

Ausência de associação do polimorfismo IL4 e características clínicas do acidente vascular encefálico hemorrágico

Absence of association of IL4 polymorphism and clinical characteristics of hemorrhagic stroke

Ausencia de asociación de polimorfismo IL4 y características clínicas del accidente cerebrovascular hemorrágico

Geiza Carneiro Torres¹, Larissa Sousa Silva Bonasser², Gabriel Moura Alves Seixas³, Luzitano Brandão Ferreira⁴, Helia Carla Souza Silva⁵,
Izabel Cristina Rodrigues da Silva⁶

Como citar: Torres GC, Bonasser LSS, Seixas GMA, Ferreira LB, Silva HCS, Silva ICR. Ausência de associação do polimorfismo IL4 e características clínicas do acidente vascular encefálico hemorrágico. REVISA. 2022; 11(4): 565-72. Doi: <https://doi.org/10.36239/revisa.v11.n4.p565a572>

REVISA

1. Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-0859-1314>

2. Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-7812-8026>

3. Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-6867-6777>

4. Centro Universitário de Brasília. Brasília, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0003-1489-0094>

5. Centro Universitário de Brasília. Brasília, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0001-9373-1635>

6. Universidade de Brasília, Faculdade de Ceilândia. Ceilândia, Distrito Federal, Brasil.
<https://orcid.org/0000-0002-6836-3583>

Recebido: 23/07/2022
Aprovado: 29/09/2022

RESUMO

Objetivo: investigar a associação entre o polimorfismo do tipo VNTR, do gene IL4, localizado na região do intron 3, em pacientes diagnosticados com acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEH) ou aneurisma intracerebral em uma amostra do Distrito Federal. **Método:** Tratou-se de um estudo observacional, retrospectivo, transversal, com 55 indivíduos, dos quais foram anotadas as características clínicas do prontuário e realizada análise da genotipagem por meio da estratégia de PCR. As frequências genotípicas foram estimadas por contagem direta. O nível de significância adotado foi de 5% e o teste estatístico utilizado foi o Qui-Quadrado. **Resultados:** Foi verificado que o genótipo mais frequente foi o B1/B2 (50,9%; n=28), seguido pelo genótipo ancestral B1/B1 (27,3%, N=15), sendo que o menos frequente foi o genótipo B2/B2 (21,8%, N=12). Não foi encontrada associação estatística entre as variáveis hipertensão arterial sistêmica, diabetes, tabagismo e etilismo e a presença do polimorfismo no grupo estudado. **Conclusão:** A presença do polimorfismo IL4 INTRON 3 VNTR teve associação com a variável sexo, demonstrando que na amostra estudada, o AVEH é mais frequente em mulheres do que em homens, divergindo de estudos nos quais indivíduos do sexo masculino são mais propensos a desenvolverem AVE.

Descritores: Polimorfismo; Interleucina-4; Acidente vascular encefálico.

ABSTRACT

Objective: to investigate the association between The IL4 gene VNTR polymorphism, located in the intron 3 region, in patients diagnosed with hemorrhagic stroke (Stroke) or intracerebral aneurysm in a sample from the Federal District. **Method:** This was an observational, retrospective, cross-sectional study with 55 individuals, from which the clinical characteristics of the medical records were recorded and genotyping analysis was performed using the PCR strategy. Genotypic frequencies were estimated by direct counting. The level of significance adopted was 5% and the statistical test used was Chi-Square. **Results:** It was verified that the most frequent genotype was B1/B2 (50.9%; n=28), followed by the ancestral genotype B1/B1 (27.3%, N=15), and the least frequent was genotype B2/B2 (21.8%, N=12). No statistical association was found between the variables systemic arterial hypertension, diabetes, smoking and alcohol consumption and the presence of polymorphism in the studied group. **Conclusion:** The presence of IL4 INTRON 3 VNTR polymorphism was associated with the gender variable, demonstrating that in the sample studied, AVEH is more frequent in women than in men, diverging from studies in which males are more likely to develop a VENA.

