



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA - UnB
FACULDADE DE CEILÂNDIA - FCE
CURSO DE FARMÁCIA

CAMILA MAGALHÃES GARCIA

**POLIMORFISMO DA REGIÃO CODANTE DO GENE *IL1B* EM IDOSOS COM
SÍNDROME METABÓLICA**

BRASÍLIA, 2019

CAMILA MAGALHÃES GARCIA

**POLIMORFISMO DA REGIÃO CODANTE DO GENE *IL1B* EM IDOSOS COM
SÍNDROME METABÓLICA**

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

Orientador (a): Prof.^a MSc. Ligia Canongia de Abreu Cardoso Duarte

Coorientador (a): Prof.^a Dr.^a Izabel Cristina Rodrigues da Silva

BRASÍLIA, 2019

Ficha catalográfica elaborada automaticamente,
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

G216p Garcia, Camila Magalhães
Polimorfismo da região codante do gene IL1B em idosos com Síndrome Metabólica / Camila Magalhães Garcia; orientador Ligia Canongia de Abreu Cardoso Duarte; co-orientador Izabel Cristina Rodrigues da Silva. -- Brasília, 2019.
58 p.

Monografia (Graduação - Farmácia) -- Universidade de Brasília, 2019.

1. Polimorfismo Genético. 2. IL1B. 3. Hipertensão Arterial. 4. Diabetes Mellitus. 5. Síndrome Metabólica. I. Duarte, Ligia Canongia de Abreu Cardoso, orient. II. Silva, Izabel Cristina Rodrigues da, co-orient. III. Título.

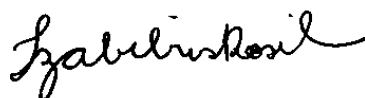
CAMILA MAGALHÃES GARCIA

**POLIMORFISMO DA REGIÃO CODANTE DO GENE *IL1B* EM IDOSOS COM
SÍNDROME METABÓLICA**

BANCA EXAMINADORA



Orientadora: Prof^a MSc. Ligia Canongia de Abreu Cardoso Duarte
(Centro Universitário Planalto do Distrito Federal – UNIPLAN)



Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Izabel Cristina Rodrigues da Silva
(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)

Esp. Aline Ribeiro Barros
(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)

Esp. Caroline Ferreira Fratelli
(Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB/FCE)

BRASÍLIA, 2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, por ter possibilitado que eu tivesse a oportunidade de estudar na Universidade de Brasília e ter me capacitado a chegar até a fase final da minha graduação. Toda honra e glória são para Ele.

A minha família amada, em especial meus pais Fernando e Renilda e meus irmãos Fernando Henrique e Luciano, pelo apoio e zelo em todos os momentos da minha vida, principalmente neste período acadêmico.

A minha orientadora Prof.^a MSc. Ligia Canongia de Abreu Cardoso e co-orientadora Prof.^a Dr.^a Izabel Cristina Rodrigues da Silva por todo ensinamento e dedicação fornecidas para que eu pudesse desenvolver este trabalho.

As minhas companheiras de laboratório Isabella Possatti, Marcela Santos, Giovanna Rodrigues e Maria Eduarda Justino pela dedicação e trabalho em equipe na execução dos experimentos de pesquisa.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DO TEMA A SER ESTUDADO	15
2.1 SÍNDROME METABÓLICA	15
2.1.1 FISIOPATOLOGIA	17
2.1.2 EPIDEMIOLOGIA	18
2.1.3 SÍNDROME METABÓLICA E DEPRESSÃO	20
2.1 POLIMORFISMO GENÉTICO	21
2.3 INTERLEUCINA 1- β	22
2.4 POLIMORFISMO DO GENE <i>IL1B</i>	23
3. JUSTIFICATIVA	25
4. OBJETIVOS	26
4.1 OBJETIVOS GERAIS	26
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
5. REFERÊNCIAS	27
6. ARTIGO	31
RESUMO :	32
ABSTRACT:	33
INTRODUÇÃO	34
OBJETIVO	35
MATERIAIS E MÉTODOS	35
Casuística	35
Genotipagem das amostras	35
Análise Estatística	36
RESULTADOS	36
DISCUSSÃO	39
CONCLUSÃO	40

REFERÊNCIAS.....	40
ANEXOS	43
ANEXO I – Aprovação pelo comitê de ética.....	43
ANEXO II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE	46
ANEXO III–Termo de Guarda de Material Biológico	48
ANEXO IV- Ficha de Identificação	50
ANEXO V – NORMAS DO PERIÓDICO	52

RESUMO

A Síndrome Metabólica corresponde a uma doença plurimetabólica que predispõe a doenças cardiovasculares e Diabetes Mellitus (DM). As desordens metabólicas desta síndrome são a Hipertensão Arterial Sistêmica, Obesidade, hipertrigliceridemia, baixos níveis de HDL e resistência insulínica. Entre os fatores de risco para a SM, tem-se o fator genético, devido à ocorrência de polimorfismos, sendo caracterizado como alterações na sequência genética que ocorre numa frequência superior a 1% na população. O gene da *IL1B* está localizado no cromossomo 2q14.1 e codifica a interleucina -1 beta (IL-1B), uma citocina pró-inflamatória, produzida por monócitos, macrófagos e células epiteliais e envolvida na resposta à lesão e infecção. O polimorfismo +3954 C/T na região codante resulta na superprodução de IL-1 β , no qual foi associado a um aumento da susceptibilidade de desenvolver infarto agudo do miocárdio. Sendo assim, objetivou-se verificar a associação do polimorfismo +3954 na região codante do gene *IL1B* com as manifestações clínicas Hipertensão Arterial e/ou Diabetes Mellitus em idosas portadoras de Síndrome Metabólica do Distrito Federal. Para isto, foram efetuadas as análises moleculares PCR e RFLP para identificar a presença dos alelos C e T na posição + 3954 em um estudo de caso-controle com 94 idosas portadoras de SM, no qual 71 possuíam Hipertensão Arterial e/ou 49 Diabetes Mellitus, 23 normotensas e 45 normoglicêmicas. Foi adotado um nível de significância de 5%. Não foi encontrado uma associação estatística entre os grupos caso e controle, e o polimorfismo +3954 C/T. Conclui-se que não há associação entre o polimorfismo estudado e as manifestações clínicas Hipertensão Arterial e/ou Diabetes Mellitus em portadores de SM.

Palavras-Chave: Polimorfismo genético. IL1B. Hipertensão Arterial. Diabetes Mellitus. Síndrome Metabólica.

ABSTRACT

Metabolic Syndrome corresponds to a plurimetabolic disease that predisposes to cardiovascular disease. Among the metabolic disorders of this syndrome are Systemic Arterial Hypertension, Obesity, Hypertriglyceridemia, Low HDL Levels and Insulin Resistance. Among the risk factors for MS, there is the genetic factor, due to the occurrence of polymorphisms, being characterized as changes in the genetic sequence that occurs at a frequency greater than 1% in the population. The IL1B gene is located on chromosome 2q14.1 and encodes interleukin-1 beta (IL-1B), a proinflammatory cytokine produced by monocytes, macrophages, and epithelial cells and involved in response to injury and infection. The +3954 C / T polymorphism in the coding region results in overproduction of IL-1 β , which was associated with an increased susceptibility to develop acute myocardial infarction. Thus, the objective was to verify the association of the +3954 polymorphism in the coding region of the IL1B gene with the clinical manifestations of arterial hypertension and / or diabetes mellitus in elderly women with Metabolic Syndrome of the Federal District. For this, PCR and RFLP molecular analyzes were performed to identify the presence of the C and T alleles at position + 3954 in a case-control study of 94 women aged 60 years and over, in which 71 had hypertension and / or diabetes mellitus. 23 were normotensive, 49 had Diabetes Mellitus and / or Hypertension, and 45 were normoglycemic. A significance level of 5% was adopted. No statistical association was found between case and control groups and IL1B gene polymorphism. It is concluded that there is no association between the studied polymorphism and the clinical manifestations Hypertension and / or Diabetes Mellitus in patients with MS.

Keywords: Genetic polymorphism. IL1B. Arterial Hypertension. Diabetes Mellitus. Metabolic Syndrome.

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Componentes da Síndrome Metabólica segundo os critérios da OMS, NCEP-ATP III e IDF.....	16
---	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Distribuição das frequências genótípicas do polimorfismo <i>IL1B</i> +3954 nos grupos de Hipertensão Arterial e controle	37
Tabela 2- Distribuição das frequências genótípicas do polimorfismo <i>IL1B</i> +3954 C/T nos grupos de Diabetes Mellitus e controle.....	37
Tabela 3 - Distribuição das frequências genótípicas dicotomizadas do polimorfismo <i>IL1B</i> +3954 nos grupos de Hipertensão Arterial e controle.....	38
Tabela 4 - Distribuição das frequências genótípicas dicotomizadas do polimorfismo <i>IL1B</i> +3954 nos grupos com a presença e ausência de Diabetes Mellitus	38

LISTA DE SIGLAS

ACTH – Hormônio Adrenocorticotrófico

CETP - Proteína transportadora de colesterol esterificado

CRH – Hormônio Liberador de Corticotrofina

DAMPs – Moléculas de padrão molecular associado ao dano (DAMPs)

DCNT – Doenças Crônicas Não Transmissíveis

DM – Diabetes Mellitus

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HPA – Eixo Hipotálamo-Pituitário-Adrenal

ICE/CASP1 – Enzima de conversão da interleucina-1/ Caspase 1

IDF – *International Diabetes Federation*

IL-1 – Interleucina-1

IL-1 α - Interleucina - 1 alfa

IL-1RN - Antagonista do Receptor da Interleucina – 1

IL-1 β – Interleucina -1 beta

IL-6 – Interleucina-6

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

NCEP- ATP III - *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*

OMS – Organização Mundial de Saúde

PAMPS – Moléculas associadas ao patógeno

PCR – *Polymerase Chain Reaction*

RFLP – Polimorfismo de Comprimento de Fragmentos de Restrição

SM - Síndrome Metabólica

SNP – Single Nucleotide Polymorphism

STR - Short Tandem Repeats

TG-Triglicerídeo

Th17 – Células T – helper 17

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral

UBS – Unidade Básica de Saúde

VLDL- Lipoproteínas de muito baixa densidade

VNTR - Variable Numbers of Tandem Repeat

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é composta por um conjunto de desordens metabólicas que predisõem a doenças cardiovasculares e Diabetes Mellitus (DM). Essas desordens incluem obesidade abdominal, hipertensão arterial, hiperglicemia, níveis altos de triglicerídeos (TG) e baixos de colesterol de alta densidade (HDL-c) (LIRA NETO, 2018).

Em relação ao diagnóstico da SM existem vários critérios para sua definição, o que dificulta comparabilidade entre os diferentes estudos epidemiológicos e o seu uso na prática clínica (SIMMONS et al., 2010). Como mencionado por Maurer e colaboradores (2017) os mais utilizados são o *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) e o *International Diabetes Federation* (IDF).

O NCEP-ATP estabelece como critério para a SM a presença de três ou mais dos cinco componentes: circunferência abdominal (≥ 102 cm para homens e ≥ 88 cm para mulheres); glicemia de jejum (≥ 110 mg/dL); HDL- colesterol (< 40 para homens e < 50 para mulheres); pressão arterial ($\geq 130/85$ mmHg); nível de triglicerídeo (≥ 150 mg /dL) (SAAD et al., 2014).

