



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB
FACULDADE DE CEILÂNDIA - FCE
FARMÁCIA

ANYELLE STEPHANE NASCIMENTO DE LIMA

**POLIMORFISMO NO GENE BCL2 E ASSOCIAÇÕES COM MANIFESTAÇÕES
CLÍNICAS EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO
HEMORRÁGICO E/OU ANEURISMA INTRACEREBRAL**

BRASÍLIA-DF
2016

ANYELLE STEPHANE NASCIMENTO DE LIMA

**POLIMORFISMO NO GENE BCL2 E ASSOCIAÇÕES COM MANIFESTAÇÕES
CLÍNICAS EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO
HEMORRÁGICO E/OU ANEURISMA INTRACEREBRAL**

Trabalho de Conclusão de Curso submetido à
Faculdade de Ceilândia da Universidade de
Brasília, como parte dos requisitos necessários à
obtenção do Grau de Bacharel em Farmácia

Área de Concentração: Farmácia

Orientadora: Prof.^a Dra. Patrícia Albuquerque de
Andrade Nicola

Coorientadora: Prof.^a Dra. Izabel Cristina
Rodrigues da Silva

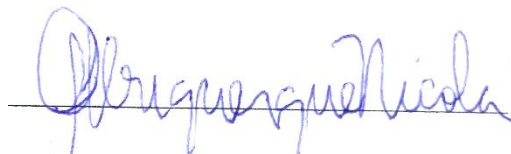
BRASÍLIA-DF
2016

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB

ANYELLE STEPHANE NASCIMENTO DE LIMA

**POLIMORFISMO NO GENE BCL2 E ASSOCIAÇÕES COM MANIFESTAÇÕES
CLÍNICAS EM PACIENTES COM ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO
HEMORRÁGICO E/OU ANEURISMA INTRACEREBRAL**

Banca Examinadora



Prof.ª Dra. Patrícia Albuquerque
Mat/FUB 1070347
Universidade de Brasília

Orientadora: Prof.ª Dra. Patrícia Albuquerque de Andrade Nicola
(Universidade de Brasília)

Prof. Msc. Daniel Oliveira Freire
(Faculdade LS)

Prof.ª Dra. Calliandra Maria de Souza Silva
(Universidade de Brasília)

BRASÍLIA-DF
2016

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar gostaria de agradecer a Deus, que além de ter me dado a vida ainda permitiu que eu caminhasse em minha jornada até aqui, e Nossa Senhora Aparecida por sempre me guiar e abençoar.

Aos meus amados pais, Elenir e Eriston, que sempre apoiaram todos os meus sonhos e nunca desistiram de me dar todo o estímulo de continuar mesmo nas horas mais difíceis, e mesmo nas brigas, sempre estavam comigo, porque sem vocês eu não seria nem um terço da pessoa que sou hoje. Ao meu chatíssimo irmão, Arthur, com o qual brigo mais que tudo nessa vida, mais que mesmo assim me proporciona as maiores alegrias que eu poderia imaginar. Aos meus cachorros, Mixu e Sunny, pelas lambidas e risadas que me proporcionaram.

As minhas amadas avós, Genecilda e Terezinha, tenho o maior orgulho de ter vocês aqui ao meu lado, são meus exemplos de mulheres e de vida. Gostaria de dedicar em memória dos meus falecidos avôs, José Bezerra e Raimundo, que mesmo não estando de corpo presente aqui, sei que estão de espírito e que me seguem a cada passo que dou. E a todos os meus familiares (tios, tias, primas, primos) que estiveram presentes, me apoiando, incentivando e acreditando ao longo desses cinco anos, muito obrigada por tudo.

Também gostaria de agradecer aos meus amigos, principalmente aqueles que compartilharam essa jornada comigo, por toda a serotonina, dopamina e adrenalina liberada. Jaqueline, muito obrigada pela sua amizade e parceria, não sei o que seria de mim se eu não tivesse encontrado você, afinal somos Jaque e Any, me ajudou em momentos difíceis e estava em momentos felizes também, te agradeço por tudo, você sabe o resto. Eduardo, acho que nem preciso dizer né, pessoa que eu mais amo pegar no pé e a qual eu não vivo sem, e além disso, obrigada pelas aulas de português e por estar em todos os momentos. Alan, ahhh o Alan, menino bonito do olho verde que gosta de ignorar as pessoas e no início achei que era esnobe e rude, mas hoje não consigo viver sem um beijo na testa e um abraço. Gostaria de agradecer também aos outros amigos que fiz nessa jornada (Damyane, Thiêssa, Ana Katheryne, Nathália, Kennedy, Jovanca, Ronei, Gabriella Zuniga, Jonathas, Erly, Felipe, Muriel e muitos outros).

Outra pessoa a qual gostaria de agradecer é a minha orientadora Prof^a Dr^a Patrícia Albuquerque de Andrade Nicola, que me acompanha desde a Iniciação Científica, a qual me acolheu nesse mundo maravilhoso, obrigada pelo apoio e suporte mesmo nos momentos mais difíceis. Uma homenagem especial a minha coorientadora Prof^a Dr^a Izabel Cristina da Silva que me recebeu de braços abertos quando foi proposto a mudança da minha área de pesquisa, por todos os conselhos, conversas e incentivos mesmo quando tudo estava dando errado, por ser essa educadora maravilhosa, agradeço imensamente por tudo. Agradeço também a equipe de trabalho do laboratório de análises clínicas da FCE, os quais auxiliaram nos experimentos que foram realizados e por serem como uma família, em especial a Caroline Ferreira, ao Pedro Henrique e a Renata Freitas que estavam lá praticamente todos os dias em que estávamos lá, além de todas as risadas e brincadeiras.

E por último, e mais importante a mim mesma, por ter me esforçado tanto para chegar até aqui e não ter desistido, você finalmente conseguiu, garota!!

