

5. DISCUSSÃO

O presente estudo evidencia associação dos polimorfismos *eNOS*-G894T e *ENG*-Ins/Del em pacientes com AI familiar ou esporádico e seus respectivos familiares em primeiro grau, sendo que também se destacam no grupo de familiares os polimorfismos *ELN*-A422G e *COL1A2*-Ala459Pro comparados a controles. Por outro lado, o genótipo selvagem C/C para *VEGF* parece exercer efeito protetor. Fatores de risco genéticos para AI têm sido estudados em diferentes populações, entretanto, são escassos estudos em famílias, destacando-se aqueles em casuísticas japonesa,⁽¹⁰³⁾ alemã,⁽¹⁴⁰⁾ canadense,⁽⁸³⁾ finlandesa,⁽¹³⁵⁾ norte-americana, australiana, neozelandesa⁽⁸⁶⁾ e o presente estudo, inédito, em casuística brasileira.

Estudos com famílias permitem ampliar a casuística, o que nem sempre é possível diante de doenças raras ou baixa prevalência na população, contribuindo para identificar a distribuição de polimorfismos genéticos em diferentes etnias, o que geralmente exige casuísticas numerosas. A estratégia de analisar também familiares em primeiro grau de pacientes com AI familiar ou esporádico, possibilitou aumentar a casuística e conferir força à análise estatística em relação aos polimorfismos *eNOS*-G894T, *ELN*-A422G, *ENG*-Ins/Del, *COL1A2*-Ala459Pro e *VEGF*-C936T e sua associação com AI.

Neste estudo, o genótipo homozigoto mutante para *eNOS*-G894T (*T/T*) destacou-se em ambos os grupos com AI e seus respectivos familiares, comparado aos controles e seus familiares, concordante com estudo em casuística turca com AI.⁽⁵⁸⁾ Por outro lado, em população japonesa⁽²⁹⁸⁾ e coreana⁽¹²⁰⁾ não se confirma a associação entre esse polimorfismo e a formação de AI. Nesse contexto, aspectos étnicos devem ser

considerados, tendo em vista que podem influenciar na distribuição de polimorfismos genéticos entre as populações.^(299,300)

Kim et al.⁽¹²⁰⁾ relataram semelhança na distribuição de polimorfismos para *eNOS* em populações coreana e japonesa, mas diferenças na comparação de pacientes coreanos, norte-americanos e alemães. A propósito, a população norte-americana inclui uma variedade de grupos étnicos, como latinos, asiáticos e afro-americanos,⁽³⁰¹⁾ o que se destaca também na casuística brasileira ora estudada, sendo classificada como uma população miscigenada.⁽³⁰²⁾ Desse modo, diferenças raciais relacionadas à distribuição dos polimorfismos de *eNOS* podem influenciar na incidência e prevalência de AIs entre diferentes populações.

AI é uma doença vascular morfológica com patogênese multifatorial, e envolvimento tanto de fatores genéticos quanto ambientais. Alguns estudos investigaram sua associação com o gene para *eNOS*.^(303,304,227,298) O óxido nítrico (NO) é conhecido como sendo um importante mediador da função endotelial, cuja síntese é realizada por células que expressam o gene para eNOS; tem um papel na manutenção da morfologia da parede vascular além de ser um vasodilatador⁽³⁰⁵⁾ e, sendo assim, tem papel protetor em doenças vasculares.⁽²³⁸⁾

Altos níveis de NO geram produtos tóxicos que degradam a elastina presente na parede arterial, assim como provoca alterações na matriz extracelular,^(116,306) o que leva a destruição da integridade da parede vascular.^(117,206) Alguns estudos mostram que a inibição da produção de NO limita a expansão do aneurisma.^(118,307) Desse modo, o polimorfismo *eNOS*-G894T pode provocar alteração na estrutura primária da enzima eNOS,⁽³⁰⁸⁾ modificando sua estabilidade enzimática,⁽¹²²⁾ além de afetar sua expressão e atividade, reduzindo assim a disponibilidade de NO na parede vascular.⁽¹²³⁾ Tsukada et

al.⁽³⁰⁹⁾ e Veldman et al.⁽¹²³⁾ encontraram associação entre os níveis plasmáticos de NO e o polimorfismo *eNOS*-G894T. Por outro lado, Moon et al.⁽³¹⁰⁾ mostraram que este polimorfismo não apresenta efeitos nos níveis plasmáticos de NO em população coreana.

