

---

**DEDICATÓRIA****Dedico este trabalho**

Aos meus pais, Devanir e Cidinha, e ao meu irmão Leonardo, que sempre me apoiaram, incentivaram e continuam a acreditar em mim. Com muito amor e carinho, hoje sou espelho da educação que me deram e do amor que recebi. Dedico também a minha cunhada Vanessa, minha irmã de coração, que sempre me apoiou e me amou. Ao meu namorado, Matheus, por me amar tanto, pelo orgulho ao meu trabalho e por me presentear com o nosso filho Enzo. Minha família, obrigada por seu amor.

---

*AGRADECIMENTOS ESPECIAIS*

A Deus, por me oferecer tantas oportunidades e por me ajudar a vencer inúmeros obstáculos através da fé, possibilitando meu aprendizado diário... e também pelo privilégio de conviver com tantas pessoas maravilhosas que tornaram minha vida mais bela e feliz.

Ao meu querido orientador e conselheiro, Prof. Dr. Waldir Antonio Tognola, que sempre incentivou e apoiou meu trabalho e minhas idéias. Tenho muito orgulho em ser sua orientanda e serei sempre grata pela ajuda no meu desenvolvimento científico.

A Profa. Dra. Dorotéia Rossi Silva Souza, minha querida amiga, conselheira e incentivadora, sempre tão carinhosa. Agradeço pela ajuda no desenvolvimento do meu trabalho, desde que cheguei ao laboratório, apoiando minha vida científica e pessoal. Sua presença foi imprescindível. Espero tê-la sempre ao meu lado.

A Marcela Augusta de Souza Pinhel, minha amiga, mãe, irmã e filha... sempre ao meu lado, ajudando, puxando orelha quando necessário, dando conselhos e me ensinando o seu melhor. Serei sempre grata por todas as oportunidades, pela companhia em nossas inenarráveis e aventureiras viagens aos diversos congressos pelo mundo afora. Quero você sempre em minha vida. Te amo, incondicionalmente.

A minha companheira e amada equipe de trabalho do NPBIM: Sabrina Mayara, Denise Poltronieri, Days O. Andrade, Rafael Fernandes, Sâmia Fraha, Maysa Araújo, Gisele Sousa Amorim, Maria Clara Calastri, Victor Nogueira, Gracieli Tenani, Fernanda Ferris, Maria Eduarda Lopes, Marcelo Nakazone, Thaís Maluf, José Luiz Domingues, Luis Felipe Lauletta, Lucas Madureira, João Gustavo Andrade, Wellington dos Santos, Vanessa Barbosa. Sem vocês no meu dia-a-dia, tudo seria muito mais

---

*AGRADECIMENTOS ESPECIAIS*

difícil. Parceiros de todas as horas, competentes e leais, agradeço o amor com que sempre me trataram, em diversos momentos de minha caminhada. Amo vocês.

Aos amigos que fiz nos demais laboratórios ao longo do doutorado na FAMERP: Greiciane, Heloisa Caldas, Camila Mazeti, Cintia, Ana Livia, Anelise, Stephanie, Gislaine, Cláudia, Lídia, Juliana Ramos, Livia, Thaís, Camila Leonel, Bruna, Kátia Carrasco, Gustavo, Amanda, Ana Iara, Daniela, Kátia, agradeço pela parceria e amizade.

Ao meu namorado, Matheus, meu sincero agradecimento pelo seu apoio nas diversas vezes que viajei aos congressos, ficando semanas longe de casa...pelo seu orgulho a minha profissão e por me incentivar sempre. Com você pude ser mãe do nosso Enzo, nosso amado filho, que aqui dentro da minha barriga participou da defesa do meu doutorado. Amo vocês, meu amores.