Ramires e colaboradores (2018) estimaram, através de uma análise secundária da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, composta por amostra de 59.402 indivíduos brasileiros com idade superior a 18 anos, que 8,9% demonstraram ter SM, tendo maior prevalência na população feminina (10,3% [IC 99% 9,6-11,2]) do que na masculina (7,5% [IC99% 6,7-8,3]).

Polimorfismo é caracterizado pela ocorrência de diferentes formas alélicas de um mesmo gene em pelo menos 1% da população (STIPP et al., 2013). Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) correspondem a um tipo de mutação pontual do tipo substituição em que acontecem alterações de um único nucleotídeo em um par de bases. Sendo considerado um dos polimorfismos mais comuns, o qual corresponde a 90% das variações situadas no genoma humano (OLIVEIRA, BOERY, 2018).

A família de genes da interleucina-1 (IL-1) está localizada no cromossomo 2q13-14 e sintetiza três proteínas: IL-1 α (alfa), IL-1 β (beta) e IL-1RN(antagonista do receptor da IL-1) (CHEN et al.,2015). A citocina IL-1 β possui um papel crucial na resposta à lesão e na defesa do hospedeiro contra os patógenos (CASTRO, 2016).

O gene da *IL1B* (ID: 3553; RefSeq: NG_008851.1) contém 7 éxons e está localizado citogeneticamente no braço longo do cromossomo 2 (2q14.1) e cromossomicamente entre as posições 112829758 e 112836843 (NCBI, 2019).

Este gene possui um SNP na região codante, no qual envolve uma substituição da citosina (C) pela timina (T) no éxon 5 (rs1143634, posição +3954) (PELAÉZ-SALAZAR et al., 2012), o que resulta em uma superprodução da IL-1 β (FANG, XIE, LIN, 2018). Sendo C, o alelo selvagem e o T, o mutante (PELAÉZ-SALAZAR et al., 2012).

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA DO TEMA A SER ESTUDADO

2.1 SÍNDROME METABÓLICA

A Síndrome Metabólica também chamada de Síndrome X, Síndrome de Reaven ou Síndrome de resistência insulínica é caracterizada por um conjunto de desordens metabólicas como obesidade central e abdominal, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), resistência insulínica e dislipidemia aterogênica (hipertrigliceridemia e níveis baixos de HDL-c). Ela está relacionada com o aumento do risco cardiovascular, disfunção endotelial e aterosclerose devido a inflamação crônica (MCCRACKEN, MONAGHAN, SREENISAVAN, 2018).

O diagnóstico da SM foi definido pela primeira vez pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 1998, no qual considera-se a resistência insulínica ou distúrbio do metabolismo de glicose como fator primordial para o seu diagnóstico em combinação com mais dois componentes (BRASIL, 2005).

O *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) estabelece como critério a presença de pelo menos três componentes da SM e não contempla a resistência insulina como sendo determinante no diagnóstico. Por ser mais prático e simples este foi recomendado pela I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *International Diabetes Federation* (IDF) determina a SM, através da circunferência abdominal aumentada como sendo um fator essencial em combinação com mais dois fatores (SAAD et al., 2014).

Os valores de referência estabelecidos segundo a OMS, NCEP-ATP III e IDF estão representados no Quadro 1.

Quadro 1- Componentes da Síndrome Metabólica segundo os critérios da OMS, NCEP-ATP III e IDF

	OMS	NCEP-ATP III	IDF
Pressão Arterial	≥ 140/90 mmHg ou tratamento de HAS	≥ 130/85 mmHg ou tratamento de HAS	≥ 130/85 mmHg ou tratamento de HAS
Glicemia	Resistência Insulínica, Diabetes ou IGT	> 110 mg/dL	> 100 mg/dL ou Diabetes
HDL-c	< 35 mg/dL (H) e <39mg/dL(M)	<40 mg/dL (H) e <50 mg/dL	<40mg/dL (H) e <50 mg/dL (M)
TG	> 150 mg/dL ou tratamento de dislipidemia	> 150 mg/dL ou tratamento de dislipidemia	> 150 mg/dL ou tratamento de dislipidemia
Obesidade	IMC > 30 Kg/m ² e/ou RCQ > 0,9 (H) e >0,85(M)	CA >102 cm(H) e >88cm (M)	CA > 94cm(H) e ≥80 cm(M)

RCQ: relação cintura-quadril; IMC: índice de massa corporal; CA: circunferência abdominal; IGT: intolerância à glicose; HDL-c: colesterol da lipoproteína de alta densidade; HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica. TG: Triglicerídeo. H: Homens. M: Mulheres. OMS: Organização Mundial da Saúde . NCEP-ATP III: *Nacional Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*. IDF: *International Diabetes Federation*.
Fonte: SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES, 2017.

Os fatores de risco para a SM identificados em uma revisão integrativa, realizada por Nascimento e colaboradores (2015), foram excesso de peso, sedentarismo, alimentação inadequada, como consumo de alimentos ricos em gordura saturada, Diabetes, idade avançada, presença de histórico familiar de Hipertensão Arterial Sistêmica, dislipidemias, angina e problemas de circulação, e consumo de bebida alcoólica.

O baixo nível socioeconômico e educacional foi associado a SM em um estudo transversal realizado em duas Unidades Básicas de Saúde (UBS), em São Paulo, uma na UBS de Jardim Comercial (UBS1) e outra na UBS de Jardim Germânia (UBS2). Os

indivíduos residentes próximos da UBS1, bairro de baixo nível socioeconômico, apresentaram 2,3 vezes mais chances de SM do que os residentes no outro bairro. Em ambas UBSs o ensino fundamental foi superior em relação aos outros níveis de escolaridade correspondendo a 81,5% na UBS1 e 78,1% na UBS2 (LEITÃO, MARTINS, 2012).

Corroborando com eles, um estudo de corte transversal ocorrido em Viçosa, Minas Gerais com idosos, no qual se pretendeu comparar quatro definições de diagnóstico da SM, o ensino fundamental incompleto e analfabetismo representou um percentual de 85,8% (PAULA et al., 2010). Enquanto Rocha e colaboradores (2016), em Campina Grande, Paraíba, na análise da prevalência da SM e sua associação com fatores como sexo, nível socioeconômico, estado civil, morbidades (doenças cardíacas, osteoporose, câncer, osteoartrite, doença pulmonar crônica), entre outros, não obtiveram associação significativa com nível socioeconômico categorizados em A/B, C, D/E.

2.1.1 FISIOPATOLOGIA

As hipóteses mais aceitas para a fisiopatologia da SM abrangem a resistência insulínica e a obesidade central relacionadas ao processo de inflamação crônica e estresse oxidativo (MCCRACKEN, MONAGHAN, SREENISAVAN, 2018).

A diminuição da responsividade aos níveis normais de insulina atua como precursor no desenvolvimento de Diabetes Mellitus tipo 2. Como mecanismo compensatório para manter a glicemia, as células β secretam maiores quantidades de insulina levando a uma descompensação. Essa alteração resulta em uma redução da síntese de glicogênio e transporte de glicose no músculo esquelético, e aumento da gliconeogênese hepática, o que resulta na hiperglicemia (MCCRACKEN, MONAGHAN, SREENISAVAN, 2018).

A hiperinsulinemia proveniente da resistência insulínica irá afetar o metabolismo de lipídeos, pois ocorrerá um aumento na atividade do hormônio-sensível a lipase e da lipólise de triglicerídeos, o que ocasionará no excesso da produção e liberação de ácidos graxos livres (SAMSON, GARBER, 2014).

O excesso de ácidos graxos livres acarretará a um quadro de dislipidemia devido ao aumento do fluxo de ácidos graxos livres para o fígado e, conseqüentemente aumento da síntese de triglicerídeo e da apolipoproteína B

contendo lipoproteínas de baixa densidade (LDL) ricas em triglicerídeos (ROCHLANI et al., 2017).

A hipertrigliceridemia gera uma diminuição da concentração de HDL-c devido à maior troca de ésteres de colesterol do HDL pelo triglicerídeo do VLDL e o LDL pela ação da proteína transportadora colesterol esterificado (CETP). Posteriormente, ocorrerá a lipólise do HDL rico em triglicerídeo pela lipase hepática, resultando em um HDL pequeno e na dissociação da Apolipoproteína A-I devido à baixa afinidade e, conseqüentemente comprometimento do transporte reverso de colesterol (KLOP, ELTE, CABEZAS, 2013).

A resistência insulínica favorece o desenvolvimento da hipertensão arterial devido à diminuição do efeito vasodilatador da insulina, vasoconstrição causada pelos ácidos graxos livres, aumento da viscosidade sanguínea, estímulo do estado pró-trombótico e maior ativação do sistema nervoso simpático (ROCHLANI et al., 2017).

A ingestão de alimentos calóricos em demasia acarreta hipertrofia do tecido adiposo, que gera um processo inflamatório com infiltração de macrófagos e, conseqüente produção e liberação de citocinas pró-inflamatórias como a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral (TNF- α). A IL-6 estimula a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais, aumento da síntese da proteína C-reativa e dos níveis de fibrinogênio. O TNF α está envolvido na fosforilação e inativação dos receptores de insulina no tecido adiposo bem como na célula do músculo liso, estimulação da lipólise e inibição da liberação da adiponectina (ROCHLANI et al., 2017).

A adiponectina encontra-se diminuída na obesidade e sua ação está relacionada com a sensibilização da insulina, vasodilatação e ação anti-aterogênica ao inibir a adesão de monócitos às células endoteliais, absorção de macrófagos e proliferação de células musculares lisas (MCCRACKEN, MONAGHAN, SREENISAVAN, 2018).

2.1.2 EPIDEMIOLOGIA

Na análise temporal da mortalidade prematura (30 a 69 anos) das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), no período entre 2003 e 2013, conduzida por Malta e colaboradores (2019), os óbitos ocorridos por DCNTs corresponderam a 72,6% em 2013 de acordo com a correção dos sub-registros de óbitos e das causas

mal definidas, havendo uma redução da mortalidade em 2,5% ao ano durante esse período de tempo. As principais DCNTs responsáveis por esses óbitos foram as doenças cardiovasculares (29,7%), neoplasias (16,8%), doenças respiratórias crônicas (5,0%) e Diabetes Mellitus (5,1%) (MALTA et al., 2013).

Como referido por Zoraski e colaboradores (2017) estima-se que a população mundial de idosos em 2050 será de aproximadamente 2 bilhões e que 13,8 milhões de brasileiros apresentaram 80 anos ou mais no mesmo ano, o que ressalta a importância de haver estudos epidemiológicos da SM em indivíduos nessa faixa etária, já que o aumento da expectativa de vida está associado ao desenvolvimento de várias DCNTs como hipertensão, diabetes e obesidade.

A prevalência da SM em idosos residentes em países desenvolvidos como nos Estados Unidos foi de 32,2% entre a faixa etária com 50 a 69 anos e 34,6% com 70 anos ou mais, enquanto em um município da Itália foi de 27%. Em países como a China e o México foram de 58,1% e 36% respectivamente (NEVES et al., 2019).