Descriptors: Polymorphism; Interleukin-4; Stroke.

RESUMEN

Objetivo: investigar la asociación entre el polimorfismo VNTR del gen IL4, localizado en la región intrón 3, en pacientes diagnosticados de accidente cerebrovascular hemorrágico (Stroke) o aneurisma intracerebral en una muestra del Distrito Federal. **Método:** Estudio observacional, retrospectivo, transversal, con 55 individuos, del cual se registraron las características clínicas de las historias clínicas y se realizó un análisis de genotipado mediante la estrategia de PCR. Las frecuencias genotípicas se estimaron mediante conteo directo. El nivel de significancia adoptado fue del 5% y la prueba estadística utilizada fue Chi-Cuadrado. **Resultados:** Se verificó que el genotipo más frecuente fue B1/B2 (50,9%; n=28), seguido del genotipo ancestral B1/B1 (27,3%, N=15), y el menos frecuente fue el genotipo B2/B2 (21,8%, N=12). No se encontró asociación estadística entre las variables hipertensión arterial sistémica, diabetes, tabaquismo y consumo de alcohol y la presencia de polimorfismo en el grupo estudiado. **Conclusión:** La presencia del polimorfismo IL4 INTRON 3 VNTR se asoció con la variable género, demostrando que en la muestra estudiada, AVEH es más frecuente en mujeres que en hombres, divergiendo de los estudios en los que los varones tienen más probabilidades de desarrollar una VENA.

Descritores: Polimorfismo; Interleucina-4; Accidente cerebrovascular hemorrágico.

Introdução

O acidente vascular encefálico (AVE) origina-se através de obstrução (AVE isquêmico) ou rompimento (AVE hemorrágico) de vasos sanguíneos do cérebro,¹ causando a interrupção do fluxo sanguíneo em determinada região encefálica,²⁻⁵ sendo um evento agudo,⁶ que persiste por 24 horas^{2,3,5} e ocasiona perda repentina da função neurológica.⁷

O AVE classifica-se em isquêmico ou hemorrágico, sendo o primeiro responsável por 80-85% dos casos e o segundo por 15%.⁸⁻⁹ De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), no ano de 2019 o acidente vascular encefálico foi a segunda maior causa de morte no mundo, responsável por aproximadamente 11% das 55,4 milhões de mortes que ocorreram globalmente.¹⁰

Durante um AVE isquêmico, são liberadas várias substâncias do núcleo isquêmico para a área de penumbra.¹¹ Essas substâncias podem ativar a micróglia e desencadear respostas pró-inflamatórias (fenótipo M1) ou respostas anti-inflamatórias (fenótipo M2).¹²

Uma dessas substâncias é a interleucina-4 (IL-4), citocina secretada por células T, sendo responsável por sua diferenciação, a qual também está envolvida no processo de reparo tecidual.^{13,14} A IL-4 polariza os macrófagos em direção ao fenótipo M2, o que contribui para redução de lesões tanto no AVE isquêmico quanto no hemorrágico.¹¹

O gene que codifica a IL-4 está localizado na região cromossômica 5q31.1.¹⁵ Esse gene possui um polimorfismo no íntron 3, do tipo VNTR de 70pb, que pode influenciar a expressão desta citocina e o risco de acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEH).¹⁶⁻¹⁷ Esse polimorfismo possui os alelos B1 (duas repetições), e B2 (três repetições). O alelo B2 pode estar mais relacionado com a diminuição da expressão de IL-4.¹⁷⁻¹⁸

Nesse contexto, este estudo teve por objetivo investigar a associação entre o polimorfismo do tipo VNTR, do gene *IL4*, localizado na região do intron 3, em pacientes diagnosticados com acidente vascular encefálico hemorrágico (AVEH) ou aneurisma intracerebral em uma amostra do Distrito Federal.

