroforética em um gel de agarose a 3%, com brometo de etídio em uma potência de 100W por 20 minutos.

---



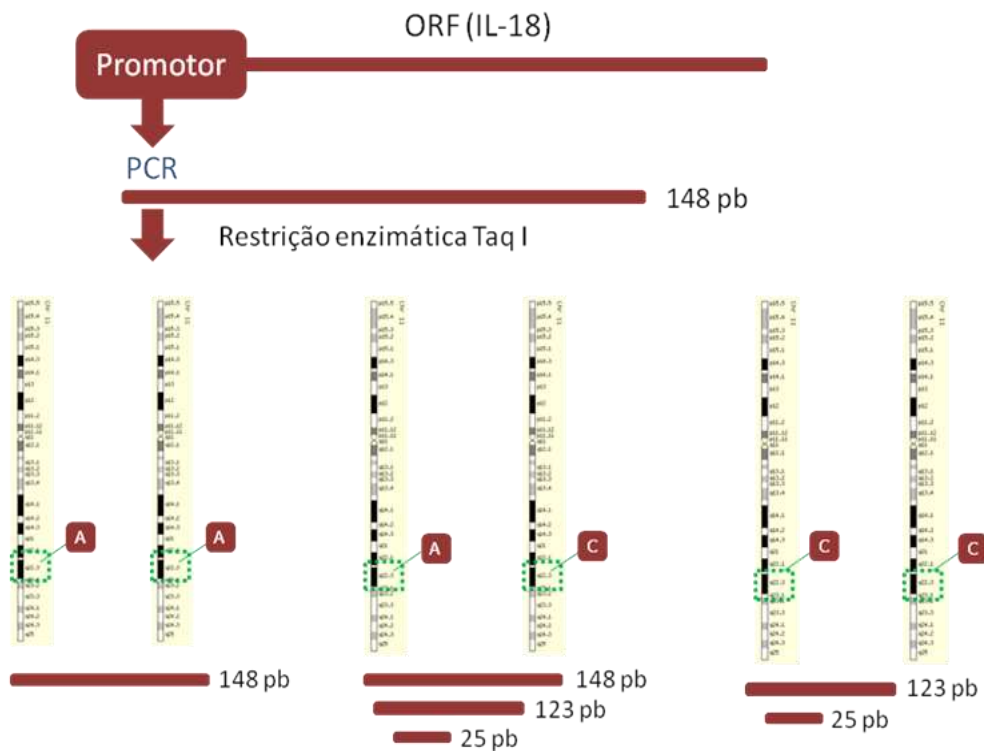


Figura 11. Esquema do resultado da digestão enzimática.

## 4.7 Análise estatística

### 4.7.1 Estimativa das freqüências genotípicas

As freqüências genotípicas foram estimadas por contagem direta, por meio do programa SPSS versão 20.0. Para comparação das distribuições das freqüências foi aplicado o teste do qui-quadrado e ANOVA com pós teste de Tukey, de forma a detectar possíveis associações dos genótipos entre os 2 grupos avaliados (caso e controle). Foram consideradas associações com probabilidades menores que 5% ( $P < 0,05$ ).

### 4.7.2 Análise dos dados dos sujeitos de pesquisa.

Também foram estimadas as freqüências de características dos sujeitos de pesquisa, a saber: sexo, tabagismo, etilismo, presença de hipertensão arterial

(HAS), e diabetes; por outro lado, as variáveis quantitativas idade e glicemia foram descritas em termos de suas estatísticas-resumo (média e erro padrão).

Além disto, características clínicas do grupo controle foram descritas estatisticamente, tais como: as escalas de Glasgow, Rankin e NIHSS; o Índice de Bartel; e exames laboratoriais tais como os exames bioquímicos, tomografia e angiografia.

Para todas estas variáveis, a comparação das distribuições das freqüências foi aplicado o teste do qui-quadrado e ANOVA com pós teste de Tukey, Foram consideradas associações com probabilidades menores que 5% ( $P < 0,05$ ).

---

---

## 5 RESULTADOS

### 5.1 Características dos sujeitos

Na tabela 2 estão descritas características dos sujeitos de pesquisa analisados conforme o grupo. Foi observado que, em relação ao sexo, 12 sujeitos do grupo controle (46,2%) eram homens, e que esta distribuição percentual não era diferente estatisticamente ( $P = 0,984$ ) dos demais grupos: AVEH (45,5%), Aneurisma (40,0%) e AVEH-aneurisma (50%). A diferença estatística não foi observada também na distribuição da presença de diabetes (apenas um indivíduo – 10,0% - com aneurisma era portador da doença crônica,  $P = 0,233$ ); do hábito de fumar (23,1% do grupo controle; 36,4% do grupo AVEH; 40,0% do grupo aneurisma e 66,74% do grupo AVE-H aneurisma;  $P = 0,410$ ); e da ingestão de bebidas alcoólicas (15,4%; 45,5%; 10,0% e 33,3%; respectivamente,  $P = 0,253$ ). Porém, a presença de hipertensão arterial (HAS) era a diferença marcante entre os grupos, sendo apenas 11,5% dos sujeitos do grupo controle eram portadores desta característica, contra 83,3 % dos sujeitos com AVEH e 100% dos sujeitos pertencentes aos demais grupos ( $P = 0,000$ ).

Para a análise das características quantitativas dos sujeitos, construiu-se a tabela 3. Foi observada uma diferença significativa na proporção de indivíduos com relação à idade ( $P = 0,008$ ), sendo que os sujeitos do grupo controle e AVEH apresentavam, em média, a mesma idade, e eram um grupo com indivíduos com idade superior daqueles portadores de Aneurisma ou de ambas as patologias estudadas. No entanto, todos os grupos não se diferenciaram quanto à glicemia média ( $P = 0,056$ ).

Tabela 2- Distribuição da freqüência e da porcentagem dos grupos estudados (controle, AVEH, aneurisma, AVEH- aneurisma) segundo o sexo, presença de HAS e diabetes, tabagismo e etilismo.

---

|           |             | Grupo    |      |      |      |           |     |                |      | P      |
|-----------|-------------|----------|------|------|------|-----------|-----|----------------|------|--------|
|           |             | Controle |      | AVEH |      | Aneurisma |     | AVEH-aneurisma |      |        |
|           |             | N        | %    | N    | %    | N         | %   | N              | %    |        |
| Sexo      | Masculino   | 12       | 46,2 | 5    | 45,5 | 4         | 40  | 2              | 50   | 0,984  |
|           | Feminino    | 14       | 53,8 | 6    | 54,5 | 6         | 60  | 2              | 50   |        |
| HAS       | Não         | 23       | 88,5 | 1    | 16,7 | 0         | 0   | 0              | 0    | 0,000* |
|           | Sim         | 3        | 11,5 | 5    | 83,3 | 4         | 100 | 2              | 100  |        |
| Diabetes  | Não         | 26       | 100  | 11   | 100  | 9         | 90  | 5              | 100  | 0,233  |
|           | Sim         | 0        | 0    | 0    | 0    | 1         | 10  | 0              | 0    |        |
| Tabagismo | Não         | 16       | 61,5 | 7    | 63,6 | 6         | 60  | 1              | 33,3 | 0,410  |
|           | Sim         | 6        | 23,1 | 4    | 36,4 | 4         | 40  | 2              | 66,7 |        |
|           | Ex-Fumante  | 4        | 15,4 | 0    | 0    | 0         | 0   | 0              | 0    |        |
| Etilismo  | Não         | 19       | 73,1 | 6    | 54,5 | 9         | 90  | 2              | 66,7 | 0,253  |
|           | Sim         | 4        | 15,4 | 5    | 45,5 | 1         | 10  | 1              | 33,3 |        |
|           | Ex-Etilista | 3        | 11,5 | 0    | 0    | 0         | 0   | 0              | 0    |        |

\*diferença estatística (P<0,005)

Tabela 3: Estatísticas-resumo (média e erro padrão) da idade e glicemia dos grupos controle, AVEH, aneurisma e AVEH-aneurisma.

|          |     | Grupo    |             |       |             |           |             |                |             | P |
|----------|-----|----------|-------------|-------|-------------|-----------|-------------|----------------|-------------|---|
|          |     | Controle |             | AVEH  |             | Aneurisma |             | AVEH-Aneurisma |             |   |
|          |     | Média    | Erro padrão | Média | Erro padrão | Média     | Erro padrão | Média          | Erro padrão |   |
| Idade    | 56* | 1        | 59*         | 3     | 49          | 3         | 49          | 1              | 0,008*      |   |
| Glicemia | 97  | 15       | 116         | 11    | 119         | 9         | 111         | 17             | 0,056       |   |

\*diferença estatística

Na tabela 4, avalia-se a diferença na proporção de indivíduos nas escalas: Glasgow, Rankin, NIHSS, Barthel e ICH. Também se verifica tomografia e angiografia. Não foi observada diferença na proporção de indivíduos entre os grupos. Em relação às escalas, foi possível verificar que a maioria dos indivíduos foi considerada em normalidade, conforme a escala de Glasgow (sendo que apenas um indivíduo com AVE apresentava coma intermediário, e outros dois com AVE e com AVE-aneurisma apresentavam coma superficial; quanto à avaliação funcional, em conformidade com a escala de Rankin, observou-se que mais da metade dos indivíduos em cada grupo, apresentavam, no máximo uma incapacidade leve,

sendo, portanto, capazes de realizar suas necessidades especiais. Porém, pelo índice de Barthel, para os grupos AVEH e AVEH- aneurisma, mais de 70% dos indivíduos apresentou incapacidade severa para realizar aspectos básicos da atividade diária relacionada à mobilidade e aos cuidados pessoais. No entanto, pela avaliação na escala NIHSS, independente do grupo caso, 50% ou mais apresentavam menos de 4 pontos, ou seja, déficits neurológicos leves ou melhoras após AVE. Quanto aos exames de neuroimagem, há uma ampla variedade de diagnósticos descritos, sendo digno de nota a ausência de resultados de angiografia para o grupo AVEH (81,8%).

Com relação aos parâmetros bioquímicos e celulares, a tabela 5 avalia a diferença média de indivíduos dos grupos caso quanto à glicose, creatinina e plaquetas. Quanto à creatinina há uma diferença significativa, já que  $P < 0,05$ .

---

Tabela 4- Distribuição das características clínicas (escala de Glasgow, NIHSS, Barthel, ICH, tomografia e angiografia nos indivíduos pertencentes aos grupo caso (AVEH, Aneurisma e AVEH-aneurisma).

| Características clínicas |                   | Grupo |      |           |       |                |      | P     |
|--------------------------|-------------------|-------|------|-----------|-------|----------------|------|-------|
|                          |                   | AVEH  |      | Aneurisma |       | AVEH-aneurisma |      |       |
|                          |                   | N     | %    | N         | %     | N              | %    |       |
| Escala de Glasgow        | 8                 | 1     | 1,6  | 0         | 0,0   | 0              | 0,0  | 0,240 |
|                          | 12                | 1     | 14,3 | 0         | 0,0   | 0              | 0,0  |       |
|                          | 13                | 0     | 0,0  | 0         | 0,0   | 1              | 33,3 |       |
|                          | 15                | 5     | 71,4 | 7         | 100,0 | 2              | 66,7 |       |
| Escala de Rankin         | 0                 | 2     | 18,2 | 1         | 10,0  | 1              | 25,0 | 0,348 |
|                          | 1                 | 4     | 36,4 | 8         | 80,0  | 2              | 50,0 |       |
|                          | 2                 | 1     | 9,1  | 0         | 0,0   | 0              | 0,0  |       |
|                          | 3                 | 0     | 0,0  | 1         | 10,0  | 0              | 0,0  |       |
|                          | 4                 | 1     | 9,1  | 0         | 0,0   | 1              | 25,0 |       |
|                          | 5                 | 3     | 27,3 | 0         | 0,0   | 0              | 0,0  |       |
| Escala NIHSS             | 0                 | 3     | 30,0 | 3         | 30,0  | 2              | 50,0 | 0,674 |
|                          | 1                 | 0     | 0,0  | 1         | 10,0  | 0              | 0,0  |       |
|                          | 2                 | 0     | 0,0  | 2         | 20,0  | 0              | 0,0  |       |
|                          | 3                 | 1     | 10,0 | 1         | 10,0  | 0              | 0,0  |       |
|                          | 4                 | 1     | 10,0 | 1         | 10,0  | 1              | 25,0 |       |
|                          | 6                 | 0     | 0,0  | 1         | 10,0  | 0              | 0,0  |       |
|                          | 9                 | 1     | 10,0 | 0         | 0,0   | 0              | 0,0  |       |
|                          | 11                | 1     | 10,0 | 0         | 0,0   | 0              | 0,0  |       |
|                          | 14                | 0     | 0,0  | 1         | 10,0  | 0              | 0,0  |       |
|                          | 18                | 1     | 10,0 | 0         | 0,0   | 0              | 0,0  |       |
|                          | 20                | 1     | 10,0 | 0         | 0,0   | 0              | 0,0  |       |
|                          | 29                | 0     | 0,0  | 0         | 0,0   | 1              | 25,0 |       |
|                          | 34                | 1     | 10,0 | 0         | 0,0   | 0              | 0,0  |       |
|                          | Índice de Barthel | 0     | 2    | 20,0      | 1     | 10,0           | 1    |       |
| 10                       |                   | 1     | 10,0 | 0         | 0,0   | 0              | 0,0  |       |
| 15                       |                   | 1     | 10,0 | 0         | 0,0   | 0              | 0,0  |       |
| 20                       |                   | 1     | 10,0 | 0         | 0,0   | 0              | 0,0  |       |