No Brasil esses valores variaram de acordo com os critérios de diagnóstico e a região estudada, correspondendo a 58,6% no município de Goiânia com 133 idosos utilizando um critério harmonizado da OMS (VIEIRA, PEIXOTO, SILVEIRA, 2014). Ao passo que em Nova Roma do Sul, no Rio Grande do Sul, foi 37,2% entre os 293 idosos segundo o NCEP- ATPIII (ZORASKI et al., 2017) e em Niterói no Rio de Janeiro foi de 51,9% segundo o critério da OMS, 45,2% para o NCEP-ATP III e 64,1% para o IDF (SAAD et al., 2014).

Em Campina Grande, Paraíba, Rocha e colaboradores (2016) encontraram uma prevalência superior no sexo feminino de 67,4% ($RP_{Bruta} = 1,75$; $IC95\% = 1,37-2,25$) em uma amostra com idade média de 71,57 anos. Em concordância com este estudo, Paula e colaboradores (2015) estimaram que as mulheres residentes nas áreas rurais e urbanas de Comibra, Minas Gerais, tiveram uma prevalência de 40% e 37% respectivamente em uma amostra com idade média de 72 anos. Tendo o sexo feminino na faixa etária de 75-79 anos uma probabilidade de 5,8 vezes maior de apresentar a síndrome metabólica.

Essa maior probabilidade das mulheres que desenvolveram SM em relação aos homens pode ser explicada devido a uma maior tendência de depósito de gordura corporal e a diminuição da produção de estrógenos que gera alterações fisiológicas como dislipidemias e deposição de gordura abdominal (VANHONI, XAVIER, PIAZZA, 2012).

2.1.3 SÍNDROME METABÓLICA E DEPRESSÃO

Há vários estudos que relacionam a depressão com a SM devido ao aumento do risco cardiovascular, Diabetes tipo 2, pobre controle glicêmico, baixa adesão à dieta para o consumo de doces e de açúcar, obesidade e elevados níveis de triglicerídeos (LUDWIG et al., 2012; JACONDINO et al., 2016; LEMCHE et al., 2016). Além disso, a depressão em idosos pode originar maior risco de infarto, insuficiência cardíaca, fratura no quadril e outras doenças (BAKHTIARI et al., 2018).

Os sintomas da depressão incluem distorções do apetite, sentimento de inutilidade, culpa excessiva, baixa autoestima, fadiga, perda de energia e motivação, humor triste, alterações de peso, perda de interesse e prazer (MORAES, ALMEIDA, SOUZA, 2013), os quais podem contribuir para hábitos de vida irregulares nos indivíduos com esse diagnóstico, como menor realização de atividade física e menor adesão a uma dieta saudável.

Em um estudo de coorte com 1560 idosos, realizado no Amirkola no norte do Irã em 2013, a SM e seus componentes não estavam relacionados com os sintomas depressivos nos sexos feminino e masculino, apenas com a alta pressão sanguínea em homens (OR = 0,66, 95% IC = 0,47-0,94) (BAKHTIARI et al, 2018). Enquanto em Bambuí no Brasil com 1469 idosos, o alto nível de triglicerídeos (OR = 1,47; 95% IC 1.19-1.81; p 0.0001) foi associado com os sintomas depressivos (RUAS et al., 2016).

Levando em consideração que o alto nível de triglicerídeo é um fator de risco emergente para a mortalidade cardiovascular, Lemche e colaboradores (2016), em Kiev, na Ucrânia, estimaram que os níveis elevados de triglicerídeos associado a depressão atribui um risco de 29,3% no risco total de 92,7% para doenças cardiovasculares na SM, demonstrando que a depressão atua como fator de risco.

O mecanismo proposto para a associação entre a depressão e a SM é a desregulação do eixo Hipotálamo-Pituitário-Adrenal (HPA), que ocorre devido à interrupção no feedback negativo exercido pelo cortisol em decorrência da estimulação da síntese do hormônio liberador de corticotropina (CRH), secreção do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) e cortisol pelo aumento da interleucina-6 (IL-6). Os altos níveis de cortisol provenientes dessa desregulação estão relacionados com a obesidade e intolerância à glicose (MARTINAC et al., 2017).

Outros fatores associados são os efeitos adversos dos antidepressivos como os atípicos que causam dislipidemia, ganho de peso e desregulação de glicose e os

tricíclicos e noradrenérgicos que pioram o metabolismo de glicose (NOUSEN, FRANCO, SULLIVAN, 2013).

Além da modificação das vias neuroregulatórias, em que os níveis reduzidos de serotonina produzem um aumento de ingestão alimentar, principalmente na região do hipotálamo, no qual os receptores serotoninérgicos 1B e 2C estão envolvidos nesta regulação e a redução de dopamina gera uma descompensação no sistema de recompensa e alteração do hormônio leptina, que regula a ingestão de alimentos contribuindo assim para a obesidade (NOUSEN, FRANCO, SULLIVAN, 2013).

2.1 POLIMORFISMO GENÉTICO

Polimorfismo é caracterizado pela presença de dois ou mais genótipos na população, sendo um *locus* considerado polimórfico quando o alelo mais raro apresentar uma frequência de pelo menos 1 % (MCINNES, WILLARD, NUSSBAUM, 2016).

Os polimorfismos genéticos podem indicar e alterar a susceptibilidade a uma determinada patologia, podendo agir como fator protetivo ou de risco. Porém, nem todos são considerados mutações patogênicas, pois não geram uma modificação na função de proteínas (REIS, 2017).

Dentre os tipos de polimorfismos estão o *single nucleotide polymorphism* (SNP), *variable numbers of andem repeat* (VNTRs) e *short tandem repeats* (STR) (Da SILVA LEITE et al., 2013).

Os SNPs são o tipo mais comum de polimorfismo e correspondem a variação de um único nucleotídeo dos pares de base. Eles ocorrem em um em cada 1000 pares de base, podendo estar localizado em várias regiões do gene como a promotora, codificante e não codificante (MARQUI, 2015).

Como caracterizado por Oliveira e Boery (2018), em uma revisão integrativa da literatura, o polimorfismo de vários genes como a *IL1B*, *IL6R*, *ApoE* entre outros atua como importante componente em conjunto com os fatores ambientes para o entendimento da complexa patogênese da SM.

2.3 INTERLEUCINA 1- β

A interleucina -1 (IL-1) corresponde a uma família de citocinas, que são proteínas de sinalização celular que auxiliam na comunicação entre as células imunes e estimulam o movimento das células para os locais de inflamação, infecção e trauma (SOUZA et al, 2017), e está envolvida no processo de inflamação e regulação imunológica assim como na imunidade inata e adaptativa (YAO et al, 2019).

Dentre as citocinas pertencentes a esta família está a interleucina 1 beta (IL1- β), alfa (IL1- α) e o antagonista do receptor da interleucina -1 (IL-1Ra), em que a IL1- β e IL1- α atuam como citocinas pró-inflamatórias estimulando a inflamação e a IL-1Ra inibindo competitivamente a atividade biológica delas ao se ligar no mesmo receptor onde atuam (SOUZA et al, 2017) .

Os estímulos necessários para a indução da produção e liberação da IL-1 β são classificados em moléculas associadas ao patógeno (PAMPs) tais como lipopolissacarídeos, ácido lipoteicóico ou flagelina e moléculas de padrão molecular associado ao dano (DAMPs) como ATP, cristais de ácido ou proteínas S100 (CASTRO, 2016).

A produção da IL-1 β envolve o processamento da sua forma precursora inativa pró-IL1- β (33KDa) na sua forma biologicamente ativa (17KDa) pela clivagem proteolítica da enzima conversora da IL-1 conhecida como ICE ou caspase-1. Sendo a atividade desta enzima dependente da sua ativação por um complexo de proteínas denominado de inflamassoma (LIBBY, 2017).

A principal função fisiológica da IL1- β é promover o recrutamento e adesão de leucócitos a superfície do endotélio vascular antes da migração para o tecido por meio da expressão de molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1), da molécula de adesão celular vascular-1 (VCAM-1) e da L-selectina, e no estímulo a liberação de outras citocinas pró-inflamatórias como a interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral (TNF) (BANERJEE, SAXENA, 2012; NETEA, 2010).

Outras ações desta interleucina na resposta inflamatória incluem a geração de febre através da ativação da ciclooxigenase-2, que leva a produção de prostaglandina no endotélio vascular do hipotálamo, diferenciação de células T-helper 17(Th17) e indução da expressão do receptor de IL-2 na superfície de leucócitos, contribuindo para a sobrevivência de células T e B, produção de anticorpos e proliferação de células B (LAMKANFI, WALLE, KANNEGANTI, 2011).

Há indícios que a IL-1 β em estados patológicos como a obesidade estimula o crescimento da massa de gordura corporal facilitando o aumento da inflamação sistêmica e crônica. A sua síntese continua estaria associada a diminuição do transporte intracelular de glicose, contribuindo para a resistência insulínica. Do mesmo modo para indução de lipotoxicidade ao estimular processos que levam a apoptose celular nos adipócitos e maior liberação de ácidos graxos livres (CATTANI, 2012).

2.4 POLIMORFISMO DO GENE *IL1B*

O gene *IL1B* está localizado no cromossomo 2 e possui seis íntrons e sete éxons, que codificam a pró-IL1 β com 269 aminoácidos(31 KDa)(CATTANI, 2012).

Este gene é altamente polimórfico, como demonstrado na revisão de literatura sobre os efeitos genéticos da *IL1B* em doenças psiquiátricas como transtorno depressivo maior, transtorno bipolar entre outros, conduzida por TSAI (2017), no qual foi identificado 5 polimorfismos de nucleotídeo único (SNP) do gene *IL1B*. Eles são encontrados nas seguintes posições: -511 (C / T rs 16944), + 3954 (C / T rs 1143634), -31 (T/C e G/ A rs1143627), - 1473 (C / T rs 1143623) e - 3737 (C/T rs 4848306) (TSAI, 2017).

O SNP da região codante +3954 apresenta um aumento de 4 vezes na produção desta interleucina em indivíduos portadores do genótipo TT do que os portadores do genótipo CC (TSAI, 2017).

No estudo conduzido por Cattani e colaboradores (2010) em indivíduos com peso normal, sobrepeso e obesos do Programa de Pesquisa do Envelhecimento do Sul do Brasil, a prevalência da SM foi de 31,7% (n=280), no qual destes 161 (31,6%) eram portadores do genótipo CC, 21 (36,8%) do TT e 97 (30,6%) do CT. Não havendo diferença estatística ($p = 0,281$) entre o grupo com e sem SM.

O genótipo TT foi atribuído como protetivo para a obesidade devido a menores níveis de LDL-oxidado (LDL-ox) do que em portadores do genótipo CC e CT (MANICA-CATTANI et al, 2012) e a menor frequência em obesos. Sendo evidenciado que este grupo tem um risco de 1,34 vezes e os indivíduos com sobrepeso de 1,62 de serem portadores do genótipo CC do que os indivíduos com peso normal (MANICA-CATTANI et al, 2010).

Foi sugerido duas hipóteses para este resultado, a primeira seria que o aumento da produção da IL-1 β pelo alelo T geraria concomitantemente uma alta taxa de degradação retraindo as suas sínteses posteriores devido a sua instabilidade. Sendo proposto que a citocina resultante do alelo T teria uma resposta inflamatória aguda e do alelo C uma resposta inflamatória crônica. E a segunda que a alta produção de pró-IL-1 β não é proporcional à produção da IL-1 β madura (CATTANI, 2012).