Esta pesquisa foi submetida ao Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (CEP - FEPECS), sendo aprovada sob o parecer número 0095/2010. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da realização do estudo.

Método

Foi realizado um estudo observacional, retrospectivo e transversal com 55 pacientes recrutados entre os anos de 2011 e 2012, em um hospital do Distrito Federal, Brasil. Na amostra estudada havia 38 mulheres e 17 homens.

Os critérios de inclusão para participação no estudo foram idade acima de cinquenta anos e diagnóstico de AVEH, de acordo com os critérios da Organização Mundial da Saúde (OMS), o qual foi confirmado através de exames de imagem de Tomografia Computadorizada (TC) e Ressonância Magnética (RM). Os pacientes sem diagnóstico e com idade inferior a 50 anos foram excluídos deste estudo.

As características clínicas dos pacientes foram anotadas e a partir disso foram obtidas informações como diagnóstico de hipertensão ou diabetes, e hábitos de vida como tabagismo e consumo de álcool. A Escala de Rankin Modificada (ERM)¹⁷ foi utilizada a fim de avaliar a recuperação dos pacientes.

Para as análises laboratoriais foram coletados 5mL de sangue venoso de cada paciente, de onde foi feita a extração de DNA, com o Mini Kit PureLink® Genomic DNA, da Invitrogen (Waltham, Massachusetts, EUA; catálogo #K1820-02, lote #19339891). As concentrações de DNA foram obtidas a partir de espectrofotometria com o equipamento NanoDrop® (Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, Massachusetts, EUA). As amostras obtidas dos pacientes foram processadas no Laboratório de Análises Clínicas da Faculdade de Ceilândia, Universidade de Brasília (UnB), Brasil.

O DNA obtido foi analisado por meio da técnica de Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para a realização da genotipagem. Foram utilizados 4,0µL de DNA genômico na concentração final de 2,5ng/µL; 12,5µL de tampão 10x (10mM de Tris e 50mM de KCl); 3,8µL de MgCl₂ 50mM (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil), 10µL de desoxirribonucleotídeo trifosfato (dNTPs) 2,5mM (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil); 2µL de Taq-Polimerase 10U/µL (Ludwig Biotec, Alvorada, Rio Grande do Sul, Brasil); 5µL de cada oligonucleotídeo (10µM, IDT technologies); completando com água Milli-Q para um volume final de 25µL por reação.

Os oligonucleotídeos utilizados para amplificar a sequência de interesse do polimorfismo do gene *IL4* VNTR íntron 3 70pb foram: *forward* 5'-AGGCTGAAAGGGGGAAAGC-3' e *reverse* 5'-CTGTTCACCTCAACTGCTCC-3'. A amplificação do fragmento estudado foi realizada através do termociclador programado nas seguintes condições: desnaturação inicial a 94°C por 5 minutos, seguida de 35 ciclos de desnaturação a 94°C por 20 segundos, anelamento a 58°C por 20 segundos, extensão a 72°C por 20 segundos e extensão final a 72°C por 10 minutos. Os produtos da PCR foram submetidos a corrida eletroforética em gel de agarose 3% com brometo de etídio por 1 hora a 80W. Após a corrida, os fragmentos foram visualizados em um transluminador (L-PIX Touch) com fonte ultravioleta, e a frequência genotípica foi feita através de contagem direta dos amplicons. As bandas de 183 pb foram definidas como genótipo B1/B1, as bandas de 253 pb foram definidas como genótipo B2/B2 e as bandas que possuíam ambas, 183 pb e 253 pb, foram definidas como genótipo B2/B2.

Após os resultados das PCRs, foi realizada a análise estatística dos dados utilizando o programa estatístico SPSS versão 25.0, a qual tem por objetivo comparar o genótipo e as características clínicas dos pacientes. O nível de significância adotado foi de 5%, e o teste estatístico executado para as análises de associação foi o Qui-quadrado.