|            |   |   |       |   |      |   |      |       |
|------------|---|---|-------|---|------|---|------|-------|
|            | 25  | 1 | 10,0  | 0 | 0,0  | 0 | 0,0  |       |
|            | 30  | 0 | 0,0   | 1 | 10,0 | 0 | 0,0  |       |
|            | 35  | 1 | 10,0  | 2 | 20,0 | 1 | 25,0 |       |
|            | 40  | 1 | 10,0  | 0 | 0,0  | 1 | 25,0 |       |
|            | 65  | 0 | 0,0   | 0 | 0,0  | 1 | 25,0 |       |
|            | 70  | 1 | 10,0  | 0 | 0,0  | 0 | 0,0  |       |
|            | 80  | 1 | 10,0  | 2 | 20,0 | 0 | 0,0  |       |
|            | 90  | 0 | 0,0   | 1 | 10,0 | 0 | 0,0  |       |
|            | 95  | 0 | 0,0   | 2 | 20,0 | 0 | 0,0  |       |
|            | 105   | 0 | 0,0   | 1 | 10,0 | 0 | 0,0  |       |
| ICH        | 0   | 0 | 0,0   | 3 | 60,0 | 0 | 0,0  | 0,191 |
|            | 1   | 0 | 0,0   | 0 | 0,0  | 1 | 50,0 |       |
|            | 2   | 0 | 0,0   | 1 | 20,0 | 0 | 0,0  |       |
|            | 3   | 1 | 100,0 | 1 | 20,0 | 0 | 0,0  |       |
|            | 4   | 0 | 0,0   | 0 | 0,0  | 1 | 50,0 |       |
| Tomografia | sem informação                                  | 0 | 0,0   | 6 | 60,0 | 1 | 20,0 | 0,141 |
|            | ACM   | 0 | 0,0   | 1 | 10,0 | 0 | 0,0  |       |
|            | Angioma cavernoso fronto parietal direito       | 0 | 0,0   | 1 | 10,0 | 0 | 0,0  |       |
|            | Clipagem de Aneurisma com infecção pós cirurgia | 0 | 0,0   | 1 | 10,0 | 0 | 0,0  |       |
|            | Hematoma intraparenquimatoso temporal (E)       | 1 | 9,1   | 1 | 10,0 | 0 | 0,0  |       |
|            | Hemorragia subaracnóide                         | 4 | 18,2  | 0 | 0,0  | 4 | 0,0  |       |
|            | Hemorragia subaracnóide difusa                  | 2 | 9,1   | 0 | 0,0  | 0 | 0,0  |       |
|            | Hemorragia talâmica com inundação ventricular   | 1 | 9,1   | 0 | 0,0  | 0 | 0,0  |       |
|            | Lesão expansiva em ângulo ponto                 | 1 | 9,1   | 0 | 0,0  | 0 | 0,0  |       |
|            | Lesão expansiva fronto basal (E)                | 1 | 9,1   | 0 | 0,0  | 0 | 0,0  |       |
|            | núcleo da base                                  | 1 | 9,1   | 0 | 0,0  | 0 | 0,0  |       |

| Angiografia |  |   |      |   |      |   |      |       |
|-------------|--|---|------|---|------|---|------|-------|
|             | sem informação                           | 9 | 81,8 | 2 | 20,0 | 1 | 20,0 | 0,107 |
|             | AC. E                                    | 0 | 0,0  | 1 | 10,0 | 0 | 0,0  |       |
|             | ACM. D                                   | 0 | 0,0  | 2 | 20,0 | 0 | 0,0  |       |
|             | Aneurisma arteria cerebral média direita | 0 | 0,0  | 1 | 10,0 | 0 | 0,0  |       |
|             | Aneurisma bilateral em artéria cerebral  | 0 | 0,0  | 0 | 0,0  | 1 | 20,0 |       |
|             | Aneurisma de arteria cerebral D/E        | 0 | 0,0  | 1 | 10,0 | 0 | 0,0  |       |
|             | Aneurisma de artéria oftálmica           | 0 | 0,0  | 1 | 10,0 | 0 | 0,0  |       |
|             | Aneurisma de Scop E                      | 0 | 0,0  | 1 | 10,0 | 0 | 0,0  |       |
|             | Aneurisma de segmento oftálmico direito  | 0 | 0,0  | 0 | 0,0  | 1 | 20,0 |       |
|             | Aneurisma venoso                         | 0 | 0,0  | 1 | 10,0 | 0 | 0,0  |       |
|             | Cerebral anterior                        | 0 | 0,0  | 0 | 0,0  | 1 | 20,0 |       |
|             | Cerebral posterior                       | 0 | 0,0  | 0 | 0,0  | 1 | 20,0 |       |
|             | Lesão expansiva com sinal heterogêneo    | 1 | 9,1  | 0 | 0,0  | 0 | 0,0  |       |
|             | Pericalosa à direita                     | 1 | 9,1  | 0 | 0,0  | 0 | 0,0  |       |

Tabela 5- Estatísticas-resumo (média, erro padrão e mediana) da glicemia, creatinina e plaquetas dos grupos AVEH, aneurisma e AVEH-aneurisma.

|            | Grupo |             |         |           |             |         |                |             |         | P      |
|------------|-------|-------------|---------|-----------|-------------|---------|----------------|-------------|---------|--------|
|            | AVEH  |             |         | Aneurisma |             |         | AVEH-aneurisma |             |         |        |
|            | média | erro padrão | mediana | Média     | erro padrão | mediana | média          | erro padrão | mediana |        |
| Glicemia   | 116   | 11          | 107     | 119       | 9           | 111     | 111            | 17          | 99      | 0,503  |
| Creatinina | 0,77  | 0,07        | 0,80    | 0,89      | 0,07        | 0,85    | 0,70           | 0,04        | 0,70    | 0,002* |
| Plaquetas  | 274   | 40          | 268     | 345       | 29          | 346     | 287            | 39          | 260     | 0,260  |

\*diferença estatística



## 5.2 Análise do polimorfismo -607 C/A na região promotora do gene da IL-18

As freqüências genóticas estão apresentadas na tabela 6. Foi observado em relação genótipo CC, 5 sujeitos do grupo controle (19,2%), 4 do grupo (40%) o AVEH (36,4%), 4 do grupo aneurisma (40%) e dois sujeitos com ambas patologias. Essa distribuição não foi estatisticamente relevante ( $P = 0,471$ ).

Tabela 6: Distribuição das freqüências genóticas do polimorfismo -607 C/A do gene IL-18 nos diferentes grupos (controle, AVEH, aneurisma ou AVEH-aneurisma).

| -607C/A | Grupo    |      |      |      |           |      |                |      | P     |
|---------|----------|------|------|------|-----------|------|----------------|------|-------|
|         | Controle |      | AVEH |      | Aneurisma |      | AVEH-aneurisma |      |       |
|         | N        | %    | N    | %    | N         | %    | N              | %    |       |
| CC      | 5        | 19,2 | 4    | 36,4 | 4         | 40,0 | 2              | 40,0 | 0,471 |
| CA      | 13       | 50,0 | 6    | 54,5 | 5         | 50,0 | 3              | 60,0 |       |
| AA      | 8        | 30,8 | 1    | 9,1  | 1         | 10,0 | 0              | 0,0  |       |

A tabela 7 avalia as freqüências e genóticas do grupo controle e do grupo caso em que se enquadram pacientes com AVEH e/ou aneurisma. Não houve diferença na proporção de indivíduos entre os grupos.

Tabela 7: Distribuição das freqüências genóticas do polimorfismo -607 C/A do gene IL-18 nos diferentes grupos (controle, AVEH, aneurisma ou AVEH-aneurisma).

| 607 C/A | Grupo    |      |                            |      | P     |
|---------|----------|------|----------------------------|------|-------|
|         | Controle |      | Caso (AVEH e/ou aneurisma) |      |       |
|         | N        | %    | N                          | %    |       |
| CC      | 5        | 19,2 | 10                         | 38,5 | 0,071 |
| CA      | 13       | 50,0 | 14                         | 53,8 |       |
| AA      | 8        | 30,8 | 2                          | 7,7  |       |

---

## 6 DISCUSSÃO

Os polimorfismos de um único nucleotídeo (SNPs) são comuns entre os seres humanos, com uma incidência de 1% na população. Estas variantes genéticas são influenciadas por muitos fatores, dentre eles, a etnia e meio ambiente (Luan, Zuo *et al.*, 2013). A identificação de associações entre SNPs e a presença de patologia é crítica para o desenvolvimento de novos tratamentos e como medida de prevenção (identificação de fator de risco genético) para uma série de doenças que acometem os humanos (Chen, Schwender *et al.*, 2011).

A contribuição dos SNPs nas variações da expressão da proteína IL-18 e sua atividade como citocina inflamatória é um marco para a compreensão das patologias relacionadas à função imune. Muitos estudos têm clonado e analisado os efeitos da região promotora do gene da IL-18 para caracterizar sua expressão gênica e regulação. Por meio de uma série de análises, muitos SNPs foram identificados na região promotora do gene IL-18, a citar: região -137, -607 e -605.

O SNP -607 C/A (rs19465180) está localizada na região de ligação de resposta do fator nuclear AMPc , elemento de ligação de proteínas e histonas H4 fator de transcrição (Pan, Leng *et al.*, 2011). Esta variante afeta as funções biológicas da IL-18, e por isso, esta região gênica é uma das mais estudadas quando o interesse é investigar polimorfismos no gene da IL-18. Estudos recentes sobre a influência deste polimorfismo genético analisou associação entre a variação e o surgimento de doenças alérgicas, infecções virais, doenças autoimunes e cânceres (Huang, Xu *et al.*, 2010; Izakovicova Holla, Hrdlickova *et al.*, 2010; Palomino-Morales, Vazquez-Rodriguez *et al.*, 2010). Os resultados indicam que a variante -607 C/A (rs19465180) está associada a presença de asma alérgica, rinite alérgica, câncer nasofaríngeo, hepatite B crônica, infecção pelo HIV e outras doenças (Taheri, Hashemi-Shahri *et al.*, 2012; Li, Wu *et al.*, 2014; Yamada, Aoyama-Ishikawa *et al.*, 2014).

No tocante à ao acidente encefálico isquêmico, foi associado que o paciente que possui o alelo C tem risco aumentado de desenvolver a patologia em 1,6 vezes, e a explicação possível disto foi devido ao fato do alelo C conferir um aumento da expressão da citocina IL-18 (Lu, J. X., Lu, Z. Q. *et al.*, 2013). Estes referidos

---

---

pacientes eram de uma região do norte da China, e foram investigados, ao todo, 386 indivíduos no grupo caso. No presente estudo, apesar do foco ter sido aneurisma e acidente encefálico hemorrágico, teve-se uma amostra de tamanho pequeno (n=26), oriunda de uma população extremamente miscigenada, que é a população brasileira, em que as flutuações gênicas são marcadamente maiores que um grupo específico chinês; portanto, isto poderia explicar a inexistência de associação do polimorfismo com a presença da patologia, no estudo atual.