3. JUSTIFICATIVA

A SM representa um conjunto de desordens metabólicas que aumentam o risco de desenvolver doenças cardiovasculares e Diabetes Mellitus e, conseqüentemente de mortalidade, já que estas doenças estão entre as principais causas de morte no Brasil e no mundo. Além disso, como demonstrado na análise secundária da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, realizado por Ramires e colaboradores (2018), 9% dos adultos brasileiros apresentaram a SM e 67,3% entre um e dois componentes associados a esta síndrome, o que representa uma elevada proporção de indivíduos que possuem risco de progredir futuramente para a SM.

O gene *IL1B* é altamente polimórfico, sendo o polimorfismo *IL1B +3954* na região codante, um dos mais estudados e o seu alelo mutante T associado ao aumento da susceptibilidade a doenças cardiovasculares como ao infarto do miocárdio como referido por Fang, Xie e Lin (2018) em uma meta análise.

Ainda há poucas investigações da associação do polimorfismo do gene *IL1B* com paciente com Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e Diabetes Mellitus (DM) em portadores da SM. Em um estudo realizado por Norde e colaboradores (2017), indivíduos homozigotos dominantes TT do gene *IL1B+3954* com altos níveis plasmáticos de ácido eicosapentaenoico (EPA) apresentam um fator protetivo para a SM. Em razão do EPA apresentar propriedades anti-inflamatórias, este poderia modular o efeito do genótipo TT em indivíduos com SM.

Considerando esses aspectos, é importante elucidar a associação entre o polimorfismo *IL1B +3954 C/T* e a HAS e DM em portadores de SM para melhor compressão da influência deste polimorfismo na susceptibilidade dessas doenças e contribuir futuramente para o diagnóstico e tratamento delas.

4.OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS GERAIS

O objetivo geral deste estudo é verificar a associação do polimorfismo +3954 na região codante do gene *IL1B* com as manifestações clínicas Hipertensão Arterial e/ou Diabetes Mellitus em idosas portadoras de Síndrome Metabólica do Distrito Federal.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Os objetivos específicos deste trabalho são realizar levantamento bibliográfico sobre o polimorfismo do gene *IL1B* + 3954 C/T, padronizar e executar as estratégias de biologia molecular (PCR e digestão enzimática) para estudo da frequência do polimorfismo do gene *IL1B* + 3954 C/T em idosas com Síndrome Metabólica, residentes no Distrito Federal e investigar a possível associação entre o polimorfismo do gene *IL1B* +3954 com as manifestações clínicas Hipertensão Arterial e/ou Diabetes Mellitus em idosas com Síndrome Metabólica.

5. REFERÊNCIAS

- BAKHTIARI, A et al. The Relationship between Depression and Metabolic Syndrome in the Elderly Population: The Cohort Aging Study. **Iranian journal of psychiatry**, v. 13, n. 4, p. 230, 2018.
- BANERJEE, M; SAXENA, M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: Role in Type 2 Diabetes. **Clinica Chimica Acta**. v. 413, n. 15-16, p. 1163-1170, 2012.
- CASTRO, Y G. de. Polimorfismo do gene da interleucina IL-1B e sua associação com o risco ao desenvolvimento do câncer gástrico em uma população do Norte do Brasil. 2016. 38 f. Dissertação (Mestrado)-Universidade Federal do Pará, Núcleo de Pesquisas em Oncologia, Belém, 2016. Programa de Pós-Graduação em Oncologia e Ciências Médicas .
- CATTANI, M.F.M.R et al. Associação entre o polimorfismo+ 3954 do gene da interleucina-1 beta, obesidade, LDL-oxidado e seu potencial efeito lipotóxico. 2012. Tese de Doutorado. Universidade Federal de Santa Maria.
- CHEN, Y.J. et al. Interleukin-1 β rs1143634 polymorphism and aggressive periodontitis susceptibility: a meta-analysis. **International journal of clinical and experimental medicine**, [s.l.], v. 8, n. 2, p.2308-2316, 15 fev. 2015.
- DA SILVA LEITE, V. et al. Uso das técnicas de biologia molecular na genética forense. **Derecho y Cambio Social**, v. 10, n. 34, p. 21, 2013.
- DUNCAN, B B et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: prioridade para enfrentamento e investigação. **Revista de saúde pública**, v. 46, p. 126-134, 2012.
- FANG, Y; XIE, H; LIN, Z. Association between IL-1 β + 3954C/T polymorphism and myocardial infarction risk: A meta-analysis. **Medicine**, [s.l.], v. 97, n. 30, 2018.
- KLOP, Boudewijn; ELTE, Jan; CABEZAS, Manuel. Dyslipidemia in Obesity: Mechanisms and Potential Targets. **Nutrients**, [s.l.], v. 5, n. 4, p.1218-1240, 12 abr. 2013. MDPI AG.
- LAMKANFI, M; WALLE, L. V; KANNEGANTI, T-D. Deregulated inflammasome signaling in disease. **Immunological reviews**, v. 243, n. 1, p. 163-173, 2011.
- LEITÃO, M P C; MARTINS, I S. Prevalence and factors associated with metabolic syndrome in users of primary healthcare units in São Paulo–SP, Brazil. **Revista da Associação Médica Brasileira (English Edition)**, v. 58, n. 1, p. 60-69, 2012.
- LEMICHE, A.V.; CHABAN, O.S.; LEMICHE, E. Depression contributing to dyslipidemic cardiovascular risk in the metabolic syndrome. **Journal Of Endocrinological Investigation**, [s.l.], v. 40, n. 5, p.539-546, 23 dez. 2016. Springer Nature.
- LIBBY, P. Interleukin-1 Beta as a Target for Atherosclerosis Therapy. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [s.l.], v.70, n.18, p.2278-2289, out. 2017. Elsevier BV.
- LIRA NETO, J.C.G. et al. PREVLÊNCIA DA SÍNDROME METABÓLICA E DE SEUS COMPONENTES EM PESSOAS COM DIABETES MELLITUS TIPO 2. **Texto & Contexto – Enfermagem**. Florianópolis, v.27, n.3, e3900016, 2018.
- LUDWIG, M W B et al. Ansiedade, depressão e estresse em pacientes com síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Psicologia**, Rio de Janeiro, v. 1, n. 64, p.31-46, 2012.
- MALTA, D. C. et al. Probabilidade de morte prematura por doenças crônicas não transmissíveis, Brasil e Regiões, projeções para 2025. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, p. e190030, 2019.
- MANICA-CATTANI, M F et al. Effect of the interleukin-1B gene on serum oxidized low-density lipoprotein levels. **Clinical Biochemistry**, [s.l.], v. 45, n. 9, p.641-645, jun. 2012.

- MANICA-CATTANI, M.F. et al. Association between interleukin-1 beta polymorphism (+3953) and obesity. **Molecular And Cellular Endocrinology**, [s.l.], v. 314, n. 1, p.84-89, 15 jan. 2010.
- MANSO, J. A. X. Avaliação do SNP rs1143634(+3954) do gene IL1B em indivíduos com a doença periodontal crônica. 2015. 49 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Genética, Pontifícia Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2015.
- MARQUI, A.B.T.de. Síndrome de Turner e polimorfismo genético: uma revisão sistemática. **Revista Paulista de Pediatria**, [s.l.], v. 33, n. 3, p.363-370, set. 2015. FapUNIFESP (SciELO).
- MARTINAC, M et al. Activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and inflammatory mediators in major depressive disorder with or without metabolic syndrome. **Psychiatry Danubina**, v. 29, n. 1, p. 39-50, 2017.
- MAURER, P. et al. Componentes para diagnóstico de Síndrome Metabólica pelo NCEP-ATP III em uma população afro-brasileira. **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde/Brazilian Journal of Health Research**, [s.l.], v. 18, n.4, p .55-60, 2017.
- MCCRACKEN, E; MONAGHAN, M; SREENIVASAN, S. Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics In Dermatology*, [s.l.], v. 36, n. 1, p.14-20, jan 2018. Elsevier BV.
- MCINNES, R. R.; WILLARD, H. F.; NUSSBAUM, R. **Thompson & Thompson Genética Médica**. Elsevier Brasil, 2016.
- MORAES, A L; ALMEIDA, E C; S, L B. Percepções de obesos deprimidos sobre os fatores envolvidos na manutenção da sua obesidade: investigação numa unidade do Programa Saúde da Família no município do Rio de Janeiro. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 23, n. 2, p.553-572, jun. 2013.
- NASCIMENTO, J P S do et al. Fatores associados à Síndrome Metabólica em idosos: uma revisão integrativa. **Revista Kairós: Gerontologia**, [s.l.], v. 18, n. 2, p.283-297, 2015.
- National Center for Biotechnology Information. **IL1B interleukin 1 beta [Homo sapiens (human)]**. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3553>>. Acesso em: 01 de maio de 2019.
- NETEA, M. G. et al. IL-1 β processing in host defense: beyond the inflammasomes. **PLoS pathogens**, v. 6, n. 2, p. e1000661, 2010.
- NEVES, C V B et al. Associação entre síndrome metabólica e marcadores inflamatórios em idosos residentes na comunidade. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, p. e00129918, 2019.
- NORDE, M. M. et al. Influence of IL1B, IL6 and IL10 gene variants and plasma fatty acid interaction on metabolic syndrome risk in cross-section population-based study. **Elsevier: Clinical Nutrition**. São Paulo, p. 659-666. abr. 2018.
- NOUSEN, E K.; FRANCO, J G.; SULLIVAN, E. L. Unraveling the Mechanisms Responsible for the Comorbidity between Metabolic Syndrome and Mental Health Disorders. **Neuroendocrinology**, [s.l.], v. 98, n. 4, p.254-266, 2013. S. Karger AG.
- OLIVEIRA, J.S; BOERY, R.N.S.O. Associação de variantes polimórficas com síndrome metabólica: uma revisão integrativa. **Jornal Vascular Brasileiro**, Porto Alegre, v. 17, n. 2, p.141-147, 2018.
- PAULA, H A de A et al. Comparison of the different definition criteria for the diagnosis of the metabolic syndrome in elderly women. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 95, n. 3, p. 346-353, 2010.
- PAULA, J. A. T de et al. Metabolic syndrome prevalence in elderly of urban and rural communities participants in the HIPERDIA in the city of Coimbra/MG, Brazil.