Este estudo, em casuística brasileira, associa o polimorfismo *eNOS*-G894T a AI familiar ou esporádico. Também, Onda et al.⁽¹⁰³⁾ detectaram associação entre esse polimorfismo e AI em população japonesa em estudo de 85 famílias. Polimorfismos de *eNOS* podem alterar a estrutura primária e estabilidade da enzima,^(122,308) e, conseqüentemente, afetar sua expressão e atividade, reduzindo NO disponível,⁽¹²³⁾ prejudicando a manutenção na geometria da parede do vaso, fluxo sanguíneo cerebral, vasodilatação, integridade vascular e inibição da proliferação de células musculares lisas⁽³¹¹⁾ que promovem proteção contra doenças vasculares.⁽²⁰⁶⁾ Entretanto, Yamada et al.⁽¹³⁹⁾ não confirmaram essa associação em 14 famílias japonesas, assim como Hofer et al.⁽¹⁴⁰⁾ em casuística européia com AI, em estudo de 30 famílias.

Nesse caso, deve-se considerar também o envolvimento de outros fatores de risco genéticos, além daqueles ambientais e populacionais.⁽¹³⁴⁾ Tornam-se necessários estudos sobre mecanismos de ação de polimorfismos também para elastina (ELN) e sua relação com a manutenção da integridade vascular. Interessantemente, vários genes relacionados à produção da fibra elástica, incluindo ELN, estão dentro da região de ligação associada com AI.⁽¹⁰³⁾ Exames histopatológicos de AI revelam alterações na lâmina elástica interna,^(312,313) as quais podem apresentar importante papel na etiologia do AI.

No presente estudo, constatou-se para o polimorfismo *ELN*-A422G, maior frequência do genótipo selvagem (*A/A*) apenas entre os familiares de pacientes com AI

familiar isoladamente ou em conjunto com familiares de pacientes com AI esporádico, comparado aos familiares do grupo controle, que mostraram prevalência do alelo de risco (*G*) em relação aos familiares dos pacientes. É possível que o tamanho reduzido da casuística com AI familiar tenha influenciado na distribuição genotípica que, no entanto, foi revelada no estudo de familiares em primeiro grau de pacientes com AI. A elastina é o principal componente da matriz extracelular, tendo um papel estrutural na formação da parede arterial e na regulação de seu desenvolvimento.⁽¹²⁵⁾ Assim, durante o crescimento arterial, a matriz extracelular fica madura e as células musculares lisas tornam-se organizadas, estabilizando a parede arterial.^(141,314-316) Li et al.⁽¹²⁵⁾ mostraram que camundongos *knockout* para *ELN* apresentavam paredes arteriais menores e mais finas, além de um diâmetro reduzido. Os mecanismos celulares envolvidos nessas alterações parecem ser o acúmulo subendotelial de musculatura lisa arterial, um processo que envolve proliferação, migração e reorganização da matriz extracelular. Assim, a elastina é um determinante molecular da morfogênese arterial, estabilizando a estrutura arterial por meio da regulação da proliferação e organização da musculatura lisa vascular.⁽¹²⁵⁾

Adicionalmente, no presente estudo, o alelo mutante *Ins* para endogлина em homozigose associou-se com AI familiar comparado a controles, diferença mantida também entre os familiares de ambos os grupos, o que não ocorreu para AI esporádico isoladamente. Em relação à frequência genotípica, o mesmo foi observado. Há controvérsias sobre o desenvolvimento de AI e sua relação com polimorfismos de *ENG*.^(51,52,142,145,317) Takenaka et al.⁽⁵¹⁾ descreveram a inserção de 6 pares de bases localizados no intron 7 do gene *ENG* em casuística japonesa com AI, significativamente mais frequente comparado a indivíduos sem a doença. Esse polimorfismo associa-se a

doenças intracranianas, assim como hemorragia intra cerebral e AI.^(51,52,318) Nesse caso, a inserção de 6 pares de bases pode estar influenciando a função dessa glicoproteína, podendo comprometer a manutenção da integridade vascular. No entanto, outros estudos não confirmaram a associação entre o polimorfismo *ENG*-Ins/Del e AI em populações alemã, japonesa, polonesa, norte-americana e coreana.^(51,52,142,145,317) É possível que ocorram diferenças étnicas para este polimorfismo de inserção no intron 7 da *ENG*, e que esta sequência polimórfica esteja sendo influenciada por diferentes fatores genéticos e ambientais nos diferentes grupos étnicos.⁽¹⁴⁵⁾

Nesse contexto, polimorfismos do *COL1A2* também foram associados à formação de AIs em casuística japonesa,^(103,319) especialmente em pacientes com AI familiar.⁽¹⁷⁶⁾ É possível que a substituição de alanina por prolina no resíduo 459 do *COL1A2* altere a rigidez ou elasticidade da parede vascular, uma vez que esta substituição pode afetar a interação com outras moléculas, alterando assim, o tônus da parede vascular,⁽³²⁰⁾ e, conseqüentemente, sua estabilidade, propiciando a formação de aneurismas.