RESUMO

O Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico (AVEH) é uma patologia multifatorial, que envolve tanto fatores genéticos quanto ambientais. Dentre esses fatores, demonstrou-se que o estresse social piora o desfecho do AVE por supressão da expressão de Bcl-2. O gene BCL2 está localizado na posição 18q21.3 do cromossomo 18, no qual foram descritos dezesseis polimorfismos associados a agravos. Assim sendo, este trabalho teve como objetivo associar o polimorfismo BCL2 rs1801018 (*Ala43Thr*) e AVEH e/ou aneurisma intracerebral (AI). O estudo foi conduzido com 158 indivíduos (78 do grupo caso com $55,1 \pm 5,8$ anos; 80 do grupo controle com $53,5 \pm 5,1$ anos), sendo obtidas amostras de sangue e registro das características clínicas. Os grupos foram pareados quanto ao sexo e idade. A genotipagem foi conduzida pela técnica PCR-RFLP. Após o cálculo das frequências alélicas e genóticas de cada grupo, foram utilizados testes estatísticos apropriados para cada tipo de comparação. O nível de significância adotado foi de 5%. Os dados indicaram que a frequência dos genótipos apresentou uma diferença estatística entre o grupo caso e controle ($P=0,048$), encontrando-se o genótipo *ala43ala* em 88,5% dos casos e 75% dos controles. A presença do alelo *Ala* foi apontada como fator de risco para AVEH e/ou AI ($OR=2,74$; $P=0,011$). Apesar de todos os indivíduos do grupo caso, portadores do alelo *Thr*, possuírem bom prognóstico avaliado pela Escala de Rankin modificada ($mRS < 4$), não se observou associação estatisticamente significativa entre a presença do alelo e o prognóstico clínico. No entanto, um estudo anterior de um grupo norte-americano relatou que o genótipo *thr43thr* estaria associado a menor mortalidade em pacientes com lesão cerebral grave.

Palavras-chave: Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico; Aneurisma Intracerebral; polimorfismo genético; BCL2; *ala43thr*; prognóstico.

ABSTRACT

A Hemorrhagic stroke is a multifactorial disease that involves both genetic and environmental factors. Among these factors, it was demonstrated that social stress worsen the outcomes of stroke by suppressing of Bcl-2. The BCL2 gene was located on position 18q21.3 of the chromosome 18, in which were described sixteen polymorphisms associated with injuries. Therefore, this work aimed to evaluate a possible association between the BCL2 rs1801018 polymorphism (*Ala43Thr*) and the development of vascular brain hemorrhagic stroke (VBHS) and/or intracerebral aneurysm (IA). The study was conducted by the collection of blood samples and evaluation of clinical records of 158 individuals (78 of the case group with 55,1±5,8 years; 80 of the control group with 53,5±5,1 years). The groups were paired by sex and age. The genotyping was evaluated by the PCR-RFLP technique. After allelic and genotype frequency calculation for each group was done , proper statistical tests were performed for each type of comparison. The level of significance used was 5%. The data suggests a statistical difference in the frequency of genotypes between case ad control groups (P=0,048), being the genotype *ala43ala* present in 88,5% of the cases and 75% of the controls. Therefore, the presence of the *Ala* allele could be pointed out as risk factor for AVEH and/or AI (OR=2,74; P=0,011). Although all individuals of the case group, which were carriers of the allele *Thr*, had a good prognosis measured by the modified Rankin scale (mRS<4), there was no statistically significant association between the presence of the allele and the clinical prognosis. However, a previously reported American study reported that the genotype *thr43thr* was associated with lower mortality in patients with severe brain injury.

Keyboards: Vascular Brain Hemorrhagic Stroke; Intracerebral Aneurysm; genetic polymorphism; BCL2; *ala43thr*; prognosis.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	1
2	METODOLOGIA.....	4
2.1	Aprovação em comitê de ética de pesquisa e ficha de avaliação clínica.....	4
2.2	Participantes da pesquisa.....	4
2.3	Procedimentos Laboratoriais.....	5
2.3.1	Extração de DNA.....	5
2.3.2	Reação em cadeia da Polimerase Qualitativa.....	5
2.3.3	Digestão Enzimática.....	6
2.4	Análise Estatística.....	6
2.4.1	Estimativa das frequências genotípicas.....	6
2.4.2	Análise dos dados dos sujeitos da pesquisa.....	7
3	RESULTADOS.....	9
4	DISCUSSÃO.....	12
5	CONCLUSÃO.....	14
6	REFERÊNCIAS.....	15
	ANEXO I.....	18
	ANEXO II.....	19
	ANEXO III.....	20
	ANEXO IV.....	21

1 INTRODUÇÃO

O Aneurisma Intracerebral (AI) é uma condição patológica multifatorial caracterizada por uma fragilidade anormal da parede dos vasos intracranianos que os torna susceptível a ruptura, e a hemorragias no espaço subaracnóide, ou até mesmo no parênquima cerebral (FRÖSEN et al., 2013). Existem dois tipos de alterações vasculares que usualmente levam à ruptura do vaso, o aneurisma e as malformações arteriovasculares, sendo que essas malformações congênitas ocorrem raramente.

Assim, o aneurisma é um distúrbio da morfologia vascular de uma região enfraquecida do endotélio que quando não tratado continua a se desenvolver, com o risco de chegar à ruptura e consequentemente ao extravasamento de sangue. As bifurcações de artérias e veias são os locais mais propensos ao desenvolvimento dos aneurismas (WIWANITKIT, 2014).

O Acidente Vascular Encefálico (AVE) é caracterizado pela perda de aporte sanguíneo em uma dada região cerebral devido a uma obstrução ou ruptura arterial. O AVE pode ser classificado como isquêmico ou hemorrágico. O AVE isquêmico ocorre devido à interrupção do fluxo sanguíneo em determinada região cerebral, em geral ocorre pela presença de um trombo, um processo inadequado de coagulação sanguínea, na artéria ou na veia, ou pela presença de um êmbolo, coágulo de sangue com agregados bacterianos e células inflamatórias (BATH e KRISHNAN, 2014). Já como consequência de uma fragilidade vascular que pode levar a uma ruptura do vaso e consequente ao extravasamento sanguíneo em regiões do cérebro, tem-se o AVE Hemorrágico (AVEH).