Quanto aos aspectos clínicos e epidemiológicos, é importante ressaltar pontos encontrados neste trabalho. Por exemplo, o sexo masculino tem sido considerado um fator de risco para o AVE, no entanto, por conta da maior expectativa de vida do sexo feminino, as mulheres têm sofrido maior risco, principalmente na oitava década de vida (Gibson, 2013; Arboix, Blanco-Rojas *et al.*, 2014). Estima-se que para o ano de 2050, 60% dos AVEs serão em mulheres. Contudo, no presente estudo não houve diferença estatisticamente significativa em relação ao sexo, assim como em alguns estudos. Conforme um estudo realizado no Congo, não houve diferença estatística entre a incidência de AVE em homens e mulheres na cidade de Brazzville (Ossou-Nguet, Gombet *et al.*, 2014).

No presente estudo, o tabagismo e etilismo não tiveram frequências diferenciadas entre os grupos. Porém, um estudo em mulheres japonesas mostrou que o consumo exagerado do álcool está associado com a incidência de AVEH e aneurisma intracerebral (Ikehara, Iso *et al.*, 2013). Autores observaram a importância de fatores ambientais e de estilo de vida como contribuintes para ocorrência de tais patologias. Além disto, o tabagismo é tão severo nesta contribuição para AVE, que estudos mostram que os fumantes passivos têm risco aumentado para esta doença (Oono, Mackay *et al.*, 2011).

Atualmente, os critérios de diagnóstico da Organização Mundial da Saúde (OMS) para diabetes são: glicose no plasma em jejum  $\geq 7,0$  mmol / l (126mg/dl) ou 2-h glicose plasmática  $\geq 11,1$  mmol / l (200mg/dl). Tais critérios têm como objetivo distinguir um grupo com um significativo aumento de risco microvascular e complicações cardiovasculares (Dinardo, Donihi *et al.*, 2011)

A glicemia média dos sujeitos nos grupos não se encontra acima dos valores de referência para risco de diabetes, e também não demonstra diferença significativa entre os grupos.

---

Estudos demonstram que o nível elevado de glicose está associado a um aumento da mortalidade e prognóstico desfavorável nos pacientes com AVEH e aneurisma intracerebral (Putala, Liebkind *et al.*, 2011).

A glicemia elevada é comum na fase inicial do AVEH. A prevalência de hiperglicemia tem sido observada em dois terços de todos os subtipos de AVE e em, pelo menos, 50% em cada subtipo. Autores defendem que a hiperglicemia tem efeitos adversos sobre o tecido, e uma associação entre a glicose no sangue e o resultado funcional do tecido tem sido encontrada em um número crescente de estudos clínicos (Skali, Parving *et al.*, 2011).

A HAS é duas vezes mais freqüente nos diabéticos do que na população em geral, afetando 30 a 80% destes doentes (sendo que está presente em 60% dos indivíduos com acidente vascular encefálico agudo) e também é considerada um dos maiores fatores de risco para a ocorrência do AVEH e do aneurisma intracerebral (Miller, Kinni *et al.*, 2014). Tal achado se confirma nesse estudo, considerando que houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos considerando a HAS ( $P = 0,000$ ).

Outro fator marcante foi a diferença da média sérica da creatinina dos indivíduos portadores de aneurisma e daqueles com AVEH- aneurisma. Este fato, digno de nota, segue em desfavor das perspectivas descritas na literatura, que um nível elevado de creatinina está fortemente associado com um prognóstico ruim de pacientes desta natureza (Schrock, Glasenapp *et al.*, 2012).

---

## **7 CONCLUSÃO**

Verificou-se, no presente estudo, que a distribuição do polimorfismo genético na região promotora do gene IL-18 em sujeitos com ao AVEH e aneurisma intracerebral, comparados com o grupo controle não diferenciava estatisticamente. Porém, quanto aos aspectos clínicos, havia diferença na presença de hipertensão arterial (quando os casos são comparados com os controles) e creatinina (observando apenas o grupo caso, os pacientes portadores de aneurisma cerebral tiveram níveis séricos de creatinina aumentada).

Devido à amostragem reduzida, a presença do polimorfismo -607 C/A do gene da IL-18 deve ter melhor detalhamento da associação com AVEH e ao aneurisma intracerebral, em estudos caso-controle com este mesmo delineamento experimental, com um número maior de indivíduos no grupo controle e no grupo caso, dado que este fator de risco aumentado já foi identificado em acidentes vasculares encefálicos de outra natureza.

---

---

## 8 REFERÊNCIAS

ABECASIS, G. R. et al. A map of human genome variation from population-scale sequencing. **Nature**, v. 467, n. 7319, p. 1061-73, Oct 28 2010. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20981092> >.

ABOLINS, S. R. et al. Measures of immune function of wild mice, *Mus musculus*. **Mol Ecol**, v. 20, n. 5, p. 881-92, Mar 2011. ISSN 1365-294X (Electronic) 0962-1083 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21073587> >.

ADAMCZYK, P. et al. Medical Management of Cerebral Vasospasm following Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Review of Current and Emerging Therapeutic Interventions. **Neurol Res Int**, v. 2013, p. 462491, 2013. ISSN 2090-1852 (Print) 2090-1860 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23691312> >.

AGAUGUE, S. et al. Human natural killer cells exposed to IL-2, IL-12, IL-18, or IL-4 differently modulate priming of naive T cells by monocyte-derived dendritic cells. **Blood**, v. 112, n. 5, p. 1776-83, Sep 1 2008. ISSN 1528-0020 (Electronic) 0006-4971 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18579793> >.

ANHLAN, D. et al. Introduction of silent mutations into the NP gene of influenza A viruses as a possible strategy for the creation of a live attenuated vaccine. **Vaccine**, v. 30, n. 30, p. 4480-9, Jun 22 2012. ISSN 1873-2518 (Electronic) 0264-410X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22575164> >.

ANTONELLI, A. et al. IFN-gamma and TNF-alpha induce a different modulation of interleukin-6 in systemic sclerosis fibroblasts compared to healthy controls. **Scand J Rheumatol**, v. 40, n. 6, p. 453-6, Nov 2011. ISSN 1502-7732 (Electronic) 0300-9742 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21722069> >.

ARBOIX, A. et al. Clinical characteristics of acute lacunar stroke in women: emphasis on gender differences. **Acta Neurol Belg**, v. 114, n. 2, p. 107-12, Jun 2014. ISSN 2240-2993 (Electronic) 0300-9009 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24194419> >.

ARZT, E. et al. Pituitary adenoma growth: a model for cellular senescence and cytokine action. **Cell Cycle**, v. 8, n. 5, p. 677-8, Mar 1 2009. ISSN 1551-4005 (Electronic) 1551-4005 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19223763> >.

---

---

ATHAPPAN, G. et al. Late stroke: comparison of percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with multivessel disease and unprotected left main disease: a meta-analysis and review of literature. **Stroke**, v. 45, n. 1, p. 185-93, Jan 2014. ISSN 1524-4628 (Electronic) 0039-2499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24281230> >.

AYAZ, L. et al. Functional association of interleukin-18 gene -607 C/A promoter polymorphisms with endometriosis. **Fertil Steril**, v. 95, n. 1, p. 298-300, Jan 2011. ISSN 1556-5653 (Electronic) 0015-0282 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20797704> >.

BADIMON, L. Interleukin-18: a potent pro-inflammatory cytokine in atherosclerosis. Expert's Perspective. **Cardiovasc Res** .96(2):172-175, 2012.

BARLOW, P. A practical review of the Glasgow Coma Scale and Score. **Surgeon**, v. 10, n. 2, p. 114-9, Apr 2012. ISSN 1479-666X (Print) 1479-666X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22300893> >.

BEJOT, Y. et al. Smoking status and severity of ischemic stroke. A population-based study. **Eur Neurol**, v. 71, n. 1-2, p. 59-64, 2014. ISSN 1421-9913 (Electronic) 0014-3022 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24334964> >.

BIESBROEK, J. M. et al. Diagnostic accuracy of CT perfusion imaging for detecting acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis. **Cerebrovasc Dis**, v. 35, n. 6, p. 493-501, 2013. ISSN 1421-9786 (Electronic) 1015-9770 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23736122> >.

BIRBIAN, N.; SINGH, J.; JINDAL, S. K. Protective role of IL-18 -137G/C polymorphism in a North Indian population with asthma: a pilot study. **Cytokine**, v. 61, n. 1, p. 188-93, Jan 2013. ISSN 1096-0023 (Electronic) 1043-4666 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23085113> >.

BLOM, L.; POULSEN, L. K. IL-1 family members IL-18 and IL-33 upregulate the inflammatory potential of differentiated human Th1 and Th2 cultures. **J Immunol**, v. 189, n. 9, p. 4331-7, Nov 1 2012. ISSN 1550-6606 (Electronic) 0022-1767 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23028054> >.

BOOGAARTS, H. D. et al. Caseload as a factor for outcome in aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. **J Neurosurg**, v. 120, n. 3, p. 605-11, Mar 2014. ISSN 1933-0693 (Electronic) 0022-3085 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24093633> >.

BRUNO, A.; SWITZER, J. A. Letter by Bruno and Switzer regarding article, "Prestroke modified Rankin Stroke Scale has moderate interobserver reliability and

---

---

validity in an acute stroke setting". **Stroke**, v. 44, n. 5, p. e43, May 2013. ISSN 1524-4628 (Electronic) 0039-2499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23463756> >.

BRUNO, A. et al. Opportunity to lower hyperglycaemia faster in patients with acute ischaemic stroke and diabetes. **Int J Stroke**, v. 5, n. 4, p. 338-9, Aug 2010. ISSN 1747-4949 (Electronic) 1747-4930 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20636722> >.

CAI, L. L. et al. [Correlations between serum interleukin-18 (IL-18) level, IL-18 gene promoter polymorphisms and the development of sepsis in children]. **Zhonghua Er Ke Za Zhi**, v. 48, n. 1, p. 9-14, Jan 2010. ISSN 0578-1310 (Print) 0578-1310 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20441695> >.

CHAPMAN, S. J.; HILL, A. V. Human genetic susceptibility to infectious disease. **Nat Rev Genet**, v. 13, n. 3, p. 175-88, Mar 2012. ISSN 1471-0064 (Electronic) 1471-0056 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22310894> >.

CHAVES, MLF. Acidente vascular encefálico: conceituação e fatores de risco. **Rev Bras Hipertens**. Vol 7 (4), p. 372-82. Out/ Dez, 2000.

CHEN, C. C. et al. Methods for identifying SNP interactions: a review on variations of Logic Regression, Random Forest and Bayesian logistic regression. **IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform**, v. 8, n. 6, p. 1580-91, Nov-Dec 2011. ISSN 1557-9964 (Electronic) 1545-5963 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21383421> >.

CHOI, M. S. et al. Bee venom ameliorates ovalbumin induced allergic asthma via modulating CD4+CD25+ regulatory T cells in mice. **Cytokine**, v. 61, n. 1, p. 256-65, Jan 2013. ISSN 1096-0023 (Electronic) 1043-4666 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23121887> >.

CHRYSANT, S. G.; CHRYSANT, G. S. The age-related hemodynamic changes of blood pressure and their impact on the incidence of cardiovascular disease and stroke: new evidence. **J Clin Hypertens (Greenwich)**, v. 16, n. 2, p. 87-90, Feb 2014. ISSN 1751-7176 (Electronic) 1524-6175 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24373633> >.

CIFT, T. et al. Effects of amniotic and maternal CD-146, TGF-beta1, IL-12, IL-18 and IFN-gamma, on adverse pregnancy outcome. **J Matern Fetal Neonatal Med**, v. 26, n. 1, p. 21-5, Jan 2013. ISSN 1476-4954 (Electronic) 1476-4954 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22913276> >.

---



---

CIONCOLONI, D. et al. Relationship between the modified Rankin Scale and the Barthel Index in the process of functional recovery after stroke. **NeuroRehabilitation**, v. 30, n. 4, p. 315-22, 2012. ISSN 1878-6448 (Electronic) 1053-8135 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672946> >.

COBB, D.; SMELTZ, R. B. Regulation of proinflammatory Th17 responses during *Trypanosoma cruzi* infection by IL-12 family cytokines. **J Immunol**, v. 188, n. 8, p. 3766-73, Apr 15 2012. ISSN 1550-6606 (Electronic) 0022-1767 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412196> >.