A análise do polimorfismo *COL1A2*-Ala459Pro presente no exon 28, neste trabalho, confirma o efeito do estudo em famílias com o intuito de ampliar a distribuição de variantes genéticas, quando há dificuldade na obtenção de casuísticas numerosas. Neste caso, o genótipo homozigoto mutante (*C/C*) prevaleceu nos familiares dos pacientes com aneurisma familiar e o genótipo heterozigoto mutante (*C/G*) prevaleceu entre familiares de pacientes com AI esporádico isoladamente, e em conjunto com familiares de pacientes com AI familiar, comparado aos familiares do grupo controle, que apresentaram maior frequência do genótipo homozigoto selvagem (*G/G*), sugerindo seu efeito protetor. Desse modo, estes dados corroboram com outros

estudos em casuísticas japonesa,⁽¹⁷⁶⁾ chinesa⁽¹⁷⁹⁾ e alemã.⁽¹⁶⁵⁾ Esse polimorfismo parece alterar a estabilidade termal da molécula do colágeno.⁽¹⁷⁹⁾

Em relação ao polimorfismo *VEGF-C936T*, o genótipo homozigoto mutante *T/T* prevaleceu em familiares do grupo controle comparado aos familiares de pacientes com AI esporádico. Por outro lado, o genótipo homozigoto selvagem (*C/C*) destacou-se no grupo controle em comparação aos pacientes com AI familiar ou esporádico, sugerindo seu caráter protetor para a doença. Isso pode ser atribuído ao importante papel do *VEGF* na vasculatura, incluindo aumento da permeabilidade vascular e regulação de diversas funções biológicas nas células endoteliais, como a produção aumentada de mediadores vasoativos, maior expressão dos componentes da via de coagulação, supressão da hiperplasia da musculatura lisa da neointima, hipotensão e vasorelaxamento.⁽³²¹⁾ Desse modo, polimorfismos de *VEGF* podem contribuir para sua expressão e/ou atividade anormal, refletindo na angiogênese.⁽³²²⁾ Frösen et al.⁽³²³⁾ concluíram que a ruptura de aneurisma está associada a remodelação da parede vascular e infiltração de células inflamatórias. Assim, os receptores de VEGF estão envolvidos nessa remodelação vascular e migração das células da musculatura lisa.⁽³²⁴⁾

Neste estudo, os grupos apresentaram diferentes distribuições genótípicas para os polimorfismos avaliados de acordo com padrão do equilíbrio de HW. Estudos do tipo caso-controle, em análises de diferentes polimorfismos genéticos, também relatam ausência desse padrão.^(39,325) A escolha da casuística, não representativa da população geral em relação a diversas variáveis, poderia influenciar na distribuição dos genótipos. A propósito, a ausência do equilíbrio de HW seria esperada para um amplo grupo de doenças genéticas, considerando a contribuição dos genes, apesar de modesta, para doenças complexas, o que provavelmente ocorreu neste estudo para os polimorfismos

estudados. No entanto, tendo em vista o número elevado de estudos de genes candidatos em diferentes casuísticas, mostra-se escasso o número de marcadores genéticos em desequilíbrio. Nesse caso, é possível que investigadores desconsiderem a distribuição de genótipos em desequilíbrio, desprezando informações valiosas para identificar polimorfismos casuais.⁽³⁹⁾

Indivíduos diagnosticados com AI em casos familiares da doença têm grande tendência em serem do sexo feminino, hipertensos e apresentarem hábito tabagista, em relação à população geral.⁽²⁶⁰⁾ No estudo de Goksu et al.⁽⁶⁴⁾, 72% dos familiares afetados eram mulheres e 40% destas eram fumantes e hipertensas. Estes dados sugerem os efeitos de fatores ambientais na expressão dos casos familiares de aneurisma. O presente estudo revela a prevalência de idade acima dos 50 anos para ambos os grupos de pacientes estudados, semelhante ao estudo de Rooij et al.⁽³²⁶⁾, cujos pacientes tinham idade entre 45 e 55 anos. Notou-se também prevalência do sexo feminino concordante com outros autores que destacam o sexo feminino como um dos fatores predisponentes à formação de aneurismas.^(46,104,204,290) A propósito, o risco de HSA devido à ruptura de um aneurisma é 1,6 vezes mais comum em mulheres.^(96,327,328)