As duas subdivisões de AVEH são caracterizadas como o intracerebral, que ocorre dentro da massa encefálica, e, quando o sangue extravasado fica confinado entre as meninges aracnóide e pia-mater, o AVEH subaracnóide (VAGAL et al., 2014). Estima-se que até 80% dos AVEHs tem como evento primário os aneurismas (WIWANITKIT, 2014).

Os AVEHs são responsáveis por uma grande proporção de distúrbios neurológicos, sendo também a principal causa de incapacidade neurológica grave, acarretando custos enormes, medidos tanto em gastos com cuidados de saúde, como em perda de produtividade (ROWLAND, 2002). Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os AVEs são a segunda maior causa de morte do mundo até o ano de 2012 (WHO, 2014), enquanto que no Brasil estes ocupam o primeiro lugar nas causas de óbitos e incapacidade por doenças (BOTELHO et al., 2016).

O AVEH é dividido em três grandes grupos quanto aos principais fatores de risco: modificáveis, que incluem a hipertensão arterial sistêmica, o tabagismo e a diabetes *mellitus*;

os fatores não modificáveis, tais como a idade, gênero e raça; e o grupo de risco potencial, como sedentarismo, obesidade e alcoolismo (BOTELHO et al., 2016).

O diagnóstico de AVE é dado com base no histórico clínico do paciente e com o auxílio da tomografia computadorizada. Os sintomas podem ser variados e estão relacionados com diferentes áreas do cérebro (STERMAN NETO et al., 2014).

Como a maior parte das patologias, os casos de AVE não são distribuídos de forma igualitária pelo mundo, os números variam de acordo com a região, a sociedade, o costume, e os hábitos de vida. O AVE está relacionado com uma série de fatores que influenciam no evento, entre esses fatores existem aqueles que não possuem influência dos indivíduos, como, por exemplo, sexo e idade, e fatores que podem ser controlados pelo indivíduo, como a hipertensão arterial, o fumo, o diabetes, o colesterol e o uso de anticoncepcionais (BACZKO et al., 2014).

O estudo de Devries et al. (2001) demonstrou que um outro fator ambiental importante é a associação dos eventos de estresse do dia-a-dia como fator de risco para o desenvolvimento do AVE, sendo assim relacionado com a supressão da expressão dos genes da família Bcl-2.

A família Bcl-2 é uma família de proteínas indutoras e repressoras de morte por apoptose que participam ativamente da regulação da apoptose. Os membros da família Bcl-2, como Bcl-2 (*B-cell lymphoma protein 2*) e Bcl-XL inibem a apoptose, pois previnem a liberação de citocromo c, e são chamados de reguladores antiapoptóticos. A expressão de Bcl-2 é capaz de inibir a geração de espécies reativas de oxigênio e a acidificação intracelular, bem como estabilizar o potencial de membrana da mitocôndria (SIDDIQUI et al., 2015).

Sendo essa proteína codificada pelo gene localizado no cromossomo 18q21.3, um polimorfismo genético que é bastante estudado ocorre na região codante -128 do gene BCL2 rs1801018 (*Ala43Thr*, no exon 2 do gene), onde ocorre a troca de um nucleotídeo A por G. Estudos *in vitro* mostraram que isso leva ao aumento do genótipo de sobrevivência das células enquanto a variante treonina atua como um alótipo suprimido para o fator antiapoptótico (JAIN et al., 2007).

Esses genes auxiliam a membrana na interrupção do processo de permeabilização da membrana exterior mitocondrial, onde proteínas localizadas no compartimento intermembranar entram no citosol e ativam as caspases e proteases de cisteína, que coordenam a desmontagem da célula (ADEFOLAJU et al., 2015). Assim, impedem que outros genes da família (BAX e BAK), que são genes pró-apoptóticos, auxiliem na entrada de substâncias na membrana que provoquem a morte celular.

Os genes da família Bcl-2 vêm sendo associados como importantes mediadores de efeitos neurotóxicos em alguns estudos ao AVEH, por estarem associadas à cascata apoptótica determinada pelo BAX/BCL2 e caspase 9, que ativam a inflamação (SIMANI et al., 2016).

Com isso, o objetivo deste estudo foi verificar a distribuição do Polimorfismo de único nucleotídeo (SNP) na região codante do gene BCL2 em indivíduos portadores de AVEH e/ou aneurisma intracerebral, em comparação com um grupo controle, dentro de uma amostra populacional do Distrito Federal, para avaliação da susceptibilidade. E, além disso, avaliou-se a contribuição do polimorfismo para o quadro clínico do paciente, por meio da associação entre o polimorfismo do gene e o prognóstico dos pacientes avaliados acometidos pela doença.

2 METODOLOGIA

2.1 *Aprovação em comitê de ética de pesquisa e ficha de avaliação clínica*

Após a aprovação do projeto (ANEXO 1), os dados pessoais dos participantes da pesquisa foram obtidos por meio de preenchimento de uma ficha de identificação específica (ANEXO 2). Esta ficha abrangia as seguintes variáveis: idade, sexo, presença de hipertensão arterial, diabetes, tabagismo, etilismo. Parâmetros bioquímicos e celulares também foram anotados, exemplos: concentração de glicose, creatinina e dosagem de plaquetas. Foram computadas as informações de acordo com a Escala de Rankin modificada.

A escala de Rankin modificada (ERM) tem sido amplamente utilizada na avaliação da recuperação neurológica em pacientes com AVE, como um instrumento de mensuração da incapacidade como end-point primário (prognóstico). Sua versão mais atual é uma adaptação da escala original de Rankin e consiste de 6 categorias com valores que vão do 0 a 5, sendo que, eventualmente, agrega-se o valor 6 (óbito) em estudos clínicos. Resumidamente, a escala avalia a capacidade do indivíduo de realizar atividades de vida diária. Ela pode ser aplicada por qualquer profissional da área da saúde, possuindo moderada confiabilidade entre observadores (SBDC, 1999). Na figura 1, tem-se a graduação da respectiva escala.