Aos meus familiares: minha querida avó e madrinha Juju, que mesmo sem entender as minhas pesquisas, sempre rezou pelo meu sucesso e felicidade...sua fé me manteve forte diante de todas as dificuldades...vozinha, amo a senhora. Pelos meus avós que não estão mais presentes na Terra e hoje estão com Deus, vô Ditinho, vó Claudina e vô Deoclécio...tenho certeza que estão rezando por mim de onde estiverem. Meus queridos tios Valdecir, Che e Vitorinho e minhas amadas tias Marly, Nelma e Nelci (minha madrinha) e meus tios Valdecir pelo incentivo na minha profissão, sempre orgulhosos de mim. E aos meus primos: Aline (minha afilhada), Joyce, Gabriel, Felipe e Jéssica, e o meu priminho mais fofo Joaquim, verdadeiros irmãos, que sempre entenderam algumas ausências minhas em festas familiares, aniversários etc pois tinha

---

*AGRADECIMENTOS ESPECIAIS*

que estudar e não podia sair ou estava viajando a algum congresso....o meu sincero agradecimento pelo apoio e incentivo.....admiro vocês muito pelo amor de irmão com que me tratam....vocês são sem dúvida a minha vida. E não podia esquecer do meu pequeno cachorrinho Monet, há sete anos e meio comigo.....companheiro de estudo, sempre permaneceu ao meu lado durante a leitura de artigos, redação de projetos e relatórios.....amo você, meu bebezinho.

Aos meus amigos Débora Montezeli, Ana Longhi, Verônica Mosquera, Thaís Cardozo, Pamela Sabioni, Leandro Tobita, que sempre acreditaram em mim, me apoiando, em todos os momentos, mesmo distantes fisicamente, nunca me deixaram sozinha quando precisei. Obrigada.

À equipe da Hemodinâmica e Radiologia do Hospital de Base pela disposição na coleta das amostras dos pacientes e seus familiares....Obrigada, adoro vocês.

Ao Prof. Dr. Moacir Fernandes de Godoy pela sua disposição em suas explicações sobre os testes estatísticos e análise dos meus dados, pela amizade e pelo conhecimento sempre fornecido com carinho. Agradeço pelo incentivo no desenvolvimento do meu lado crítico e pessoal por meio dos livros que me emprestou e de alguns que me deu de presente, além dos questionamentos filosóficos que me levaram a pensar de um jeito diferente, sempre para melhor, sobre a vida. Espero continuar contando com sua ajuda.

Ao Prof. Dr. Sidney Pinheiro Júnior e Prof. Dr. Antonio Carlos Brandão pela ajuda toda vez que precisei, além da presença amiga no laboratório. Um beijo.

---

### *AGRADECIMENTOS ESPECIAIS*

Ao Prof. Dr. Márcio Luiz Tostes dos Santos e Prof. Dr. José Roberto Lopes Ferraz Filho pela colaboração durante a seleção dos pacientes e controles. Sem vocês seria impossível ter iniciado a pesquisa. Muito obrigada.

Ao Diretor Adjunto de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da FAMERP, Prof. Dr. José Victor Maniglia e coordenadores Prof. Dr. Maurício Lacerda Nogueira e Profa. Dra. Eny Maria Goloni Bertollo, pelo conhecimento e competência, contribuindo para a competência e o elevado nível da nossa pós-graduação.

A Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP e Hospital de Base HB e seus dirigentes Prof. Dr. Humberto Liedtke Junior, Prof. Dr. Dulcimar Donizeti de Souza e Prof. Horacio José Ramalho pela cooperação e apoio sempre presentes.

A Eliana Longo, Mara Castanho e Fábio Oliveira amigos e funcionários da Diretoria de Pesquisa da FAMERP, pelo apoio, amizade e alegria sempre presente durante toda minha caminhada no doutorado.

Aos funcionários da Pós-Graduação – FAMERP, José Antônio Silistino, Fabiana Cristina Godoy, Guilherme Martins Dias, Luiz Henrique e Bruno Augusto Oliveira pela colaboração e carinho.

Aos funcionários, enfermeiras e residentes do Departamento de Hemodinâmica/Neurocirurgia Endovascular e de Radiologia do Hospital de Base de São José do Rio Preto pelo auxílio na coleta de amostras biológicas dos pacientes e seus familiares. Muito obrigada.

---

**AGRADECIMENTOS**

Aos pacientes, familiares e cuidadores que contribuíram para a realização deste trabalho. Obrigada por entenderem a importância deste estudo e colaborarem com a nossa pesquisa.