- Investigación y Educación En Enfermería**, [s.l.], v. 33, n. 2, p.325-333, 15 jun. 2015. Universidad de Antioquia.
- PELAÉZ-SALAZAR, L.M. et al. Polimorfismos genéticos da interleucina-1 e o risco de periodontite periapical crônica numa população de Antioquia, Colômbia. **Arch Oral Res**, [s.l.], v8, n.1, p;19-30, 2012.
- PEREIRA, R S F; FRANCESCHINI, S do C C. Comparação de diferentes critérios de definição para diagnóstico de síndrome metabólica em idosas. **Cardiol**, v. 95, n. 3, p. 346-353, 2010.
- PÉREZ-MARTÍNEZ, P et al. Lifestyle recommendations for the prevention and management of metabolic syndrome: an international panel recommendation. **Nutrition Reviews**, [s.l.], v. 75, n. 5, p.307-326, maio 2017. Oxford University Press (OUP).
- RAMIRES, E.K.N.M. et al. Prevalência e fatores associados com a Síndrome Metabólica na população adulta brasileira: Pesquisa Nacional de Saúde – 2013. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, São Paulo, v. 110, n. 5, p.455-466, maio 2018.
- REIS, D. D.L. Polimorfismos genéticos do tipo INDEL: O papel da vulnerabilidade genética no desenvolvimento da neuroinflamação e na fisiopatologia do transtorno depressivo maior. 2017. 80 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Biológicas, Programa de Pós-Graduação em Neurociências e Biologia Celular, Universidade Federal do Pará, Belém, 2017.
- ROCHA, F. L et al. Factors associated with metabolic syndrome among the elderly in the northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia**, [s.l.], v. 19, n. 6, p.978-986, dez. 2016. FapUNIFESP (SciELO).
- ROCHLANI, Y et al. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and modulation by natural compounds. **Therapeutic Advances in Cardiovascular Disease**, [s.l.], v. 11, n. 8, p.215-225, 22 jun. 2017.
- RUAS, L G et al. Components of the metabolic syndrome and depressive symptoms in community-dwelling older people: the Bambuí Cohort Aging Study. **Revista Brasileira de Psiquiatria**, [s.l.], v. 38, n. 3, p.183-189, 8 abr. 2016.
- SAAD, M. A. N. et al. Prevalence of Metabolic Syndrome in Elderly and Agreement among Four Diagnostic Criteria. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, [s.l.], v. 102, n. 3, p.263-269, 2014. Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- SALAZAR-PELAÉZ, L. M. et al. Polimorfismos genéticos da interleucina-1 e o risco de periodontite periapical crônica numa população de Antioquia, Colômbia. **Archives of Oral Research**, v. 8, n. 1, p. 19-30, jan-abr, 2012.
- SAMSON, S. L.; GARBER, A. J. Metabolic Syndrome. **Endocrinology And Metabolism Clinics Of North America**, [s.l.], v. 43, n. 1, p.1-23, mar. 2014. Elsevier BV.
- SIMMONS, R. K. et al. The metabolic syndrome: useful concept or clinical tool? Report of a WHO Expert Consultation. **Diabetologia**, [s.l.], v. 53, n. 4, p. 600-605, 2010.
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes (2017-2018). 2017.
- SOUZA, Clinio Alves de et al. A link between osteomyelitis and IL1RN and IL1B polymorphisms—a study in patients from Northeast Brazil. *Acta Orthopaedica*, [s.l.], v. 88, n. 5, p.556-561, 6 jul. 2017.
- STIPP, A.T. et al. Polimorfismos genéticos da kappa-caseína e da beta-lactoglobulina e produção de leite em bovinos. **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, Belo Horizonte, v.65, n.1 , p.275-280. Feb. 2013.

TRATAMENTO, DIAGNÓSTICO E. I Diretriz brasileira de diagnóstico e tratamento da síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 84, n. Suplemento I, 2005.

TSAI, S-j. Effects of interleukin-1beta polymorphisms on brain function and behavior in healthy and psychiatric disease conditions. **Cytokine & Growth Factor Reviews**, [s.l.], v. 37, p.89-97, out. 2017. Elsevier BV.

VANHONI LR, XAVIER AJ, PIAZZA HE. Avaliação dos critérios de síndrome metabólica nos pacientes atendidos em ambulatório de ensino médico em Santa Catarina. **Rev Bras Clin Med**. 2012;10(2):100-5.

VIEIRA, E.C.; PEIXOTO, M. R.; SILVEIRA, E.A. Prevalence and factors associated with Metabolic Syndrome in elderly users of the Unified Health System. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 17, p. 805-817, 2014.

YAO, Zi-long et al. 4 May Associate with Increased Susceptibility to Extremity Chronic Osteomyelitis in Chinese Han Population. **Biomed Research International**, [s.l.], v. 2019, p.1-9, 4 mar 2019.

ZORASKI, H et al. Síndrome metabólica em idosos de Nova Roma do Sul, RS: prevalência e fatores associados. **Abcs Health Sciences**, [s.l.], v. 42, n. 3, p.147-155, 11 dez. 2017.

6. ARTIGO

Revista: *Brazilian Journal of Pathology and Laboratory Medicine* (JBPML)

Título: Polimorfismo da região codante do gene *IL1B* em idosos com síndrome metabólica

Título em inglês: Polymorphism of the coding region of the *IL1B* gene in elderly with metabolic syndrome

Autores: Garcia, CM ¹, Freitas RS ², Silva CMS ⁴, Lima LR¹, Stival MM ³, Funghetto SS ³, Da Silva ICR ¹, Cardoso LCA ³

Afiliações:

¹ Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia – UnB /FCE

² Centro Universitário do Distrito Federal – UDF

³ Faculdade LS

⁴ Universidade de Brasília – UnB

Autor correspondente:

Prof^a. Dr^a. Izabel Cristina Rodrigues da Silva.

Endereço: Campus Universitário, s/n, Centro Metropolitano, Brasília-DF, 72220-275.

Telefone: (61) 3107-8400

E-mail: belbiomedica@gmail.com

RESUMO :

INTRODUÇÃO: A Síndrome Metabólica (SM) é caracterizada por um agrupamento de desordens metabólicas como obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), hiperglicemia e dislipidemia aterogênica (hipertrigliceridemia e níveis baixos de HDL-c). A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é definida como elevação contínua dos níveis pressóricos a um valor igual ou superior a 140 e/ou 90 mmHg. A Diabetes Mellitus (DM) caracteriza-se pela hiperglicemia contínua (≥ 126 mg/dL), proveniente da deficiência na produção da insulina e/ou na resistência a sua ação. O gene *IL1B* está localizado no braço longo do cromossomo 2 (2q14.1) e codifica a interleucina-1 beta ($IL-1\beta$), citocina pró-inflamatória, envolvida na resposta a infecção. O polimorfismo de nucleotídeo único, *IL1B* +3954 C/T, resulta na superprodução da $IL-1B$, estando associada a doenças cardiovasculares. **OBJETIVO:** Investigar a associação do polimorfismo *IL1B* (posição +3954 C/T na região codante) com as manifestações clínicas HAS e/ou DM em idosas com SM. **MATERIAL E MÉTODOS:** Trata-se de um estudo de caso-controle composto por 94 idosas com Síndrome Metabólica, sendo que 71 eram portadoras de HAS e/ou 49 de DM, 23 eram normotensas e 45 normoglicêmicas. Foi executado a análise molecular PCR-RFLP para identificar a presença dos alelos C e T na posição + 3954. O nível de significância adotado foi de 5 %. **RESULTADOS:** Não foi apontado diferença estatística entre as idosas com SM e as manifestações clínicas DM e/ou HAS e o polimorfismo *IL1B* +3954 C/T. **CONCLUSÃO:** Não há associação entre o polimorfismo estudado e a susceptibilidade a HAS e/ou DM em portadores de SM.

Palavras-chave: Polimorfismo Genético. Interleucina -1beta. Diabetes Mellitus. Hipertensão. Síndrome Metabólica.

ABSTRACT:

INTRODUCTION: Metabolic Syndrome (MS) is characterized by a set of metabolic disorders such as obesity, systemic arterial hypertension (SAH), hyperglycemia and atherogenic dyslipidemia (hypertriglyceridemia and low HDL-c levels). Systemic Arterial Hypertension (SAH) is defined as continuous elevation of blood pressure levels to a value equal to or greater than 140 and / or 90 mmHg. Diabetes Mellitus (DM) is characterized by continuous hyperglycemia (≥ 126 mg / dL), due to deficiency in insulin production or resistance to its action. The *IL1B* gene is located on the long arm of chromosome 2 (2q14.1) and encodes interleukin-1 beta (IL-1B), a proinflammatory cytokine, involved in response to infection. Single nucleotide polymorphism, *IL1B* +3954 C / T, results in overproduction of IL-1B and is associated with cardiovascular disease. **OBJECTIVE:** To investigate the association of IL1B polymorphism (position +3954 C / T in coding region) with clinical manifestations SAH and/or DM in patients with MS. **MATERIAL AND METHODS:** This is a case-control study composed of 94 elderly women with Metabolic Syndrome, 71 of whom had hypertension and / or 49 of DM, 23 were normotensive and 45 normoglycemic. PCR-RFLP molecular analysis was performed to identify the presence of alleles C and T at position + 3954. The adopted significance level was 5%. **RESULTS:** No statistical difference was found between case and control groups and *IL1B* +3954 C / T polymorphism. **CONCLUSION:** There is no association between the studied polymorphism and susceptibility to hypertension and DM in patients with MS.

Keywords: *Genetic polymorphism. Metabolic Syndrome. Diabetes Mellitus. Hypertension. Interleuckin-1beta.*

INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) corresponde a ocorrência concomitante de um conjunto de desordens metabólicas, tais como hiperglicemia, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), Obesidade Abdominal, altos níveis de triglicerídeo e baixos níveis de HDL-colesterol (HDLc). A presença delas está relacionada ao aumento do risco de desenvolvimento de doenças cardiovasculares e Diabetes Mellitus [1].

A HAS é uma doença crônica não transmissível de causa multifatorial, caracterizada pela elevação contínua dos níveis pressóricos a um valor igual ou superior a 140 e/ou 90 mmHg, promovendo alterações fisiológicas nos rins, vasos sanguíneos, coração e encéfalo [2].

A HAS é predominante na população idosa, como demonstrado por Andrade e colaboradores (2015), em um estudo descritivo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, no qual a prevalência da hipertensão arterial foi de 21,4% na amostra de 60.202 adultos brasileiros e destes 55,0% possuíam idade superior a 72 anos [3].

A Diabetes Mellitus (DM) representa um distúrbio metabólico caracterizado pela hiperglicemia contínua (≥ 126 mg/dL), o que expressa alterações em outros exames como o de glicemia de 2 horas após o teste oral de tolerância à glicose (≥ 200 mg/dL) e hemoglobina glicada ($\geq 6,5\%$). A DM pode ser proveniente da deficiência na produção da insulina e/ou na resistência a sua ação, o qual pode gerar complicações macro e microvasculares, renais e neurológicas decorrentes do descontrole da glicemia [4]. De acordo com dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2013, a prevalência da DM foi de 6,2% na população adulta brasileira e atingiu 20% dos indivíduos na faixa etária de 65 anos ou mais de idade [5].

A família de genes da IL-1 encontra-se no cromossomo 2q13-14 e codifica três isoformas de interleucinas: IL-1 α (alfa), IL-1 β (beta) e IL-1RN (antagonista do receptor), no qual destes presume-se IL-1 β seja a forma mais patogênica e potente [6]. O gene da *IL1B* (ID:3553; RefSeq:NG_008851.1) contém 7 éxons e está localizado citogeneticamente no braço longo do cromossomo 2 (2q14.1) [7].

A interleucina-1 beta (IL-1 β) é produzida inicialmente como uma proteína imatura de 31 kDa chamada Pro-IL-1 β . Esse Pro IL-1 β é convertida em uma IL-1 β madura através da clivagem proteolítica com a enzima de conversão da interleucina-1 (ICE) / caspase-1 (CASP1) [8].

OBJETIVO

Neste contexto, o presente estudo investigou a associação do perfil genético do polimorfismo do gene *IL1B* (+3954 C/T) na região codante com as manifestações clínicas Hipertensão Arterial e/ou Diabetes Mellitus em idosas portadoras de Síndrome Metabólica.