Escala de Rankin modificada	
Pontuação	Descrição
0	Sem qualquer sintoma.
1	Sem incapacidade significativa apesar dos sintomas; capaz de realizar todos os deveres e atividades usuais.
2	Incapacidade leve; incapaz de realizar todas as atividades prévias, mas é capaz de cuidar de si próprio sem auxílio.
3	Incapacidade moderada; necessita de alguma ajuda, mas é capaz de caminhar sem assistência.
4	Incapacidade moderadamente grave, incapaz de caminhar sem assistência e incapaz de atender a suas necessidades físicas sem assistência.
5	Incapacidade grave, acamado, incontinente, requer constante atenção e cuidados de enfermagem.
6	Óbito.

Figura 1. Graduação da escala de Rankin (Adaptada de FALCÃO et al., 2010).

2.2 *Participantes da pesquisa*

Os participantes da pesquisa foram divididos em dois grupos, grupo caso e grupo controle, e o tipo de estudo empregado foi um estudo de caso-controle de base populacional (ALMEIDA FILHO; ROUQUAYROL, 1999). Neste tipo de delineamento, os casos e

controles foram selecionados da população residente no Distrito Federal (Brasil); os casos foram determinados por meio dos registros de um hospital que atende toda a população do DF, entorno e estados circunvizinhos para procedimentos de alta complexidade. Os controles foram selecionados por meio de uma amostra probabilística dos indivíduos sem a doença, pertencentes à mesma área geográfica dos casos.

Foram analisados 158 indivíduos ao todo, sendo o grupo caso constituído de pacientes portadores de AVEH e/ou aneurisma intracerebral (49 mulheres e 29 homens, com idade média de $55,1 \pm 5,8$ anos, totalizando 78 indivíduos). O grupo controle sem histórico de AVEH e/ou aneurisma intracerebral foram incluídos neste estudo (39 mulheres e 41 homens, com idade média de $53,5 \pm 5,1$ anos, totalizando 80 indivíduos).

2.3 Procedimentos Laboratoriais

2.3.1 Extração de DNA

Os participantes foram submetidos a coleta de aproximadamente 10 mL de sangue venoso por meio de punção de veia periférica. Foi utilizado o kit *Invisorb Spin Blood Mini Kit (250)* para a extração do DNA da empresa Invitek (catálogo #CA10-0005, lote #1031100300). A integridade do DNA foi observada em corrida eletroforética através de gel de agarose a 1%, corado com brometo de etídeo, e a concentração média foi estimada no aparelho NanoDrop 2000/2000c (*Thermo Fischer Scientific*) no qual a concentração média alcançada foi de 20 ng/ μ L.

2.3.2 Reação em cadeia da Polimerase Qualitativa

A técnica de PCR Qualitativa permite que uma região específica do DNA genômico seja amplificada, permitindo a obtenção de quantidades adequadas desse material para estudos analíticos. Baseando-se nesse fato, usou-se essa metodologia para avaliação do polimorfismo BCL2 rs1801018. As seguintes sequências de oligonucleotídeos flanqueadores da região de interesse foram utilizadas de acordo com trabalhos prévios (KOMAKI et al, 1998):

FORWARD: 5'CCCGTTGCTTTTCCTCTGGGA 3'

REVERSE: 5'GGGAGGAGAAGATGCCCCGCCGCGGGG 3'

As ampliações foram feitas no equipamento *Termociclador Techne modelo TC-512*, nas seguintes condições de termociclagem: desnaturação inicial a 94°C por 5 minutos, seguida por 35 ciclos de desnaturação a 94°C por 45 segundos, acompanhada de 48 °C por 45 segundos para o anelamento dos oligonucleotídeos e 72°C por 60 segundos para a etapa de extensão. Por fim, o processo de extensão final a 72°C por 10 minutos.

Nas reações foram utilizados 4,0 µL de DNA genômico na concentração final de 2,5ng/µL; 2,5µL de tampão 10x (10mM de Tris e 50mM de KCl); 0,5µL de MgCl₂ 50mM (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 0,5µL de desoxirribonucleotídeos trifosfato (dNTPs; 2,5mM; (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil); 0,5µL de Taq-Polimerase, (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 5U/µL); 1,5µL de cada oligonucleotídeo forward e reverse (10µM, IDT technologies); e água Milli-Q para um volume final de 25µL por reação.

2.3.3 Digestão Enzimática

Ao final da realização da amplificação do DNA pela PCR e tendo como produto o fragmento de 178pb, realizou-se o processo de digestão enzimática, onde se utilizou a enzima *BglII* (New England Biolabs, Inc. Beverly, MA, USA), que cliva o fragmento do alelo *Ala43* em dois fragmentos: 157 bp e 21 pb, e não é capaz de clivar o alelo *Thr43*.

As reações de digestão consistiram de: 10,0µL da reação de PCR; 2,0µL de tampão 10x NEB2.1 (Biolabs); 1µL de enzima *BglII* (10U/µL), completando-se o volume final da reação para 20µL com água Milli-Q. A reação foi incubada por 3 horas a temperatura de 37°.

2.4 Análise Estatística

2.4.1 Estimativa das frequências genotípicas

As frequências genotípicas foram contabilizadas por meio de contagem direta, utilizando o programa SPSS versão 20.0. A comparação das distribuições dessas frequências

foi feita através das aplicações dos testes Qui-quadrado, de forma a detectar possíveis associações dos genótipos entre os grupos avaliados, grupo caso e grupo controle. Foram consideradas associações estatisticamente significativas aquelas cujo valor de p foram menores do que 5% ($p < 0,05$).

O teste do Qui-quadrado é um teste básico aplicado ao estudo inferencial de variáveis nominais/ categóricas, cujo objetivo é informar sobre a associação estatística entre as variáveis. Do ponto de vista da estatística descritiva, a análise bivariada de variáveis categóricas pode ser feita através das tabelas 2×2 (*Crosstabs*) também designadas tabelas de contingência.

O teste de independência do Qui-quadrado pode considerar um nível de significância de 5%. Assim, o nível de significância observado (Asymp. Sig.) igual ou superior a 0,05 permite confirmar a hipótese nula de independência das variáveis em análise. Por outro lado, se o valor de p obtido for igual ou superior a 0,05 ($p \geq 0,05$) considera-se que as diferenças entre os valores observados e os valores esperados não são significativas e, portanto, as variáveis não apresentam uma associação estatística significativa.