Ao São Bento, meu santo protetor, de quem sou devota, e que sempre me manteve firme na fé e na vida. A Nossa Senhora Aparecida pela graça concedida.

Agradeço a todas as pessoas que estiveram ao meu lado durante meu doutorado na FAMERP, àqueles que a mim dedicaram seu tempo, amizade e ajuda, pelos conselhos que me engrandeceram, pelo carinho e apoio que me ajudaram a crescer e a entender melhor o mundo da ciência. Muito Obrigada a todos que de alguma forma vivenciaram comigo minha vida acadêmica na FAMERP.

**A FAPESP – Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo** pelo apoio financeiro na execução desta tese, através da aprovação de minha bolsa de doutorado e da bolsa de auxílio regular ao laboratório.

---

***EPÍGRAFE***

*"Descobrir consiste em olhar para o que todo mundo está vendo e pensar uma coisa diferente".*

*Roger Von Oech*

*"A verdadeira viagem de descobrimento não consiste em procurar novas paisagens, mas em ter novos olhos"*

*(Marcel Proust)*

---

*LISTA DE FIGURAS*

- Figura 1. Imagem de angioressonância magnética mostrando presença de aneurismas nas artérias carótidas interna direita e esquerda, na emergência das artérias oftálmicas..... 01
- Figura 2. Locais mais comuns de ocorrência de aneurisma intracraniano no Polígono de Willis (Zhang et al., 2003)..... 26
- Figura 3. Perfil eletroforético para o polimorfismo *eNOS*-G894T apresentado em: A) fotografia de gel de agarose 2%: genótipo *T/G* nas colunas 1, 3-10 e *T/T* na coluna 2; coluna 11 com DNA padrão (*Ladder* 100pb – Fermentas) pb = pares de base; B) esquema apresentando os respectivos genótipos *T/T* (homozigoto mutante), *T/G* (heterozigoto) e *G/G* (homozigoto selvagem), sob ação da restrição enzimática com *BanII* (Fermentas)..... 32



---

**LISTA DE FIGURAS**

- Figura 4. Perfil eletroforético para o polimorfismo *ELN-A422G* apresentado em: A) fotografia de gel de agarose 2%: genótipo *A/A* na coluna 3, *A/G* nas colunas 1 e 6, e *G/G* na coluna 2. A coluna 11 apresenta uma amostra de DNA padrão (*Ladder* 100pb – Fermentas) pb = pares de base; B) esquema apresentando os respectivos genótipos *A/A* (homozigoto selvagem), *A/G* (heterozigoto) e *G/G* (homozigoto mutante), sob ação da restrição enzimática com *MvaI* (Fermentas)..... 33
- Figura 5. Perfil eletroforético para o polimorfismo *COL1A2-Ala459Pro* apresentado em: A) fotografia de gel de agarose 2%: genótipo *C/C* nas colunas 1, 4, 11 e 13, *C/G* nas colunas 3 e 7, e *G/G* nas colunas 2, 5, 6, 8, 9 e 12. A coluna 14 apresenta uma amostra de DNA padrão (*Ladder* 100pb – Fermentas) pb = pares de base; B) esquema apresentando os respectivos genótipos *C/C* (homozigoto mutante), *C/G* (heterozigoto) e *G/G* (homozigoto selvagem), sob ação da restrição enzimática com *MspAII* (*New England Biolabs*)..... 34

---

**LISTA DE FIGURAS**

- Figura 6. Perfil eletroforético para o polimorfismo *VEGF-C936T* apresentado em: A) fotografia de gel de agarose 2,5%: genótipo *T/C* nas colunas 1 e 10, e *C/C* nas colunas 3-9, 11 e 12. A coluna 14 apresenta uma amostra de DNA padrão (*Ladder* 100pb – Fermentas) pb = pares de base; B) esquema apresentando os respectivos genótipos *C/C* (homozigoto selvagem), *T/C* (heterozigoto) e *T/T* (homozigoto mutante) sob ação da restrição enzimática com *NlaIII* (*New England Biolabs*)..... 35
- Figura 7. Perfil eletroforético para o polimorfismo *ENG-Ins/Del* apresentado em: A) fotografia de gel de agarose 1%: genótipos *Wt/Ins* (heterozigoto) nas colunas 1 e 2, *Wt/Wt* (homozigoto selvagem) nas colunas 3 e 4, e *Ins/Ins* (homozigoto mutante) nas colunas 7 e 8; B) esquema mostrando a disposição dos fragmentos representados por pares de base (pb) para cada genótipo de *ENG-Ins/Del*..... 36