CURRAN, M. A. et al. Combination CTLA-4 blockade and 4-1BB activation enhances tumor rejection by increasing T-cell infiltration, proliferation, and cytokine production. **PLoS One**, v. 6, n. 4, p. e19499, 2011. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21559358> >.

DAI, Q. et al. Therapeutic effect of low-dose IL-18 combined with IL-10 on collagen-induced arthritis by down-regulation of inflammatory and Th1 responses and induction of Th2 responses. **Rheumatol Int**, v. 29, n. 6, p. 615-22, Apr 2009. ISSN 1437-160X (Electronic) 0172-8172 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18841371> >.

DINARDO, M. et al. Standardized glycemic management and perioperative glycemic outcomes in patients with diabetes mellitus who undergo same-day surgery. **Endocr Pract**, v. 17, n. 3, p. 404-11, May-Jun 2011. ISSN 1934-2403 (Electronic) 1530-891X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21247843> >.

DONNE, M. L.; ROCK, J. R. What silent mutations say about the human airways. **Elife**, v. 2, p. e01541, 2013. ISSN 2050-084X (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24157627> >.

DOWLATI, Y. et al. A meta-analysis of cytokines in major depression. **Biol Psychiatry**, v. 67, n. 5, p. 446-57, Mar 1 2010. ISSN 1873-2402 (Electronic) 0006-3223 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20015486> >.

FAGUNDES, C. T. et al. IFN-gamma production depends on IL-12 and IL-18 combined action and mediates host resistance to dengue virus infection in a nitric oxide-dependent manner. **PLoS Negl Trop Dis**, v. 5, n. 12, p. e1449, Dec 2011. ISSN 1935-2735 (Electronic) 1935-2727 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22206036> >.

FAN, S. et al. Safflower yellow for acute ischemic stroke: A systematic review of randomized controlled trials. **Complement Ther Med**, v. 22, n. 2, p. 354-61, Apr

---

---

2014. ISSN 1873-6963 (Electronic) 0965-2299 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24731908> >.

FEERO, W. G.; GUTTMACHER, A. E.; COLLINS, F. S. Genomic medicine--an updated primer. **N Engl J Med**, v. 362, n. 21, p. 2001-11, May 27 2010. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20505179> >.

FRANCZAK, A.; WOJCIECHOWICZ, B.; KOTWICA, G. Novel aspects of cytokine action in porcine uterus--endometrial and myometrial production of estrone (E1) in the presence of interleukin 1beta (IL1beta), interleukin 6 (IL6) and tumor necrosis factor (TNFalpha)--in vitro study. **Folia Biol (Krakow)**, v. 61, n. 3-4, p. 253-61, 2013. ISSN 0015-5497 (Print) 0015-5497 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24279177> >.

FURUKAWA, T. S.; MATHIAS, T. A. D. F.; MARCON, S. S. Mortalidade por doenças cerebrovasculares por residência e local de ocorrência do óbito: Paraná, Brasil, 2007. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 27, p. 327-334, 2011. ISSN 0102-311X. Disponível em: < [http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2011000200014&nrm=iso](http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011000200014&nrm=iso) >.

GABAY, C.; LAMACCHIA, C.; PALMER, G. IL-1 pathways in inflammation and human diseases. **Nat Rev Rheumatol**, v. 6, n. 4, p. 232-41, Apr 2010. ISSN 1759-4804 (Electronic) 1759-4790 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20177398> >.

GEISSMANN, F. et al. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. **Science**, v. 327, n. 5966, p. 656-61, Feb 5 2010. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20133564> >.

GIANG, K. W. et al. Twenty-year trends in long-term mortality risk in 17,149 survivors of ischemic stroke less than 55 years of age. **Stroke**, v. 44, n. 12, p. 3338-43, Dec 2013. ISSN 1524-4628 (Electronic) 0039-2499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24085021> >.

GIBSON, C. L. Cerebral ischemic stroke: is gender important? **J Cereb Blood Flow Metab**, v. 33, n. 9, p. 1355-61, Sep 2013. ISSN 1559-7016 (Electronic) 0271-678X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23756694> >.

GO, A. S. et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 129, n. 3, p. e28-e292, Jan 21 2014. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24352519> >.

---

---

GREEN, E. D.; GUYER, M. S. Charting a course for genomic medicine from base pairs to bedside. **Nature**, v. 470, n. 7333, p. 204-13, Feb 10 2011. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307933> >.

GUO, X. G.; XIA, Y. The Interleukin-18 promoter -607C>A polymorphism contributes to nasopharyngeal carcinoma risk: evidence from a meta-analysis including 1,886 subjects. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 14, n. 12, p. 7577-81, 2013. ISSN 1513-7368 (Print) 1513-7368 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460336> >.

HANSSON, G. K.; HERMANSSON, A. The immune system in atherosclerosis. **Nat Immunol**, v. 12, n. 3, p. 204-12, Mar 2011. ISSN 1529-2916 (Electronic) 1529-2908 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21321594> >.

HART, S.; MUENKE, M. Genetics and genomic medicine around the world. **Mol Genet Genomic Med**, v. 2, n. 1, p. 1-2, Jan 2014. ISSN 2324-9269 (Electronic). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24498624> >.

HE, Q. et al. HMGB1 promotes the synthesis of pro-IL-1beta and pro-IL-18 by activation of p38 MAPK and NF-kappaB through receptors for advanced glycation end-products in macrophages. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 13, n. 4, p. 1365-70, 2012. ISSN 1513-7368 (Print) 1513-7368 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22799333> >.

HIRANO, H. et al. TLR4, IL-6, IL-18, MyD88 and HMGB1 are highly expressed in intracranial inflammatory lesions and the IgG4/IgG ratio correlates with TLR4 and IL-6. **Neuropathology**, v. 32, n. 6, p. 628-37, Dec 2012. ISSN 1440-1789 (Electronic) 0919-6544 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22414145> >.

HOWARD, V. J. et al. Disparities in stroke incidence contributing to disparities in stroke mortality. **Ann Neurol**, v. 69, n. 4, p. 619-27, Apr 2011. ISSN 1531-8249 (Electronic) 0364-5134 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21416498> >.

HUANG, Y. et al. -607 C/A polymorphism in the promoter of IL-18 gene is associated with 2 h post-loading plasma glucose level in Chinese. **Endocrine**, v. 37, n. 3, p. 507-12, Jun 2010. ISSN 1559-0100 (Electronic) 1355-008X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20960175> >.

IKEHARA, S. et al. Alcohol consumption and risk of stroke and coronary heart disease among Japanese women: the Japan Public Health Center-based prospective study. **Prev Med**, v. 57, n. 5, p. 505-10, Nov 2013. ISSN 1096-0260 (Electronic)

---

---

0091-7435 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23859928> >.

IMAOKA, H. et al. Increased serum levels of soluble IL-18 receptor complex in patients with allergic asthma. **Allergol Int**, v. 62, n. 4, p. 513-5, Dec 2013. ISSN 1440-1592 (Electronic) 1323-8930 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23963474> >.

IWASAKI, A.; MEDZHITOV, R. Regulation of adaptive immunity by the innate immune system. **Science**, v. 327, n. 5963, p. 291-5, Jan 15 2010. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20075244> >.

IZAKOVICOVA HOLLA, L. et al. Haplotype analysis of the interleukin-18 gene in Czech patients with allergic disorders. **Hum Immunol**, v. 71, n. 6, p. 592-7, Jun 2010. ISSN 1879-1166 (Electronic) 0198-8859 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20304021> >.

JAJA, B. N. et al. Clinical prediction models for aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a systematic review. **Neurocrit Care**, v. 18, n. 1, p. 143-53, Feb 2013. ISSN 1556-0961 (Electronic) 1541-6933 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23138544> >.

JAUCH, E. C. et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, v. 44, n. 3, p. 870-947, Mar 2013. ISSN 1524-4628 (Electronic) 0039-2499 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23370205> >.

JANEWAY JR, C.A; TRAVERS, P; WALPORT, M; SHLOMCHIK. **Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2007.

JEFFERIS, B. J. et al. Interleukin 18 and coronary heart disease: prospective study and systematic review. **Atherosclerosis**, v. 217, n. 1, p. 227-33, Jul 2011. ISSN 1879-1484 (Electronic) 0021-9150 (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21481392> >.

JIANG, H. et al. IL-18 promoter -137G/C polymorphism correlates with chronic hepatitis B and affects the expression of interleukins. **Acta Virol**, v. 58, n. 1, p. 28-33, 2014. ISSN 0001-723X (Print) 0001-723X (Linking). Disponível em: <  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24717026> >.

---

---

KANG, M. J. et al. IL-18 induces emphysema and airway and vascular remodeling via IFN-gamma, IL-17A, and IL-13. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 185, n. 11, p. 1205-17, Jun 1 2012. ISSN 1535-4970 (Electronic) 1073-449X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22383501> >.

KAWAI, T.; AKIRA, S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors. **Nat Immunol**, v. 11, n. 5, p. 373-84, May 2010. ISSN 1529-2916 (Electronic) 1529-2908 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20404851> >.

KERNAN, W. N. et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. **Stroke**, May 1 2014. ISSN 1524-4628 (Electronic) 0039-2499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24788967> >.

KERR, D. M. et al. The monoacylglycerol lipase inhibitor JZL184 attenuates LPS-induced increases in cytokine expression in the rat frontal cortex and plasma: differential mechanisms of action. **Br J Pharmacol**, v. 169, n. 4, p. 808-19, Jun 2013. ISSN 1476-5381 (Electronic) 0007-1188 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23043675> >.

KEYEL, P. A. How is inflammation initiated? Individual influences of IL-1, IL-18 and HMGB1. **Cytokine**, Apr 15 2014. ISSN 1096-0023 (Electronic) 1043-4666 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24746243> >.

KHALED, Y. S.; ELKORD, E.; AMMORI, B. J. Macrophage inhibitory cytokine-1: a review of its pleiotropic actions in cancer. **Cancer Biomark**, v. 11, n. 5, p. 183-90, 2012. ISSN 1875-8592 (Electronic) 1574-0153 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23220850> >.

KIM, J. W. et al. Association of IL-18 genotype with impaired glucose regulation in Korean women with polycystic ovary syndrome. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, v. 161, n. 1, p. 51-5, Mar 2012. ISSN 1872-7654 (Electronic) 0301-2115 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22226490> >.

KIM, J. Y. et al. High levels of remnant lipoprotein cholesterol is a risk factor for large artery atherosclerotic stroke. **J Clin Neurol**, v. 7, n. 4, p. 203-9, Dec 2011. ISSN 2005-5013 (Electronic) 1738-6586 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22259616> >.

KINDT, T.J; GOLDSBY, R.A; OSBORNE, B.A. **Imunologia de KUBY**. 6 ed. Porto Alegre: Artmed, 2008.

---

---

KOCH, S. et al. Racial-ethnic differences in lacunar infarction in a multiethnic stroke population. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, v. 22, n. 2, p. 107-12, Feb 2013. ISSN 1532-8511 (Electronic) 1052-3057 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21821432> >.

KOCH, S. et al. The Wnt antagonist Dkk1 regulates intestinal epithelial homeostasis and wound repair. **Gastroenterology**, v. 141, n. 1, p. 259-68, 268 e1-8, Jul 2011. ISSN 1528-0012 (Electronic) 0016-5085 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21440550> >.

KOCH, W. et al. Interleukin 18 gene variation and risk of acute myocardial infarction. **Cytokine**, v. 56, n. 3, p. 786-91, Dec 2011. ISSN 1096-0023 (Electronic) 1043-4666 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22015107> >.

KOLE, A. et al. Type I IFNs regulate effector and regulatory T cell accumulation and anti-inflammatory cytokine production during T cell-mediated colitis. **J Immunol**, v. 191, n. 5, p. 2771-9, Sep 1 2013. ISSN 1550-6606 (Electronic) 0022-1767 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23913971> >.

KOTECHA, R.; TOLEDO-PEREYRA, L. H. CD4+CD25+ T regulatory cell-depleted splenocytes enhance chimerism in graft recipients. **J Surg Res**, v. 182, n. 1, p. 32-3, Jun 1 2013. ISSN 1095-8673 (Electronic) 0022-4804 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22502869> >.

KOUTOULAKI, A. et al. TNFalpha and TGF-beta1 influence IL-18-induced IFNgamma production through regulation of IL-18 receptor and T-bet expression. **Cytokine**, v. 49, n. 2, p. 177-84, Feb 2010. ISSN 1096-0023 (Electronic) 1043-4666 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19879772> >.