O teste do Qui-quadrado pressupõe, no entanto, que nenhuma célula da tabela tenha frequência esperada inferior a 1 e que não mais de 20% das células tenham frequência esperada inferior a 5 unidades. Uma vez que, no caso de estudo a dispersão de resultados propiciou tal situação, recorre-se ao Teste Exato de Fisher cuja hipótese nula é a mesma do teste do Qui-quadrado (REIS et al., 1996).

2.4.2 Análise dos dados dos sujeitos da pesquisa

Também foram estimadas as frequências de determinadas características clínicas dos sujeitos de pesquisa, considerando sexo, e as variáveis quantitativas de idade descritas em termos de suas estatísticas-resumo (média e erro padrão).

Subsequente a isso, as características clínicas do grupo controle foram descritas estatisticamente, seguindo como exemplo a Escala Rankin modificada.

Para todas estas variáveis, a comparação das distribuições das frequências foi aplicada o teste do Qui-quadrado e *Odds Ratio* (OR). Foram consideradas associações estatisticamente significativas aquelas cujo valor de p foram menores do que 5% ($p < 0,05$).

A razão de chances (em inglês: *Odds Ratio*; abreviatura O.R.) é definida como a razão entre a chance de um evento ocorrer em um grupo e a chance de ocorrer em outro grupo. Chance é a probabilidade de ocorrência deste evento dividida pela probabilidade da não ocorrência do mesmo evento. Esses grupos podem ser, por exemplo, amostras de indivíduos com ou sem uma doença, no qual se quer medir a chance dessa pessoa ter sido exposta a um determinado agente ambiental apresentar uma dada patologia (ou desfecho); ou grupos/amostras para análise estatística, como homens e mulheres, tratados e não tratados, entre outros (WAGNER; CALLEGARI-JACQUES, 1998).

3 RESULTADOS

As características dos indivíduos da pesquisa estão descritas na tabela 1, que foram agrupados e analisados segundo o sexo e a idade, não apresentando diferença estatística na distribuição percentual dos mesmos entre os dois grupos ($P=0,075$ e $0,186$; respectivamente). O sexo mais prevalente era o feminino entre os portadores de Aneurisma/AVEH, com 62,8% ($n = 49$) e o masculino, no grupo controle (51,2%; $n = 41$). No tocante as idades, a média ficou em torno dos 55 anos para ambos os grupos.

Tabela 1. Estatísticas- resumo das variáveis sexo e idade nos grupos Aneurisma/AVEH e controle.

Variáveis	Aneurisma/AVEH		Controle		P	
	N	%	N	%		
Sexo	Feminino	49	62,8	39	48,8	0,075
	Masculino	29	37,2	41	51,2	
	Total	78	100,0	80	100,0	
Idade	Média	Desvio Padrão	Média	Desvio Padrão	0,186	
	55	6	54	1		

(Fonte: Própria autora)

Na tabela 2 estão apresentadas as frequências genótípicas e alélicas. Os dados indicaram que a frequência dos genótipos apresentou uma diferença estatística entre o grupo caso e grupo controle ($P= 0,048$). O genótipo *ala43ala* foi encontrado em 88,5% dos pacientes do grupo caso ($n = 69$) e em 75% do grupo controle ($n = 60$). Foi demonstrada ausência de genótipos *thr43thr* no grupo caso e uma maior porcentagem de *ala43thr* no grupo controle (21,3%). As frequências alélicas foram estatisticamente diferentes entre os grupos AVEH/aneurisma e controle (alelo *Ala*, *Thr*: 147 e 9 contra 137 e 23, respectivamente, $P=0,011$; $OR=2,74$). O alelo *Ala* foi encontrado com maior frequência nos grupos estudados, controle (85,6%) e AVEH/aneurisma (94,2%). Assim, a presença do alelo mutante *Thr* atuou como fator protetor para a ocorrência de AVEH/aneurisma. Além disto, o grupo controle encontrava-se em Equilíbrio de Hardy-Wienberg ($P = 0,2212$).

Tabela 2. Distribuição genotípica e alélica do polimorfismo BCL2 rs1801018 no estudo de caso-controle.

	BCL2 rs1801018				P	OR	IC
	Grupo						
	AVEH/aneurisma		Controle				
	N	%	N	%			
<i>ala43ala</i>	69	88,5	60	75,0			
<i>ala43thr</i>	9	11,5	17	21,3	0,048*	NA	NA
<i>thr43thr</i>	0	0,0	3	3,8			
Total	78	100,0	80	100,0			
<i>ala43ala</i>	69	69,0	60	75,0			
<i>ala43thr/thr43thr</i>	9	9,0	20	25,0	0,028*	2,55	1,08-6,03
Total	78	78,0	80	100,0			
<i>Ala</i>	147	94,2	137	85,6			
<i>Thr</i>	9	5,8	23	14,4	0,011*	2,74	1,22-6,13
Total	156	100,0	160	100,0			

*P<0,05, estatisticamente significante; Teste Qui-quadrado

(Fonte: Própria autora)

Na tabela 3 foi apresentada a associação, para o grupo caso, entre a presença dos genótipos e o prognóstico, avaliado conforme a Escala de Rankin modificada. Foi possível observar que, apesar de todos os indivíduos do grupo caso portadores do alelo *Thr* foram classificados como bom prognóstico (mRS<4), não se observou associação estatisticamente significante entre a presença do alelo e o prognóstico (P=0,587).

Tabela 3. Associação entre o polimorfismo do BCL2 e o prognóstico conforme a Escala de Rankin modificada relacionada aos pacientes do grupo caso.

	<i>ala43ala</i>		<i>ala43thr/thr43thr</i>		P
	N	%	N	%	
<i>Bom</i>	60	87,0	9	100,0	
<i>Ruim</i>	9	13,0	0	0,0	0,587
Prognóstico conforme ERM					
Total	69	100,0	9	100,0	

(Fonte: Própria autora)

Na tabela 4, tem-se a associação, dentro do grupo caso, das características clínicas/hábitos hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, tabagismo e etilismo. Não houve associação estatística entre a presença do polimorfismo BCL2 rs1801018 e as características.