---

**LISTAS DE TABELAS E QUADRO**

Quadro 1.	Primers, etapas de amplificação e eletroforese dos polimorfismos <i>eNOS</i> -G894T, <i>ELN</i> -A422G, <i>COL1A2</i> -Ala459Pro, <i>VEGF</i> -C936T e <i>ENG</i> -Ins/Del.....	31
-----------	---	----

---

**LISTAS DE TABELAS E QUADRO**

- Tabela 1. Dados sociodemográficos de pacientes com aneurisma intracraniano familiar (G1); familiares em primeiro grau de G1, (G2); pacientes com aneurisma intracraniano esporádico (G3); familiares em primeiro grau de G3 (G4); indivíduos sem a doença (G5), e familiares em primeiro grau de G5 (G6)..... 39
- Tabela 2. Distribuição das frequências alélicas e genótípicas para o polimorfismo *eNOS-G894T* em pacientes com diagnóstico de aneurisma intracraniano familiar (G1); familiares em primeiro grau de G1 (G2); pacientes com esporádico (G3); familiares em primeiro grau de G3 (G4); indivíduos sem a doença (G5), e familiares em primeiro grau de G5 (G6)..... 41
- Tabela 3. Distribuição das frequências alélicas e genótípicas para o polimorfismo *ELN-A422G* em pacientes com aneurisma intracraniano familiar (G1); familiares em primeiro grau de G1 (G2); pacientes com aneurisma intracraniano esporádico (G3); familiares em primeiro grau de G3 (G4); indivíduos sem a doença (G5), e familiares em primeiro grau de G5 (G6)..... 43

---

**LISTAS DE TABELAS E QUADRO**

- Tabela 4. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas para o polimorfismo *ENG*-Ins/Del em pacientes com aneurisma intracraniano familiar (G1); familiares em primeiro grau de G1 (G2); pacientes com aneurisma intracraniano esporádico (G3); familiares em primeiro grau de G3 (G4); indivíduos sem a doença (G5), e familiares em primeiro grau de G5 (G6)..... 45
- Tabela 5. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas para o polimorfismo *COL1A2*-Ala459Pro em pacientes com aneurisma intracraniano familiar (G1); familiares em primeiro grau de G1 (G2); pacientes com aneurisma intracraniano esporádico (G3); familiares em primeiro grau de G3 (G4); indivíduos sem a doença (G5), e familiares em primeiro grau de G5 (G6)..... 47
- Tabela 6. Distribuição das frequências alélicas e genotípicas para o polimorfismo *VEGF*-C936T em pacientes com aneurisma intracraniano familiar (G1); familiares em primeiro grau de G1 (G2); pacientes com aneurisma intracraniano esporádico (G3); familiares em primeiro grau de G3 (G4); indivíduos sem a doença (G5), e familiares em primeiro grau de G5 (G6)..... 49

---

**LISTAS DE TABELAS E QUADRO**

- Tabela 7. Equilíbrio de Hardy-Weinberg em pacientes com aneurisma intracraniano familiar (G1); familiares em primeiro grau de G1 (G2); pacientes com aneurisma intracraniano esporádico (G3); familiares em primeiro grau de G3 (G4); indivíduos sem a doença (G5), e familiares em primeiro grau de G5 (G6)..... 50
- Tabela 8. Frequência de hábito tabagista distribuída de acordo com os genótipos dos polimorfismos para *eNOS*, *ELN*, *COL1A2*, *ENG* e *VEGF* em pacientes com aneurisma intracraniano familiar (G1); pacientes com aneurisma intracraniano esporádico (G3); e indivíduos sem a doença (G5)..... 52
- Tabela 9. Frequência de hábito etilista distribuída de acordo com os genótipos dos polimorfismos para *eNOS*, *ELN*, *COL1A2*, *ENG* e *VEGF* em pacientes com aneurisma intracraniano familiar (G1); pacientes com aneurisma intracraniano esporádico (G3); e indivíduos sem a doença (G5)..... 54
- Tabela 10. Frequência de hipertensão arterial sistêmica (HAS) distribuída de acordo com os genótipos dos polimorfismos para *eNOS*, *ELN*, *COL1A2*, *ENG* e *VEGF* em pacientes com aneurisma intracraniano familiar (G1); pacientes com aneurisma intracraniano esporádico (G3); e indivíduos sem a doença (G5)..... 56