MATERIAIS E MÉTODOS

Casuística

Trata-se de um estudo observacional, descritivo do tipo caso controle, com 94 idosas portadoras de Síndrome Metabólica, atendidas nas Unidades Básicas de Saúde (UBS) número 06 e 08 de Ceilândia. O grupo caso foi composto de 71 participantes com diagnóstico de Hipertensão Arterial e/ou 49 com diagnóstico de Diabetes Mellitus. O grupo controle foi composto de 23 participantes normotensos e 45 normoglicêmicos. Sendo que em ambos os grupos as participantes possuíam Síndrome Metabólica.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética (CEP) da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) da Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal (SES-DF) (Número do Parecer:1.355.211).

Genotipagem das amostras

Os participantes foram submetidos à coleta de aproximadamente 10 mL de sangue venoso por meio de punção de veia periférica. Para a extração do DNA do sangue periférico foi utilizado o kit *Invisorb Spin Blood Minikit* (250) da empresa Invitex (catálogo #CA10-0005, lote #1031100300, Alemanha). A concentração média do DNA foi estimada pelo espectrofotômetro (NanoDrop 2000/2000c-*Thermo Fischer Scientific*). A concentração média alcançada foi de 20 ng/μL.

A técnica de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) foi executada para a genotipagem da *IL1B* (+ 3954C/T). As sequências dos oligonucleotídeos utilizadas foram: *FORWARD*: 5' GTT GTC ATC AGA CTT TGA CC 3' e *REVERSE*: R - 5' TCC AGT TCA TAT GGA CCA GA 3', conforme dados da literatura [9].

A PCR ocorreu no equipamento Termociclador Techne modelo TC-512 sob as seguintes condições de termociclagem: desnaturação inicial a 94 ° C por 5 minutos, seguida por 35 ciclos de desnaturação a 94°C por 60 segundos, anelamento dos oligonucleotídeos a 55 ° C por 1 minuto e 72°C por 40 segundos para extensão dos fragmentos. Sendo por fim, o processo de extensão final a 72°C por 7 minutos. O produto da PCR em questão foi um fragmento de 249 pb.

A enzima *TaqI* (New England Biolabs, Inc. Beverly, MA, USA) foi utilizada para a digestão enzimática do produto final da PCR, que cliva o alelo C em dois fragmentos: 135 bp e 114 pb. As reações de digestão continham: 10,0µL da reação de PCR; 2,0µL de tampão 10x NEB3.1 (Biolabs); 1µL de enzima *TaqI* (10U/µL), completando-se o volume final da reação para 20µL com água ultrapura (Milli-Q). A reação foi incubada por 3 horas a temperatura de 37°. O padrão de bandas observadas no gel de agarose foram as seguintes: banda única de 249 bp, homocigoto TT, duas bandas de 135 e 114 pb, homocigoto CC, todas as três bandas, heterocigoto CT^[9].

Análise Estatística

As análises das frequências genotípicas foram contabilizadas por contagem direta no programa SPSS versão 25.0. Aplicou-se o teste Qui-quadrado para comparação das frequências e detecção da associação dos genótipos e os grupos caso e controle. Foram consideradas associações estatisticamente significativas aquelas com valor de p menor do que 5 % ($p < 0,05$).

RESULTADOS

Foi possível descrever a distribuição da frequência genotípica do polimorfismo *IL1B* + 3954 C/T na manifestação clínica de Hipertensão Arterial. No grupo de participantes com HAS, 33,8% (n=24) apresentaram o genótipo homocigoto selvagem CC, 56,3% (n=40) o genótipo heterocigoto mutante CT e 9,9% (n=7) o genótipo homocigoto mutante TT. Enquanto no grupo controle normotenso, 52,2% (n=12) dos indivíduos continham o genótipo homocigoto CC, 39,1% (n=9) o genótipo heterocigoto CT e 8,7% (n=2) o genótipo homocigoto TT. Não houve diferença estatística entre os grupos estudados ($P = 0,281$), como observado na tabela 1.

Tabela 1- Distribuição da frequência genotípica do polimorfismo IL1B +3954 e a manifestação clínica de Hipertensão Arterial

		Hipertensão Arterial				p
		Sim		Não		
		n	%	n	%	
IL1B + 3954C/T	CC	24	33,8%	12	52,2%	0,281
	CT	40	56,3%	9	39,1%	
	TT	7	9,9%	2	8,7%	
Total		71	100%	23	100%	

Na tabela 2 está representada a distribuição da frequência genotípicas do polimorfismo *IL1B* + 3954 C/T e a manifestação clínica de Diabetes Mellitus. Foi possível observar que 40,8% (n =20) dos participantes com Diabetes Mellitus possuíam o genótipo CC, 51,0% (n=25) o genótipo CT e 8,2% (n=4) o genótipo TT. Ao passo que no grupo controle normoglicêmico, 35,6% (n=16) expressaram o genótipo CC, 53,3% (n=24) o CT, 11,1% (n=5) o TT. Não houve associação estatística entre os grupos (p=0,458).

Tabela 2 - Distribuição da frequência genotípica do polimorfismo IL1B +3954 C/T e a manifestação clínica de Diabetes Mellitus

		Diabetes Mellitus				p
		Sim		Não		
		n	%	não	%	
IL1B + 3954C/T	CC	20	40,8%	16	35,6%	0,458
	CT	25	51,0%	24	53,3%	
	TT	4	8,2%	5	11,1%	
Total		49	100%	45	100%	

Ao se dicotomizar os genótipos, nota-se que 33,8% (n=24) dos participantes com HAS apresentaram o genótipo selvagem CC contra 52,2% (n=12) dos normotensos que apresentaram o mesmo genótipo. Ao se analisar a mutação em pelo menos um alelo, foi possível notar que 66,2% (n=47) dos hipertensos possuíam os genótipos mutantes (CT+TT) contra 47,8% (n=11) dos normotensos que

apresentaram genótipos mutados. Essa diferença não foi estatisticamente significativa ($p=0,115$; $OR=2,13$; $IC= 0,822-5,549$).

Tabela 3 - Distribuição da frequência genotípica dicotomizada do polimorfismo IL1B +3954 e a manifestação clínica Hipertensão Arterial

		Hipertensão Arterial				p	OR	IC
		Sim		Não				
		n	%	n	%			
IL1B + 3954 C/T	CC	24	33,8	12	52,2	0,115	2.13	(0,822 - 5,549)
	CT +TT	47	66,2	11	47,8			
Total		71	100%	23	100%			

Ao se descrever as frequências genotípicas dicotomizadas do polimorfismo *IL1B*+3954 e a manifestação clínica Diabetes Mellitus, observou-se que 40,8% ($n=20$) dos diabéticos expressaram o genótipo selvagem CC contra 35,6% ($n=16$) dos indivíduos normoglicêmicos. Ao passo que, 59,2% ($n=29$) dos participantes com o genótipo mutante (CT+TT) possuíam diabetes contra 64,4% ($n=29$) dos normoglicêmicos. Sendo essa diferença considerada semelhante estatisticamente entre os grupos ($p= 0,60$; $OR=0,8$; $IC = 0,347-1,843$).

Tabela 4 - Distribuição da frequência genotípica dicotomizada do polimorfismo IL1B +3954 e a manifestação clínica de Diabetes Mellitus

		Diabetes Mellitus				p	OR	IC
		Sim		Não				
		n	%	n	%			
IL1B + 3954 C/T	CC	20	40,8%	16	35,6%	0,60	0,8	(0,347 - 1,843)
	CT +TT	29	59,2%	29	64,4%			
Total		49	100,0%	45	100,0%			

DISCUSSÃO

O gene IL1B possui um polimorfismo de nucleotídeo único (SNP) na região codante, no qual envolve uma substituição da citosina (C) pela timina (T) no éxon 5 (rs1143634, posição +3954) [10], o que resulta em uma superprodução da interleucina-1 (IL-1 β) [11].

A IL-1 β atua como mediadora da resposta inflamatória por meio da geração da febre, recrutamento de leucócitos, ativação de macrófagos, linfócitos e neutrófilos e no estímulo da liberação de outras citocinas pró-inflamatórias como a interleucina - 6 (IL-6) [12]. Estando relacionada a patologia de várias doenças como a aterosclerose ao promover o aumento da expressão de moléculas de adesão intercelular -1 (ICAM-1) e da molécula de adesão da célula vascular-1 (VCAM-1), o que resultará na adesão dos leucócitos no ateroma nascente [13].

Observou-se que não houve diferença estatística entre os genótipos CC, CT e TT do polimorfismo do gene ILB +3954 e a susceptibilidade à Hipertensão Arterial ($p=0,258$ -Tabela 1; $p=0,115$; OR=2,13; IC 95%=0,822-5,549-Tabela 3). Semelhante ao estudo de caso-controle conduzido por Galvão e colaboradores (2016) [14], em que o alelo C deste polimorfismo não diferiu entre o grupo caso, composto de 169 mulheres com pré-eclâmpsia, eclâmpsia ou síndrome HELLP (*Hemolytic anemia, Elevated Liver enzymes, Low Platelet count*) e o grupo controle com 287 gestantes normotensas de dois hospitais maternos do estado de Sergipe, Brasil.

Contrariamente, na metanálise de 9 artigos conduzida por Fang, Xie e Lin (2018) [11], o alelo T deste polimorfismo foi associado a um aumento no risco de desenvolver um infarto do miocárdio em populações caucasianas, devido a uma exacerbação da resposta inflamatória gerada pelo aumento da produção da IL1- β .

Em relação a Diabetes Mellitus, também foi encontrado uma frequência genética do polimorfismo semelhante entre os grupos caso e controle ($p=0,458$ – Tabela 2; $p=0,60$; OR=0,80; IC 95%=0,347-1,843–Tabela 4). Tal como Linhartova e colaboradores (2018) [15], no estudo de caso-controle com 1016 indivíduos no total, sendo 225 no grupo controle saudável, 264 com periodontite crônica, 132 com DM tipo 1 e 395 com DM tipo 2 em uma população checa. No qual não houve associação estatística entre os genótipos do SNP IL1B +3954 dos participantes com DM 1 ou 2 e/ou periodontite crônica e os indivíduos do grupo controle.

No estudo de transversal, realizado por Norde e colaboradores (2017) ^[16], foi apontado um resultado oposto ao encontrado neste artigo, em que indivíduos homocigotos dominantes TT do gene *IL1B* +3954 com altos níveis plasmáticos de ácido eicosapentaenoico (EPA) apresentaram um fator protetivo para a SM. Devido ao fato de o EPA apresentar propriedades anti-inflamatórias, este poderia modular o efeito do genótipo TT em indivíduos com SM, o que demonstra que o desenvolvimento da SM possui influência genética e ambiental.

CONCLUSÃO

Conclui-se com este estudo de caso-controle que o polimorfismo do gene *IL1B* +3954 C/T não está associado a susceptibilidade à HAS e/ou à DM em idosos com SM, isto é, o perfil genético dos indivíduos com HAS e/ou DM não diferiram entre participantes caso do grupo controle. Contudo, considera-se que mais estudos devem ser feitos quanto às mutações gênicas relacionadas às patologias descritas, para que se compreenda possíveis associações gênicas relacionadas às doenças.

REFERÊNCIAS

- [1] De Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvadó J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC public health*. 2013.13(1):1198.PubMed PMID:24350922.
- [2] Sociedade Brasileira de Cardiologia. 7^a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*.2016 Set.107(2), Supl.3.
- [3] Andrade SSA, Stopa SR, Brito AS,Chieri PS, Szwarcwald CL, Malta DC. Prevalência de hipertensão arterial autorreferida na população brasileira: análise da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. *Epidemiol. Serv. Saúde*. 2015 June; 24(2): 297-304.
- [4] Sociedade Brasileira de Diabetes.Diretrizes da Sociedade Brasileira de Diabetes 2017-2018.São Paulo: Editora Clannad;2017.
- [5] Iser BPM, Stopa SR, Chueiri PS,et al. Prevalência de diabetes autorreferido no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde 2013. *Epidemiol.Serv.Saúde* . 2015 June. 24(2): 305-314.