Tabela 4. Associação entre o polimorfismo BCL2 rs1801018 e as características clínicas/hábito relacionada aos pacientes do grupo caso.

Característica clínica/hábitos	BCL2 rs1801018				P	
	<i>ala43ala</i>		<i>ala43thr/thr43thr</i>			
	N	%	N	%		
HAS	Sim	55	88,7%	7	11,3%	0,893
	Não	14	87,5%	2	12,5%	
Diabetes	Sim	3	100,0%	0	0,0%	0,524
	Não	66	88,0%	9	12,0%	
Tabagismo	Sim	28	90,3%	3	9,7%	0,676
	Não	41	87,2%	6	12,8%	
Etilismo	Sim	18	81,8%	4	18,2%	0,250
	Não	51	91,1%	5	8,9%	

(Fonte: Própria autora)

Na tabela 5, observa-se um aumento no número médio do número de plaquetas associado à ausência do alelo *Thr*, porém ainda dentro da normalidade, dado que o valor de referência para esta avaliação hematológica é 140.000 – 400.000/ mm³ (SANTOS, 2012).

Tabela 5. Estatísticas-resumo da glicemia, creatinina e plaquetas conforme a presença polimorfismo BCL2 rs1801018 relacionada aos pacientes do grupo caso.

Variável laboratorial	BCL2 rs1801018						P
	<i>ala43ala</i>			<i>ala43thr/thr43thr</i>			
	Média	Desvio padrão	N válido	Média	Desvio padrão	N válido	
Glicose (mg/dL)	107	22	62	95	21	9	0,131
Creatinina (mg/dL)	1,1	1,4	67	0,9	0,1	9	0,578
Plaquetas (x100.000 mm ³)	330	72	67	262	70	9	0,010*

*P<0,05, estatisticamente significante; Teste Qui-quadrado

(Fonte: Própria autora)

4 DISCUSSÃO

Com o envelhecimento da população mundial, a preocupação quanto à saúde vem aumentando consideravelmente. O AVEH e o aneurisma são patologias multifatoriais, que envolvem fatores tanto ambientais como fatores genéticos (BOURBON et al., 2008). Com a influência dos fatores ambientais, foi demonstrado que o estresse social exacerba o desfecho do AVE por supressão da expressão de Bcl-2 (DEVRIES et al., 2001). Sendo assim, tendo em vista que os membros da família Bcl-2 são conhecidos por seu papel antiapoptótico (SIDDIQUI et al., 2015), a supressão de sua expressão aumenta o risco de apoptose e necrose celular.

Nesse trabalho, foi explorada a possibilidade da associação do polimorfismo rs1801018 no gene BCL2 e a relação dessas com o prognóstico dos pacientes portadores da doença.

Inicialmente foi realizada a análise da frequência do polimorfismo no gene BCL2 em pacientes do Distrito Federal. A frequência dos genótipos homozigotos *ala43ala*, o que totaliza 88,5% dos participantes presentes na pesquisa do grupo caso. Assim, apresentou uma frequência menor em relação com câncer de esôfago (95%) realizado por Jain et al. (2007) e maior que em câncer de tireoide, 85,9% (EUN et al., 2011) e 71,25% em pacientes com hepatite C (ESKANDER et al., 2012).

Foi percebido por meio desse estudo que a presença do alelo *Ala* pode ser apontada como fator de risco para o desenvolvimento de AVEH e/ou aneurisma intracerebral ($P=0,011$; $OR=2,74$), o que se apresentou maior OR do que o estudo de Komaki et al. (1998) realizado em doenças autoimunes ($P<0,025$; $OR=2,37$).

Em relação à associação ao prognóstico, os indivíduos do grupo caso apresentaram em sua maioria um bom prognóstico medido de acordo com a Escala de Rankin modificada (ERM). Os que continham o alelo *Thr*, em sua totalidade ($n=9$), apresentaram um bom prognóstico, porém não se observou associação estatística significativa ($P=0,587$). Divergente a estes achados, um estudo norte-americano relatou que o genótipo *thr43thr* estava associado a menor mortalidade em pacientes com lesão cerebral grave (ZHAO et al., 2003).

Percebeu-se também que a presença das manifestações clínicas/hábitos não estavam associadas estatisticamente à ocorrência da doença, reforçando que a presença do

polimorfismo no gene BCL2 se associa ao desenvolvimento da mesma. O pareamento da presença/ausência do alelo mutante quanto a estas características pode ser importante para se descartar a possibilidade de viés de estudo da influência do polimorfismo no desfecho.

Outras características bioquímicas e hematológicas foram avaliadas. A glicemia média encontrada não está acima dos valores de referência para risco de diabetes, e também não demonstra diferença estatística significativa ($P=0,131$). É importante destacar que os critérios de diagnóstico da OMS para diabetes são: glicose no plasma em jejum $\geq 126\text{mg/dL}$ ou 2-h glicose plasmática $\geq 200\text{mg/dL}$ (SBD, 2016).

No entanto, um fato relevante identificado neste estudo foi a diferença média do número de plaquetas dos pacientes, sendo que o alelo mutante apresentou um número de plaquetas reduzidas. Na literatura, há um estudo que verificou a associação entre o aumento da pressão com um excesso na tensão de cisalhamento do sangue - este fenômeno provoca poros nos vasos, o que poderia ativar as plaquetas como um mecanismo de trombose do aneurisma (XIANG et al., 2014).

Portanto, verificar que em pacientes portadores de AVEH a ausência do alelo mutante aumenta o número de plaquetas, pode ser um passo de entender que a ausência da mutação está contribuindo para o acionamento antiapoptótico destas células, o que favorece, indiretamente, o aumento do número de células. No entanto, estudos de expressão gênica deverão ser executados para dar suporte a esta hipótese.