---

**LISTAS DE TABELAS E QUADRO**

Tabela 11.	Frequência de diabetes melito (DM) distribuído de acordo com os genótipos dos polimorfismos para <i>eNOS</i> , <i>ELN</i> , <i>COL1A2</i> , <i>ENG</i> e <i>VEGF</i> em pacientes com aneurisma intracraniano familiar (G1); pacientes com aneurisma intracraniano esporádico (G3); e indivíduos sem a doença (G5).....	58
Tabela 12.	Combinações entre os genótipos para <i>eNOS</i> -G894T, <i>ELN</i> -A442G, <i>ENG</i> -Ins/Del, <i>VEGF</i> -C936T e <i>COL1A2</i> -Ala459Pro em pacientes com aneurisma intracraniano familiar (G1); pacientes com aneurisma intracraniano esporádico (G3); e indivíduos sem a doença (G5).....	60
Tabela 13.	Combinações entre os polimorfismos para <i>ENG</i> -Ins/Del, <i>eNOS</i> -G894T, <i>ELN</i> -A422G, <i>COL1A2</i> -Ala459Pro e <i>VEGF</i> -C936T em familiares de pacientes com aneurisma familiar (G2); familiares de pacientes com aneurisma esporádico (G4); e familiares de controles (G6).....	62
Tabela 14.	Perfil morfológico de aneurisma intracraniano (AI) roto e não roto e sua relação com o polimorfismo <i>eNOS</i> -G894T em pacientes com AI familiar (G1).....	64
Tabela 15.	Perfil morfológico de aneurisma intracraniano (AI) roto e não roto e sua relação com o polimorfismo <i>ELN</i> -A422G em pacientes com AI familiar (G1).....	65

---

**LISTAS DE TABELAS E QUADRO**

Tabela 16.	Perfil morfológico de aneurisma intracraniano (AI) roto e não roto e sua relação com o polimorfismo <i>COL1A2</i> -Ala459Pro em pacientes com AI familiar (G1).....	66
Tabela 17.	Perfil morfológico de aneurisma intracraniano (AI) roto e não roto e sua relação com o polimorfismo <i>ENG</i> -Ins/Del em pacientes com AI familiar (G1).....	67
Tabela 18.	Perfil morfológico de aneurisma intracraniano (AI) roto e não roto e sua relação com o polimorfismo <i>VEGF</i> -C936T em pacientes com AI familiar (G1).....	68
Tabela 19.	Perfil morfológico de aneurisma intracraniano (AI) roto e não roto e sua relação com o polimorfismo <i>eNOS</i> -G894T em pacientes com AI esporádico (G3).....	70
Tabela 20.	Perfil morfológico de aneurisma intracraniano (AI) roto e não roto e sua relação com o polimorfismo <i>ELN</i> -A422G em pacientes com AI esporádico (G3).....	71



---

**LISTAS DE TABELAS E QUADRO**

Tabela 21.	Perfil morfológico de aneurisma intracraniano (AI) roto e não roto e sua relação com o polimorfismo <i>COL1A2</i> -Ala459Pro em pacientes com AI esporádico (G3).....	72
Tabela 22.	Perfil morfológico de aneurisma intracraniano (AI) roto e não roto e sua relação com o polimorfismo <i>ENG</i> -Ins/Del em pacientes com AI esporádico (G3).....	73
Tabela 23.	Perfil morfológico de aneurisma intracraniano (AI) roto e não roto e sua relação com o polimorfismo <i>VEGF</i> -C936T em pacientes com AI esporádico (G3).....	74