Resultados

Na amostra estudada foram encontrados os alelos B1 (duas repetições de 70 pb) e B2 (três repetições de 70 pb). Após a análise estatística das amostras, verificou-se que o genótipo mais frequente foi B1/B2 (50,9%, N=28), seguido pelo genótipo ancestral B1/B1 (27,3%, N=15), sendo que o menos frequente foi o genótipo B2/B2 (21,8%, N=12), como mostrado na Tabela 1.

Tabela 1- Distribuição do genótipo de *IL4* INTRON 3 VNTR entre os pacientes portadores de AVE.

Genótipos		N	%
<i>IL4</i>	B1/B1	15	27,3
	B1/B2	28	50,9
	B2/B2	12	21,8

IL4 = gene; B1/B1, B1/B2, B2/B2 = genótipos; N = número de pacientes que correspondem aos diferentes genótipos; % = porcentagem de pacientes que correspondem aos diferentes genótipos.

A partir da análise dos dados apresentados na Tabela 2, entre os diferentes genótipos, foi demonstrado que não houve associação estatística entre as variáveis HAS (hipertensão arterial sistêmica) ($p=0,505$), diabetes ($p=0,545$), tabagismo ($p=0,875$) e etilismo ($p=0,725$).

Houve associação entre a distribuição genotípica e a variável sexo na amostra estudada ($p=0,039$), porém isso não influenciou no prognóstico de AVEH (MRS $p=0,929$).

Tabela 2- Distribuição dos genótipos de *IL4* INTRON 3 VNTR conforme as variáveis sexo, hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes, tabagismo, etilismo e Escala de Rankin Modificada (ERM) dos pacientes portadores de AVE.

		<i>IL4</i>						P
		B1/B1		B1/B2		B2/B2		
		N	%	N	%	N	%	
Sexo	Feminino	7	46,7	20	71,4	11	91,7	0,039*
	Masculino	8	53,3	8	28,6	1	8,3	
HAS	Sim	14	93,3	23	82,1	11	91,7	0,505
	Não	1	6,7	5	17,9	1	8,3	
Diabetes	Sim	0	0,0	2	7,1	1	8,3	0,545
	Não	15	100,0	26	92,9	11	91,7	
Tabagismo	Sim	4	26,7	9	32,1	3	25,0	0,875
	Não	11	73,3	19	67,9	9	75,0	
Etilismo	Sim	4	26,7	8	28,6	2	16,7	0,725
	Não	11	73,3	20	71,4	10	83,3	
ERM	Prognóstico ruim	2	13,3	5	17,9	2	16,7	0,929
	Bom prognóstico	13	86,7	23	82,1	10	83,3	

* $P < 0,05$; Teste do Qui-Quadrado. *IL4* = gene; B1/B1, B2/B2 e B1/B2 = genótipos; N = número de pacientes correspondentes aos genótipos; % = porcentagem de pacientes correspondentes aos genótipos.

Discussão

A associação estatística entre a variável sexo e o polimorfismo do gene *IL4* na amostra ~~esta~~ é considerada um novo achado em relação a estudos já existentes.

Em um estudo realizado no Hospital de Base de São José do Rio Preto, São Paulo, os autores observaram que entre os prontuários analisados houve maior prevalência de AVE em indivíduos do sexo masculino (56,04%) do que no sexo feminino (43,96%).¹⁹

Um estudo transversal feito com 223 pacientes diagnosticados com AVE, que foram atendidos em um hospital de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, no período de janeiro a junho de 2015, demonstrou que a maior parte de indivíduos acometidos eram homens (123 pacientes - 55%), numa faixa etária de 33 a 93 anos, onde a idade média desses indivíduos era de 64,3 anos.²⁰