5 CONCLUSÃO

Foi observada maior frequência do genótipo *ala43ala* nos indivíduos do grupo caso (88,5%; P=0,028), enquanto que os genótipos *ala43thr/thr43thr* estavam aumentados nos indivíduos controle (25%). A presença de um resíduo de treonina é associada como fator protetor ao desenvolvimento das doenças, enquanto que sua ausência está relacionada com o fator de risco ao desenvolvimento de AVEH e/ou aneurisma intracerebral.

A ausência do alelo mutante no polimorfismo estudado foi associada ao aumento médio do número de plaquetas nos indivíduos do grupo caso, porém o polimorfismo genético não estava associado com outras variáveis laboratoriais avaliadas, nem com o prognóstico do paciente, medido por meio da escala de Rankin.

No entanto, essas são patologias multifatoriais e que não envolvem somente uma região gênica, por isso outros estudos são necessários para melhor compreensão da participação de mecanismos pró e antiapoptóticos na patogênese de AVEH/aneurisma.

6 REFERÊNCIAS

ADEFOLAJU, Gbenga A.; THERON, Kathrine E.; HOSIE, Margot J. In-vitro effects of protease inhibitors on BAX, BCL- 2 and apoptosis in two human breast cell lines. **S. Afr. J. Sci.**, [s.l.], v. 111, n. 11/12, p.9, 23 nov. 2015. Academy of Science of South Africa. <http://dx.doi.org/10.17159/sajs.2015/20140417..> Disponível em: < <http://sajs.co.za/vitro-effects-protease-inhibitors-bax-bcl-2-and-apoptosis-two-human-breast-cell-lines/gbenga-adefolaju-katherine-e-theron-margot-j-hosie>>.

ALMEIDA FILHO, Naomar de; ROUQUAYROL, Maria Zelia. **Epidemiologia e saúde**. Medsi, 1999.

BACZKO, Istvan et al. Future perspectives in the pharmacological treatment of atrial fibrillation and ventricular arrhythmias in heart failure. **Current Pharmaceutical Design**, Hungary, v. 21, n. 8, p.1011-1029, out. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25354185>> .

BATH, Philip Mw; KRISHNAN, Kailash. Interventions for deliberately altering blood pressure in acute stroke. **Cochrane Database Of Systematic Reviews**, [s.l.], v. 10, p.0-00, 28 out. 2014. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.cd000039.pub3>. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25353321>> .

BOURBON, Mafalda. Factores Genéticos e a Doença Cardiovascular. **Revista Portuguesa de Cardiologia**, Lisboa, v. 27, n. 11, p.1559-1563, 2008. Disponível em: <<http://repositorio.insa.pt/bitstream/10400.18/328/1/Factores%20Gen%C3%A9ticos.pdf>>.

BOTELHO, Thyago de Sousa et al. Epidemiologia do acidente vascular cerebral no Brasil. **Temas em Saúde**, João Pessoa-PB, v. 16, n. 2, p.361-377, 2016. Disponível em: <<http://temasensaude.com/wp-content/uploads/2016/08/162.pdf>>.

DEVRIES, A. C. et al. Social stress exacerbates stroke outcome by suppressing Bcl-2 expression. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences**, [s.l.], v. 98, n. 20, p.11824-11828, 11 set. 2001. Proceedings of the National Academy of Sciences. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.201215298>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11553785>>.

ESKANDER, Emad F. et al. Does HCV Patients Who Have BCL2 43Ala Genotype and Normal GH1 Levels Can Achieve Response to IFN Based Therapy? **Indian Journal Of Clinical Biochemistry**, [s.l.], v. 27, n. 4, p.344-350, 5 maio 2012. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12291-012-0219-6>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24082458>>.

EUN, Young Gyu et al. A Polymorphism (rs1801018, Thr7Thr) of BCL2 is Associated with Papillary Thyroid Cancer in Korean Population. **Clinical And Experimental Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 4, n. 3, p.149-154, 2011. Korean Society of Otorhinolaryngology-Head and Neck Surgery. <http://dx.doi.org/10.3342/ceo.2011.4.3.149>. Disponível em: <<http://e-ceo.org/journal/view.php?doi=10.3342/ceo.2011.4.3.149>>.

FALCÃO, Carlos Henrique et al. Trombólise intra-arterial associada a angioplastia adjunta na fase aguda do acidente vascular cerebral isquêmico. **Rev. Bras. Cardiol. Invasiva**, [s.l.], v. 18, n. 3, p.263-272, 2010. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s2179-83972010000300007>.

Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2179-83972010000300007&lng=en&tlng=pt. 10.1590/S2179-83972010000300007>.

FRÖSEN, Juhana et al. Lipid accumulation, lipid oxidation, and low plasma levels of acquired antibodies against oxidized lipids associate with degeneration and rupture of the intracranial aneurysm wall. **Acta Neuropathologica Communications**, [s.l.], v. 1, n. 1, p.71-71, 2013. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1186/2051-5960-1-71>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24252658>>.

HOH, Nicole Zangrilli et al. BCL2 Genotypes: Functional and Neurobehavioral Outcomes after Severe Traumatic Brain Injury. **Journal Of Neurotrauma**, [s.l.], v. 27, n. 8, p.1413-1427, ago. 2010. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/neu.2009.1256>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20504155>>.

JAIN, Meenu et al. Role of BCL2 (ala43thr), CCND1 (G870A) and FAS (A-670G) polymorphisms in modulating the risk of developing esophageal cancer. **Cancer Detection And Prevention**, [s.l.], v. 31, n. 3, p.225-232, jan. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cdp.2007.04.005>. Disponível em: <[http://www.cancerepidemiology.net/article/S0361-090X\(07\)00062-1/abstract](http://www.cancerepidemiology.net/article/S0361-090X(07)00062-1/abstract)>.

KOMAKI, S. et al. The polymorphic 43Thr bcl-2 protein confers relative resistance to autoimmunity: an analytical evaluation. **Human Genetics**, [s.l.], v. 103, n. 4, p.435-440, 17 nov. 1998. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s004390050847>. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007/s004390050847>>.

REIS, Elizabeth et al. **Estatística aplicada**. Edições Sílabo, 1996.