KROEGER, K. M.; SULLIVAN, B. M.; LOCKSLEY, R. M. IL-18 and IL-33 elicit Th2 cytokines from basophils via a MyD88- and p38alpha-dependent pathway. **J Leukoc Biol**, v. 86, n. 4, p. 769-78, Oct 2009. ISSN 1938-3673 (Electronic) 0741-5400 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19451398> >.

KUMAR, V.; SHARMA, A. Neutrophils: Cinderella of innate immune system. **Int Immunopharmacol**, v. 10, n. 11, p. 1325-34, Nov 2010. ISSN 1878-1705 (Electronic) 1567-5769 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20828640> >.

KUSHAWAHA, P. K. et al. Elongation factor-2, a Th1 stimulatory protein of *Leishmania donovani*, generates strong IFN-gamma and IL-12 response in cured *Leishmania*-infected patients/hamsters and protects hamsters against *Leishmania* challenge. **J Immunol**, v. 187, n. 12, p. 6417-27, Dec 15 2011. ISSN 1550-6606

---

---

(Electronic) 0022-1767 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22079980> >.

KWAH, L. K.; DIONG, J. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS). **J Physiother**, v. 60, n. 1, p. 61, Mar 2014. ISSN 1836-9553 (Print) 1836-9561 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24856948> >.

LANDER, E. S. Initial impact of the sequencing of the human genome. **Nature**, v. 470, n. 7333, p. 187-97, Feb 10 2011. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307931> >.

LARSEN, C. C.; ASTRUP, J. Rebleeding after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a literature review. **World Neurosurg**, v. 79, n. 2, p. 307-12, Feb 2013. ISSN 1878-8750 (Print). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22722033> >.

LEGEIN, B. et al. Inflammation and immune system interactions in atherosclerosis. **Cell Mol Life Sci**, v. 70, n. 20, p. 3847-69, Oct 2013. ISSN 1420-9071 (Electronic) 1420-682X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23430000> >.

LEONG, J. W. et al. Preactivation with IL-12, IL-15, and IL-18 induces CD25 and a functional high-affinity IL-2 receptor on human cytokine-induced memory-like natural killer cells. **Biol Blood Marrow Transplant**, v. 20, n. 4, p. 463-73, Apr 2014. ISSN 1523-6536 (Electronic) 1083-8791 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24434782> >.

LI, C. et al. [Natural killer and cytotoxic T lymphocyte-mediated cytotoxicity enhanced by genetic overexpression of MHC class I chain-related protein A in oral squamous cell carcinoma: an experimental study in vivo]. **Hua Xi Kou Qiang Yi Xue Za Zhi**, v. 30, n. 1, p. 32-5, Feb 2012. ISSN 1000-1182 (Print) 1000-1182 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22389962> >.

LI, J. et al. Association of the interleukin-18 -137 C/G, -607 A/C polymorphisms with type 1 diabetes: A meta-analysis. **Biomed Rep**, v. 2, n. 1, p. 57-62, Jan 2014. ISSN 2049-9434 (Print) 2049-9434 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24649069> >.

LI, W. et al. Effect of IL-18 on expansion of gammadelta T cells stimulated by zoledronate and IL-2. **J Immunother**, v. 33, n. 3, p. 287-96, Apr 2010. ISSN 1537-4513 (Electronic) 1524-9557 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20445349> >.

---

---

LI, Y. et al. The associations of IL-18 serum levels and promoter polymorphism with tacrolimus pharmacokinetics and hepatic allograft dysfunction in Chinese liver transplantation recipients. **Gene**, v. 491, n. 2, p. 251-5, Jan 10 2012. ISSN 1879-0038 (Electronic) 0378-1119 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22008665> >.

LI, Y. C. et al. The role of DNA damage and caspase activation in cytotoxicity and genotoxicity of macrophages induced by bisphenol-A-glycidyl dimethacrylate. **Int Endod J**, v. 45, n. 6, p. 499-507, Jun 2012. ISSN 1365-2591 (Electronic) 0143-2885 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22242562> >.

LIANG, T. J. et al. The -137G>C polymorphism in interleukin-18 promoter region and cancer risk: evidence from a meta-analysis of 21 studies. **Tumour Biol**, v. 34, n. 6, p. 3483-90, Dec 2013. ISSN 1423-0380 (Electronic) 1010-4283 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23794112> >.

LIAO, W. et al. Modulation of cytokine receptors by IL-2 broadly regulates differentiation into helper T cell lineages. **Nat Immunol**, v. 12, n. 6, p. 551-9, Jun 2011. ISSN 1529-2916 (Electronic) 1529-2908 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21516110> >.

LIU, Y. et al. Mesenchymal stem cell-based tissue regeneration is governed by recipient T lymphocytes via IFN-gamma and TNF-alpha. **Nat Med**, v. 17, n. 12, p. 1594-601, Dec 2011. ISSN 1546-170X (Electronic) 1078-8956 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22101767> >.

LOTUFO, P. A.; BENSENOR, I. J. [Race and stroke mortality in Brazil]. **Rev Saude Publica**, v. 47, n. 6, p. 1201-4, Dec 2013. ISSN 1518-8787 (Electronic) 0034-8910 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24626557> >.

LU, J.-X. et al. Correlation between interleukin-18 promoter -607C/A polymorphism and susceptibility to ischemic stroke. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 46, p. 502-506, 2013. ISSN 0100-879X. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-879X2013000600502&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-879X2013000600502&nrm=iso) >.

LU, J. X. et al. Correlation between interleukin-18 promoter -607C/A polymorphism and susceptibility to ischemic stroke. **Braz J Med Biol Res**, v. 46, n. 6, p. 502-6, Jun 2013. ISSN 1414-431X (Electronic) 0100-879X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23739747> >.

LUAN, Y. Z. et al. [Advances in development of gene-gene interaction analysis methods based on SNP data: a review]. **Yi Chuan**, v. 35, n. 12, p. 1331-9, Dec 2013. ISSN 0253-9772 (Print) 0253-9772 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24645342> >.

---



---

LUITSE, M. J. et al. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke. **Lancet Neurol**, v. 11, n. 3, p. 261-71, Mar 2012. ISSN 1474-4465 (Electronic) 1474-4422 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22341034> >.

MAITY, B. et al. Regulation of arginase/nitric oxide synthesis axis via cytokine balance contributes to the healing action of malabaricone B against indomethacin-induced gastric ulceration in mice. **Int Immunopharmacol**, v. 9, n. 4, p. 491-8, Apr 2009. ISSN 1878-1705 (Electronic) 1567-5769 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19291837> >.

MARDIS, E. R. A decade's perspective on DNA sequencing technology. **Nature**, v. 470, n. 7333, p. 198-203, Feb 10 2011. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307932> >.

MARTIN-SCHILD, S. et al. Zero on the NIHSS does not equal the absence of stroke. **Ann Emerg Med**, v. 57, n. 1, p. 42-5, Jan 2011. ISSN 1097-6760 (Electronic) 0196-0644 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20828876> >.

MARTINEZ, F. O.; HELMING, L.; GORDON, S. Alternative activation of macrophages: an immunologic functional perspective. **Annu Rev Immunol**, v. 27, p. 451-83, 2009. ISSN 0732-0582 (Print) 0732-0582 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19105661> >.

MEKINIAN, A. et al. Functional study of TNF-alpha promoter polymorphisms: literature review and meta-analysis. **Eur Cytokine Netw**, v. 22, n. 2, p. 88-102, Jun 2011. ISSN 1952-4005 (Electronic) 1148-5493 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21768061> >.

MI, Y. Y. et al. Review and pooled analysis of studies on -607(C/A) and -137(G/C) polymorphisms in IL-18 and cancer risk. **Med Oncol**, v. 28, n. 4, p. 1107-15, Dec 2011. ISSN 1559-131X (Electronic) 1357-0560 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20490717> >.

MILLER, J. et al. Management of Hypertension in Stroke. **Ann Emerg Med**, Apr 11 2014. ISSN 1097-6760 (Electronic) 0196-0644 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24731431> >.

NAKANISHI, K.; TSUTSUI, H.; YOSHIMOTO, T. Importance of IL-18-induced super Th1 cells for the development of allergic inflammation. **Allergol Int**, v. 59, n. 2, p. 137-41, Jun 2010. ISSN 1440-1592 (Electronic) 1323-8930 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20414054> >.

---

---

NAVA, P. et al. Interferon-gamma regulates intestinal epithelial homeostasis through converging beta-catenin signaling pathways. **Immunity**, v. 32, n. 3, p. 392-402, Mar 26 2010. ISSN 1097-4180 (Electronic) 1074-7613 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20303298> >.

NEUFERT, C. et al. Activation of epithelial STAT3 regulates intestinal homeostasis. **Cell Cycle**, v. 9, n. 4, p. 652-5, Feb 15 2010. ISSN 1551-4005 (Electronic) 1551-4005 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20160497> >.

NOUH, A.; REMKE, J.; RULAND, S. Ischemic Posterior Circulation Stroke: A Review of Anatomy, Clinical Presentations, Diagnosis, and Current Management. **Front Neurol**, v. 5, p. 30, 2014. ISSN 1664-2295 (Print) 1664-2295 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24778625> >.

OHNISHI, H. et al. TRAM is involved in IL-18 signaling and functions as a sorting adaptor for MyD88. **PLoS One**, v. 7, n. 6, p. e38423, 2012. ISSN 1932-6203 (Electronic)

1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22685567> >.

OONO, I. P.; MACKAY, D. F.; PELL, J. P. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke. **J Public Health (Oxf)**, v. 33, n. 4, p. 496-502, Dec 2011. ISSN 1741-3850 (Electronic) 1741-3842 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21422014> >.

OPSTAD, T. B. et al. The co-existence of the IL-18+183 A/G and MMP-9 -1562 C/T polymorphisms is associated with clinical events in coronary artery disease patients. **PLoS One**, v. 8, n. 9, p. e74498, 2013. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24040261> >.

OSÓRIO, M. ROBINSON, W. **Genética Humana**. 3.Ed. Porto Alegre. Editora Artmed. 2013

OSSOU-NGUIET, P. M. et al. [Gender and stroke in Brazzaville]. **Rev Epidemiol Sante Publique**, v. 62, n. 1, p. 78-82, Feb 2014. ISSN 0398-7620 (Print) 0398-7620 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24387863> >.

OVERGAARD, K. The Effects of Citicoline on Acute Ischemic Stroke: A Review. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, Apr 13 2014. ISSN 1532-8511 (Electronic) 1052-3057 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24739589> >.

PALLADINO, I. et al. Elevated levels of circulating IL-18BP and perturbed regulation of IL-18 in schizophrenia. **J Neuroinflammation**, v. 9, p. 206, 2012. ISSN 1742-

---

---

2094 (Electronic) 1742-2094 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22913567> >.

PALMA, G. et al. Interleukin 18: friend or foe in cancer. **Biochim Biophys Acta**, v. 1836, n. 2, p. 296-303, Dec 2013. ISSN 0006-3002 (Print) 0006-3002 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120852> >.

PALOMINO-MORALES, R. J. et al. Association between IL-18 gene polymorphisms and biopsy-proven giant cell arteritis. **Arthritis Res Ther**, v. 12, n. 2, p. R51, 2010. ISSN 1478-6362 (Electronic) 1478-6354 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20331879> >.

PAN, H. F.; LENG, R. X.; YE, D. Q. Lack of association of interleukin-18 gene promoter -607 A/C polymorphism with susceptibility to autoimmune diseases: a meta-analysis. **Lupus**, v. 20, n. 9, p. 945-51, Aug 2011. ISSN 1477-0962 (Electronic) 0961-2033 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21636628> >.

PANG, A. W. et al. Towards a comprehensive structural variation map of an individual human genome. **Genome Biol**, v. 11, n. 5, p. R52, 2010. ISSN 1465-6914 (Electronic) 1465-6906 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20482838> >.

PETERS, S. A.; HUXLEY, R. R.; WOODWARD, M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775 385 individuals and 12 539 strokes. **Lancet**, Mar 6 2014. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24613026> >.

POPE, J. L. et al. Claudin-1 regulates intestinal epithelial homeostasis through the modulation of Notch-signalling. **Gut**, v. 63, n. 4, p. 622-34, Apr 2014. ISSN 1468-3288 (Electronic) 0017-5749 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23766441> >.