Indivíduos do sexo masculino, abaixo de 85 anos, são os mais acometidos por AVE. Este fato tem ligação também com a preexistência de hipertensão arterial sistêmica, que é mais prevalente em homens de até 50 anos. Acima dos 70 anos, as mulheres passam a ser mais propensas a desenvolverem AVE devido a fatores hormonais (menopausa).²¹

Os polimorfismos genéticos podem alterar o perfil de liberação de citocinas, e o polimorfismo do gene *IL4* intron 3 VNTR pode ser um dos responsáveis por alterar a liberação de IL-4.²² Esse polimorfismo possui os alelos B1 (duas repetições) e B2 (três repetições). O alelo B2 pode estar mais relacionado com a diminuição da expressão de IL-4.^{16,18}

Estudos anteriores demonstraram que a interleucina-4 é capaz modular a resposta imunológica e polarizar a micróglia para o fenótipo M2, que se associa ao reparo tecidual e a liberação de citocinas anti-inflamatórias, o que seria benéfico tanto na recuperação de AVE isquêmico quanto de AVEH.²³⁻²⁵

Em um estudo com camundongos, Zhao e colaboradores¹¹ obtiveram resultados positivos na recuperação desses animais após acidente vascular encefálico isquêmico. A administração de IL-4 resultou em uma redução da lesão isquêmica e influenciou positivamente na recuperação neurológica desses animais, além de induzir a polarização da micróglia para o fenótipo M2, que é capaz de reduzir a inflamação e relaciona-se ao reparo tecidual.^{23,24}

Yang e colaboradores¹⁴ induziram hemorragia intracerebral, um dos tipos de AVEH, em ratos Sprague Dawley para testar qual seria o efeito da injeção de IL-4 na polarização da micróglia e na resposta imunológica ao dano causado. Os resultados demonstraram que a administração de IL-4 foi capaz de induzir a polarização da micróglia ao fenótipo M2, além de melhorar a resposta anti-inflamatória e conseqüentemente, a recuperação do rato após hemorragia intracerebral. Porém ressaltaram que mais estudos precisam ser feitos a fim de encontrar a dose ideal e qual o melhor momento para administração de IL-4, se na fase inicial ou final do AVEH.

Rolim e colaboradores¹⁷ analisaram o polimorfismo rs2243250 de nucleotídeo único (SNP), o qual apresentava dois alelos, C e T, que se relacionaram com o risco de desenvolver AVEH. Na análise dos dados, a variação alélica de C e T não se relacionou com os fatores de risco para AVEH, nem houve associação estatística entre o prognóstico de AVEH e a frequência alélica do polimorfismo estudado.

Park e colaboradores²⁶ investigaram dois polimorfismos SNPs de *IL4*, rs2070874 e rs2243250, encontrando os genótipos CC, TT e TC. O alelo C associava-se com a redução do risco para AVE e o alelo T relacionava-se ao aumento da expressão de IL-4, existindo associação estatística entre esses polimorfismos e o AVEH. Porém, no mesmo estudo, apontaram como limitação a amostra utilizada e sugeriram que mais estudos precisam ser realizados a fim de elucidar qual o papel da IL-4 no AVEH.

Conclusão

Existem poucos estudos demonstrando a relação entre a interleucina-4 e o AVEH, pois em sua maioria, a IL-4 está relacionada ao AVEI. Este estudo mostrou que a presença do polimorfismo *IL4* INTRON 3 VNTR teve associação com a variável sexo, demonstrando que na amostra estudada, o AVEH é mais frequente em mulheres do que em homens, divergindo de estudos no quais indivíduos do sexo masculino são propensos a desenvolver AVE.

Em relação às demais características clínicas de acidente vascular encefálico hemorrágico (hipertensão arterial sistêmica, diabetes, etilismo, tabagismo e prognóstico), nenhuma associação estatística foi encontrada.

São necessários mais estudos detalhados para compreender melhor o papel deste polimorfismo na população estudada, avaliando outras características dos pacientes, como perfis lipídico, inflamatório e bioquímico, e análise dos prontuários.