ROWLAND, Lewis P.. Stroke, Spasticity, and Botulinum Toxin. **New England Journal Of Medicine**, [s.l.], v. 347, n. 6, p.382-383, 8 ago. 2002. New England Journal of Medicine (NEJM/MMS). <http://dx.doi.org/10.1056/nejmp020071>. Disponível em: <<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp020071>>.

SANTOS, Paulo Caleb Júnior de Lima. **Hematologia-Métodos e interpretação**. 2012. Roca, Brasil. v.1. p.1-450.

SBDC-SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS CEREBROVASCULARES – Grupo de Trabalho de Patologia Vascular Cerebral da ABN. Escala de Rankin de incapacidademodificada e índice de Barthel modificado. **Newsletter** 1999;6:7

SBD- Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes. 2016. Disponível em: <<http://www.diabetes.org.br/sbdonline/images/docs/DIRETRIZES-SBD-2015-2016.pdf>>.

SIDDIQUI, Waseem Ahmad; AHAD, Amjid; AHSAN, Haseeb. The mystery of BCL2 family: Bcl-2 proteins and apoptosis. **Archives Of Toxicology**, [s.l.], v. 89, n. 3, p.289-317, 25 jan. 2015. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-014-1448-7>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25618543>>.

SIMANI, Leila et al. Association of Long-Term Atorvastatin with Escalated Stroke-Induced Neuroinflammation in Rats. **Journal Of Molecular Neuroscience**, [s.l.], 19 ago. 2016. Springer Nature. <http://dx.doi.org/10.1007/s12031-016-0814-8>. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27541018>>.

STERMAN NETO, Hugo et al. Hemodynamic stroke caused by strangulation. **International Journal Of Clinical And Experimental Medicine**, Brazil, v. 7, n. 9, p.2932-2935, set. 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25356163>> .

VAGAL, Achala S. et al. Time to Angiographic Reperfusion in Acute Ischemic Stroke. **Stroke**, [s.l.], v. 45, n. 12, p.3625-3630, 28 out. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1161/strokeaha.114.007188>. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25352484>> .

WAGNER, Mario Bernardes; CALLEGARI-JACQUES, Sidia Maria. Medidas de associação em estudos epidemiológicos: risco relativo e odds ratio. **Jornal de pediatria. Rio de Janeiro. Vol. 74, no. 3 (1998), p. 247-251.**, 1998.

WIWANITKIT, Viroj. Aneurysm, ischemic stroke and cysticercosis. **Clinical Neurology and Neurosurgery**, [s.l.], v. 119, p.135-136, abr. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.11.037>). Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24555987>> .

World Health Organization (Org.). The top 10 causes of death. 2014. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>>. Acesso em: 24 set. 2016.

XIANG, Jianping et al. Increasing Flow Diversion for Cerebral Aneurysm Treatment Using a **Single Flow Diverter**. **Neurosurgery**, Ny, v. 75, n. 3, p.286-294, set. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1227/neu.0000000000000409>. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24867201>> .

ZHAO, Heng et al. Bcl-2 overexpression protects against neuron loss within the ischemic margin following experimental stroke and inhibits cytochrome c translocation and caspase-3 activity. **Journal Of Neurochemistry**, [s.l.], v. 85, n. 4, p.1026-1036, 23 abr. 2003. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01756.x>. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1471-4159.2003.01756.x/abstract>> .

ANEXO I

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

PROTÓCOLO 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

BRASÍLIA - PATRIMÔNIO CULTURAL DA HUMANIDADE

ANEXO II

Ficha de identificação dos participantes da pesquisa.

Ficha de identificação dos participantes da pesquisa: Polimorfismo genético cta4 -318 (c/t) 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 Rankin: _____

Observações: _____

ANEXO III

Certificado de Apresentação no IV Congresso de Genética do Centro-Oeste, realizado em Goiânia no período de 24 a 27 de agosto de 2016.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
Pró-Reitoria de Extensão e Cultura

CERTIFICADO

Certificamos que

Morais, RM; Lima, ASN; Araújo, TAF; Cardoso, LCA; Borges, FSA; Siqueira, LBN; Souza, TM; Freire, DO; Cipriano, VTF; Kogawa, EM; Lins, CEC; Ferreira, LB; Silva, ICR.

Apresentaram o trabalho intitulado: "Polimorfismo Genético do Gene ERCC2 Associado com Lúpus Eritematoso Sistêmico no Distrito Federal" na modalidade PÔSTER no IV CONGRESSO DE GENÉTICA DO CENTRO-OESTE, realizado em Goiânia-Goiás, no período de 24 a 27 de agosto de 2016.

 _____
Direção da Unidade/Orgão

ANEXO IV

Certificado de Apresentação no I Simpósio Internacional de Envelhecimento e I Encontro de Gerontologia do Conselho Regional de Farmácia do Distrito Federal, realizado no período de 21 a 23 de novembro de 2016.



I Simpósio Internacional de Envelhecimento

I Encontro de Gerontologia do Conselho Regional de Farmácia do Distrito Federal

Certificado

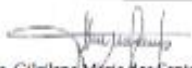
Certificamos para os devidos fins que o trabalho intitulado

ASSOCIAÇÃO DO POLIMORFISMO BCL2 rs1801018 E PRESENÇA DE AVEH E/OU ANEURISMA INTRACEREBRAL

Na modalidade
Apresentação com Banner
De autoria de

Anyelle Stephane Nascimento de Lima; Jaqueline Claudia Pereira de Jesus; Pedro Henrique Peixoto; Caroline Ferreira Fratelli; Renata de Souza Freitas; Felipe Silva Alves Borges; Lígia Canongia de Abreu Cardoso; Luzitano Brandão Ferreira; Daniel Oliveira F

Foi apresentado no I Simpósio Internacional do Envelhecimento e I Encontro de Gerontologia do CRF/DF, ocorrido em Brasília entre os dias 21 e 23 de novembro de 2016.


Dra. Gilcilene Maria dos Santos El Chaer
Presidente CRF-DF


MSc. Leonardo Costa Pereira
Presidente IEEH


Dra. Silvana Schwerz Fung
Comissão Organizadora



IEEH



GPSEn