Estudos mostram associação entre consumo excessivo de tabaco e álcool com a doença.^(46,104,204,290) Neste estudo, o tabagismo e etilismo prevaleceram nos pacientes com AI familiar em relação ao grupo controle, corroborando outros trabalhos e apoiando a hipótese do papel do tabaco como fator de risco independente para a doença. O hábito tabagista é o mais poderoso fator de risco ambiental para desenvolvimento de aneurisma, roto e não roto, com 70-80% dos pacientes apresentando histórico de uso de tabaco.^(91,217,228,327,329,320)

Hábito tabagista tem sido associado ao risco elevado para HSA em diversos estudos do tipo caso-controle.^(239,327,331) Entretanto, o mecanismo exato de ação do tabaco ainda é desconhecido para a doença. Além disso, uso contínuo de tabaco pode levar à formação de aneurisma, assim como seu aumento de tamanho pelo enfraquecimento das paredes dos vasos das artérias.⁽²⁹⁰⁾ Baker et al.⁽³³²⁾ sugerem que o aumento da atividade da elastase em tabagistas pode contribuir para formação de aneurisma ou HSA. Outro mecanismo pelo qual o hábito tabagista pode aumentar o risco para HSA deve-se a transitória elevação da pressão sanguínea. Níveis pressóricos são, geralmente, baixos em tabagistas quando comparado a não tabagistas.⁽²³⁹⁾ Entretanto, após consumo do tabaco ocorre aumento agudo dos níveis pressóricos por até três horas,⁽³²⁷⁾ fato que pode contribuir para ruptura do aneurisma.

No presente estudo foram encontradas associações entre os polimorfismos e hábitos de vida dos pacientes, como tabagismo e etilismo. Assim, com relação ao genótipo do *COL1A2-Ala459Pro*, dentro do mesmo grupo de pacientes com AI esporádico, existe maior número de fumantes com genótipo de risco do que não fumantes, assim como maior número de fumantes nesse grupo em relação aos fumantes do grupo controle, que indica possível influência do hábito tabagista e genótipo de risco no desenvolvimento do aneurisma.

Com relação ao *ENG-Ins/Del*, indivíduos não fumantes do grupo controle, porém com genótipo de risco, não desenvolveram a doença, o que indica que, possivelmente, o hábito não tabagista protegeu estes indivíduos da doença. Considerando-se o polimorfismo *VEGF-C936T*, observa-se maior frequência de fumantes em indivíduos do grupo de AI familiar e esporádico com genótipo de risco, o

que permite interpretar que o hábito tabagista potencializa o risco da doença quando na presença do genótipo de risco.

Alguns trabalhos mostram que o consumo de álcool em excesso facilitaria a formação de AI,^(209,261) uma vez que predispõe a HSA por meio de vários mecanismos, como efeitos na pressão sanguínea,^(262,263) arritmias induzidas pelo álcool⁽²⁶⁴⁾ além de alterações no fluxo sanguíneo cerebral.⁽²⁶⁵⁾ Assim, o hábito etilista, independentemente de outros fatores, eleva a pressão sanguínea, assim como a retirada transitória do álcool.^(263,266) Neste trabalho, observou-se, com relação aos polimorfismos *VEGF-C936T* e *COL1A2-Ala459Pro*, maior frequência de indivíduos não etilistas com genótipo protetor no grupo controle, sugerindo caráter protetor para AI na presença de ambos esses fatores.

Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é considerada como o maior fator de risco para hemorragias intracerebrais. De acordo com Owens⁽²²⁵⁾, a HSA, que ocorre devido ao rompimento do aneurisma, pode ser prevenida com a manutenção da pressão arterial sistólica abaixo de 150mmHg. Em casuística japonesa, HAS foi considerada um dos mais poderosos fatores de risco para a formação aneurismática, independentemente de idade e sexo.⁽⁵⁾ Em casuística norte-americana, 46% de pacientes com AI familiar apresentam histórico de HAS, enquanto 22% dos pacientes com AI esporádico apresentam histórico de HAS.⁽⁴³⁾ Segundo Gu et al.⁽⁸⁾, HAS prolongada pode facilitar a formação de AI porque, entre outros fatores, lesa o tecido endoetial e interfere na biossíntese do colágeno. A presença de HAS em pacientes portadores do polimorfismo *Ala459Pro* para *COL1A2* contribui para estabelecer a interação entre esse fator de risco e o surgimento de AI.⁽²¹⁹⁾ Neste trabalho, tanto os pacientes com AI familiar quanto esporádico apresentaram frequência elevada de HAS em relação aos indivíduos

controle. Assim, de acordo com os resultados da análise entre HAS e polimorfismo *COL1A2-Ala459Pro*, pode-se inferir que dentre os pacientes com AI esporádico, independente do genótipo de risco ou protetor, todos os pacientes hipertensos desenvolveram a doença. Ainda com relação a este polimorfismo, pode-se concluir que o genótipo homozigoto selvagem e a ausência de HAS têm caráter protetor.

Com relação à DM, neste estudo, não se observou diferença entre os grupos de pacientes e controles. O papel do DM como fator de risco para HSA ainda necessita esclarecimento, entretanto, sua importância tem sido discutida em diferentes casuísticas.^(5,43,218,219) Estudo realizado em população japonesa, em indivíduos acima de 60 anos, mostrou maior prevalência de DM em pacientes com AI não roto comparado àqueles com aneurisma roto.⁽⁵⁾ Nesse caso, é possível que o tratamento com insulina, desempenhe papel protetor, reduzindo o risco de ruptura do AI.⁽²⁴⁴⁾ Outro estudo em casuística chinesa, mostra associação entre desenvolvimento de AI e aumento da taxa de glicose e lipídios no sangue.⁽⁸⁾ Por outro lado, Qureshi et al.⁽²²¹⁾, avaliando casuística norte-americana, não encontraram associação entre DM e presença de múltiplos aneurismas. Avaliando-se a relação entre os polimorfismos estudados em associação com a presença de DM, pode-se concluir em relação aos polimorfismos *COL1A2-Ala459Pro* e *VEGF-C936T* que o genótipo protetor e a ausência de DM nos indivíduos controle os protegeu do desenvolvimento de AI. Considerando-se o polimorfismo *ENG-Ins/Del*, a combinação do genótipo de risco e a presença de DM em pacientes do grupo AI familiar permitiu o desenvolvimento da doença, quando comparados a indivíduos saudáveis.

A análise dos polimorfismos em conjunto permitiu verificar a potencialização dos alelos combinados na formação de AI. Nesse caso, observou-se maior frequência de

pacientes dos grupos AI familiar e esporádico com todos os genótipos de risco, e maior número de indivíduos controle e seus familiares com todos os genótipos protetores, o que permite concluir que a combinação de todos os genótipos de risco predispõe a maior chance de desenvolver a doença. Assim, de acordo com os resultados deste trabalho, a chance de um paciente do grupo de AI familiar ter todos os genótipos de risco é 11 vezes maior (OR=12,11; P=0,01) do que a chance de um indivíduo controle ter todos os genótipos de risco. Do mesmo modo, a chance de um paciente do grupo de AI esporádico ter todos os genótipos de risco é 7 vezes maior (OR=7,753; P=0,032) do que a chance de um indivíduo controle ter todos os genótipos de risco. Ainda, a chance de um indivíduo com AI familiar ter todos os genótipos protetores é 95% menor do que um indivíduo sem a doença ter todos estes genótipos protetores, e esta chance é de 84% menor considerando os pacientes com AI esporádico. Com relação aos familiares, a chance de um familiar de paciente com AI esporádico ter todos os genótipos protetores é 66% menor do que a chance de um familiar dos indivíduos saudáveis ter todos estes genótipos protetores.