---

**LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

<	Menor
>	Maior
%	Porcentagem
_/A	Genótipo heterozigoto mutante para ELN
_/C	Genótipo heterozigoto mutante para COL1A2 e selvagem para VEGF
_/G	Genótipo heterozigoto selvagem para ELN, COL1A2 e eNOS
_/Ins	Genótipo heterozigoto mutante para ENG
_/T	Genótipo heterozigoto mutante para eNOS
_/Wt	Genótipo heterozigoto selvagem para ENG
μL	Microlitro
A	Adenina
AGT	Aminoácido Serina
AI	Aneurisma Intracraniano
Ala	Alanina
AP-4	Proteína Ativadora 4
AVE	Acidente Vascular Encefálico
AVEh	Acidente Vascular Encefálico Hemorrágico
AVEi	Acidente Vascular Encefálico Isquêmico
°C	Graus Celsius
C	Citosina
CAAE	Certificado de apresentação para apreciação ética
CEP	Comitê de ética em pesquisa
COL1A2	Colágeno tipo 1 α 2
DAS	Angiografia Digital por Subtração

---

**LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

Del	Deleção
DM	Diabetes Melito
DNA	Ácido desoxirribonucléico
dNTPs	Desoxirribonucleotídeos fosfatados (A, G, T e C)
ELN	Elastina
ENG	Endoglina
eNOS	Óxido Nítrico Sintase Endotelial
FAMERP	Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
G	Guanina
GGT	Aminoácido Glicina
G1	Pacientes com AI familiar
G2	Familiares de G1
G3	Pacientes com AI esporádico
G4	Familiares de G3
G5	Indivíduos controle (sem a doença)
G6	Familiares de G5
h	Hora
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HB	Hospital de base
HSA	Hemorragia Subaracnóidea
HW	Equilíbrio de Hardy-Weinberg
IC	Intervalo de confiança
iNOS	Óxido Nítrico Sintase Imunológica
L	Litro

---

**LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS**

MgCl <sub>2</sub>	Cloreto de magnésio
min	Minuto
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mmol	Milimolar
N	Número de indivíduos
ng	Nanograma
nNOS	Óxido Nítrico Sintase Neuronal
NO	Óxido Nítrico
OR	Oddsratio - Fator multiplicador da suscetibilidade em um indivíduo frente à população controle
P	Probabilidade de significância
P1	<i>Primer sense</i>
P2	<i>Primer antisense</i>
pb	Pares de Base
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i> (Reação em Cadeia da Polimerase)
pmol	Picomolar
Pro	Prolina
RFLP	<i>Restriction fragment length polymorphisms</i> (Polimorfismo de tamanho de fragmento de restrição)
RM	Ressonância magnética
SNP	Polimorfismo de base única
T	Timina
TC	Tomografia computadorizada
U	Unidade

---

*LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS*

UTR	Região não traduzida
V	Volts
VEGF	Fator de Crescimento Endotelial Vascular
VEGFR	Receptor de VEGF
$X^2$	Qui-quadrado
A	Alfa