- [6] Chen YJ, Ying H, Mao M, Tan YQ, Leng WD, Zeng XT. Interleukin-1 β rs1143634 polymorphism and aggressive periodontitis susceptibility: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2015 Feb;8(2):2308-2316. PubMed PMID:25932167.
- [7] National Center for Biotechnology Information. IL1B interleukin 1 beta [Homo sapiens (human)]. [acesso em 12 de out 2019]. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3553> >.
- [8] Banerjee M, Saxena M. Interleukin-1 (IL-1) family of cytokines: role in type 2 diabetes. *Clinica Chimica Acta*. 2012;413(15-16):1163-1170. PubMed PMID:22521751.
- [9] Meenakshi P, Ramya S, Shruthi T, et al. Association of IL-1 β +3954 C/T and IL-10 -1082 G/A cytokine gene polymorphisms with susceptibility to tuberculosis. *Scand J Immunol*. 2013; 78(1): 92-97. PubMed PMID:23654353.
- [10] Salazar-pelaéz LM, Grisales ROF, Yepes O EZ, Vargas KO, Calle DT. Polimorfismos genéticos da interleucina-1 e o risco de periodontite periapical crônica numa população de Antioquia, Colômbia. *Archives of Oral Research*, 2012; 8(1): 19-30.
- [11] Fang Y, Xie H, Lin Z. Association between IL-1 β + 3954C/T polymorphism and myocardial infarction risk: A meta-analysis. *Medicine*. 2018;97(30): e11645. PubMed PMID:30045312.
- [12] Netea MG, Simon A, van de Veerdonk F, Kullberg BJ, Van der Meer JWM, Joosten LAB. IL-1 β Processing in Host Defense: Beyond the Inflammasomes. *PLOS Pathogens*. 2010 Feb; 6(2): e1000661.
- [13] Da Motta NAV, Fumian MM, de Castro JP, de Brito FCF. Inflamação e aterosclerose: novos biomarcadores e perspectivas terapêuticas. *Rev Bras Cardiol*. 2013; 26(5), 390-99 .
- [14] Galvão LPL. Análise da associação entre tagSNPS no gene IL1B e aspectos clínicos com pré-eclâmpsia grave. [tese]. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Sergipe; 2017.
- [15] Linhartova PB, Poskerova H , Tomandlova M , et al . Interleukin-1 gene variability and plasma levels in Czech patients with chronic periodontitis and diabetes mellitus. *Int J Dent*. 2019 Jan; 2019. PubMed PMID:30755772.
- [16] Norde MM, Oki E, Carioca AAF, et al. Influence of IL1B, IL6 and IL10 gene variants and plasma fatty acid interaction on metabolic syndrome risk in a cross-

sectional population-based study. Clin Nutr. 2017 Feb; 37(2), 659-666.PubMed
PMID:28268030.

ANEXOS

ANEXO I – Aprovação pelo comitê de ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Abordagem das Condições Crônicas Não Transmissíveis na Atenção Primária à Saúde

Pesquisador: Marina Morato Stival

Área Temática: Genética Humana:

(Trata-se de pesquisa envolvendo Genética Humana que não necessita de análise ética por parte da CONEP.);

Versão: 2

CAAE: 50367215.5.0000.5553

Instituição Proponente: Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal / FEPECS/ SES/ DF

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.355.211

Apresentação do Projeto:

Conforme o Parecer 1.314.141

Objetivo da Pesquisa:

Conforme o Parecer 1.314.141

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Conforme o Parecer 1.314.141

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Conforme o Parecer 1.314.141

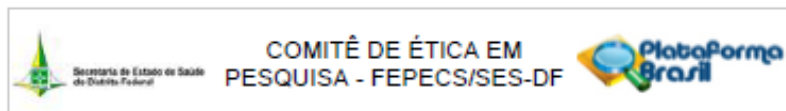
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Conforme o Parecer 1.314.141

Recomendações:

Recomenda-se em Pesquisas futuras, pautar-se nas recomendações do Conselho Nacional de Saúde, em Resolução de número 466 de 12/12/2012. O instrumento de coleta de dados foi anexado ao Projeto, na forma do recomendado pelo CEP/FEPECS. O colegiado havia solicitado justificativas quanto ao projeto de pesquisa não necessitar a análise da CONEP. A pesquisadora

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3325-4955 Fax: (33)3325-4955 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.395.211

apresentou longa e satisfatória justificativas, em anexo.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O pesquisador assume o compromisso de garantir o sigilo que assegure o anonimato e a privacidade dos sujeitos da pesquisa e a confidencialidade dos dados coletados. Os dados obtidos na pesquisa deverão ser utilizados exclusivamente para a finalidade prevista no seu protocolo, e somente poderá se iniciar após a aprovação do CEP. O pesquisador deverá encaminhar relatório final, após a pesquisa.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_P PROJETO_598464.pdf	22/11/2015 17:42:01		Aceito
Outros	Instrumentos.pdf	22/11/2015 17:41:05	Marina Morato Stival	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Resposta_CEP.pdf	22/11/2015 17:39:21	Marina Morato Stival	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	17/10/2015 10:02:42	Marina Morato Stival	Aceito
Outros	termosconcordancia.pdf	07/10/2015 20:48:35	Marina Morato Stival	Aceito
Outros	CurriculoMarinaMoratostival.pdf	07/10/2015 20:47:29	Marina Morato Stival	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOAbordagemDCNT.pdf	07/10/2015 20:41:25	Marina Morato Stival	Aceito
Folha de Rosto	foihaderosto.pdf	07/10/2015 20:39:19	Marina Morato Stival	Aceito

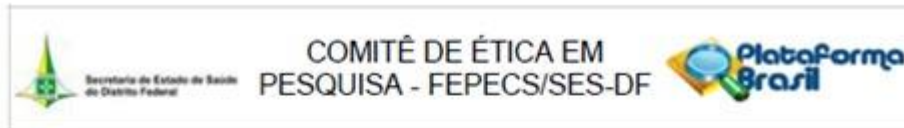
Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3325-4955 Fax: (33)3325-4955 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.355.211

BRASILIA, 08 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Helio Bergo
(Coordenador)

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
UF: DF Município: BRASILIA
Telefone: (61)3325-4955 Fax: (33)3325-4955 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

ANEXO II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE

Abordagem das Condições Crônicas Não Transmissíveis na Atenção Primária à Saúde

O (a) Senhor (a) está sendo convidada a participar do projeto: Abordagem das Condições crônicas não transmissíveis na atenção primária à saúde. O nosso objetivo é investigar o processo saúde-doença de indivíduos que vivem com hipertensão e diabetes *mellitus* em Regional Administrativa do Distrito Federal.

O (a) senhor (a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo (a).

A sua participação será através de uma avaliação realizada na Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília (FCE-UnB) para: medida de sua composição corporal pelo DXA, uma balança, e coleta de 15ml de sangue do seu braço para realização de exames que permitem conhecer um pouco melhor como “funciona” estas doenças, do ponto de vista genético. Serão utilizados equipamentos novos, estéreis e descartáveis. 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.

Além disso você participará de uma entrevista e responderá perguntas de um questionário com um tempo estimado de 1 hora. Será respeitado o tempo de cada um para respondê-lo. Depois será agendada uma visita em sua casa para que um pesquisador vá até sua casa e faça uma entrevista e observe sua casa. Esta visita poderá durar até 1 hora. Informamos que a Senhor (a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a senhor (a).

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 **Condições Não Transmissíveis**, principalmente em relação às causas genéticas da doença.

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.

O seu sangue, coletado no presente estudo, ficará guardado Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade da Ceilândia da Universidade de Brasília, no banco de amostras “**Condições Crônicas Não Transmissíveis**”, sob a responsabilidade dos pesquisadores. 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 da pesquisa serão divulgados em eventos científicos e na Universidade de Brasília podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Se o Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Dar(a). Marina Morato Stival, na instituição Faculdade de Ceilândia da Universidade de Brasília telefone: 8178-3397 ou 3107-8418, no horário: 08:00 às 18:00.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas 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.

Nome/assinatura:

Pesquisador

Brasília, _____ de _____ de _____

ANEXO III–Termo de Guarda de Material Biológico

Termo de guarda de material biológico de todos os participantes da pesquisa.

Termo de Guarda de Material Biológico

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 Laboratório de Análises Clínicas da Universidade de Brasília – Faculdade de Ceilândia, no banco de amostras “Gpesen”, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Izabel Cristina Rodrigues da Silva 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 _____

ANEXO IV- Ficha de Identificação

IDENTIFICAÇÃO

1. Dados Pessoais

Nome: _____

Sexo: F () M ()

Telefone: _____

Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: ____ anos

Estado Civil: _____

Endereço: _____

Nacionalidade: _____ Naturalidade: _____

Cor: () Branca () Parda () Negra () Outros

Nível de escolaridade: _____ Ocupação: _____

Possui familiares: () Sim () Não

Filhos: _____

Renda mensal: _____ Renda familiar: _____

Reside em casa: () própria () alugada () cedida

Número de moradores na casa: _____

Religião: _____

Diagnóstico: () HAS Tempo de diagnóstico: _____

() DM Tempo de diagnóstico: _____

Tipo de DM: () Insulino-dependente () Não Insulino-dependente

Outras doenças: _____

Paciente do grupo controle: () Sim () Não

2. Hábitos

Tabagismo: () Não () Sim Há quantos anos? _____

Etilista: () Não () Sim Há quantos anos? _____

Realiza exercícios físicos: () Não () Sim Com que frequência? _____

Tipo de exercício: _____

Sono: () Normal () Insônia () Sonolência () Dificuldade para adormecer

Volume de líquido diariamente:

Água: _____ mL Refrigerantes: _____ mL Sucos: _____ mL

Outros: _____mL

Usa adoçantes? () Não () Sim Com que frequência? _____

Lazer: _____

3. Alimentação

N ° de refeições por dia: _____

Tem restrição alimentar ? () Sim () Não Se sim, a qual alimento? _____

Faz dieta alimentar : () Sim () Não

4. Sexualidade

() Ativa () Inativa () Uso de preservativo () mais de um parceiro

5. Antecedentes familiares

() Diabetes () Hipertensão arterial () Cardiopatias () Neopatias

Outros: _____

6. Antecedentes ginecológicos

Menarca: _____ Menopausa: _____

ANEXO V – NORMAS DO PERIÓDICO

O Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial (JBPML), continuação do Jornal Brasileiro de Patologia, de periodicidade contínua, é o órgão oficial da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML).É indexado no Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), no Periodica e no Chemical Abstracts, além de ser integrante da base de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO). Destina-se à publicação de trabalhos científicos que contribuam para o desenvolvimento da área de Medicina Laboratorial e aceita as seguintes categorias: artigos originais, de revisão, relatos de caso, comunicações breves e cartas aos editores. Os trabalhos podem ser submetidos nos idiomas português, inglês ou espanhol, mas o texto completo será publicado em inglês e português, com resumo em português e espanhol.