Neste trabalho, o tamanho do colo do aneurisma também foi avaliado. Assim, em nossa casuística, o tamanho do aneurisma e o diâmetro de seu colo dos pacientes com AI familiar e esporádico não influenciaram a sua ruptura. Além disso, quando foi avaliado o tamanho do aneurisma e o diâmetro do colo em associação com cada polimorfismo estudado, também não foram encontradas uma relação, indicando que na casuística selecionada o tamanho do aneurisma e os referidos polimorfismos não são preditores de ruptura. O crescimento do aneurisma provavelmente está associado à sua ruptura, apesar dessa relação não estar ainda bem esclarecida. Estudos de imagem sobre o crescimento e mudanças na morfologia dos aneurismas permanecem controversos.⁽²⁷⁴⁻

²⁸²⁾ O ISUIA⁽²⁸⁾ sugeriu que existe um baixo risco de HSA em aneurismas com tamanho inferior a 10mm ⁽²¹⁵⁾ e, assim, o tamanho seria o fator chave na determinação do risco de ruptura. Os AIs podem ser menores que 11 mm ou até maiores que 25 mm. Em pacientes com AI não rotos com diâmetro <7 mm e histórico de HAS, a taxa anual de risco de ruptura é alta. Estudos retrospectivos sugerem que o tamanho do aneurisma é o principal preditor de ruptura com HSA, com taxa anual de ruptura de 3,3% por ano para aqueles com tamanho entre 10 e 15 mm, 5,6% por ano para aqueles com tamanho entre 16 e 25 mm e 8,9% por ano para aqueles maiores de 25 mm ⁽²⁷³⁾ A maioria dos trabalhos definiu o crescimento como sendo um aumento de 1 ou 2 mm no diâmetro.⁽²⁸³⁾

Em nossa casuística, a multiplicidade não foi associada como fator de risco para ruptura do aneurisma em nenhum grupo de pacientes estudados, nem mesmo quando associado a um determinado polimorfismo, o que indica que nessa casuística selecionada a quantidade de aneurismas não influencia na sua taxa de ruptura. A multiplicidade dos AIs é fator de risco para seu crescimento e pode predizer maior risco de ruptura.^(23,274,276) Os AIs podem ser únicos (70–75%) ou múltiplos (25–30%).^(23,56) Mais de 30% dos pacientes desenvolvem AIs múltiplos, geralmente dois ou três, e sua ocorrência representa cerca de 20% dos aneurismas intracranianos.⁽²⁸⁴⁻²⁸⁸⁾ Juvela et al.⁽²²²⁾ e ISUIA⁽²⁸⁾ mostraram que a existência de aneurismas múltiplos não prevê o risco de ruptura.^(12,42) Entretanto, alguns estudos mostram que AIs múltiplos são associados a um resultado menos favorável do que os aneurismas únicos após ruptura.^(12,221,289,290)

Diversos autores verificaram que a localização do aneurisma é um fator de risco a sua ruptura.^(15,291,292) Os aneurismas mais propensos à ruptura são aqueles localizados na artéria comunicante anterior e posterior.⁽²¹⁵⁾ Nesse trabalho, para melhor interpretação dos resultados, a localização dos aneurismas foi dividido em segmento

carotídeo (artérias oftálmica, comunicante posterior, carotídea, bifurcação, cavernosa), segmento vertebro-basilar (artéria cerebral posterior, basilar, PICA, cerebelar superior) e complexo da comunicante anterior (artéria cerebral média, artéria comunicante anterior). Assim, a localização do aneurisma nos grupos de pacientes com AI familiar e esporádico não representou um fator de risco nesta casuística selecionada.

Ainda, com relação ao risco de ruptura, quando se associou os genótipos estudados aos fatores de risco como HAS e tabagismo, que são os principais responsáveis pela HSA após ruptura de AI, não foi encontrada uma relação nos pacientes estudados, o que indica que hábito de vida como tabagismo e comorbidade como HAS, em conjunto com o genótipo do paciente, não conferiu risco de ruptura do AI nesses pacientes.

Ainda neste estudo, a análise de regressão logística, a qual permitiu avaliar a chance para desenvolver AIs diante das diferentes variáveis aqui apresentadas, gerou o $\text{logit } Y \text{ AI} = -2,614012 + 1,221004 [eNOS] + 1,203393 [COL1A2] + 1,316579 [VEGF] [idade] + 1,240479 [fuma]$ ($P < 0,05$). Nesse caso, observou-se maior chance para desenvolvimento da doença na presença dos polimorfismos para *eNOS*, *COL1A2* e *VEGF*, além do hábito tabagista.

Nesse caso, a análise de variantes genéticas poderá contribuir como biomarcadores no diagnóstico complementar, já que a predisposição familiar é considerada importante fator de risco para o desenvolvimento de AI.^(96,328,332) Além disso, a identificação de fatores de risco genéticos permite o melhor entendimento da fisiopatologia e, conseqüentemente, o desenvolvimento de novas intervenções terapêuticas que atuam na prevenção, crescimento ou ruptura de aneurismas intracranianos.