Agradecimento

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001, assim como da Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAP-DF).

Referências

1. Farias FNQ, Almeida MA. Características epidemiológicas, clínicas e tratamento ofertado a jovens com acidente vascular cerebral. Saúde St Maria [Internet]. 16 de abril de 2019 [acesso em 9 nov 2021];45(1). Disponível em: <https://periodicos.ufsm.br/revistasauade/article/view/36001>.
2. Brasil. Diretrizes de atenção à reabilitação da pessoa com acidente vascular cerebral. 2013;74.
3. Magalhães AS. Perfil de exossomos periféricos nas fases aguda e crônica do acidente vascular encefálico. Lumi Rep Dig [Internet]. 2016 [acesso em 9 nov 2021]; Disponível em: <https://lume.ufrgs.br/handle/10183/153213>.
4. Paiva CEQ, Santos SLF, Almeida RO, Melo MMA, Arraes MLBM. Relevância do cuidado farmacêutico ao paciente idoso com consequências de AVE. Most Científica Farmácia [Internet]. 10 de julho de 2017 [acesso em 9 nov 2021];3(1). Disponível em: <http://reservas.fcrcs.edu.br/index.php/mostracientificafarmacia/article/view/>

1267.

5. Santos EFS. Desfechos epidemiológicos e fatores associados à doença cerebrovascular em adultos jovens, estado de São Paulo, Brasil [Internet] [text]. Universidade de São Paulo; 2019 [acesso em 9 nov 2021]. Disponível em: <http://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/6/6141/tde-27032019-143731/>.
6. Mamed SN, Ramos AMO, Araújo VEM, Jesus WS, Ishitani LH, França EB. Profile of deaths from unspecified stroke after investigation of garbage codes in 60 cities in Brazil, 2017. *Rev Bras Epidemiol Braz J Epidemiol*. 2019;22Suppl 3(Suppl 3):e190013.supl.3.
7. Lima AGT, Petribú KCL. Acidente vascular encefálico: revisão sistemática sobre qualidade de vida e sobrecarga de cuidadores. *Rev Bras Neurol E Psiquiatr* [Internet]. 2016 [acesso em 9 nov 2021];20(3). Disponível em: <https://www.revneuropsiq.com.br/rbnp/article/view/168>.
8. Alves CL, Santana DS, Aoyama EA. Acidente vascular encefálico em adultos jovens com ênfase nos fatores de risco. *Rev Bras Interdiscip Saúde* [Internet]. 10 de janeiro de 2020 [acesso em 9 nov 2021]; Disponível em: <https://revistarebis.rebis.com.br/index.php/rebis/article/view/61>.
9. Santos LB, Waters C. Perfil epidemiológico dos pacientes acometidos por acidente vascular cerebral: revisão integrativa/ Perfil epidemiológico de pacientes conaccidente cerebrovascular: una revisión integradora. *Braz J Dev*. 17 de janeiro de 2020;6(1):2749-75.
10. World Health Organization. The top 10 causes of death [Internet]. 2020 [acesso em 9 nov 2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>.
11. Zhao X, Wang H, Sun G, Zhang J, Edwards NJ, Aronowski J. Neuronal Interleukin-4 as a Modulator of Microglial Pathways and Ischemic Brain Damage. *J Neurosci*. 12 de agosto de 2015;35(32):11281.
12. Illes P, Rubini P, Ulrich H, Zhao Y, Tang Y. Regulation of Microglial Functions by Purinergic Mechanisms in the Healthy and Diseased CNS. *Cells*. 29 de abril de 2020;9(5):E1108.
13. Liu X, Liu J, Zhao S, Zhang H, Cai W, Cai M, et al. Interleukin-4 Is Essential for Microglia/Macrophage M2 Polarization and Long-Term Recovery After Cerebral Ischemia. *Stroke*. fevereiro de 2016;47(2):498-504.
14. Yang J, Ding S, Huang W, Hu J, Huang S, Zhang Y, et al. Interleukin-4 Ameliorates the Functional Recovery of Intracerebral Hemorrhage Through the Alternative Activation of Microglia/Macrophage. *Front Neurosci*. 2016;10:61.
15. National Library of Medicine [homepage da internet]. IL4 interleukin 4 [Homo sapiens (human)]. [acesso em 9 nov 2021]. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3565>.
16. Barros AR, Souza JN, Sobrinho AB, Morais RM, Oliveira JR, Silva ICR. Associação entre polimorfismos de citocinas inflamatórias com o carcinoma papilífero de tireóide. *Rev Divulg Científica Sena Aires*. 20 de dezembro de 2019;9(1):13-23.
17. Rolim AM, Borges FSA, Barros AR, Lima JD, Silva FBA, Souza HC, et al.