POPE, R. M.; SHAHRARA, S. Possible roles of IL-12-family cytokines in rheumatoid arthritis. **Nat Rev Rheumatol**, v. 9, n. 4, p. 252-6, Apr 2013. ISSN 1759-4804 (Electronic) 1759-4790 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23090510> >.

PUTAALA, J. et al. Diabetes mellitus and ischemic stroke in the young: clinical features and long-term prognosis. **Neurology**, v. 76, n. 21, p. 1831-7, May 24 2011. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21606455> >.

---

---

RANTAKOMI, S. H. et al. Alcohol consumption and the risk of stroke among hypertensive and overweight men. **J Neurol**, v. 260, n. 2, p. 534-9, Feb 2013. ISSN 1432-1459 (Electronic) 0340-5354 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23001522> >.

ROGER, V. L. et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, v. 123, n. 4, p. e18-e209, Feb 1 2011. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21160056> >.

RYAN, K. A. et al. Prevention opportunities for oral contraceptive-associated ischemic stroke. **Stroke**, v. 45, n. 3, p. 893-5, Mar 2014. ISSN 1524-4628 (Electronic) 0039-2499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24448988> >.

SAHOO, M. et al. Role of the inflammasome, IL-1beta, and IL-18 in bacterial infections. **ScientificWorldJournal**, v. 11, p. 2037-50, 2011. ISSN 1537-744X (Electronic) 1537-744X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22125454> >.

SAYAMA, C. M.; MACDONALD, J. D. Aneurysmal bone cyst of the petrous bone: case presentation and review of the literature. **Pediatr Neurosurg**, v. 46, n. 4, p. 308-12, 2010. ISSN 1423-0305 (Electronic) 1016-2291 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21196798> >.

SCHAEFER, S. Review: In older patients without CVD, statins reduce MI and stroke but not all-cause mortality. **Ann Intern Med**, v. 160, n. 10, p. JC8, May 20 2014. ISSN 1539-3704 (Electronic) 0003-4819 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24842442> >.

SCHNEIDER, K. I.; SCHMIDTKE, J. Patient compliance based on genetic medicine: a literature review. **J Community Genet**, v. 5, n. 1, p. 31-48, Jan 2014. ISSN 1868-310X (Print) 1868-310X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23934761> >.

SCHNUCH, A. et al. Genetic factors in contact allergy--review and future goals. **Contact Dermatitis**, v. 64, n. 1, p. 2-23, Jan 2011. ISSN 1600-0536 (Electronic) 0105-1873 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21166814> >.

SERUGA, B.; ZHANG, H.; BERNSTEIN, L.J.; TANNOCK, I.F. Cytokines and their relationship to the symptoms and outcome of cancer. **Nature Reviews Cancer**, v.8, n.11, p.887-899, nov.2008.

---

---

SCHROCK, J. W.; GLASENAPP, M.; DROGELL, K. Elevated blood urea nitrogen/creatinine ratio is associated with poor outcome in patients with ischemic stroke. **Clin Neurol Neurosurg**, v. 114, n. 7, p. 881-4, Sep 2012. ISSN 1872-6968 (Electronic) 0303-8467 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22333035> >.

SHI, G. et al. Differential involvement of Th1 and Th17 in pathogenic autoimmune processes triggered by different TLR ligands. **J Immunol**, v. 191, n. 1, p. 415-23, Jul 1 2013. ISSN 1550-6606 (Electronic) 0022-1767 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23720812> >.

SIMS, J. E.; SMITH, D. E. The IL-1 family: regulators of immunity. **Nat Rev Immunol**, v. 10, n. 2, p. 89-102, Feb 2010. ISSN 1474-1741 (Electronic) 1474-1733 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20081871> >.

SIROTA, J. C. et al. Urine IL-18, NGAL, IL-8 and serum IL-8 are biomarkers of acute kidney injury following liver transplantation. **BMC Nephrol**, v. 14, p. 17, 2013. ISSN 1471-2369 (Electronic) 1471-2369 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23327592> >.

SKALI, H. et al. Stroke in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia treated with Darbepoetin Alfa: the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) experience. **Circulation**, v. 124, n. 25, p. 2903-8, Dec 20 2011. ISSN 1524-4539 (Electronic) 0009-7322 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22104547> >.

SLACK, E. et al. Innate and adaptive immunity cooperate flexibly to maintain host-microbiota mutualism. **Science**, v. 325, n. 5940, p. 617-20, Jul 31 2009. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19644121> >.

SLEIMAN, K. et al. Acute cerebrovascular incident in a young woman: Venous or arterial stroke? - Comparative analysis based on two case reports. **Pol J Radiol**, v. 78, n. 4, p. 70-8, Oct 2013. ISSN 1733-134X (Print) 1733-134X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24505227> >.

SOBTI, R. et al. IL-18 Gene Promoter Region 607C/A Polymorphism in HIV-1 Infected North Indian Population. **Balkan J Med Genet**, v. 14, n. 2, p. 41-8, Dec 2011. ISSN 1311-0160 (Print) 1311-0160 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24052711> >.

SORITA, A. et al. Off-hour presentation and outcomes in patients with acute ischemic stroke: A systematic review and meta-analysis. **Eur J Intern Med**, v. 25, n.

---

---

4, p. 394-400, Apr 2014. ISSN 1879-0828 (Electronic) 0953-6205 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24721584> >.

STAEHLI, F. et al. NLRC5 deficiency selectively impairs MHC class I- dependent lymphocyte killing by cytotoxic T cells. **J Immunol**, v. 188, n. 8, p. 3820-8, Apr 15 2012. ISSN 1550-6606 (Electronic) 0022-1767 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22412192> >.

STANKIEWICZ, P.; LUPSKI, J. R. Structural variation in the human genome and its role in disease. **Annu Rev Med**, v. 61, p. 437-55, 2010. ISSN 1545-326X (Electronic) 0066-4219 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20059347> >.

SUN, J. et al. Intermittent high glucose stimulate MCP-I, IL-18, and PAI-1, but inhibit adiponectin expression and secretion in adipocytes dependent of ROS. **Cell Biochem Biophys**, v. 55, n. 3, p. 173-80, 2009. ISSN 1559-0283 (Electronic) 1085-9195 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19756411> >.

SUNDSETH, A. et al. Factors Related to Knowledge of Stroke Symptoms and Risk Factors in a Norwegian Stroke Population. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, May 6 2014. ISSN 1532-8511 (Electronic) 1052-3057 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24809671> >.

TAHERI, M. et al. Lack of association between interleukin-18 -607 C/A gene polymorphism and pulmonary tuberculosis in Zahedan, Southeast Iran. **Prague Med Rep**, v. 113, n. 1, p. 16-22, 2012. ISSN 1214-6994 (Print) 1214-6994 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22373801> >.

TEIXEIRA, A. C. et al. Alleles and genotypes of polymorphisms of IL-18, TNF-alpha and IFN-gamma are associated with a higher risk and severity of hepatocellular carcinoma (HCC) in Brazil. **Hum Immunol**, v. 74, n. 8, p. 1024-9, Aug 2013. ISSN 1879-1166 (Electronic) 0198-8859 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632060> >.

THANG, N. D. et al. Barium promotes anchorage-independent growth and invasion of human HaCaT keratinocytes via activation of c-SRC kinase. **PLoS One**, v. 6, n. 10, p. e25636, 2011. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22022425> >.

THOMPSON, S. R. et al. A common interleukin 18 haplotype is associated with higher body mass index in subjects with diabetes and coronary heart disease. **Metabolism**, v. 56, n. 5, p. 662-9, May 2007. ISSN 0026-0495 (Print) 0026-0495 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17445542> >.

---

---

THRIFT, A. G. et al. Global stroke statistics. **Int J Stroke**, v. 9, n. 1, p. 6-18, Jan 2014. ISSN 1747-4949 (Electronic) 1747-4930 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24350870> >.

THUAUD, F. et al. Synthetic analogue of rocaglaol displays a potent and selective cytotoxicity in cancer cells: involvement of apoptosis inducing factor and caspase-12. **J Med Chem**, v. 52, n. 16, p. 5176-87, Aug 27 2009. ISSN 1520-4804 (Electronic) 0022-2623 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19655762> >.

TONG, Y. et al. The role of functional polymorphisms of the TNF-alpha gene promoter in the risk of ischemic stroke in Chinese Han and Uyghur populations: Two case-control studies. **Clin Chim Acta**, v. 411, n. 17-18, p. 1291-5, Sep 6 2010. ISSN 1873-3492 (Electronic) 0009-8981 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20493182> >.

TURNER, A. K. et al. Genetic diversity in cytokines associated with immune variation and resistance to multiple pathogens in a natural rodent population. **PLoS Genet**, v. 7, n. 10, p. e1002343, Oct 2011. ISSN 1553-7404 (Electronic) 1553-7390 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22039363> >.

VAN DE VEERDONK, F. L. et al. Inflammasome activation and IL-1beta and IL-18 processing during infection. **Trends Immunol**, v. 32, n. 3, p. 110-6, Mar 2011. ISSN 1471-4981 (Electronic) 1471-4906 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21333600> >.

VARIN, A.; GORDON, S. Alternative activation of macrophages: immune function and cellular biology. **Immunobiology**, v. 214, n. 7, p. 630-41, Jul 2009. ISSN 1878-3279 (Electronic) 0171-2985 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19264378> >.

VERARDI, P. H. et al. IL-18 expression results in a recombinant vaccinia virus that is highly attenuated and immunogenic. **J Interferon Cytokine Res**, v. 34, n. 3, p. 169-78, Mar 2014. ISSN 1557-7465 (Electronic) 1079-9907 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24168450> >.

VERMA, D. et al. The Q705K polymorphism in NLRP3 is a gain-of-function alteration leading to excessive interleukin-1beta and IL-18 production. **PLoS One**, v. 7, n. 4, p. e34977, 2012. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22529966> >.

VIGNALI, D. A.; KUCHROO, V. K. IL-12 family cytokines: immunological playmakers. **Nat Immunol**, v. 13, n. 8, p. 722-8, Aug 2012. ISSN 1529-2916 (Electronic) 1529-2908 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22814351> >.

---

---

VIVIER, E. et al. Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells. **Science**, v. 331, n. 6013, p. 44-9, Jan 7 2011. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212348> >.

VONGSAKUL, M. et al. The difference in IL-1beta , MIP-1alpha, IL-8 and IL-18 production between the infection of PMA activated U937 cells with recombinant vaccinia viruses inserted 2004 H5N1 influenza HA genes and NS genes. **Asian Pac J Allergy Immunol**, v. 29, n. 4, p. 349-56, Dec 2011. ISSN 0125-877X (Print) 0125-877X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22299315> >.

WAGSTAFF, A. J. et al. Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. **QJM**, Apr 9 2014. ISSN 1460-2393 (Electronic) 1460-2393 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24633256> >.

WALSH, K. P. et al. Infection with a helminth parasite attenuates autoimmunity through TGF-beta-mediated suppression of Th17 and Th1 responses. **J Immunol**, v. 183, n. 3, p. 1577-86, Aug 1 2009. ISSN 1550-6606 (Electronic) 0022-1767 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587018> >.

WANG, W. et al. Prognostic value of ICH score and ICH-GS score in Chinese intracerebral hemorrhage patients: analysis from the China National Stroke Registry (CNSR). **PLoS One**, v. 8, n. 10, p. e77421, 2013. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24146993> >.

WANG, Y.; RUDD, A. G.; WOLFE, C. D. Age and ethnic disparities in incidence of stroke over time: the South London Stroke Register. **Stroke**, v. 44, n. 12, p. 3298-304, Dec 2013. ISSN 1524-4628 (Electronic) 0039-2499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24114452> >.

WENG, W. J. et al. [In vitro amplification of CD4(+) CD25(+) regulatory T cells and identification of amplified T cell immunosuppressive function]. **Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi**, v. 21, n. 5, p. 1266-70, Oct 2013. ISSN 1009-2137 (Print) 1009-2137 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24156447> >.

WENNERSTEN, L.; FORSMAN, A. Population-level consequences of polymorphism, plasticity and randomized phenotype switching: a review of predictions. **Biol Rev Camb Philos Soc**, v. 87, n. 3, p. 756-67, Aug 2012. ISSN 1469-185X (Electronic) 0006-3231 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22540928> >.