## RESUMO

**Introdução** - Fatores de risco ambientais e genéticos estão envolvidos no desenvolvimento de aneurisma intracraniano (AI). **Objetivos** - Avaliar a associação de polimorfismos genéticos para óxido nítrico sintase endotelial (*eNOS*-G894T), colágeno (*COL1A2*-Ala459Pro), elastina (*ELN*-A442G), endoglina (*ENG*-Ins/Del) e fator de crescimento endotelial vascular (*VEGF*-C936T) com AI familiar e esporádico e seus respectivos familiares em primeiro grau; analisar combinação dos referidos polimorfismos com hábitos de vida, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes melito (DM) em pacientes com AI familiar e esporádico e seus respectivos familiares em primeiro grau; avaliar a relação entre os referidos polimorfismos considerando as características morfológicas de aneurismas intracranianos e a ruptura do aneurisma, nos grupos familiar e esporádico. **Metodologia** - Foram estudados 847 indivíduos: G1 – 43 pacientes com AI familiar; G2 – 177 familiares em primeiro grau de G1; G3 – 115 pacientes com diagnóstico de AI esporádico; G4 - 276 familiares em primeiro grau de G3; G5 – 106 indivíduos sem a doença; G6 - 130 familiares em primeiro grau de G5. A análise dos polimorfismos foi realizada por PCR/RFLP. Admitiu-se nível de significância para  $P < 0,05$ . **Resultados** - *eNOS*-G894T: prevaleceram o alelo mutante *T* e genótipo *T/T* em G1 e G3 e em G2 e G4, comparado a G5 e G6 ( $P < 0,01$ ). *ELN*-A442G: prevaleceu o genótipo *A/G* em todos os grupos e do alelo *A* em G2 versus G6 ( $P = 0,003$ ). *ENG*-Ins/Del: o genótipo *Ins/Ins* destacou-se em G1 e G2, versus G5 ( $P = 0,006$ ) e G6 ( $P = 0,001$ ), enquanto o genótipo *Wt/Ins* prevaleceu em G5 versus G1 ( $P = 0,001$ ). *COL1A2*-Ala459Pro: prevalência do genótipo *C/C* em G2 em relação a G6 ( $P = 0,016$ ). *VEGF*-C936T: prevalência do genótipo *C/C* em G6 comparado a G4 ( $P < 0,0001$ ). Tabagismo/Etilismo x genótipos: Maior frequência de fumantes em G3 em

relação a não fumantes no mesmo grupo (P=0,034) com genótipo de risco ( $\_ /C$  do *COL1A2*). Para *ENG*-Ins/Del, a combinação do genótipo selvagem (*Wt/Wt*) + não tabagismo prevaleceu em G5 comparado a G1 (P=0,008). Em G1 e G3 a combinação genótipo de risco  $\_ /T$  (*VEGF*-C936T) + tabagismo foi mais frequente comparado a G5 (P<0,05). Em G5 houve maior frequência da combinação do genótipo *G/G* (*COL1A2*-Ala459Pro) + não etilistas comparado a G3 (P=0,0001) e da combinação de *C/C* (*VEGF*-C936T) + não etilistas entre G5 e G3 (P=0,001). HAS/Diabetes x genótipos: Maior frequência de normotensos e não diabéticos com genótipo *G/G* (*COL1A2*-Ala459Pro) em G5 comparado a G3 (P=0,0005 e P=0,0003, respectivamente), entretanto a combinação  $\_ /C$  + normotensos prevaleceu em G2 comparado a hipertensos no mesmo grupo (P<0,0001). Para *VEGF*-C936T houve maior frequência de não diabéticos com genótipo *C/C* (P=0,0007), entretanto G1 apresentou maior frequência do genótipo  $\_ /Ins$  (*ENG*-Ins/Del) + diabéticos em relação a G5 (P=0,020). Combinações Genóticas: A combinação dos genótipos de risco ( $\_ /T$  +  $\_ /G$  +  $\_ /Ins$  +  $\_ /T$  +  $\_ /C$ ) prevaleceu em G1 e G3 em relação a G5 (P=0,01 e P=0,032, respectivamente) e dos protetores ( $\_ /G$  +  $\_ /A$  +  $\_ /Wt$  +  $\_ /C$  +  $\_ /G$ ) prevaleceu em G5 em relação a G1 e G3 (P<0,0001 para ambos). Morfologia e ruptura: valores semelhantes para as variáveis: quantidade, localização, tamanho, tipo de colo e genótipo com relação a aneurismas com ou sem ruptura. **Conclusão** – Polimorfismos envolvidos na formação arterial associam-se a integridade vascular, tendo em vista sua associação em famílias com AI familiar ou esporádico e seus familiares. A ruptura do AI independe da localização e morfologia de AI, assim como dos polimorfismos avaliados.