- Torres GC, Bonasser LSS, Seixas GMA, Ferreira LB, Silva HCS, Silva ICR
Associação estatística entre o polimorfismo rs2243250 no gene da *IL-4* e o AVC hemorrágico na população brasileira. J Bras Patol E Med Lab [Internet]. 29 de maio de 2020 [acesso em 9 nov 2021];56. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/jbpml/a/GGG8sTKPrKFJtJhDqStn9Jr/?lang=pt>.
18. AL-Eitan LN, Rababa'h DM, Alghamdi MA, Khasawneh RH. <p>The influence of an IL-4 variable number tandem repeat (VNTR) polymorphism on breast cancer susceptibility</p>. Pharmacogenomics Pers Med. 26 de agosto de 2019;12:201-7.
 19. Silva RG, Cobo DL, Foss MHDA, Vale ME, Cavenaghi S. Perfil epidemiológico da unidade de AVC em um hospital de ensino / Epidemiological profile of the stroke unit in a teaching hospital. Braz J Health Rev. 13 de outubro de 2021;4(5):22023-30.
 20. Mourao AM, Vicente LCC, Chaves TS, Sant'Anna RV, Meira FC, Xavier RMB, et al. Perfil dos pacientes com diagnóstico de AVC atendidos em um hospital de Minas Gerais credenciado na linha de cuidados. Rev Bras Neurol. 2017;12-6.
 21. Rodrigues MS, Santana LF e, Galvão IM. Fatores de risco modificáveis e não modificáveis do AVC isquêmico: uma abordagem descritiva. Rev Med. 29 de setembro de 2017;96(3):187-92.
 22. Elghoroury EA, Fadel FI, Farouk H, Elshamaa MF, Kamel S, Kandil D, et al. Association of variable number tandem repeats polymorphism in the *IL-4* gene with end-stage renal disease in children. Egypt J Med Hum Genet. 5 de julho de 2018;19(3):191-5.
 23. Ye L, Gao L, Cheng H. Inflammatory Profiles of the Interleukin Family and Network in Cerebral Hemorrhage. Cell Mol Neurobiol. outubro de 2018;38(7):1321-33.
 24. Nikolic D, Jankovic M, Petrovic B, Novakovic I. Genetic Aspects of Inflammation and Immune Response in Stroke. Int J Mol Sci. janeiro de 2020;21(19):7409.
 25. Lan X, Han X, Li Q, Yang Q-W, Wang J. Modulators of microglial activation and polarization after intracerebral haemorrhage. Nat Rev Neurol. julho de 2017;13(7):420-33.
 26. Park HJ, Kim MJ, Kang SW, Kim SK, Lee JS, Park HK, et al. Association between interleukin-4 gene polymorphisms and intracerebral haemorrhage in Korean population. Int J Immunogenet. 1º de agosto de 2011;38(4):321-5.

Autor de correspondência

Izabel Cristina Rodrigues da Silva.
Campus Universitário, s/n, Centro Metropolitano.
CEP: 72220-275. Brasília, Distrito Federal, Brasil.
belbiomedica@gmail.com