---



---

WU S, LIANG W, WANG G, LI L, WANG D, CHEN C. Polymorphisms of the IL-18 promoter and bronchial asthma. **Molecular Medicine Reports** 6: 1385-1388, 2012.

WU, J. et al. Non-high-density lipoprotein cholesterol vs low-density lipoprotein cholesterol as a risk factor for ischemic stroke: a result from the Kailuan study. **Neurol Res**, v. 35, n. 5, p. 505-11, Jun 2013. ISSN 1743-1328 (Electronic) 0161-6412 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23594748> >.

XIE, Q. et al. Lipopolysaccharide/adenosine triphosphate induces IL1beta and IL-18 secretion through the NLRP3 inflammasome in RAW264.7 murine macrophage cells. **Int J Mol Med**, v. 34, n. 1, p. 341-9, Jul 2014. ISSN 1791-244X (Electronic) 1107-3756 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24789624> >.

XU, L. et al. Smoking and hemorrhagic stroke mortality in a prospective cohort study of older Chinese. **Stroke**, v. 44, n. 8, p. 2144-9, Aug 2013. ISSN 1524-4628 (Electronic) 0039-2499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23723306> >.

YAMADA, T. et al. IL18 Production and IL18 Promoter Polymorphisms Correlate with Mortality in ICU Patients. **In Vivo**, v. 28, n. 3, p. 391-6, May-Jun 2014. ISSN 1791-7549 (Electronic) 0258-851X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24815843> >.

YAMAOKA-TOJO, M. et al. Circulating interleukin-18: A specific biomarker for atherosclerosis-prone patients with metabolic syndrome. **Nutr Metab (Lond)**, v. 8, p. 3, 2011. ISSN 1743-7075 (Electronic) 1743-7075 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21251304> >.

YANG, J. et al. hnRNP I inhibits Notch signaling and regulates intestinal epithelial homeostasis in the zebrafish. **PLoS Genet**, v. 5, n. 2, p. e1000363, Feb 2009. ISSN 1553-7404 (Electronic) 1553-7390 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19197356> >.

YANG, W. et al. Review on the development of genotyping methods for assessing farm animal diversity. **J Anim Sci Biotechnol**, v. 4, n. 1, p. 2, 2013. ISSN 1674-9782 (Print) 1674-9782 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23343204> >.

YODA, K. et al. Lactobacillus GG-fermented milk prevents DSS-induced colitis and regulates intestinal epithelial homeostasis through activation of epidermal growth factor receptor. **Eur J Nutr**, v. 53, n. 1, p. 105-15, Feb 2014. ISSN 1436-6215 (Electronic) 1436-6207 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23468308> >.

---

---

YUE, M. et al. Association of interleukin-18 gene polymorphisms with the outcomes of hepatitis C virus infection in high-risk Chinese Han population. **Immunol Lett**, v. 154, n. 1-2, p. 54-60, Jul-Aug 2013. ISSN 1879-0542 (Electronic) 0165-2478 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23978570> >.

ZAKHAROVA, M. Y. et al. Risk factors for heart attack, stroke, and venous thrombosis associated with hormonal contraceptive use. **Clin Appl Thromb Hemost**, v. 17, n. 4, p. 323-31, Aug 2011. ISSN 1938-2723 (Electronic) 1076-0296 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20530058> >.

ZAPH, C. et al. Epithelial-cell-intrinsic IKK-beta expression regulates intestinal immune homeostasis. **Nature**, v. 446, n. 7135, p. 552-6, Mar 29 2007. ISSN 1476-4687 (Electronic) 0028-0836 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322906> >.

ZHANG, N. et al. Interleukin-18 promoter polymorphisms and risk of ischemic stroke. **Brain Res Bull**, v. 81, n. 6, p. 590-4, Apr 5 2010. ISSN 1873-2747 (Electronic) 0361-9230 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20097272> >.

ZHANG, Y. et al. Total and high-density lipoprotein cholesterol and stroke risk. **Stroke**, v. 43, n. 7, p. 1768-74, Jul 2012. ISSN 1524-4628 (Electronic) 0039-2499 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22496337> >.

ZHENG, S.; KIM, H.; VERHAAK, R. G. Silent mutations make some noise. **Cell**, v. 156, n. 6, p. 1129-31, Mar 13 2014. ISSN 1097-4172 (Electronic) 0092-8674 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24630716> >.

ZHU, J. et al. The transcription factor T-bet is induced by multiple pathways and prevents an endogenous Th2 cell program during Th1 cell responses. **Immunity**, v. 37, n. 4, p. 660-73, Oct 19 2012. ISSN 1097-4180 (Electronic) 1074-7613 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23041064> >.

---

## ANEXOS

## ANEXO A - Aprovação do projeto pelo comitê de ética em pesquisa/SES-DF.



GOVERNO DO DISTRITO FEDERAL  
SECRETARIA DE ESTADO DE SAÚDE  
Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA/SES-DF

PARECER Nº 0095/2010

**PROTOCOLO Nº DO PROJETO: 380/2010 – POLIMORFISMOS GENÉTICOS ASSOCIADOS AO ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO HEMORRÁGICO E AO ANEURISMA INTRACEREBRAL.**

**Instituição Pesquisada: Secretaria de Saúde do Distrito Federal/SES-DF.**

**Área Temática Especial: Grupo III (não pertencente à área temática especial), Ciências da Saúde.**

**Validade do Parecer: 15/12/2012**

Tendo como base a Resolução 196/96 CNS/MS, que dispõe sobre as diretrizes e normas regulamentadoras em pesquisa envolvendo seres humanos, assim como as suas resoluções complementares, o Comitê de Ética em Pesquisa da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, após apreciação ética, manifesta-se pela **APROVAÇÃO DO PROJETO**.

Esclarecemos que o pesquisador deverá observar as responsabilidades que lhe são atribuídas na Resolução 196/96 CNS/MS, inciso IX.1 e IX.2, em relação ao desenvolvimento do projeto. **Ressaltamos a necessidade de encaminhar o relatório parcial e final, além de notificações de eventos adversos quando pertinentes.**

Brasília, 16 de dezembro de 2010.

Atenciosamente,

Maria Rita Carvalho Garbi Novaes  
Comitê de Ética em Pesquisa/SES-DF  
Coordenadora

AL/CEP/SES-DF

Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde - SES  
Comitê de Ética em Pesquisa  
Fone: 325-4955 - Fone/Fax: 326-0119 - e-mail: cepesedf@saude.df.gov.br  
SMHN - Q. 501 - Bloco "A" - Brasília - DF - CEP: 70.710-907

BRASILIA - PATRIMONIO CULTURAL DA HUMANIDADE

---

**ANEXO B – Ficha de identificação dos participantes da pesquisa.**

Ficha de identificação dos participantes da pesquisa: Polimorfismo genético da interleucina-18 associado ao acidente vascular encefálico hemorrágico e ao aneurisma intracerebral.

Nome do participante: \_\_\_\_\_

Nome do representante legal (se houver): \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Sexo:  Masc.  Fem.

Cor: \_\_\_\_\_

Estado Civil: \_\_\_\_\_

Data do acidente vascular encefálico hemorrágico e/ou do aneurisma intracerebral: \_\_\_\_\_

Hipertensão arterial:  Sim  Não

Pressão Arterial: \_\_\_\_\_

Diabetes:  Sim  Não

Glicemia: \_\_\_\_\_

Tabagismo:  Sim  Não Se sim, quantos maços por dia: \_\_\_\_\_

Etilismo:  Sim  Não Se sim, quanto por dia: \_\_\_\_\_

Uréia: \_\_\_\_\_

Creatinina: \_\_\_\_\_

Plaquetas: \_\_\_\_\_

Escala de Glasgow: \_\_\_\_\_

Escala de Rankin: \_\_\_\_\_

Escala NIHSS: \_\_\_\_\_

Índice de Barthel: \_\_\_\_\_

ICH: \_\_\_\_\_

---

---

Tomografia: \_\_\_\_\_

Angiografia: \_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## **ANEXO C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de todos participantes da pesquisa.**

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE - Indivíduos “saudáveis”

Você está sendo convidado a participar do estudo “Polimorfismos genéticos associados ao acidente vascular encefálico e ao aneurisma intracerebral”. Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Antes de assinar faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo).

#### Natureza e objetivos do estudo:

O objetivo do presente estudo é o de verificar a frequência de determinadas variantes do DNA (material genético que informa como nosso corpo é formado) em uma população de indivíduos que não apresentam aneurisma cerebral diagnosticado ou acidente vascular encefálico.

#### Procedimentos do estudo:

Sua participação consiste em responder uma ficha de identificação e autorizar uma única vez, a coleta de aproximadamente 10 ml (uma seringa) de sangue, através de uma punção de veia periférica no antebraço.

O procedimento é o mesmo utilizado para realização de diversos outros tipos de exame de sangue. Serão utilizados equipamentos novos, estéreis e descartáveis.

Não haverá nenhuma outra forma de envolvimento ou comprometimento neste estudo.

#### Riscos e benefícios:

Este estudo possui desconfortos inerentes à coleta de sangue, como dor no local e formação de um hematoma (mancha roxa).

Poderá haver pequeno incômodo de dor no momento da introdução da agulha para a retirada do sangue e, eventualmente, a formação de um pequeno hematoma (mancha roxa) no local. Caso haja algum problema você receberá a atenção necessária e o ressarcimento de alguma eventual despesa.

Sua participação poderá ajudar no maior conhecimento sobre qual a frequência na população saudável de determinadas características genéticas que podem causar doenças e deste modo na melhor compreensão do fator genético de determinadas doenças.

#### Participação, recusa e direito de se retirar do estudo:

Sua participação é voluntária. Você não terá nenhum prejuízo se não quiser participar. Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.

Conforme previsto pelas leis brasileiras você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

---

---

**Confidencialidade:**

Seus dados serão identificados com um número e somente os pesquisadores saberão que número pertence a cada indivíduo.

Os resultados de seus exames serão acessíveis somente aos pesquisadores envolvidos. Os resultados dos seus exames poderão ser entregues pela pesquisadora responsável mediante a sua solicitação, a qualquer momento, desde que as amostras já tenham sido processadas e analisadas. Esta solicitação poderá ser feita agora durante a assinatura deste TCLE, por email ou telefone, presentes neste TCLE, e a pesquisadora agendará uma reunião para a entrega do resultado.

Toda nova pesquisa a ser feita com o material guardado será submetida para aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas, entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Eu, \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_, após receber uma explicação completa dos objetivos do estudo e dos procedimentos envolvidos concordo voluntariamente em fazer parte deste estudo.

---

Assinatura do participante

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Paciente

#### Polimorfismos genéticos associados ao Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico e ao Aneurisma Intracerebral

Este documento que você está lendo é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Ele contém explicações sobre o estudo que você está sendo convidado a participar. Antes de decidir se deseja participar (de livre e espontânea vontade) você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso decida participar, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma cópia do mesmo. Antes de assinar faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo).

**Natureza e objetivos do estudo:**

Você está sendo convidado a participar de um estudo pelo fato de ter apresentado um aneurisma ou um acidente vascular encefálico (“derrame”). Você poderá decidir participar ou não. A decisão é sua.

---

Existe uma possibilidade de associação de fatores genéticos com o aneurisma ou acidente vascular encefálico (“derrame”), assim, este estudo tem o objetivo geral de conhecer um pouco melhor como “funciona” estas doenças, do ponto de vista genético.

O objetivo específico deste estudo é o de conhecer se determinadas seqüências do DNA (material genético que informa como nosso corpo é formado) pode aumentar o risco de pessoas apresentarem aneurisma ou acidente vascular encefálico (“derrame”).

**Procedimentos do estudo:**

Sua participação consiste em responder um questionário e autorizar que seu os pesquisadores possam ver seu prontuário, para que tenham maior conhecimento de seus exames, tratamento e da história da sua doença.

Após isso será coletado de você, uma única vez, aproximadamente 10 ml (uma seringa pequena) de sangue, através de uma punção da veia do seu antebraço. O procedimento é o mesmo utilizado para realização de diversos outros tipos de exame de sangue. Serão utilizados equipamentos novos, estéreis e descartáveis.

Não haverá nenhuma outra forma de envolvimento ou comprometimento neste estudo.

**Riscos:**

Este estudo possui riscos mínimos que são inerentes do procedimento de coleta de sangue. Medidas preventivas durante a coleta serão tomadas para minimizar qualquer risco ou incômodo.