ANÁLISE DOS TRABALHOS

O manuscrito recebido será enviado para, pelo menos, dois avaliadores independentes, pares científicos, de renome e com conhecimento específico na área contemplada pelo artigo. Após análise pelos avaliadores, o editor-chefe do JBPML entrará em contato com o autor principal comunicando os passos a serem seguidos na aceitação do trabalho para publicação ou sua eventual rejeição.

ÉTICA

Estudos realizados com seres humanos, incluindo órgãos e/ou tecidos isoladamente, bem como prontuários clínicos ou resultados de exames clínicos, deverão estar de acordo com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde. Quando pertinente, o trabalho enviado deverá ser acompanhado de consentimento, por escrito, do paciente e de cópia da aprovação (certificado) do comitê de ética da instituição onde foi realizada a pesquisa, em consonância com a Declaração de Helsinki, 1989.

Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, devem ser respeitados os princípios éticos de experimentação animal do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e as normas estabelecidas no Guide for Care and Use of Laboratory Animals (Institute of Laboratory Animal Resources, Commission on Life Sciences, National Research Council, Washington, D.C., 1996).

As drogas e substâncias químicas eventualmente utilizadas na realização do trabalho devem ser identificadas com precisão. Não devem ser utilizados nomes ou iniciais do paciente nem informados nomes comerciais, de empresas e/ou registros de hospitais.

RESPONSABILIDADE DA AUTORIA E CONFLITO DE INTERESSES

De acordo com as diretrizes elaboradas pelo International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE), atualizada em 2013, a autoria deve ser validada para: a) concepção e projeto do trabalho ou aquisição, análise e interpretação dos dados; b) redação inicial do artigo ou revisão crítica do seu conteúdo; c) aprovação final da versão para publicação; d) responsabilidade para todos os aspectos do trabalho, garantindo que questões relacionadas com acurácia ou integridade de qualquer parte do trabalho sejam adequadamente investigadas e analisadas. Todos os autores listados no artigo devem preencher os quatro critérios de validação de autoria para serem designados como tal. Os participantes do trabalho que não preencherem os quatro critérios devem ser incluídos na seção de Agradecimentos (*Acknowledgements*). O autor principal deve especificar a contribuição de cada um nas diferentes etapas do estudo.

Do mesmo modo, o autor principal deve declarar ou negar a existência de possíveis conflitos de interesse. Caso exista algum conflito, ele deve ser especificado como nota no final do artigo.

TITULAÇÃO

O nome dos autores deverá ser referido da seguinte forma: primeiro nome e último sobrenome serão grafados por extenso e nomes intermediários serão abreviados. Acrescentar após o nome de cada autor seu respectivo ORCID. Deve-se inserir nos créditos apenas a Instituição onde cada autor atua. O nome da instituição

será grafado em português ou no idioma do país sede da instituição, relacionado por número ao nome dos autores correspondentes.

RESUMOS E UNITERMOS

Independentemente do idioma no qual o trabalho foi escrito, devem constar dois resumos: um em português (Resumo) e outro em inglês (Abstract). Os resumos devem identificar os objetivos, os procedimentos e as conclusões do trabalho (máximo de 250 palavras para artigos originais e artigos de revisão; e máximo de 100 palavras para relatos de caso e comunicações breves).

Os unitermos, palavras que representam o assunto tratado no trabalho, devem ser em número de três a seis, utilizando o vocabulário controlado Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) da BIREME, acrescidos de outros termos, quando necessário. Devem ser apresentados em português e inglês.

AGRADECIMENTOS

Devem ser breves, diretos e dirigidos apenas à pessoa ou à instituição que contribuiu substancialmente para a elaboração do trabalho. Devem ser incluídos após as conclusões e antes das referências bibliográficas.

ESTRUTURA DO TEXTO

Artigos originais

São contribuições destinadas a divulgar resultados de pesquisa original, inédita, que possam ser replicados ou generalizados. Os artigos podem conter até 4 mil palavras. A sua estrutura formal deve seguir o esquema de apresentação do texto para esse tipo de artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências.

O uso de subtítulos é recomendado, particularmente na Discussão. Implicações clínicas e limitações do estudo devem ser claramente apontadas. Sugere-se o detalhamento do tópico Material e Método. Para esses artigos, exige-se a apresentação de resumos estruturados em português e inglês, com cabeçalhos obedecendo à apresentação formal do artigo: Introdução, Objetivos, Material e Método, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências. O *Abstract* (resumo em

inglês) deve ser precedido pelo título em inglês. As referências devem aparecer no final do texto, obedecendo às normas especificadas a seguir.

Comunicações breves

São relatos curtos que devem apresentar: 1) dados de estudos preliminares com achados sugestivos que garantam uma investigação mais definitiva; 2) estudos de replicação; e 3) estudos negativos de tópicos importantes. Esses artigos devem ter até 1.500 palavras, incluir resumo não estruturado e, no máximo, uma tabela ou figura, além das referências.

Arte na ciência

Nesta seção, serão aceitas manifestações artísticas relacionadas com a ciência e documentações científicas que possam ser consideradas como arte. Incluem-se, mas não esgotam as possibilidades, textos literários, poemas, fotografias, quadros e figuras.

Artigos de revisão

Serão aceitos apenas mediante convite.

Avaliações críticas sistematizadas da literatura sobre determinado assunto, devem incluir conclusões e ter até 5 mil palavras. A organização do texto, com exceção de Introdução, Discussão e Conclusão, fica a critério do autor. Para esses artigos, exige-se um resumo estruturado no idioma do texto e outro em inglês. Uma lista extensa de referências bibliográficas deve aparecer no final do texto.

Artigos de atualização

São trabalhos descritivos e interpretativos com base na literatura recente sobre a situação global em que se encontra determinado assunto. Devem conter até 3 mil palavras. A estrutura do texto fica a critério do autor, mas deve haver um resumo não estruturado no idioma do texto e outro em inglês, além de referências bibliográficas.

Relatos de caso

São trabalhos de observações clinicolaboratoriais originais, acompanhados de análise e discussão. Devem conter até 1.500 palavras. A estrutura deve apresentar, no mínimo, os seguintes tópicos: Introdução, Relato(s) dos(s) caso(s) e Discussão. Incluir um resumo não estruturado no idioma do texto e outro em inglês.

Cartas aos editores

Inclui cartas que visam a discutir artigos recentes publicados na revista ou a relatar pesquisas originais ou achados científicos significativos. Cartas breves, com

no máximo 500 palavras (incluindo referências, sem tabelas ou figuras), serão consideradas se estiver explícita a frase "para publicação".

REFERÊNCIAS

As referências bibliográficas devem aparecer no final do artigo, e ser numeradas sucessivamente pela ordem em que são mencionadas pela primeira vez no texto. Devem seguir as normas do Estilo Vancouver. Os títulos dos periódicos deverão ser referidos na forma abreviada de acordo com o Index Medicus (List of Journals Indexed in Index Medicus). Se a lista de referências não seguir a norma adotada, os trabalhos serão imediatamente rejeitados, sem revisão de conteúdo.

Os autores devem certificar-se de que as referências citadas no texto constam da lista de referências com datas exatas e nomes de autores corretamente grafados. A exatidão das referências bibliográficas é de responsabilidade dos autores. Comunicações pessoais, trabalhos inéditos ou em andamento poderão ser citados, quando absolutamente necessários, mas não devem ser incluídos na lista de referências bibliográficas; apenas mencionados no texto ou em nota de rodapé. A lista de referências deve seguir o estilo dos exemplos abaixo.

Exemplos:

- **Artigos de periódicos (um só autor)** Fry PH. O significado da anemia falciforme no contexto da 'política racial' do governo brasileiro 1995-2004. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2005; 12: 347-70 . PubMed PMID: 16353330 .
- **Artigos de periódicos (até seis autores)** Barbosa AJA, Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Lima GF Jr, Oliveira CA. Immunocytochemical identification of *Campylobacter pylori* in gastritis and correlation with culture. *Arch Pathol Lab Med*. 1988 May; 112(5): 523-5. PubMed PMID: 3282485.
- **Artigos de periódicos (mais de seis autores)** Rocha GA, Queiroz DM, Mendes EN, et al. Indirect immunofluorescence determination of the frequency of anti-H. pylori antibodies in Brazilian blood donors. *Braz J Med Biol Res*. 1992; 25(7): 683-9. PubMed PMID: 1342599.
- **Artigo de periódico on-line** Polgreen PM, Diekema DJ, Vandenberg J, et al. Risk factors for groin wound infection after femoral artery catheterization: a case-control

study. *Infect Control Hosp Epidemiol* [Internet]. 2006 Jan; 27(1): 34-7. Disponível em: <http://www.journals.uchicago.edu/ICHE/journal/issues/v27n1/2004069/2004069.web.pdf>.

- **Livros no todo (dois autores)** Eyre HJ, Lange DP. *Informed decisions: the complete book of cancer diagnosis, treatment, and recovery*. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society; 2002.
- **Capítulos ou parte de livro editado por outro autor** Mendenhall WM. *Treatment of head and neck cancer*. In: DeVita VT Jr, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *Cancer: principles and practice of oncology*. 9th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkin
- **Parte de livro em meio eletrônico** São Paulo (Estado). Secretaria do Meio Ambiente. *Tratados e organizações ambientais em matéria de meio ambiente*. In: São Paulo (Estado). *Entendendo o meio ambiente*. São Paulo ;1999. V.1. Disponível em : <http://www.bdt.org/sma/entendendo/atual/htm>.
- **Evento em meio eletrônico** Christensen S, Oppacher F. *An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming*. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. *Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming*; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer;2002. p.182-91.
- **Tese ou dissertação** Silva MAL. *Estudo da identificação de haplótipos e a relação com as manifestações clínicas em pacientes com doença falciforme*. 2008. [dissertação]. Programa de pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2008.
- **Citações no texto** Devem ser identificadas por algarismos arábicos (números-índice). Podem também ser acrescentados o nome do autor e o ano. As referências com mais de um autor devem conter o sobrenome do autor seguido da expressão et al., como, por exemplo, Higashi et al.

TABELAS E FIGURAS

As tabelas deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e encabeçadas por seu título, recomendando-se a não repetição dos mesmos dados em gráficos. Na montagem das tabelas, seguir as normas de

apresentação tabular estabelecidas pelo Conselho Nacional de Estatística e publicadas pela Fundação Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 1993).

As ilustrações (gráficos, fotografias, desenhos etc.) deverão ser numeradas consecutivamente com algarismos arábicos e citadas como figuras. Devem ser suficientemente claras para permitir sua produção. Os gráficos deverão vir preparados em programa processador de gráficos. Deverão ser indicados os locais aproximados no texto onde as ilustrações serão intercaladas como figuras.

O SGP aceita a importação de tabelas, imagens e gráficos em arquivo eletrônico nos seguintes formatos: jpg, gif, psd, tif e png.

ABREVIÇÕES E NOMES DE MEDICAMENTOS

As abreviações devem ser indicadas no texto no momento de sua primeira utilização. Empregar o nome genérico de medicamentos e indicar a fonte de componentes não disponíveis para prescrição.

As unidades de medida, inclusive suas abreviaturas, devem ser expressas no sistema métrico decimal e, quando o autor assim o desejar, também no Sistema Internacional (SI) entre parênteses.

CONTATO COM A SECRETARIA DO JBPML

Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial

Tel.: +55 (21) 3077-1400. e-mail: jbpml@sbpc.org.br