**Palavras-Chave:** Variantes genéticas; Aneurisma Intracraniano; eNOS; VEGF; *COL1A2*; *ENG*; *ELN*.

## ABSTRACT

**Background** - Environmental and genetic risk factors are involved in the development of intracranial aneurysm (IA). **Objectives** - evaluate the association of genetic polymorphisms for endothelial nitric oxide synthase (*eNOS*-G894T), collagen (*COL1A2*-Ala459Pro), elastin (*ELN*-A442G), endoglin (*ENG*-Ins/Del) and vascular endothelial growth factor (*VEGF*-C936T) in patients with familial and sporadic IA and in their first-degree relatives; analyze the relationship between polymorphisms, lifestyle, presence of hypertension (HAS) and diabetes mellitus (DM); evaluate the relationship between these polymorphisms considering the morphological features of intracranial aneurysms and ruptured aneurysms in familial and sporadic groups. **Methods** - We selected 847 individuals, distributed as follows: G1 - 43 patients with familial AI; G2 - 177 first-degree relatives of G1; G3 - 115 patients with sporadic AI; G4 - 276 first-degree relatives of G3; G5 - 106 individuals without IA; G6 - 130 first-degree relatives of G5. The polymorphisms were performed by PCR / RFLP. Level of significance for  $P < 0.05$ . **Results-** *eNOS*-G894T: prevalence of allele *T* and *T/T* genotype in patients (G1 and G3) and their families (G2 and G4) compared to the control group (G5) and G5 and G6 ( $P < 0.01$ ). *ELN*-A442G: prevalence of the genotype *A/G* in all groups and prevalence of the allele *A* in G2 versus G6 ( $P = 0.003$ ). *ENG*-Ins/Del: the genotype *Ins/Ins* was highlighted in G1 and G2, G5 versus ( $P = 0.006$ ) and G6 ( $P = 0.001$ ), while the genotype *Wt/Ins* prevailed in G5 versus G1 ( $P = 0.001$ ). *COL1A2*-Ala459Pro: prevalence of the genotype *C/C* in G2 in relation to G6 ( $P = 0.016$ ). *VEGF*-C936T: prevalence of the genotype *C/C* in G6 compared to G4 ( $P < 0.0001$ ). Smoking/alcohol consumption X genotypes: higher frequency of smokers in G3 compared to non-smokers ( $P = 0.034$ ) with risk genotype ( $\_ / C$  of *COL1A2*). For *ENG*-Ins/Del the



combination of genotype (*Wt/Wt*) + no smoking prevailed G5 compared to G1 (P = 0.008). In G1 and G3 the combination of the *\_/T* (VEGF- C936T ) + smoking prevailed in comparison to G5 (P < 0.05). In G5 the combination of the *G/G* (COL1A2 - Ala459Pro) + non-alcohol drinkers prevailed compared to G3 (P = .0001) and the combination *C/C* (VEGF - C936T) + non-alcohol drinkers between G5 and G3 (P = 0.001). Hypertension/Diabetes X genotypes: Higher frequency of normotensive and non-diabetic patients with genotype *G/G* (COL1A2-Ala459Pro) in G5 compared to G3 (P=0.0005 and P = 0.0003, respectively), however the combination *\_/C* + normotensive prevailed in G2 compared to hypertensive (P <0.0001). For VEGF-C936T there were higher frequency of non-diabetic with genotype *C/C* (P = 0.0007), however, G1 showed higher frequency of genotype *\_/Ins* (ENG-Ins/Del) + diabetic compared G5 (P = 0.020). Genotype combinations: the combination of risk genotypes (*\_/T* + *\_/G* + *\_/Ins* + *\_/T* + *\_/C*) prevailed in G1 and G3 compared to G5 (P = 0.01 and P = 0.032, respectively) and the protective genotypes (*\_/G* + *\_/A* + *\_/Wt* + *\_/C* + *\_/G*) prevailed in G5 in comparison to G1 and G3 (P <0.0001 for both). Morphology and rupture: similar values for the variables: number, location, size, type of neck and genotype in relation to aneurysms with or without rupture. **Conclusions** - Polymorphisms involved in the arterial development modify the vascular integrity, since they are associated in families with familial or sporadic AI and their families. Rupture is independent of the location and morphology of IA, as well as the polymorphisms evaluated.

**Key words:** Genetic variants; intracranial aneurysm; eNOS; VEGF; COL1A2; ENG; ELN.