Poderá haver pequeno incômodo de dor no momento da introdução da agulha para a retirada do sangue e, eventualmente, a formação de um pequeno hematoma (mancha roxa) no local.

**Benefícios:**

A sua participação neste estudo poderá proporcionar, no âmbito pessoal, a identificação de algum problema não antes conhecido.

Os resultados estarão sempre disponíveis a você. Caso seja de seu desejo, os resultados serão discutidos com você pela equipe deste trabalho.

Sua participação poderá ainda ajudar no maior conhecimento sobre o aneurisma ou acidente vascular encefálico (“derrame”), principalmente em relação às causas genéticas da doença.

**Participação, recusa e direito de se retirar do estudo:**

Sua participação é voluntária e não alterará o seguimento e tratamento da doença que você já está fazendo.

Você poderá se retirar desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.

Caso você decida não participar, isto não afetará o seguimento e tratamento normal nem o seu relacionamento com seu médico.

Conforme previsto pelas leis brasileiras você não receberá nenhum tipo de compensação financeira pela sua participação neste estudo.

---



Confidencialidade:

Os seus registros médicos serão sempre tratados confidencialmente.

Seus dados serão identificados com um número e somente os pesquisadores saberão que número pertence a cada indivíduo.

Os resultados de seus exames, bem como as informações de seu prontuário, serão acessíveis somente aos pesquisadores envolvidos.

O seu sangue, coletado no presente estudo, ficará guardado no Centro de Neurociências, no Instituto de Biologia da Universidade de Brasília, no banco de amostras “Aneurisma- AVE”, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Márcia Renata Mortari.

Toda nova pesquisa a ser feita com o material guardado será submetida para aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas, entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Se o Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor entre em contato com a enfermeira Hélia Carla de Souza, no setor de Neurocirurgia, do Hospital de Base de Brasília, no horário matutino. Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. Qualquer dúvida com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3325-4955. Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Eu, \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_, após receber uma explicação completa dos objetivos do estudo e dos procedimentos envolvidos concordo voluntariamente em fazer parte deste estudo.

Brasília, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Participante

#### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – Representante Legal

#### Polimorfismos genéticos associados ao Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico e ao Aneurisma Intracerebral

Este documento que você está lendo é chamado de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Ele contém explicações sobre o estudo que o paciente sob sua responsabilidade está sendo convidado a participar. Antes de decidir se deseja aceitar que o paciente sob sua responsabilidade (de livre e espontânea vontade) participe, você deverá ler e compreender todo o conteúdo. Ao final, caso

decida aprovar a participação, você será solicitado a assiná-lo e receberá uma cópia do mesmo. Antes de assinar faça perguntas sobre tudo o que não tiver entendido bem. A equipe deste estudo responderá às suas perguntas a qualquer momento (antes, durante e após o estudo).

Natureza e objetivos do estudo:

O paciente sob a sua responsabilidade está sendo convidado a participar de um estudo pelo fato de ter apresentado um aneurisma ou um acidente vascular encefálico (“derrame”). Você poderá decidir que ele participe ou não. A decisão é sua.

Existe uma possibilidade de associação de fatores genéticos com o aneurisma ou acidente vascular encefálico (“derrame”), assim, este estudo tem o objetivo geral de conhecer um pouco melhor como “funciona” estas doenças, do ponto de vista genético.

O objetivo específico deste estudo é o de conhecer se determinadas seqüências do DNA (material genético que informa como nosso corpo é formado) pode aumentar o risco de pessoas apresentarem aneurisma ou acidente vascular encefálico (“derrame”).

Procedimentos do estudo :

A participação do paciente sob sua responsabilidade consiste em autorizar que seu os pesquisadores possam ver o prontuário do paciente, para que tenham maior conhecimento dos exames, tratamento e da história da sua doença do paciente que está sob sua responsabilidade.

Após isso será coletado do paciente sob sua responsabilidade, uma única vez, aproximadamente 10 ml (uma seringa pequena) de sangue, através de uma punção da veia do seu antebraço. O procedimento é o mesmo utilizado para realização de diversos outros tipos de exame de sangue. Serão utilizados equipamentos novos, estéreis e descartáveis.

Não haverá nenhuma outra forma de envolvimento ou comprometimento neste estudo.

Riscos:

Este estudo possui riscos mínimos que são inerentes do procedimento de coleta de sangue. Medidas preventivas durante a coleta serão tomadas para minimizar qualquer risco ou incômodo.

Poderá haver pequeno incômodo de dor no momento da introdução da agulha para a retirada do sangue e, eventualmente, a formação de um pequeno hematoma (mancha roxa) no local.

Benefícios:

A participação do paciente sob sua responsabilidade poderá proporcionar, no âmbito pessoal, a identificação de algum problema não antes conhecido.

Os resultados estarão sempre disponíveis a você. Caso seja de seu desejo, os resultados serão discutidos com você pela equipe deste trabalho.

---

---

A participação do paciente sob sua responsabilidade poderá ainda ajudar no maior conhecimento sobre o aneurisma ou acidente vascular encefálico (“derrame”), principalmente em relação às causas genéticas da doença.

Participação, recusa e direito de se retirar do estudo :

A participação do paciente sob sua responsabilidade é voluntária e não alterará o seguimento e tratamento da doença que você já está fazendo.

Você poderá retirar a autorização de participação do paciente sob sua responsabilidade desta pesquisa a qualquer momento, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores responsáveis.

Caso você decida não concordar com a participação, isto não afetará o seguimento e tratamento normal nem o relacionamento do paciente sob sua responsabilidade com a equipe médica.

Conforme previsto pelas leis brasileiras você não haverá nenhum tipo de compensação financeira pela participação neste estudo.

Confidencialidade:

Os registros médicos serão sempre tratados confidencialmente.

Os dados do paciente sob sua responsabilidade serão identificados com um número e somente os pesquisadores saberão que número pertence a cada indivíduo.

Os resultados dos exames, bem como as informações do prontuário, serão acessíveis somente aos pesquisadores envolvidos.

O sangue do paciente sob sua responsabilidade, coletado no presente estudo, ficará guardado no Centro de Neurociências, no Instituto de Biologia da Universidade de Brasília, no banco de amostras “Aneurisma-AVE”, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Márcia Renata Mortari. Toda nova pesquisa a ser feita com o material guardado será submetida para aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Os resultados deste trabalho poderão ser apresentados em encontros ou revistas científicas, entretanto, ele mostrará apenas os resultados obtidos como um todo, sem revelar seu nome, instituição a qual pertence ou qualquer informação que esteja relacionada com sua privacidade.

Se o Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor entre em contato com a enfermeira Hélia Carla de Souza, no setor de Neurocirurgia, do Hospital de Base de Brasília, no horário matutino. Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. Qualquer dúvida com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3325-4955. Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Eu, \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_, após receber uma explicação completa dos objetivos do estudo e dos procedimentos envolvidos concordo voluntariamente em permitir a

---

---

participação do paciente sob minha responsabilidade, o  
Sr(a) \_\_\_\_\_ Brasília,  
\_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

Responsável pelo Participante da pesquisa

---

---

**ANEXO D – Termo de guarda de material biológico de todos os participantes da pesquisa.**

Termo de Guarda de Material Biológico – Indivíduos “saudáveis”

Este documento é chamado é chamado Termo de Guarda de Material Biológico. Ele contém explicações sobre a guarda de seu material biológico (sangue). Você poderá autorizar ou não a guarda de seu material biológico. A decisão é sua.

O seu sangue, coletado no presente estudo, ficará guardado no Centro de Bioprospecção e Neurociências, no Instituto de Biologia da Universidade de Brasília, no banco de amostras “Aneurisma-AVE”, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Márcia Renata Mortari e será utilizado somente para verificar os polimorfismos genéticos do presente estudo.

As amostras de sangue serão identificadas com um número e não com seu nome. Somente os pesquisadores saberão a quem pertence cada número, mantendo-se assim o sigilo e respeito à confidencialidade dos seus dados.

Se for de seu interesse, você terá acesso aos resultados dos seus exames.

O sangue será utilizado somente em pesquisas que tenham como objetivos verificar a frequência de determinadas sequências no DNA (material genético que informa como nosso corpo é formado) em indivíduos saudáveis.

Os trabalhos resultantes destas pesquisas mostrarão apenas os resultados e nunca seu nome ou qualquer outra informação que ponha em risco sua privacidade.

Todas as informações estarão sempre à sua disposição, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores.

A qualquer momento você terá acesso a seus dados genéticos, assim como terá o direito de retirar seu material biológico do banco onde se encontra armazenado.

Toda nova pesquisa a ser feita com o material guardado será submetida para aprovação do CEP da instituição e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Eu, \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_, após receber uma explicação completa dos procedimentos envolvidos na guarda de material biológico, venho através deste termo consentir a guarda de meu material biológico (sangue) decorrente da presente pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante  
Brasília, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---

---

### Termo de Guarda de Material Biológico – Paciente

Este documento é chamado é chamado Termo de Guarda de Material Biológico. Ele contém explicações sobre a guarda de seu material biológico (sangue). Você poderá autorizar ou não a guarda de seu material biológico. A decisão é sua.

O seu sangue, coletado no presente estudo, ficará guardado no Centro de Bioprospecção e Neurociências, no Instituto de Biologia da Universidade de Brasília, no banco de amostras “Aneurisma-AVE”, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Márcia Renata Mortari. - O sangue será utilizado somente em pesquisas que tenham como objetivos verificar se determinadas sequências no DNA (material genético que informa como nosso corpo é formado) pode aumentar o risco de pessoas apresentarem aneurisma ou acidente vascular encefálico (“derrame”).

As amostras de sangue serão identificadas com um número e não com seu nome. Somente os pesquisadores saberão a quem pertence cada número. Os trabalhos resultantes destas pesquisas mostrarão apenas os resultados e nunca seu nome ou qualquer outra informação que ponha em risco sua privacidade.

Todas as informações estarão sempre à sua disposição, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores.

A qualquer momento você terá acesso a seus dados genéticos, assim como terá o direito de retirar seu material biológico do banco onde se encontra armazenado.

Toda nova pesquisa a ser feita com o material guardado será submetida para aprovação do CEP da instituição e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

Eu, \_\_\_\_\_ RG \_\_\_\_\_, após receber uma explicação completa dos procedimentos envolvidos na guarda de material biológico, venho através deste termo consentir a guarda de meu material biológico (sangue) decorrente da presente pesquisa.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do participante

Brasília, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

### Termo de Guarda de Material Biológico – Representante Legal

Este documento é chamado é chamado Termo de Guarda de Material Biológico. Ele contém explicações sobre a guarda do material biológico (sangue) do paciente sob sua responsabilidade. Você poderá autorizar ou não a guarda do material biológico do paciente sob sua responsabilidade.

Toda nova pesquisa a ser feita com o material guardado será submetida para aprovação do CEP da instituição e, quando for o caso, da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa.

---

A qualquer momento você terá acesso aos dados do paciente sob sua responsabilidade e de seus dados genéticos, assim como terá o direito de retirar o material biológico do banco onde se encontra armazenado.

Todas as informações estarão sempre à sua disposição, bastando para isso entrar em contato com um dos pesquisadores.

Os trabalhos resultantes destas pesquisas mostrarão apenas os resultados e nunca o nome do paciente ou qualquer outra informação que ponha em risco sua privacidade.

As amostras de sangue serão identificadas com um número e não com o nome do paciente sob sua responsabilidade. Somente os pesquisadores saberão a quem pertence cada número.

O sangue será utilizado somente em pesquisas que tenham como objetivos verificar se determinadas sequências no DNA (material genético que informa como nosso corpo é formado) pode aumentar o risco de pessoas apresentarem aneurisma ou acidente vascular encefálico (“derrame”).

O sangue do paciente sob sua responsabilidade, coletado no presente estudo, ficará guardado no Centro de Bioprospecção e Neurociências, no Instituto de Biologia da Universidade de Brasília, no banco de amostras “Aneurisma-AVE”, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Márcia Renata Mortari.

Eu, \_\_\_\_\_ RG  
\_\_\_\_\_, após receber uma explicação completa dos procedimentos  
envolvidos na guarda de material biológico, venho através deste termo consentir a  
guarda do material biológico (sangue) do paciente sob minha responsabilidade.  
Paciente    sob    minha    responsabilidade:

\_\_\_\_\_

Assinatura do participante

Brasília, \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

---